

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MIISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LE
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MOULOUE MAMMERI TIZI-OUZOU



FACUKTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Filière : Chimie

Spécialité: chimie pharmaceutique

par:

M^{elle} KASDI Sarah

M^{elle} METREF Yasmina

Thème

Application de la monographie USP pour l'étude de cinétique de dissolution comparative entre le princeps et plusieurs générique à base d'Aspirine en comprimé à libération immédiate

Soutenu publiquement le 03/07/2014 devant le jury composé de

Mme FERNANE Farida	MCA(UMMTO)	Présidente
Mme BELMAHDI lila	MAA(UMMTO)	Examinatrice
Mme ABERBACHE Nefissa	Gérante EURL TSPPA	Promotrice
Mme DJENNANE Djamilia	Responsable du laboratoire contrôle qualité (IBERAL)	Co- promotrice

Remerciements

Nous remercions Dieu de nous avoir donné la volonté, la patience et la santé tout au long de ces années.

*Nos remerciements et notre profonde gratitude les plus sincères à notre promotrice **D^{re} ABBERBACHE Nefissa**, pour avoir accepté de nous encadrer, son aide précieuse, et ces encouragements.*

*Nos remerciements s'adressent également à **Dr F.FERNANE**, qui a été notre mûr de soutien pendant tout le cursus de notre spécialité, et pour tous les efforts qu'elle a fourni pour notre spécialité.*

*Nos remerciements s'adressent également à notre Copromotrice **M^{me} DJENNANE Djamila** pour nous avoir accordé l'accès à son laboratoire, ainsi que pour son aide précieuse et sa disponibilité.*

*Nos remerciements les plus vifs vont également à tout le personnel du groupe **IBERAL** plus particulièrement le laboratoire physico-chimique pour avoir contribué à notre travail.*

Nous sommes reconnaissants aux membres de jury de nous avoir fait l'honneur d'accepter de juger notre modeste travail.

Et enfin nous tenant à remercier toute personne ayant contribué à notre travail de près ou de loin.

Dédicace

Le plus important dans la vie d'un homme est d'être reconnaissant et son plus grand malheur est de n'être utile à personne. La réalisation d'une œuvre, ainsi que le déroulement de la vie d'un homme est subordonnée à celle d'un autre.

En premier lieu, je rends grâce à Dieu qui accompagne chacun sur son chemin de sa destinée.

Je dédie ce travail en particulier à ma famille, et surtout aux deux êtres les plus chers à mes yeux "Papa et Maman " que Dieu vous protège grâce à vous j'ai pu finir ce travail, grâce à votre soutien, à vos sacrifices et surtout grâce à vos précieux conseils me voici entraîné d'aboutir mes études, je prie Dieu de m'aider à vous honorer et à vous exprimer ma profonde gratitude.

Je dédie ce mémoire :

- ❖ *A mes grands-parents "Manini et djeddiOuali "*
- ❖ *A mes défunts grands-parents " DjeddiLounes et Yaya Turkia"*
- ❖ *A mes sœurs : Salma et Célia*
- ❖ *A mon frère : Med Yacine*
- ❖ *A mon beau frère :Ferhat*
- ❖ *A mes oncles et leurs femmes*
- ❖ *A ma nièce adorée : Yannel*
- ❖ *A mes petits cousins : Ouali , Lisa , Elias, Ania , Rayan, Lina et M'hamed*
- ❖ *A mes cousins et cousines*
- ❖ *A ma binôme : Sarah*

YASMINA

Dédicace

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que

Je dédie ce modeste travail :

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE :

SEBAOUI SALHA

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi.

Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études. Tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout Puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A MON TRÈS CHÈRE Mari :

KOUBA AMINE

Ton encouragement et ton soutien étaient la bouffée d'oxygène

Qui me ressourçait dans les moments pénibles, de solitude et de souffrance. Merci d'être toujours à mes côtés. Je prie Dieu le tout puissant pour qu'il te donne bonheur et prospérité et te protège de tout mal.

A

Ma très chère sœur CELIA

Ma très chère sœur SALMA

Mon très cher frère SAMIR

Mes deux neveux ANIS et ISLAM

Ma chère grande mère ZOËRA

Ma très chère tata MALIKA

Mes très chères tantes

Mes très chers oncles

*Mes adorables cousins et cousines : ADEL, ANIS, ZIZOU, ABDE
RAHIME, HANANE, FATIMA*

A

La mémoire de ma tata FATIMA

*Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel
paradis.*

A

Ma belle MERE

Ma très chère binôme YASMINA

SARAH

Listes des figures

Figure 01: Structure chimique de l'Aspirine.

Figure 02 : Différents modes et étapes de fabrication des comprimés.

Figure03 : Notion d'interchangeabilité entre un générique et un princeps .

Figure 04:Variations des concentrations sanguines de principe actif en fonction de temps après administration d'un médicament de référence et d'un médicament générique .

Figure 05: Les étapes d'une étude de bioéquivalence.

Figure 06:Démonstration de la biodisponibilité comparative chez l'homme.

Figure 07: Dissolu- teste.

Figure 08: Plaque chauffante.

Figure 09: Filtres seringues.

Figure 10: Balance analytique.

Figure 11: PH-mètre.

Figure 12 : Spectrophotométrie UV/VIS.

Figure 13 : Bain à ultrason.

Figure 14 : Variation du taux de dissolution des comprimés princeps et génériques 01, 02, 03,04 au cours du temps.

Figure 15 : Cinétique de dissolution du % dissout du PA en fonction du temps, obtenus dans le milieu PH=1,2 pour le Princeps 500ml

Figure 16:Cinétique de dissolution du % dissout du PA en fonction du temps, obtenus dans le milieu tampon pH 1.2 pour le Générique 01 500mg

Figure 17: Cinétique de dissolution du % dissout du PA en fonction du temps, obtenus dans le milieu PH=1,2 pour le Générique 02 100mg

Figure 18 : Variation du taux de dissolution des comprimés princeps et générique01 au cours du temps dans le milieu PH= 1,2.

Figure 19 : Variation du taux de dissolution des comprimés princeps et générique02 au cours du temps dans le milieu PH= 1,2.

Figure 20: Cinétique de dissolution du % dissout du PA en fonction du temps „obtenus dans le milieu tampon pH 4,5 pour le Princeps 500mg.

Figure 21 : Cinétique de dissolution du % dissout du PA en fonction du temps, obtenus dans le milieu tampon pH 4,5 pour le Générique 01 500mg.

Figure 22 : Cinétique de dissolution du % dissout du PA en fonction du temps, obtenus dans le milieu tampon pH 4,5 pour le Générique 02 100mg.

Figure 23 : Variation du taux de dissolution des comprimés princeps et générique01 au cours du temps dans le milieu PH=4,5.

Figure 24: Variation du taux de dissolution des comprimés princeps et générique02 au cours du temps dans le milieu PH=4,5.

Figure25: Cinétique de dissolution du % dissout du PA en fonction du temps ,obtenus dans le tampon phosphate PH=6,8 pour le Princeps 500mg.

Figure 26 : Cinétique de dissolution du % dissout du PA en fonction du temps, obtenus dans le tampon phosphate PH=6,8 pour le Générique 01 500mg.

Figure 27: Cinétique de dissolution du % dissout du PA en fonction du temps ,obtenus dans le tampon phosphate PH=6,8pour le Générique 02 100mg.

Figure 28 : Variation du taux de dissolution des comprimés princeps et générique01 au cours du temps dans le milieu PH= 6,8.

Figure 29 : Variation du taux de dissolution des comprimés princeps et générique02 au cours du temps dans le milieu PH= 6,8.

Liste des tableaux

Tableau 01 : Propriétés physico-chimiques et organoleptiques de l'Aspirine

Tableau 02 : Système de classification biopharmaceutique de l'Aspirine

Tableau 03 : Comparaison entre le contenu du dossier d'AMM du médicament principes et du médicament générique.

Tableau04:Les équipements et instruments utilisé

Tableau 05: La fiche technique du princeps ainsi que les quatre génériques

Tableau 06: Spécifications et composition du princeps et les génériques

Tableau07 : Présentation des excipients utilisés dans chaque médicament ainsi que leur rôles

Tableau08:Fiche technique de l'étalon : Acide acétylsalicylique (matière première titrée)

Tableau09: Les réactifs utilisés dans l'étude

Tableau10: Les conditions opératoires de dissolution

Tableau11:Méthode de préparation des milieux de dissolution

Tableau 12 : Représentation des moyennes des taux T % de libération du princeps et les quatre générique au cours du temps dans le milieu PH= 4,5.

Tableau13: Le rôle de chaque excipient dans les différentes spécialités

Tableau14: Résultats exprimés en % pour le princeps 500mg dans le milieu pH=1,2

Tableau15 : Résultats exprimés en % pour le générique01 500mg dans le milieu pH=1,2

Tableau16 : Résultats exprimés en % pour le générique02 100mg dans le milieux pH=1,2

Tableau17:Représentation des moyennes des taux T % de libération du princeps et générique 01au cours du temps dans le milieu PH= 1,2.

Tableau 18: Résultat du facteur de similarité (F2) entre générique01 et princeps

Tableau 19: Représentation des moyennes des taux T % de libération du princeps et générique 02au cours du temps dans le milieu PH= 1,2

Tableau 20: Résultat du facteur de similarité (F2) entre générique02 et princeps

Tableau21: Résultats exprimés en % pour le princeps 500mg dans le milieu pH=4,5

Tableau22: Résultats exprimés en % pour le générique01 500mg dans le milieux pH=4,5

Tableau23 : Résultats exprimés en % pour le générique02 100mg dans le milieu pH=4,5

Tableau24: Représentation des moyennes des taux T % de libération du princeps et générique 01 au cours du temps pour le milieu PH=4,5.

Tableau 25: résultat du facteur de similarité (F2) entre princeps et générique01

Tableau26: Représentation des moyennes des taux T % de libération du princeps et générique 02 au cours du temps pour le milieu PH= 4,5

Tableau27: Résultat du facteur de similarité (F2) entre princeps et générique02.

Tableau28:Résultats exprimés en % pour le princeps 500mg dans le milieu pH=6,8

Tableau 29:Résultats exprimés en % pour le générique01 500mg dans le milieux pH=6,8

Tableau 30:Résultats exprimés en % pour le générique02 100mg dans le milieux pH=6,8

Tableau31:Représentation des moyennes des taux T % de libération du princeps et générique 01 au cours du temps dans le milieu PH= 6,8.

Tableau 32: Résultats du facteur de similarité (F2) entre le générique01 et princeps

Tableau 33: Représentation des moyennes des taux T % de libération du princeps et générique 02 au cours du temps dans le milieu PH=6,8

Tableau34:Résultats du facteur de similarité (F2) entre le princeps et le générique02

Tableaux ANNEXES

Tableau01 : lectures des standards des comprimés à 100 et 500 mg (ANNEXES)

Tableau02: Poids des comprimés de 500mg (ANNEXES)

Tableau03: Poids des comprimés de 100mg(ANNEXES)

Tableau04: Résultats exprimés en Do de l'Aspirine 500mg(ANNEXES)

Tableau05: Résultats exprimés en Do du générique01 500mg(ANNEXES)

Tableau06: Résultats exprimés en Do du générique03 500mg(ANNEXES)

Tableau07: Résultats exprimés en Do du générique 02 mg(ANNEXES)

Tableau08: Résultats exprimés en Do du générique 04 100mg(ANNEXES)

Tableau09:Poids des comprimés de princeps serie01 500mg(ANNEXES)

Tableau10:Poids des comprimés de princeps serie02 500mg(ANNEXES)

Tableau11: Poids moyens des 12 échantillons pour le princeps(ANNEXES)

Tableau12: Poids des comprimés de générique01serie01 500mg(ANNEXES)

Tableau13:Poids des comprimés de générique01 serie02 500mg(ANNEXES)

Tableau14: Poids moyens des 12échantillon pour le générique01(ANNEXES)

Tableau15: Poids des comprimés de générique02 serie01 100mg(ANNEXES)

Tableau16: Poids des comprimés de générique02 serie02 100mg(ANNEXES)

Tableau17: Poids moyens des12 échantillons pour le générique02(ANNEXES)

Tableau18: Résultats des différentes Do STD pour le princeps générique 01 et 02
pH=1,2(ANNEXES)

Tableau19 : Résultats exprimés en Do pour le princeps 500mg dans le milieu
pH=1,2(ANNEXES)

Tableau20: Résultats exprimés en Do pour le générique01 500mg dans le milieu pH=1,2(ANNEXES)

Tableau21: Résultats exprimés en Do pour le générique02 100mg dans le milieu pH=1,2(ANNEXES)

Tableau22 :Poids des comprimés de princeps serie01 500mg(ANNEXES)

Tableau23 :Poids des comprimés de princeps serie02 500mg(ANNEXES)

Tableau24 : Poids moyen des 12 échantillons pour le princeps 500mg(ANNEXES)

Tableau 25 :Poids des comprimés de générique01 serie01 500mg(ANNEXES)

Tableau26 : Poids des comprimés de générique01 serie02 500mg(ANNEXES)

Tableau27 :Poids moyens des 12 échantillons pour le générique01(ANNEXES)

Tableau28 : Poids des comprimés de générique02 serie01 100mg(ANNEXES)

Tableau29 :Poids des comprimés de générique02 serie02 100mg(ANNEXES)

Tableau 30 : Poids moyens des 12 échantillons pour le générique 02 à 100mg(ANNEXES)

Tableau 31 : Résultats des différentes Do STD pour le princeps générique 01 et 02 pH=4,5(ANNEXES)

Tableau32: Résultats exprimés en Do pour le princeps 500mg dans les milieux pH=4,5(ANNEXES)

Tableau33: Résultats exprimés en Do pour le générique01 500mg dans les milieux pH=4,5(ANNEXES)

Tableau34 : Résultats exprimés en Do pour le générique02 100mg dans les milieux pH=4,5(ANNEXES)

Tableau35:Poids des comprimés de princeps série01 -500mg(ANNEXES)

Tableau36:Poids des comprimés de princeps série02 -500mg(ANNEXES)

Tableau37:Poids moyens des 12 échantillons pour le princeps(ANNEXES)

Tableau38:Poids des comprimés de générique 01 série 01-500mg(ANNEXES)

Tableau39:Poids des comprimés de générique01 série02- 500mg(ANNEXES)

Tableau40:Poids moyens des 12 échantillons pour le générique01(ANNEXES)

Tableau41:Poids des comprimés de générique02 serie01 100mg(ANNEXES)

Tableau42:Poids des comprimés de générique02 serie02 100mg(ANNEXES)

Tableau43:Poids moyens des 12 échantillons pour le générique02(ANNEXES)

Tableau44: Résultats des différentes Do STD pour le princeps générique 01 et 02
pH=6,8(ANNEXES)

Tableau45: Résultats exprimés en Do pour le princeps500mg dans les milieux
pH=6,8(ANNEXES)

Tableau46: Résultats exprimés en Do pour le générique01 500mg dans les milieux
pH=6,8(ANNEXES)

Tableau47: Résultats exprimés en Do pour le générique02 100mg dans les milieux
pH=6,8(ANNEXES)

Tableau48: Les différentes formes galéniques contenant l'Aspirine(ANNEXES)

Tableau 49: Fiche de données de sécurité de l'Aspirine(ANNEXES)

Tableau 50 : Les excipients utilisés dans la fabrication des comprimés(ANNEXES)

Tableau 51 : Les problèmes rencontrés lors de la fabrication des comprimés et leur
origine(ANNEXES)

Tableau52:Les contrôles qualités qualitatifs et quantitatifs effectués sur les
comprimés(ANNEXES)

Tableau53:Les critères de dispense ou d'obligation des études de bioéquivalences selon
CHMP (ANNEXES)

Liste des Abréviations

CV: Coefficient de Variation

PA: Principe Active

PM: Poids Moyen

Cp: Comprimé

Ech : Echantillon

ph EP : *European Pharmacopea* (Pharmacopée Européenne)

USP : Union Station Pharmacopea

BP: British Pharmacopeia

JP: japonica Pharmacopeia

CHMP: Committee for Medicinal Products for Humans

NA : Non Applicable

NS : Non Spécifié

MI : Méthode Interne

PE : Prise d'Essai

HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance

UV: Ultra Violet

pH: Potentiel d'Hydrogène

AMM: Autorisation de la Mise sur le Marché

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

FDA: Food and Drug Administration

Do: Densité optique

IUPAC: Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée

DCI: Dénomination Commune Internationale

ISO: International Standard Organization

STD: Standard

ml: millilitre

g: gramme

mg: milligramme

min: minute

°C: degré Celsius

t: temps

h:heure

rpm: rotateper minute

Moy: Moyenne

λ : Longueur d'onde

σ : L'écart type

F2: facteurs de similitude

F1: facteurs de différence

EXP: Exemple.

FAB: Fabrication.

PER: Péremption.

IV: Intraveineuse

IM: Intramusculaire

Sommaire

Introduction générale.....	1
----------------------------	---

Partie théorique

Chapitre I : Présentation du lieu de stage et du projet réalisé

1. Présentation du lieu de stage	2
1.1.Premier lieu de stage : IBERAL SPA	2
1.2.Deuxième lieu de stage : EURL TSPPA.....	3
2. Présentation du projet réalisé	3
2.1. Problématique.....	3
2.2. Présentation du produit étudié	4
2.3. Propriétés physico-chimiques de l'Aspirine	4
2.3.1 Structure chimique	5
2.3.2 Propriétés physico-chimiques et organoleptiques de l'Aspirine.....	5
Les conditions de stabilité de l'Aspirine	5
Les produits de dégradation de l'Aspirine	5
Les facteurs influençant la stabilité de l'Aspirine	6
2.4.3 Propriétés pharmacocinétiques de l'Aspirine	6
2.4.4. Classification BSC (système de classification biopharmaceutique) de l'Aspirine	6

Chapitre II : Généralités sur les formes pharmaceutiques solides et leur contrôle qualité

II .1.Définitions d'un médicament	7
II.1.1définition légale	7
II.1.2 définition technologique	7
II.2 les formes pharmaceutiques solides ou sèches	7
II.2.1. Types de formes pharmaceutiques solides ou sèches	7
a)Poudre ou granulés en sachets.....	7

b) Les gélule	7
c) La forme comprimée	7
1. Définition	7
2. Différents types de comprimés	8
II.2.2 Avantages et inconvénients de la forme comprimée	
Avantages	8
Inconvénients	8
II.3. Formulation et fabrication des comprimés	
II.3.1 Formulation	8
II.3.1.1 Intérêt de la formulation	8
II.3.1.2. Etapes de la formulation	9
II.3.1.3. Outils de la formulation	9
II.3.1.4. Résultats de la formulation	9
II.3.1.5. influence de la formulation sur la qualité du produit formulé.....	9
II.3.1.6. Influence du procédé de fabrication sur le produit	9
II.3.1.7 Les modes et les étapes de fabrication des comprimés.....	10
 Chapitre III : Généralités sur les médicaments Princes et Génériques.	
III.1 Définition d'un médicament de référence	11
III.2 Médicament générique	11
2.1 Définition	11
2.2 Types de génériques	11
2.3 Comment reconnaître un médicament générique.....	11
2.4 Comparaison entre la molécule mère et le médicament générique	12
III.3 la bioéquivalence des médicaments génériques	13
3.1. Définition de la bioéquivalence	13
3.2. Les cas où les études de bioéquivalence sont nécessaires ou pas	13

3.2.1 Les médicaments qui nécessitant des études de bioéquivalence	14
3.3. Démonstration de l'équivalence	14
3.3.1. Etudes de biodisponibilité comparative chez l'homme.....	14
3.3.2. Etudes de dissolution in vitro	15
3.3.2.1. Cinétique de dissolution	15
1.Principe.....	15
2.Intérêt	15
3.Objectif.....	15
4.Conditions opératoires.....	16
5.Les facteurs influençant la dissolution	16
6. Détermination de la cinétique de dissolution	17
7. Applications de l'étude de dissolution comparative entre deux produits	17
8. Milieux de dissolution.....	18
9. Type d'appareils de test de dissolution	18
10. Protocole de cinétique de dissolution.....	19
11. Critères d'acceptation.....	20
12. Normes	20
13. Interprétation des résultats de l'étude de cinétique de dissolution comparative entre deux produits	20

Partie expérimentale

Chapitre IV : Matériel et Méthodes

Introduction	21
1. Fiche technique des équipements et instruments utilisés pour l'étude	21
2. Données sur les produits étudiés	23
2.1Donné sur les spécialités étudiées	23
2.2 Les données sur Standard de référence	24

3 .Données sur les réactifs utilisés dans l'étude.....	25
4. Les conditions opératoires de dissolution	26
5. Préparation des milieux de dissolution	27
6. Conditions de réalisation du test de dissolution	28
Formule de calcul	28
Calcul du taux de PA dissout en pourcentage	28
Calcul du taux de PA dissout en mg	29
Détermination du facteur de similarité F2	29
Détermination du facteur de différence F1	29
Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.	
Introduction	30
V.1. Etude préliminaire : sélection des génériques	
Objectifs	30
Descriptif des étapes.....	30
Comparaison entre les moyennes des % d'aspirine dissoute à partir du princeps et des génériques à pH=4,5.....	31
Interprétation	31
Discussion	32
Conclusion.....	34
V.2.Etude cinétique de dissolution de l'Aspirine 500mg dans le princeps en comparaison avec les génériques (G1 et G2):	
Introduction	34
I. Tampon phosphate PH=1,2.....	35
I.1. Résultats exprimés en % (milieu PH 1,2	35
1. Princeps	35
Discussion	35
2.générique 01 500mg	36
Discussion	36

3.générique 02 100mg	37
Discussion	37
I.2.Présentations graphique des résultats.....	38
Comparaison entre le princeps et le générique 01 à pH=1,2.....	39
Détermination de la similarité ou de la différence	40
Comparaison entre le princeps et le générique 02 à pH=1,2.....	40
Détermination du facteur de similarité (F2)	41
Interprétation	41
Discussion	42
Conclusion.....	42
II.2Tampon acétate pH=4,5	
II.1Résultats exprimés en % (milieu pH 4,5	43
1. Princeps	43
Discussion	43
2.générique 01 500mg	44
Discussion	44
3.générique 02 100mg	45
Discussion	45
II.2. Présentation graphique des résultats	46
Comparaison entre le princeps et le générique 01 pH=4 ,5	47
Détermination de la similarité ou de la différence	48
Comparaison entre le princeps et le générique 02 pH=4 ,5	48
Détermination du facteur de similarité (F2)	49

Interprétation	49
Discussion	50
Conclusion.....	50
III. Tampon phosphate pH=6,8	51
III.1 Résultats exprimés en % (tampon acétate pH=6,8.....	51
1. Princeps	51
Discussion	51
2.générique 01 500mg	52
Discussion	52
3.générique 02 100mg	53
Discussion	53
III.2Présentation graphiques des résultats	54
Comparaison entre le princeps et le générique 01 pH=6,8	55
Détermination de la similarité et de la différence	56
Comparaison entre le princeps et le générique 02 pH=6,8	57
Détermination du facteur de similarité (F2)	57
Interprétation	57
Discussion	58
Conclusion.....	58
Discussion générale.....	59
Conclusion générale	61

L'industrie pharmaceutique algérienne, est confrontée à la nécessité de se mettre au diapason de l'évolution des exigences internationales en matières de recherche et de développement, avec pour objectif, la fabrication de médicaments génériques, capables de prendre en charge les pathologies les plus fréquentes, et ce à moindre coût, tout en respectant les critères d'efficacité, de qualité et d'innocuité.

Pour que des médicaments pharmaceutiquement équivalents puissent être considérés comme interchangeables, il faut prouver qu'ils sont équivalents du point de vue thérapeutique. La bioéquivalence est donc un critère de qualité au sens large du terme mais qui, selon les recommandations ICH (International Conference of Harmonization), se rapporte indirectement à la notion d'efficacité.

L'étude de la bioéquivalence recouvre plusieurs aspects : étude d'équivalence in vivo (biodisponibilité comparative), étude d'équivalence in vitro (teste de dissolution comparative) et leurs corrélations in vitro/in vivo, mais dans plusieurs études comparatives l'essai de dissolution in vitro est préconisé, car il permet de préjuger de l'équivalence entre deux médicaments. Toutefois il faut se conformer de plusieurs précautions. L'essai doit être mené dans des conditions analogues à celles existantes au niveau gastro-intestinal.

Notre étude consiste à démontrer l'interchangeabilité entre différents génériques existants sur le marché Algérien avec le médicament princeps **ASPIRINE**, interdit à l'importation. Ces produits se présentent sous la forme de comprimé à libération immédiate dosé à 100 mg et 500 mg. Cette étude est portée sur l'aspect qualité de ces produits et ce en évaluant un paramètre biopharmaceutique qui est la cinétique de dissolution.

Le présent travail a été réalisé au sein de l'entreprise IBERAL spa, spécialisée dans la production pharmaceutique, sous l'encadrement et l'orientation de l'entreprise EURL TSPPA spécialisée dans le consulting pharmaceutique.

C'est ainsi que notre manuscrit est composé essentiellement de deux parties :

La première partie est consacrée à une synthèse bibliographique comportant trois chapitres portant sur :

- Présentation du lieu de stage et du projet réalisé
- Généralités sur les formes pharmaceutiques solides et leur contrôle qualité
- Généralités sur les médicaments Princeps et Génériques.

La deuxième partie est consacrée à l'étude expérimentale de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'**ASPIRINE** présentés sous des comprimés à libération immédiate.

Chapitre I : Présentation du lieu de stage et du projet réalisé

1. Présentation du lieu de stage

1.1. Premier lieu de stage : IBERAL SPA

IBERAL SPA , entreprise pharmaceutique Algérienne, est une filiale du groupe SAIDAL dont le siège social est sis à la zone industrielle 1, Route de Baraki El Harrach, Alger.

Historique

En 2004, IBERAL SPA est créée. Elle est dotée d'un capital social de 552 760 000 DA

Elle était détenue en majorité par la société Packaging Engineering (une entreprise de droit espagnol), et comptait deux actionnaires: Digromed SPA, Flash Algérie SPA.

En 18 septembre 2011, le groupe SAIDAL a racheté les parts du partenaire étranger qui devient par la même occasion l'actionnaire principal suivant la résolution du CPE N° 07/117.

Missions

IBERAL SPA a pour mission principale de réaliser et d'exploiter un projet industriel de production de spécialités pharmaceutique à usage humain, cette nouvelle entité apportera une contribution importante à la satisfaction du marché intérieur du médicament par la production locale.

Le projet industriel IBERAL SPA initié avec ses associés vise les objectifs suivants :

- Fabrication des médicaments génériques sous forme d'ampoules et flacons injectables.
- Conditionnement de médicaments pour les formes solides (unité actuellement en activité).
- Prestation de conditionnement et de contrôle qualité sur demande des producteurs nationaux.

Les services de l'entreprise

- Direction générale
- Ressources humaines et financières
- Direction technique
- Service assurance qualité
- Laboratoire de contrôle qualité (lieu de stage pratique)
- Atelier de conditionnement des formes sèches
- Magasin de stockage

Présentation du laboratoire de contrôle qualité

- Salle des enceintes climatiques pour étude de stabilité selon les conditions ICH
- Echantillonnière dotée d'une CTA
- Une salle de stockage des réactifs avec armoire spéciale pour réactifs inflammables
- Une salle de pesée
- Une grande salle de manipulation et d'analyse.

1.2. Deuxième lieu de stage : EURL TSPPA

EURL TSPPA, entreprise Algérienne, spécialisée dans le service pharmaceutique dont le siège social est sis à Alger-centre 1, Rue Mokhtar Abdelatif 2^{ème} étage – Alger

Historique

En 2013, EURL TSPPA est créée.

Elle est gérée par un associé unique, pharmacien spécialiste

Missions

- ✓ Formation au profit des industries pharmaceutiques
- ✓ Consulting pharmaceutique (conseil, expertise, assistance technique et accompagnement)
- ✓ Elaboration, suivi et évaluation des programmes de formation pour entreprises publiques et privées
- ✓ Promotion médicale, information médicale et scientifique
- ✓ Etablissement de revues scientifiques dans le domaine pharmaceutique
- ✓ Création d'un pont entre l'université et L'industrie pharmaceutique Algériennes

2. Présentation du projet réalisé

2.1. Problématique

Nous avons opté à étudier les propriétés biopharmaceutiques des comprimés à libération immédiate à base d'aspirine disponibles sur le marché Algérien en les comparant aux propriétés du princeps interdit à l'importation. Ce dernier a été acheté de France.

A noter que l'état a procédé à l'interdiction d'importer certains produits satisfaits par la production nationale.

L'aspirine est un médicament essentiel selon l'OMS. Sa biodisponibilité est d'application de la monographie USP pour l'étude de cinétique de dissolution comparative entre le princeps et plusieurs génériques à base d'Aspirine en comprimé à libération immédiate..

2.2. Présentation du produit étudié

2.2.1. Aspirine

2.2.1.1. Historique

- L'histoire de l'aspirine remonte au temps des sumériens, Cette molécule est présente à l'état naturel dans un certain nombre de plantes comme le saule (*Salix alba*, qui est à l'origine du nom acide acétylsalicylique) ou la reine-des-prés (*Filipendula ulmaria* mais anciennement dénommée *Spiraea ulmaria*, ce qui est à l'origine du nom aspirine). De ce fait, on utilise l'aspirine depuis très longtemps : des

décoctions de feuilles de saule étaient utilisées durant l'antiquité par les grecs (400 avant J.C.) pour lutter, déjà, contre la douleur et la fièvre.

- Ce n'est qu'en 1825 que l'Italien M. Fontana isole le PA contenu dans les écorces de saules, par une extraction. Il le baptise salicine (salicylate de glucose) du nom latin du saule: Salix.
- En 1838, R. Piria réussit l'hydrolyse de la salicine pour donner l'acide salicylique. La première synthèse organique de l'acide salicylique date du 1860, date où les Allemands H. Kolbe et E. Lautemann obtiennent de l'acide salicylique à partir de phénate de sodium en présence de dioxyde de carbone. Mais la synthèse au laboratoire de l'acide acétylsalicylique naquit le 10 octobre 1897 des travaux du jeune chimiste Felix Hoffman travaillant pour Bayer. [1, 2,3]

2.2.1.2. Classe thérapeutique

L'aspirine est une molécule largement utilisée en cas de douleur (action antalgique) et en cas de fièvre (action antipyrétique).

Par ailleurs, l'aspirine est très utilisée pour son action anticoagulante, par exemple en prévention de problèmes circulatoires lors de l'immobilisation d'un membre par un plâtre. Elle est aussi efficace pour prévenir de nombreuses pathologies telles que les infarctus, les accidents vasculaires cérébraux, certains problèmes liés à la grossesse, mais aussi le cancer et probablement la maladie d'Alzheimer.[3]

2.2.1.3. Effet indésirable

Le principal problème de l'aspirine c'est qu'elle n'est pas dépourvue d'effets secondaires:

- l'aspirine a des effets indésirables pour les cellules de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum, elle peut entraîner des lésions du système gastro-intestinal : hémorragies digestives, ulcères gastriques...
- L'aspirine peut également entraîner des problèmes hématologiques par ses propriétés anticoagulantes.
- Enfin, il peut y avoir des effets sur le système nerveux central (céphalées, problèmes auditifs), mais moins graves que les effets précédents. [3,4]

2.3. Propriétés physico-chimiques de l'Aspirine

2.3.1 Structure chimique

Aspirine vient du nom commercial qui désignait le premier médicament dont le principe actif était l'acide acétylsalicylique (Aspirine, médicament mis sur le marché en 1899). Sa structure chimique est représentée dans la Figure 01.[3]

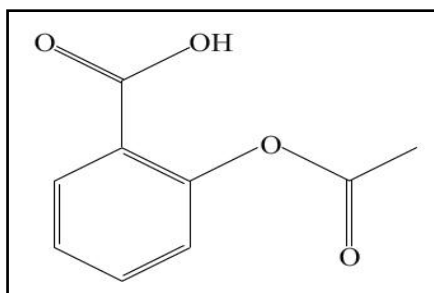


Figure 01: Structure chimique de l'Aspirine [3]

2.3.2 Propriétés physico-chimiques et organoleptiques de l'Aspirine

L'ensemble des propriétés physico-chimiques et organoleptiques de l'Aspirine d'après la monographie de la pharmacopée européenne 6^{ème} édition 2008 sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 01: Propriétés physico-chimiques et organoleptiques de l'Aspirine.[5]

Acide acétylsalicylique(Aspirine)	Propriétés physico-chimiques et organoleptiques
Nomenclature selon (IUPAC).	Acide 2-(acétyloxy) benzoïque
Aspect	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores
Formule brute	C ₉ H ₈ O ₄
Masse molaire moléculaire (g/mol)	180,16 g/mol
Point de fusion(°C)	103°C
Teneur(%)	99,5 % à 101,0 % (substance desséchée)
Solubilité	Peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96%.

Les conditions de stabilité de l'Aspirine

- Conserver le récipient dans un endroit frais et sec car l'exposition à l'humidité facilitera l'hydrolyse des molécules d'aspirine. Conserver le récipient bien fermé car l'exposition à l'air fournit de l'oxygène qui est nécessaire pour l'oxydation de l'Aspirine qui donne de l'acide acétique et l'acide salicylique.
- Garder l'Aspirine en dehors des zones où il y a un fort ensoleillement.

Les produits de dégradation de l'Aspirine

L'Aspirine est chimiquement connue comme l'acide acétylsalicylique. Après un certain temps, ou lorsqu'il est stocké dans des conditions non idéales, il pourra facilement se détériorer en acide acétique et en acide salicylique, même la présence d'autres substances chimiques peuvent dégrader l'aspirine.

Les facteurs influençant la stabilité de l'Aspirine

La molécule d'Aspirine est connue pour être sensible à :[6]

- L'humidité
- La température
- Potentiel d'Hydrogène (pH)
- La lumière
- Les solvants et les réactifs utilisés dans la synthèse de la matière première (l'acide acétylsalicylique)

2.3.3 Propriétés pharmacocinétiques de l'Aspirine

L'aspirine est absorbée (par voie orale) au niveau de l'estomac et du duodénum. Le facteur de biodisponibilité varie selon la quantité prise. Elle est de 60% (de saturation hépatique) pour une prise inférieure ou égale à 500mg et 90% (saturation hépatique) lors d'une prise supérieure ou égale à 1g.

Pour les formes pharmaceutiques à libération immédiate, le pic de concentration est atteint entre 5 à 60 min après la prise.

En effet, l'aspirine subit un intense métabolisme dès le premier passage hépatique. Elle est hydrolysée au niveau du sang et des tissus par les estérases en acide salicylique.

A très faible dose d'aspirine (30mg/j) elle est presque complètement métabolisée lors de son premier passage hépatique. Son seul métabolite est l'acide salicylique (inhibiteur réversible de la COX1) se trouve présent dans la circulation systémique. A ces doses, l'agrégation plaquettaire irréversible des plaquettes s'effectue uniquement lors de son passage dans la circulation porte. Au bout de quelques jours, l'inhibition est complète et sélective.

Pour des doses plus fortes, l'aspirine a pour effet une inhibition de la cyclooxygénase non sélective. [7]

2.3.4. Classification BSC (système de classification biopharmaceutique) de l'Aspirine

Tableau 02 : système de classification biopharmaceutique de l'Aspirine

Principe actif	Solubilité dans les milieux Digestifs	Perméabilité	Rapidité d'absorption	Classification BCS
Acide acétylsalicylique	Soluble	Peu Perméable	Absorption Selon la dose	Classe 2

Chapitre II : Généralités sur les formes pharmaceutiques solides et leur contrôle qualité

II .1.Définitions d'un médicament

II.1.1définition légale

On entend par médicament :

- Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales...
- Toute substance ou composition pouvant être utilisée en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques... [8]

II.1.2 définition technologique

La définition technologique intègre 2 principales notions:

1. les composants = matières premières rentrants dans la fabrication du médicament
 - Les composants ou matières premières:
Le(s) Principe actif(s) ou substance(s) bioactive(s) ou molécule(s)active(s) : en abrégé P.A, il est responsable de l'activité pharmacologique.
 - L'excipient ou adjuvant ou véhicules :
Excipient vient du latin '**excipere**' qui signifie 'recevoir'. Ce sont des substances non actives **pharmacologiquement** dont les rôles sont multiples dans le médicament.
2. Aspect physique.
Le médicament est présenté sous un aspect physique:
 - La forme galénique : Les formes galéniques sont généralement regroupées sous trois principales présentations physiques : les liquides, les solides, les semi-solides
 - Le conditionnement : Conditionnement primaire et secondaire [8].

II.2 les formes pharmaceutiques solides ou sèches

II.2.1. Types de formes pharmaceutiques solides ou sèches [9].

a) Poudre ou granulés en sachets

b)Les gélules

c)La forme comprimée

1.Définition

Selon la pharmacopée européenne, les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs, additionnés ou non d'excipients tels que: les diluants, désagrégeant et les lubrifiants. Ces derniers peuvent modifier le comportement de la préparation dans le tube digestif. Ils sont obtenus par compression d'un volume constant de particules à l'aide de machines à comprimer. [5],

Chapitre II : Généralités sur les formes pharmaceutiques solides et leur contrôle qualité

2. Déférant types de comprimés

Les comprimés destinés à la voie orale peuvent être classés en plusieurs types :[10].

- Comprimés non enrobés (monocouche, multicouches, ronds, oblongs, plats, biconvexes, sécables, quadri sécables...),
- Comprimés enrobés (pelliculés),
- Comprimés spéciaux : Effervescents, solubles, dispersibles, orodispersibles, à croquer, sublinguaux, lyocs,...
- Comprimés gastro-résistants,
- Comprimés à libération prolongée ou contrôlée.

II.2.2 Avantages et inconvénients de la forme comprimée

Avantages [11]

- Emploi facile : les comprimés sont d'un volume réduit et leur solidité est suffisante pour subir les manipulations de conditionnement et de transport
- Dosage précis par unité de prise,
- Milieu sec et condensé favorable à une conservation.
- Forme particulièrement intéressante pour les principes actifs peu solubles.
- Fabrication industrielle à grande échelle d'où prix de revient peu élevé.
- La saveur désagréable des principes actifs, déjà moins perceptible qu'en milieu liquide, peut être complètement masquée par enrobage.
- Les comprimés à couches multiples permettent de résoudre des problèmes d'incompatibles (principes actifs dans des couches différents) ou de libération prolongée.

Inconvénients

- Le comprimé constitue une forme concentrée, si le délitement n'est pas rapidement assuré, le comprimé peut être nuisible pour la muqueuse du tube digestif.
- La mise au point du comprimé est délicate, si le mode de fabrication n'est pas parfaitement étudié, le comprimé risque de ne pas se déliter dans le tube digestif.

II.3. Formulation et fabrication des comprimés

II.3.1 Formulation [11]

II.3.1.1 Intérêt de la formulation

Mise au point d'un produit optimisé à partir d'une molécule thérapeutique efficace et dotée de propriétés physico chimiques et/ou physiologiques optimales.

La formulation permet d'optimiser son efficacité tout en réduisant les effets secondaires : bénéfice/risque.

II.3.1.2. Etapes de la formulation [12]

La formulation est par définition la réalisation d'une succession de choix selon un raisonnement scientifique pour aboutir d'une part à une composition qualitative et quantitative optimale et d'autre part à la mise en œuvre d'une technique de fabrication.

Chapitre II : Généralités sur les formes pharmaceutiques solides et leur contrôle qualité

En résumé les étapes sont :

- Choix de la voie d'administrions
- Choix de la forme
- Choix des excipients
- Validation de la formule et du procédé de fabrication

II.3.1.3. Outils de la formulation

Pour réaliser une bonne formulation, il faut choisir un outil qui revient sur le coût et la qualité des essais. Pour cela l'outil le plus performant, c'est le plan d'expérience (les matrices d'expériences).

II.3.1.4. Résultats de la formulation

- choix de la voie d'administration la plus économique
- contrôle de la libération du PA
- diminution de la fréquence des prises
- amélioration de l'observance
- maintien de la concentration efficace
- amélioration de la biodisponibilité
- réduction des effets secondaires

II.3.1.5. influence de la formulation sur la qualité du produit formulé

- Bonne ou Mauvaise libération
- Bonne ou Mauvaise dissolution
- Bonne ou Mauvaise absorption

II.3.1.6. .Influence du procédé de fabrication sur le produit

- Le frottement de la poudre avec l'outillage (matrice et poinçons) provoque la non homogénéité du PA pour les comprimés
- La vitesse de la compression provoque la dénaturation du produit
- La forme et la qualité du poinçon
- Le temps de l'application de la force
- Clivage des comprimés pendant l'étape de l'éjection
- Augmentation de la température lors de la compression entraine des différents comportements de la poudre et affecte la qualité du produit [13].

Chapitre II : Généralités sur les formes pharmaceutiques solides et leur contrôle qualité

II.3.1.7 Les modes et les étapes de fabrication des comprimés

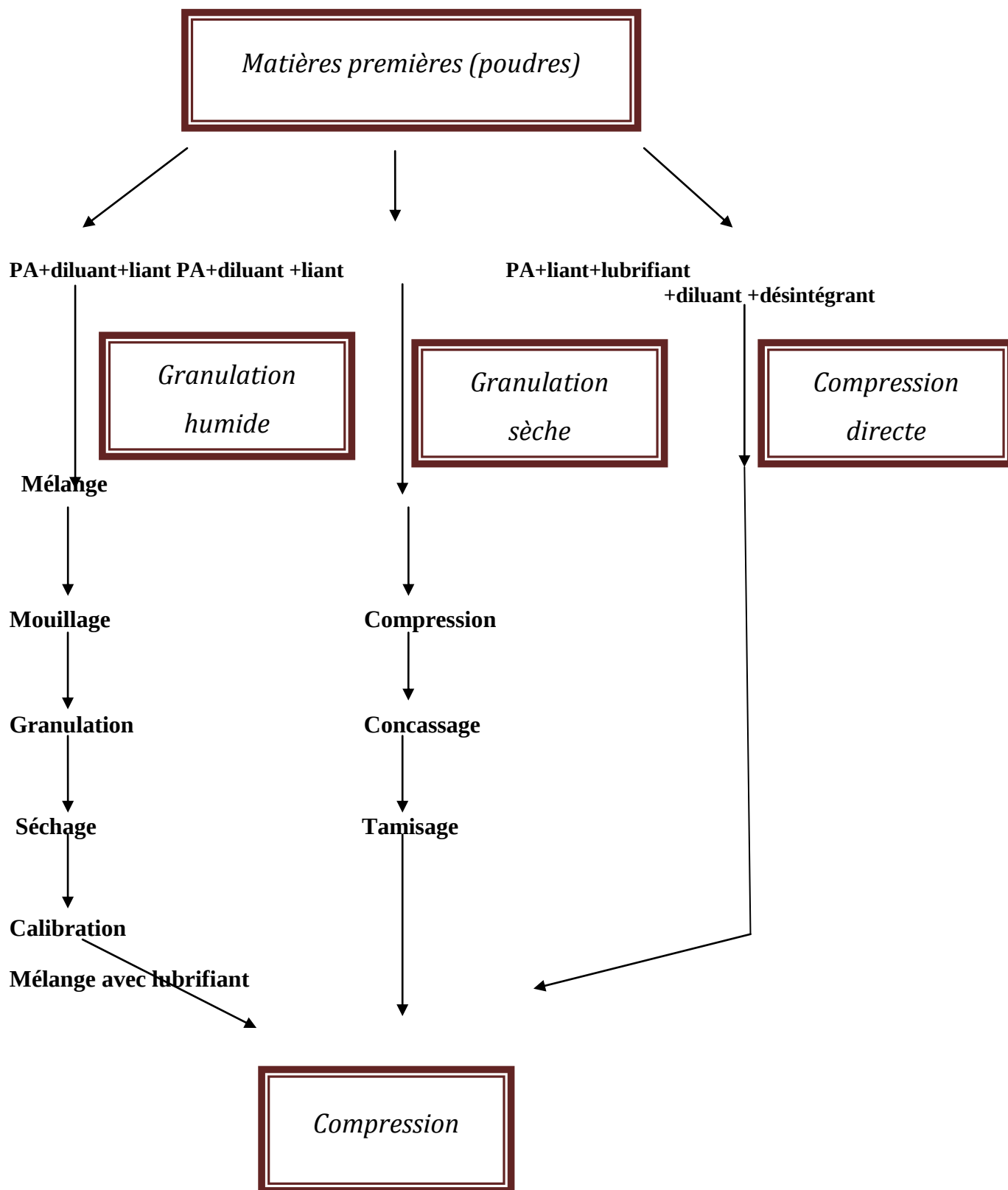


Figure 02 : Différents modes et étapes de fabrication des comprimés

III.1 Définition d'un médicament de référence

Un médicament de référence est un médicament ayant été le premier à bénéficier de la première A.M.M (donc aussi d'une protection par un brevet) ou bien la première molécule qui a été découverte. Dans ce cas de figure, il est appelé : Princeps

Selon L'OMS, un médicament de référence est un produit innovateur ou un produit qui occupe la position dominante sur le marché national d'un pays donné.

III.2 Médicament générique

2.1 Définition

Un médicament générique est la stricte copie de la spécialité originale dont le brevet est tombé dans le domaine public. Réglementairement, il est défini comme : « Médicament ayant la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence (princeps) a été démontrée par des études de biodisponibilité et de dissolution in vitro appropriées.

Il est « essentiellement similaire » au médicament original de référence, il doit être vendu au moins 30% moins chère que la spécialité originale [14].

2.2 Types de génériques

On distingue trois types de génériques :

- 1- **La copie – copie** : c'est la copie conforme du médicament original (même molécule, même quantité, même forme galénique, même excipients) souvent produite par le même laboratoire pharmaceutique, mais avec un nom différent [15].
- 2- **Les médicaments essentiellement similaires**: l'excipient change par exemple, mais ni le principe actif, ni sa quantité, ni la forme galénique ne changent ; ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament original [15].
- 3- **Les médicaments assimilables** : la forme galénique change (comprimé au lieu de gélule par exemple), la forme chimique du principe actif change (sel au lieu de base, par exemple); ces génériques doivent également prouver leur bio équivalence avec le médicament original [15].

2.3 Comment reconnaît-on un médicament générique ?

Les génériques sont, pour la grande majorité d'entre eux, identifiés par le nom scientifique du ou des principes actifs qui entrent dans leur composition, suivi du nom du laboratoire producteur. Certains médicaments génériques sont toutefois commercialisés sous un nom de marque. Celui-ci est alors suivi du symbole "G "

La dénomination commune figure alors sous le nom de marque [16]

2.4 Comparaison entre la molécule mère et le médicament générique

Lorsque le brevet "tombe dans le domaine public", cela signifie que le médicament princeps devient caduc et que les autres laboratoires peuvent copier le médicament dans l'espoir de le lancer sur le marché. La nouvelle version est un médicament générique, la version la plus ancienne devient un princeps. Pour être validé, le générique doit respecter de nombreuses conditions [16] :

- **La molécule active** : c'est-à-dire celle qui donne son efficacité au médicament, doit être l'exacte copie de celle du médicament d'origine. Elle doit également être présente exactement dans la même quantité [16].
- **Les excipients** : eux, peuvent être différents. [16].
- **La forme galénique** : doit également être la même que pour la molécule d'origine : un médicament qui se prenait par voie orale doit toujours se prendre par voie orale [16].

Posséder une autorisation de mise sur le marché.[16].

Les étapes essentielles pour décrire un dossier d'AMM de médicament princeps et un générique sont illustrées sur le tableau suivant :

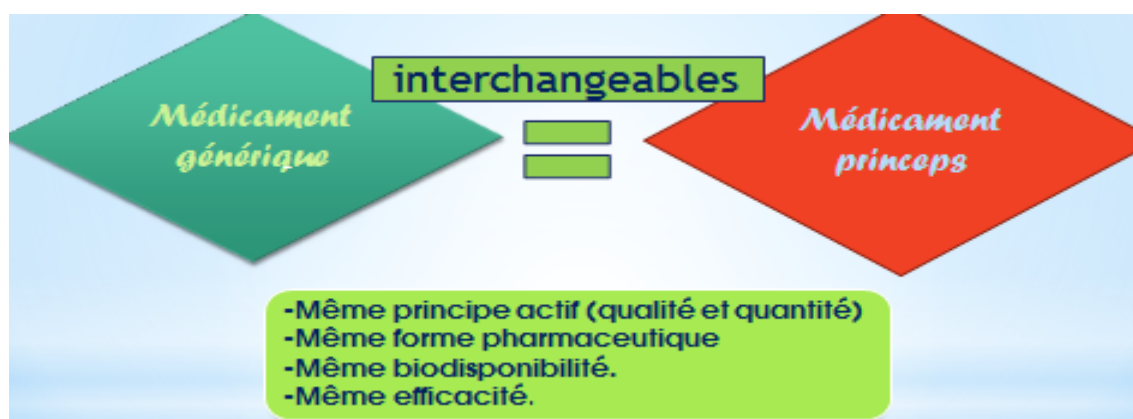


Figure03: Notion d'interchangeabilité entre un générique et un princeps

Tableau 03 : Comparaison entre le contenu du dossier d'AMM du médicament princeps et du médicament générique

Dossier d'AMM pour un médicament Princesps	Dossier d'AMM pour un médicament Générique
Administrative	Administrative
Dossier pharmaceutique	Dossier pharmaceutique
Dossier pharmaco-toxicologique	Dossier pharmaco-toxicologique (exonérée)
Essais cliniques	Étude de bioéquivalence

III.3 la bioéquivalence des médicaments génériques

3.1. Définition de la bioéquivalence

Deux médicaments dits bioéquivalents, si leurs biodisponibilités sont équivalentes c'est-à-dire si la quantité de PA qui parvient au site d'action et si la vitesse avec laquelle il y accède ne sont pas statistiquement différentes [17].

On parle ainsi de **bioéquivalence** si les deux médicaments sont absorbés dans la circulation sanguine à la même vitesse et dans la même proportion, les courbes de variation de leurs concentrations plasmatiques en fonction du temps sont superposables

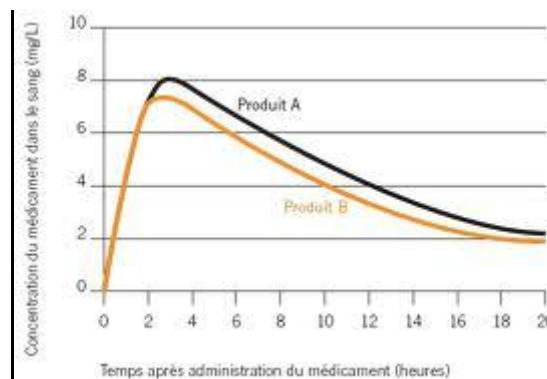


Figure 04: variations des concentrations sanguines de principe actif en fonction de temps après administration d'un médicament de référence et d'un médicament générique.

3.2. Les cas où les études de bioéquivalence sont nécessaires ou pas

3.2.1 Les médicaments qui nécessitent des études de bioéquivalence

Les bioéquivalences in vitro/in vivo sont nécessaires dans les cas suivants : [18]

- lorsqu'il y'a des modifications nouvelles dans la fabrication du médicament
- Produits à libération immédiate avec une action systémiques.
- Indications dans des affections graves nécessitant une réponse thérapeutique impérative.
- Fenêtre thérapeutique étroite, courbe dose-réponse à ascension rapide.
- Pharmacocinétique compliquée par absorption variable ou incomplète, cinétique non linéaire, élimination pré systémique ou existence d'un effet de 1er passage hépatique supérieur à 70 %.
- Propriétés physico-chimiques défavorables, exemple: faible solubilité, instabilité, faible perméabilité.
- Existence de données signalant des problèmes de biodisponibilité quant au produit ou à ses équivalents.
- Existence d'un rapport excipient(s) / PA élevé.

3.3. Démonstration de l'équivalence

Pour que des médicaments génériques pharmaceutiquement équivalents puissent être considérés comme interchangeables, il faut prouver qu'ils sont équivalents du point de vue thérapeutique. Différentes méthodes sont utilisées à cette fin, notamment :

- Des études de biodisponibilité comparatives entre princeps et générique chez l'homme (le nombre d'effectif minimal admis est 12 individus, voire 24 individus). Elles consistent à doser le principe actif ou un ou plusieurs de ses métabolites dans un liquide biologique accessible, comme le sang ou l'urine.
- Des études de dissolution in vitro comparatives entre générique et princeps et ce en suivant le protocole recommandé par l'OMS. [24]
- Une corrélation entre les études de biodisponibilité (in vivo) et les études de dissolution (in vitro)



Figure 05: les étapes d'une étude de bioéquivalence

3.3.1. Etudes de biodisponibilité comparative chez l'homme

De telles études de bioéquivalence sont réalisées le plus souvent chez des sujets volontaires sains (dont le nombre à inclure doit être préalablement déterminé et suffisant pour permettre une conclusion statistiquement valide) afin de s'affranchir de tous les facteurs de variabilité autres que ceux liés à la forme galénique (pathologies, interactions médicamenteuses,...etc.) et de démontrer que la performance biopharmaceutique du médicament générique est identique à celle du médicament de référence.

Les études sont réalisées de sorte que chaque sujet reçoit les deux formulations avec une période de latence entre les deux administrations. Après administration du médicament testé, le sujet subit plusieurs prélèvements sanguins (ou urinaires selon les caractéristiques pharmacocinétiques du principe actif) pendant une période variant de quelques heures jusqu'à 72 heures (selon la demi-vie connue du principe actif) afin de mesurer, par une méthode de dosage du principe actif validée (limite de détection, spécificité, sensibilité...), et décrire la courbe de cinétique d'évolution du principe actif en fonction du temps dans le plasma ou urine humain. [19]

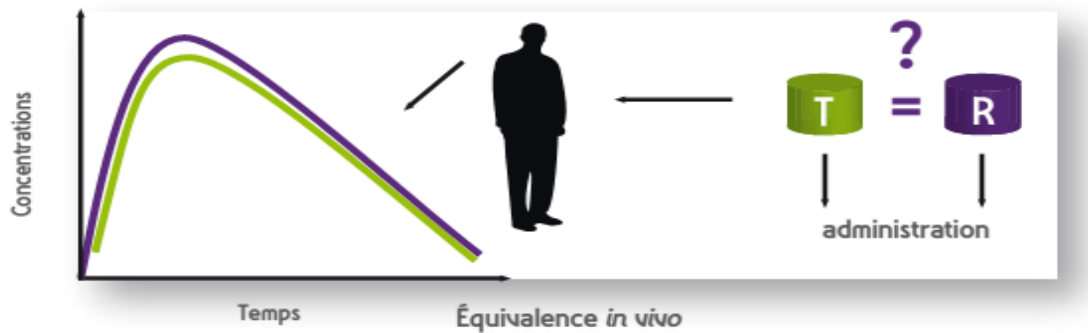


Figure06 : démonstration de biodisponibilité comparative chez l'homme [20]

3.3.2. Etudes de dissolution in vitro

La qualité des composants, leur provenance, leur origine et leur mode de fabrication peuvent avoir une influence non négligeable sur les paramètres essentiels de la biodisponibilité et sur la vitesse de dissolution. [21]

C'est pourquoi, aux vues de toutes ces contraintes, il est intéressant de travailler sur les cinétiques de dissolution afin, d'évaluer la qualité biopharmaceutique du médicament générique. [21]

3.3.2.1. Cinétique de dissolution

1. Principe

Mesure du taux de dissolution d'un principe actif en fonction du temps dans un milieu donné à partir d'une forme galénique.

2. Intérêt

L'intérêt de l'essai de dissolution est de contrôler une formulation et expliquer le comportement biopharmaceutique en cours de :

- Pré formulation : Choix du principe actif...
- Développement : Etude comparatives entre plusieurs formes pour :
 - Optimiser la formulation
 - S'assurer que la libération est totale.
 - Mesurer la vitesse à laquelle le principe actif, contenu dans la forme, se dissout dans un milieu donné
- Contrôle qualité :
 - Contrôle de reproductibilité inter lots. fixation des normes de dissolution
 - Comparaison entre un générique et un princeps
 - Comparaison entre un produit objet d'étude et une référence

3. Objectif

Les essais de dissolution ont pour but de fournir des données définitives sur la vitesse de dissolution des principes actifs d'une forme galénique donnée. Ils visent à :

- déterminer la conformité des formes galéniques solides orales aux exigences de dissolution.
- Ces études permettent de vérifier le profil de dissolution d'un principe actif vis-à-vis d'une digestion gastrique et/ou intestinale.

Chapitre III : Généralités sur les médicaments Princeps et Génériques.

- Il permet de prédire le comportement in vivo du médicament dans l'organisme, ainsi que statuer sur le pouvoir prédictif et pouvoir discriminant du test vis-à-vis de la qualité du produit.

4. Conditions opératoires

Lors de la détermination de la vitesse de dissolution des substances actives à partir d'une forme galénique (en générale) ou comprimé (en particulier), les aspects suivants sont à spécifier :

- Composition, volume et température du milieu de dissolution
- La vitesse d'agitation de la palette ou du panier (50 à 120 rotations par minute en général) ; le débit pour la cellule à flux continu (entre 0.3 à 3L par heure)
- Mode de prélèvement des échantillons du milieu de dissolution, le nombre d'essais, l'intervalle de prélèvement.
- Méthode d'analyses
- Critères d'acceptation

5. Les facteurs influençant la dissolution

On distingue les facteurs qui interviennent sur la solubilité et ceux qui modifient la vitesse de dissolution. [10]

5.1. Solubilité

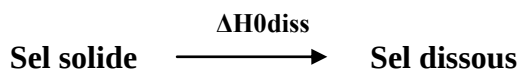
La solubilité est la quantité maximale d'une substance que l'on peut dissoudre dans un volume de solvant approprié.

5.2. Structure chimique

La solubilité est fonction de la nature chimique du corps à dissoudre et de celle du solvant. On distingue la solubilité par ionisation (dissociation en ions) et la solubilité par polarité (affinités entre groupement; substances riches en groupements hydrophiles se dissolvent surtout dans les solvants polaires et les substances hydrophobes dans les solvants apolaires).

5.3. Température

La dissolution s'accompagne d'un effet thermique qui peut être un dégagement ou une absorption de chaleur. L'effet de la température dépend de l'enthalpie de la réaction



- Si : $\Delta H_{0\text{diss}} > 0$ (Processus endothermique) l'élévation de la température,
- Si : $\Delta H_{0\text{diss}} < 0$ (Processus exothermique) la solubilité diminue avec la température
- Si : $\Delta H_{0\text{diss}} = 0$: La température n'influence pas la solubilité. (Exemple NaCl)

Pour la plupart des composés solides, la solubilité augmente lorsque la température de la solution augmente.

5.4. pH

Le pH modifie la solubilité des molécules pourvues de propriétés acides ou basiques faibles, l'influence de pH s'exprime par le biais d'ionisation de la molécule :

Chapitre III : Généralités sur les médicaments Princeps et Génériques.

- La solubilité des molécules acides faibles augmente avec le pH, car la fraction Ionisée augmente.
- La solubilité des molécules bases faibles diminue lorsque le pH augmente car la fraction ionisée diminue.

Le pH n'a aucune influence sur les substances dépourvues de propriétés acido-basique

Remarque: Le potentiel d'hydrogène a une grande influence sur l'Aspirine.

5.5. Polymorphisme

- A une température donnée, c'est la forme cristalline la moins stable qui est la plus soluble.
- Un produit est plus soluble à l'état amorphe qu'à l'état cristallisé.

5.6. Substances additives

- Les substances ajoutées à un solvant peuvent modifier la solubilité de certains produits.

5.7. Vitesse de dissolution

Les principaux facteurs intervenant dans la vitesse de dissolution sont :

- **La granulométrie** (surface de contact solide-liquide) : La vitesse de dissolution croît avec le degré de division (plus les particules sont fines plus la dissolution est facilitée);
- **La viscosité** qui diminue la vitesse de dissolution en réduisant la diffusion ;
- **L'agitation** qui accélère la dissolution en renouvelant le liquide à l'interface.

6. Détermination de la cinétique de dissolution

L'étude de cinétique de dissolution des médicaments solides destinés à la voie orale, est fondée sur le principe de Wagner, qui montre que leur principe actif ne peut être absorbé et apparaître dans la circulation sanguine que s'il est dissout dans les liquides du tractus gastro-intestinal. [21]

La dissolution est une réaction hétérogène qui consiste en un transfert de matières, d'un solide vers une phase liquide.

L'essai de dissolution des principes actifs solides dans la majorité des pharmacopées, et particulièrement dans l'USP (United States Pharmacopoeia), consiste à mesurer avec précision, dans des conditions standardisées en fonction du temps, la quantité de substance active libérée par la forme médicamenteuse, passant en solution après immersion dans un milieu liquide approprié.[21].

7 Applications de l'étude de dissolution comparative entre deux produits

7.1 En développement

- Comparer une formulation avec la référence

7.2 Différents dosages:

Différents dosages d'une même formulation produite par le même fabricant dans le même établissement :

Chapitre III : Généralités sur les médicaments Princeps et Génériques.

- Même composition qualitative.
- Rapport PA/ excipient est le même.
- Etude effectuée sur au moins un dosage.
- Démontrer que la pharmacocinétique est linéaire pour les PA à action symétrique.
- Une comparaison des profils de dissolution se fait comme suit :
 - Le dosage utilisé pour l'étude in vitro avec les autres dosages.
 - Pour les autres dosages : comparer le test et la référence.

7.3 Changement post commercialisation

- Changement dans la formulation.
- Changement du site de fabrication.
- Changement dans le procédé de fabrication.
- Changement dans les équipements.
- Changement d'échelle plus grande ou plus petite.

8. Milieux de dissolution

- Selon l'OMS, il est recommandé d'étudier la cinétique de dissolution des produits objet de comparaison dans trois milieux suivants: tampon phosphate pH=6,8, tampon acétate pH=4,5, tampon acide pH=1,2
- Selon USP, la préparation de ces milieux se fait comme suit :

- **Tampon phosphate pH = 6,8**

Dihydrogenophosphate de Potassium à 0.067 M

- Dissoudre une quantité de 27.22 g de KH_2PO_4 dans 1 litre d'eau distillée, laisser agiter puis chaque 50 ml de la solution complète a 200 ml eau distillée.

- Ajuster le pH à 6,8 à l'aide de NaOH (0.2N).

- **Tampon acétate pH = 4,5**

- Dissoudre une quantité de 2.99 d'acétate de sodium 3HO_2 dans 1 litre d'eau distillée, laisser agiter puis mesurer le pH du milieu.

- Ajuster le pH à 4,5 à l'aide de l'acide acétique glacial.2N.

- préparé le volume suffisant pour le test.

- **Tampon acide pH = 1,2**

- Dissoudre une quantité de 14.91 g de KCl dans 1 litre d'eau distillée, laisser agiter puis chaque 50 ml de la solution complète a 200 ml eau distillée.

- Ajuster le pH à 1,2 à l'aide de HCl 0.2M (concentré à 37%).

9. Type d'appareils de test de dissolution

Il est impératif d'utiliser des appareils de dissolution dits pharmacopées et qualifiés avant tout lancement des tests de dissolution. [5]

La pharmacopée décrit trois méthodes

- Appareil à palettes tournantes.
- Appareil à panier tournant.
- Appareil à flux continu

Pour étudier la cinétique de libération d'un principe actif, il est nécessaire de choisir un dispositif et de fixer les conditions opératoires : vitesse d'agitation, milieu de dissolution, Température, type d'agitateur.

Chapitre III : Généralités sur les médicaments Princeps et Génériques.

Ces paramètres devraient être validés avant l'étude de cinétique de dissolution ; un rapport de validation doit être joint ou se référer au protocole décrit dans les pharmacopées (USP, BP, JP)

a) Appareil à palettes tournantes

- Un récipient cylindrique en verre borosilicaté à fond hémisphérique (1000ml).
- La palette de forme parfaitement définie se trouve dans l'axe du récipient à une distance déterminée du fond.
- Un bain thermostat permettant de maintenir la température du milieu de dissolution à $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.
- Les comprimés sont placés au fond du récipient. Les gélules doivent être maintenues au fond par un moyen approprié : une spirale de verre ou de métal par exemple. Cet appareil convient dans la plupart des cas.

b) Appareil à panier tournant

- Un récipient cylindrique en verre borosilicaté à fond hémisphérique (1000ml)
- Agitateur constitué par une tige verticale à l'extrémité de laquelle est fixé un panier métallique.
- Un bain thermostat permettant de maintenir la température du milieu de dissolution à $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.
- La vitesse de rotation pour ces deux appareils est mesurée avec une précision de $\pm 4\%$.
- ✓ **Les résultats sont moins reproductibles**

C)- Appareil à flux continu

- Un réservoir pour le milieu de dissolution,
- Une pompe qui fait remonter le milieu de dissolution à travers la cellule à flux continu,
- Une cellule à flux continu en matériau transparent montée verticalement et munie d'un filtre pour la rétention des particules non dissoutes.
- Le débit horaire, compris entre 0,3 et 3L, est mesuré avec une précision de $\pm 5\%$

10. Protocole de cinétique de dissolution

- Introduire 500, 900, 1000 ml du milieu de dissolution (± 1 pour cent) dans les récipients, le thermostat du milieu de dissolution est réglé à $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$;
- Peser individuellement 12 comprimés et glisser dans chaque récipient une unité ;
- Mettre l'appareil en marche à la vitesse de 50, 100 150 rotation/minute ;
- A chacun des temps indiqués, prélever un échantillon du milieu de dissolution 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 puis remplacer les échantillons du milieu prélevés par des volumes égaux du milieu de dissolution.
- Garder le récipient couvert pendant toute la durée de l'essai et vérifier la température du milieu à des intervalles de temps appropriés ;
- Filtrer chaque échantillon à l'aide d'un filtre à seringue de porosité $0,45\mu\text{m}$ ou centrifuger et récupérer le surnageant ;
- Procéder à l'analyse de chaque échantillon avec ou sans dilution.
- Répéter l'essai sur l'ensemble des 12 unités.
- Le même protocole est réalisé pour le médicament de référence
- Le protocole expérimental est commun pour les trois milieux de dissolution. [5]

11. Critères d'acceptation

- Le coefficient de variation au premier point ne devrait pas excéder 20 pourcent, et aux autres 10 pourcent.
- La similarité est déterminée par le F_2 qui doit être supérieur à 50 (entre 50 et 100) et le F_1 qui doit être inférieur à 10 (entre 1 et 10)
- Une seule valeur considérée après la dissolution de plus de 85 pourcent.
- Les équipements utilisés doivent être qualifiés.
- La méthode de dosage utilisée doit être entièrement validée
- Lorsque la dissolution est complète ou supérieure à 85% avant 15 min, les produits objet de comparaison sont dits similaires et il n'est pas nécessaire de calculer F_2 et F_1 .

12. Normes

Elles varient selon la nature de la forme galénique et le type d'action attendue.

Pour les formes à libération immédiate, la vitesse de dissolution du principe actif devra être la plus rapide possible. Au contraire pour les formes à libération prolongée, un étalement de la dissolution du principe actif est recherché.

Pour les médicaments à libération conventionnelles (exp : l'Aspirine) la norme est : $\geq 80\%$ à 30minute (rajouté 5% recommandé par l'USP)

13. Interprétation des résultats de l'étude de cinétique de dissolution comparative entre deux produits [22]

- Par analyse graphique des courbes et par comparaison des profils de dissolution du produit à tester par rapport à la référence.
- Le coefficient de variation ne doit pas varier de plus de 20% pour le premier point de cinétique (c'est-à-dire 5min) et 10% pour les autres points.
- Les facteurs de similitude (F_2) et de différence (F_1) ont été calculés en prenant un seul point au-delà de 85% de dissolution pour les deux produits.
- F_1 est d'autant plus élevé que les deux courbes sont différentes.
- Deux courbes sont d'autant plus différentes que la valeur de F_2 est faible.
- Deux courbes sont considérées différentes si F_1 est supérieur à 10% et F_2 inférieur à 50%
- Le facteur F_1 est proportionnel à la différence moyenne entre les deux profils, alors que le facteur F_2 est inversement proportionnel à la différence moyenne quadratique entre les deux profils, l'accent étant mis sur la plus grande différence entre les points de temps.
- Le facteur F_2 mesure la proximité entre les deux profils.
- En raison de la nature de la mesure, F_1 a été décrit comme facteur de différence, et F_2 facteur de similarité.
- L'évaluation du facteur de similarité F_2 est basée sur les conditions suivantes
 - ✓ Un minimum de trois points dans le temps (zéro exclu)
 - ✓ Les points de temps devraient être les mêmes pour les deux formulations
 - ✓ Douze valeurs individuelles pour chaque point de temps pour chaque formulation
 - ✓ Pas plus d'une valeur moyenne $> 85\%$ pour dissoudre une quelconque des formulations.
- ✓ L'écart-type ou le coefficient de variation relative d'un produit doit être inférieur à 20% pour le premier point et moins de 10% du deuxième au dernier point dans le temps. [23]

Chapitre IV : Matériel et Méthodes

Introduction

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), le rapport de l'étude de la bioéquivalence devait donner la documentation complète du protocole.

A cet effet, nous avons précisé et spécifié dans cette partie la forme pharmaceutique, le nom de chaque spécialité, la composition ainsi que la date de fabrication et péremption, le numéro de lot et le rôle de chaque excipient utilisé et aussi les appareils et les réactifs appropriés pour l'étude.

Par la suite, nous avons présenté le mode et la technique de préparation des milieux de dissolution et leurs conditions opératoires ainsi que les formules de calcul utilisées dans l'étude.

1. Fiche technique des équipements et instruments utilisés pour l'étude

Tableau04: Les équipements et instruments utilisés

EQUIPEMENTS				
Sr. No.	Nom des Instruments	Marque / Modèle	Date Qualification	Code interne
01	Balance Analytique	Mettler Toledo AG245	07/04/2014	EIB.CQ.026
02	Dissolu-test	Erweka DT 80	06/04/2014	EIB.CQ.031
03	pH-mètre	Crison mode Basic 20	20/02/2014	EIB.CQ.013
04	Thermomètre	Erweka ZT322	/	EIB.CQ.037
05	Appareil à ultrason	Branson model 5510	NA	EIB.CQ.023
06	Plaque chauffante	Selecta	NA	EIB.CQ.027
07	Bain marie	Univeba	NA	EIB.CQ.022
08	Spectrophotométrie UV/VIS	Cary 60 AGILENTE TECHNOLOGIQUE	26 /01/2014	EIB.CQ.24
09	Filtres seringues	SARTORIUS porosité 0,45 µm)	N/A	Filtres Neufs

Chapitre IV : Matériel et Méthodes

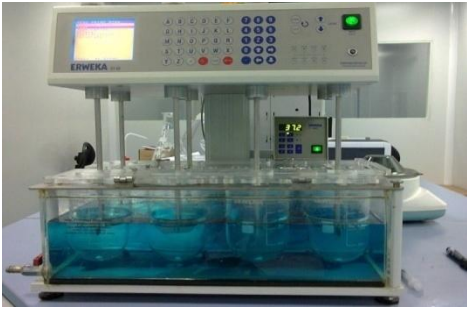


Figure07 : Dissolu-test



Figure08 : plaque chauffante



Figure09 : Filtres seringues



Figure10: Balance analytique

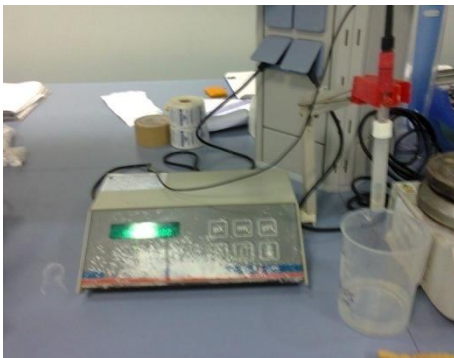


Figure11 : pH-mètre



Figure 12: UV/VIS



Figure13 : Appareil a ultrason

Chapitre IV : Matériel et Méthodes

2. Données sur les produits étudiés

2.1. Donnée sur les spécialités étudiées

Tableau 05: la fiche technique du princeps ainsi que les quatre génériques

Nom de la spécialité	Dosage	Durée de vie	Dates de fab et Per	LOT
Le princeps Aspirine	500mg	3ans	Fab : 12/2013 Per : 12/2016	BTACHXO BTACSKO
Générique 01	500mg	2ans	Fab : 03/2013 Per : 03/2015	005
Générique02	100mg	3ans	Fab : 09/2012 Per : 09/2015	3M014
Générique 03	500mg	2ans	Fab : 09/2012 Per : 09/2014	008813
Générique04	100mg	3ans	Fab : 03/2013 Per : 03/2016	009

Tableau 06: Spécifications et composition du princeps et les génériques

Nom de la spécialité	Dosage	Excipients	Référence
Le princeps Aspirine	500mg	Amidon de maïs, poudre de cellulose granulée (Elcéma G250).	La notice du médicament (BAYER BITTERFELD)
Générique01	500mg	Amidon de maïs	La notice du médicament Entreprise de production Algérienne)
Générique 02	100mg	Amidon de maïs	La notice du médicament Entreprise de production Algérienne)
Générique 03	500mg	-Cellulose microcristalline, -silice colloïdale anhydre, -laurysulfate de sodium, -acide stéarique, -croscarmellose sodique.	La notice médicament Entreprise de production Algérienne)
Générique 04	100mg	Amidon de maïs.	La notice du médicament Entreprise de production Algérienne)

Chapitre IV : Matériel et Méthodes

Tableau07:présentation des excipients utilisés dans chaque médicament ainsi que leurs rôles [25]

Nom de l'excipient	Nature	Rôle dans la formule	% dans la formule
Amidon de maïs	Poudres blanches Fluide	-Liant -Diluant -délitnant	3-10% comme agent anti-adhérent. 3-20% et plus souvent (5-10%) dans la fabrication des comprimés 3-25% pour le délitement des comprimés
Cellulose microcristalline (Poudre de cellulose granulée)	Poudre blanche composée de particules poreuses	liant, diluant désintégrant	-Comprimés désintégrant 5-15 % -Comprimés liant / diluant 20-90%
Silice colloïdale anhydre	Poudre très fine et légère	désintégrant ou lubrifiant	Dans la fabrication des comprimés de 0,1-1%
Laury sulfate de sodium	poudre ayant une sensation de douceur	Tensioactif	Dans la fabrication des comprimés de 1-2%
Acide stéarique	poudre blanche ou blanc jaunâtre	lubrifiant	Lubrifiant pour comprimé de 1-3%
Croscarmellose de sodique	Poudre blanche	désintégrant	de 0,5 à 5,0%-Compression directe : 2% granulation humide: 3%

2.2 Les données sur Standard de référence

Tableau08:fiche technique de l'étalon : Acide acétylsalicylique (matière première titrée)

Sr. No.	01
Nom standard	Acide acétylsalicylique
lot No.	FRH1117931
Pureté	99,94%
Date de FAB	06/2011
Date de PER	06/2014

Chapitre IV : Matériel et Méthodes

3 .Données sur les réactifs utilisés dans l'étude

Tableau09: Les réactifs utilisés dans l'étude

Sr. No.	Nom du réactif	Lot	Date de PER	Fournisseur
01	Acide chlorhydrique HCL37%	B7647-01-0-0112-011	02/12/2017	BIOCHEM Chemopharma
02	Dihydrogène Phosphate de Potassium KH ₂ PO ₄	9E40188-30407	09/2016	Université UMMTO
03	Chlorure de potassium KCL	B7447-40-7-0808-011	02/12/2014	BIOCHEM Chemopharma
04	Acide acétique glacial CH ₄ O ₂	B64-19-7-0112-011	17/06/2017	BIOCHEM Chemopharma
05	Acétate de sodium trihydraté C ₂ H ₃ NAO ₂ 3H ₂ O	SZBB0960V	27/03/2017	SIGMA-ALDRICH
06	Soude - NAOH	B1310-73-2-0113	03/10/2018	BIOCHEMChemopha

Chapitre IV : Matériel et Méthodes

4. Les conditions opératoires de dissolution

Tableau10: Les conditions opératoires de dissolution

Sr. No	Paramètre	Spécifications	Référence
1.	Milieu de dissolution:	- Milieu Tampon Phosphate pH 6.8 - Milieu Tampon Acétate pH 4,5 - Milieu Tampon pH 1,2	USP + OMS USP+ OMS OMS
2.	Volume du milieu	500 ml	USP
3.	Vitesse d'agitation	(50± 4) tours/min	USP
4.	Système d'agitation	Apparatus: 2 (palette)	USP
5.	Température	(37±0,5) °C	USP
6.	Longueur d'onde	265 nm	USP
7.	Temps de dissolution	Temps décrit dans le dossier (30 min)	USP
8.	Volume prélevé	5 ml (avec restitution de milieu)	Dossier MI
9.	Filtration	filtres seringues de 0,45 µm	Dossier MI
10.	Temps de prélèvements	5,10, 15, 30, 45, 60 min	OMS
11.	Méthode d'analyse	Spectrophotométrie UV/VIS	USP
12.	NORMES	≥80% en 30min	USP

5. Préparation des milieux de dissolution

Tableau11: méthode de préparation des milieux de dissolution

Milieu de dissolution	Description de la préparation	pH /série
Tampon phosphate pH = 6.8 Réf : USP 30	- Dissoudre une quantité de 27,22 g de KH_2PO_4 dans 1 litre d'eau distillée - Agiter - Prélever 50 ml de la solution dans une fiole de 200 ml et compléter avec de l'eau distillée. - ajuster le pH à 6,8 avec NaOH 0,2 N. - Préparer le volume suffisant pour le test.	<u>princeps 500mg</u> Série 01: PH=6,802 Série 02: PH=6,801 <u>Générique 01 500mg</u> Série 01: PH=6,805 Série 02 : PH=6,803 <u>Générique02 100mg</u> Série 01: PH=6,802 Série 02 : PH=6,802
Tampon acétate pH = 4.5 Réf : USP 30	- Dans 1 litre d'eau distillée mettre une quantité de 2,99g d'acétate de sodium trihydraté ; agiter, puis mesurer le pH du milieu. - Ajuster le pH à 4,5 à l'aide de l'acide acétique glacial 2N. - Préparer le volume suffisant pour le test.	<u>princeps 500mg</u> Série 01: PH=4,506 Série 02: PH=4,505 <u>Générique 01 500mg</u> Série 01: PH=4,503 Série 02 : PH=4,505 <u>Générique02 100mg</u> Série 01: PH=4,505 Série 02 : PH=4,502 Plus essais préliminaires pour le princeps et les génériques 1,2,3,4
Tampon acide pH = 1.2 Réf : USP30	- Dissoudre une quantité de 14,91 de KCL dans un litre d'eau distillée, agiter. - Prélever 50 ml de la solution dans une fiole de 200 ml et compléter avec l'eau distillée. Ajuster le pH à 1,2 avec HCl 0,2 M (37%).	<u>princeps 500mg</u> Série 01: PH=1,200 Série 02: PH=1,201 <u>Générique 01 500mg</u> Série 01: PH=1,205 Série 02 : PH=1,203 <u>Générique02 100mg</u> Série 01: PH=1,203 Série 02 : PH=1,202

6. Conditions de réalisation du test de dissolution

Quelques conditions opératoires

- Le pH et la température des solutions sont vérifiés à l'intérieur des bacs avant de lancer.
- La distance entre la palette et le fond du vase est vérifié selon la pharmacopée
- Les prélèvements ont été faits au milieu des vases à l'aide de seringue de 10 ml
- Les prélèvements sont suivis de rajout de 10 ml de milieu de dissolution correspondant
- Les échantillons prélevés à chaque temps sont dilués et dosée par spectrophotométrie UV/VIS
- Le calcul des pourcentages en PA dissout est réalisé à l'aide du logiciel **simple Read**, une vérification des données est réalisée à l'aide de l'Excel
- Le calcul du F2 et F1 est réalisé à l'aide de l'Excel.

Formule de calcul

- **Calcul du taux de PA dissout en pourcentage:**

$$\text{Acide Acétylsalicylique (\%)} = \frac{\text{Absech} \times \text{Poidet} \times \text{Voluech} \times \text{Dillet} \times \text{Poidmoy} \times \text{Tx 100}}{\text{Abset} \times \text{Poidech} \times \text{Voluet} \times \text{Dillech} \times \text{dose val}}$$

- **Absech**=densité optique de l'échantillon.
- **Abset**=densité optique de la solution étalon.
- **Poidet**=prise d'essai du l'étalon.
- **Poidech**=poids de l'échantillon.
- **Voluech**: volume du l'échantillon
- **Voluet** : volume de l'étalon.
- **Dillet** : dilution de l'étalon
- **Dillech** : dilution de l'échantillon
- **P_{moy}**: poids moyen des comprimés.
- **Dosech**: dosage du comprimé
- **T** : la pureté du **PA**.

- Calcul du taux de PA dissout en mg

$Ab_{ech} \times PE \text{ et } \times PM$

————— = *taux en mg du PA*

$Ab_{set} \times PE_{ech}$

- **Abs ech** : densité optique de l'échantillon
- **Abset**: densité optique de la solution étalon.
- **PEet** :poids étalon
- **PEech**: poids échantillon
- **PM**: poids moyens

- Détermination du facteur de similarité (F2)

$$F2=50*\log ((1+ (1/N) \sum_{i=1}^n | R_t-T_t | ^2)^{-0,5} *100)$$

- **R t**= % de dissolution à un temps donné pour le lot à tester.
- **Tt**= % de dissolution à un temps donné pour le lot de référence.
- **N** : nombre de point (nombre d'échantillons utilisé dans l'étude)

- Détermination du facteur de différence F1

$$F1=\sum_{i=1}^n | R_t-T_t | *100/\sum_{i=1}^n R_t$$

- **R t**= % de dissolution à un temps donné pour le lot à tester.
- **Tt**= % de dissolution à un temps donné pour le lot de référence.
- **N** : nombre de point (nombre d'échantillons utilisé dans l'étude).

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.

Introduction

L'essai de dissolution in vitro est préconisé, car il permet de préjuger l'équivalence entre deux médicaments (princeps, générique).

Notre étude consiste à montrer l'interchangeabilité de quelques médicaments génériques existants sur le marché Algérien avec le princeps (interdit à l'importation) dont nous avons procédé à son approvisionnement de France.

L'étude a montré que deux génériques ont répondu aux critères plus ou moins recherchés.

V.1. Etude préliminaire : sélection des génériques

Objectifs

- Etude du profil de dissolution de l'Aspirine, dans le milieu favorable, à partir des différentes spécialités existantes sur le marché Algérien et ce en se référant aux conditions opératoires et recommandations de l'USP 30 (voir la monographie en annexe).
- Etude ou évaluation du comportement de chaque générique par rapport au princeps pour établir une étude cinétique comparative complète entre le médicament de référence et les génériques qui sont assez proches du princeps.

Descriptif des étapes

- Le milieu favorable étant le milieu duodénal artificiel dont le pH=4,5(milieu acétate):
- Ces essais de dissolution ont été réalisés sur 2 à 3 comprimés de chaque produit présenté préalablement et ce par défaut de disponibilité de réactifs, d'équipements et de produits.
- Les résultats des taux de principe actif (aspirine) dissout sont exprimés en DO et en pourcentage(%)en fonction du temps.
- Les résultats en DO sont présentés dans la partie annexe
- Le mode opératoire de préparation des étalons et échantillons sont présents dans la partie annexe.
- Les résultats exprimés en % moyen dissout de l'aspirine ainsi que les représentations graphiques sont présentés ci-dessous.

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.

Comparaison entre les moyennes des % d'aspirine dissoute à partir du princeps et des génériques à pH=4,5

Tableau 12: Représentation des moyennes des taux T % de libération du princeps et les quatre générique au cours du temps dans le milieu PH= 4,5.

PA	0	5	10	15	30	45	60
Princeps	0	51,129037	64,222936	76,733079	89,651464	90,739124	94,47727
Générique01	0	23,082834	44,089339	54,360177	71,908142	75,361562	80,020906
Générique02	0	46,472542	73,643427	85,924785	93,875297	93,494667	96,935853
Générique03	0	12,030203	23,317569	30,888053	53,207637	68,58848	72,911868
Générique04	0	20,356239	46,178938	65,579361	88,593665	93,348023	96,171048

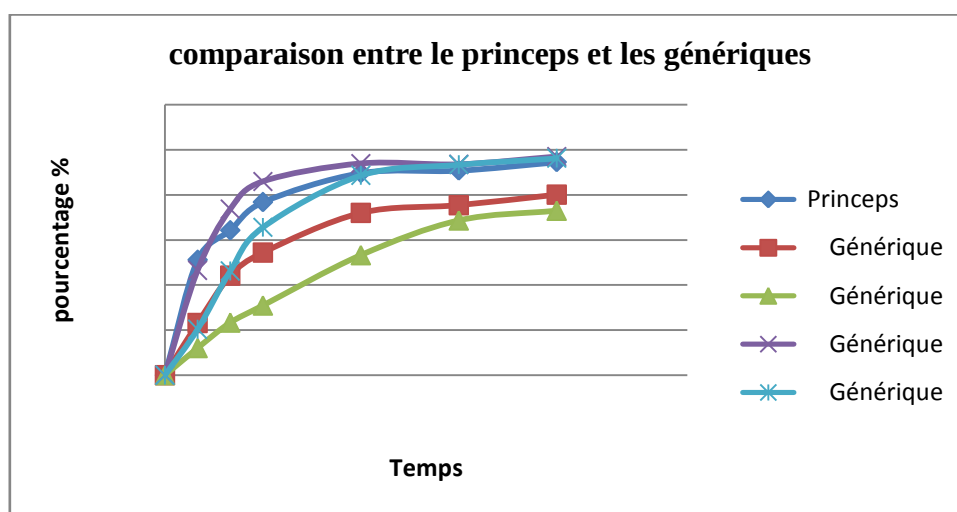


Figure 14 : variation du taux de dissolution des comprimés princeps et génériques 01, 02, 03,04 au cours du temps.

Interprétation

- A partir des essais préliminaires, nous avons déterminé le profil de dissolution de toutes les spécialités (existantes sur le marché national) à base d'aspirine qui se présentent en comprimé à libération immédiate, dosés à 100 mg et 500mg.
- D'après les résultats obtenus, nous constatons que le comportement des génériques01 et 03 dosés à 500mg sont totalement différents à celui du princeps, par contre le comportement des génériques 02et 04 dosés à 100mg sont assez proche du princeps.
- Le générique 01 de dosage 500 mg s'est comporté mieux que le générique 03
- Le générique 02 de dosage 100 mg s'est comporté un mieux que le générique 04

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.

Discussion

- Le taux de l'amidon de maïs présente un pouvoir discriminant et prédictif sur la dissolution des comprimés à libération immédiate à base d'aspirine.
- La Cellulose accélère la dissolution des comprimés à des taux faibles (rôle de désintégrant)
- L'interaction entre des excipients: silice colloïdale, acide stéarique, crospovidone, cellulose microcristalline , ralentit la dissolution de l'aspirine et ce même à des taux très faibles.
- Le taux faible d'aspirine 100 mg favorise sa dissolution dans un milieu de 500 ml, contrairement au dosage 500 mg là où il faut rajouter des excipients inducteurs de dissolution et éviter ceux qui l'inhibe.
- Le générique 02 à 100 mg n'est pas de la même firme que le générique 01 à 500mg.

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.

Tableau 13: Le rôle de chaque excipient dans les différentes spécialité

Nom de la spécialité	Excipients	Poids moyen des comprimés	Dosage de l'aspirine	Taux des excipients	Observation
Le princeps Aspirine	-Amidon de maïs, -Cellulose granulée	600 mg	500mg	100 mg = 16 % = (Amidon + cellulose)	L'amidon joue le rôle de liant et la cellulose, le rôle de désintégrant
Générique 01	Amidon de maïs	615 mg	500mg	18 % = Amidon	L'amidon joue le rôle de liant + faible pouvoir de désintégration
Générique 02	Amidon de maïs	110 mg	100mg	10 mg = 10 %	Taux d'amidon < 10 % engendre une très bonne dissolution , voire meilleure que celle du princeps
Générique 03	-Cellulose microcristalline, -Silice colloïdale anhydre, -laurysulfate de sodium, - Acide stéarique, -Croscarmellose sodique.	577 mg	500mg	77 mg = 13 % = (Cellulose microcristalline + silice colloïdale anhydre + laurysulfate de sodium+ acide stéarique + croscarmellose sodique).	Les excipients utilisés dans la formules sont inutiles. Présence d'incompatibilité entre certains excipients et l'aspirine ce qui a engendré un ralentissement dans la dissolution du PA à partir de la forme galénique
Générique 04	Amidon de maïs.	130 mg	100mg	23 %	Une bonne dissolution mais relativement faible par rapport au G2

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.

Conclusion

- Notre choix, à partir des profils des 4 génériques étudiés, est basé sur la sélection de deux (02) génériques de différents dosages et de différentes firmes. De ce fait, nous avons sélectionné les profils de dissolution les plus proches au princeps : générique 01 dosé à 500mg et le générique 02 dosé à 100mg.
- Afin d'étudier le degré de différence et de similarité des génériques sélectionnés par rapport au princeps, nous avons procédé à une étude de cinétique de dissolution in vitro comparative complète selon les conditions recommandées par l'OMS.

V.2.Etude cinétique de dissolution de l'Aspirine 500mg dans le princeps en comparaison avec les génériques (G1 et G2)

Introduction

D'après les résultats obtenus dans la partie précédente, le choix des génériques objets de l'étude est basé sur le générique 01 et 02. Une étude de cinétique de dissolution comparative complète a été réalisée dans les différents milieux (tampon acétate $\text{pH}=4,5$, milieu acide $\text{pH}=1,2$, tampon phosphate $\text{pH}=6,8$) et ce en se référant aux recommandations pharmacopée USP et OMS.

Les poids des comprimés des différentes spécialités et pour l'ensemble des tests réalisés sont présentés dans la partie annexe.

Les résultats présentés en DO sont portés dans la partie annexe.

Les résultats exprimés en % dissout de l'aspirine à partir des spécialités (princeps, G1 et G2) sont présentés ci-dessous.

Des calculs statistiques (moyenne, écart type et variances, F_1 , F_2), obtenus via l'outil Excel, sont présentés dans chaque tableau.

L'illustration graphique est présentée ci-après

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.

I-Tampon phosphate PH=1,2

I.1. Résultats exprimés en % (milieu PH 1,2)

1. Princeps

Séries 01 et 02 : 1-12 comprimés

Tableau14: Résultats exprimés en % pour le princeps 500mg dans le milieu pH=1,2

Temps (min)	Aspirine (Acide Acétylsalicylique %)						
	0	5	10	15	30	45	60
Ech1	0	25,953951	47,676159	66,702427	80,535695	84,34757	86,19275
Ech2	0	23,746861	48,255188	62,918847	80,215003	87,75351	97,598184
Ech3	0	20,213289	49,153067	54,48894	78,060243	87,90607	94,393884
Ech4	0	29,765218	55,968693	66,763516	82,435189	90,45733	96,221877
Ech5	0	22,435661	52,753826	55,439555	79,894971	85,65946	91,784234
Ech6	0	20,744497	49,552031	56,419326	78,238895	83,41679	85,874098
Ech7	0	18,39297	46,454457	68,189631	86,365575	98,39967	100,12504
Ech8	0	18,265752	50,42346	68,776036	90,113213	96,71189	97,82976
Ech9	0	17,157505	40,801639	66,548409	89,866636	94,57653	98,529493
Ech10	0	17,534228	41,577853	66,117332	89,928856	93,85348	93,18883
Ech11	0	17,350385	43,708608	63,984165	86,984249	97,85068	99,075661
Ech12	0	23,816047	45,858674	67,966581	95,318588	97,7448	104,338
Moyenne	0	21,281364	47,681971	63,692897	84,829759	91,55648	95,429318
Ecart-type	0	3,9658788	4,401623	5,2506312	5,6840189	5,622282	5,4889193
CV	0	18,635454	9,2312101	8,2436683	6,700501	6,140779	5,7518166

Discussion: Tous les CV des résultats obtenus du profil de dissolution, sont compris dans les limites de tolérance (< 20 % au premier point et < 10 % pour les autres points).

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.

2 .Générique 01 500mg

Séries 01et 02: 1 – 12 comprimés

Tableau15: Résultats exprimés en % pour le générique01 500mg dans le milieu pH=1,2

Temps (min)	G1 (Acide Acétylsalicylique %)						
	0	5	10	15	30	45	60
Ech1	0	12,191073	27,456695	36,93745	60,237611	65,29401	69,097029
Ech2	0	10,597611	24,49396	41,557538	62,544533	69,92012	70,818779
Ech3	0	7,4707728	25,400628	38,346332	58,937309	66,06998	67,36783
Ech4	0	8,6048142	26,012254	40,848141	58,552299	70,27814	71,904596
Ech5	0	7,9769929	24,127672	36,399128	52,571661	64,75569	69,530967
Ech6	0	11,036121	26,513608	40,095664	62,358571	73,36104	75,761178
Ech7	0	7,1723686	23,421375	37,925752	70,03607	71,51843	75,06471
Ech8	0	8,1678218	23,86093	36,090882	69,404704	73,31436	74,610329
Ech9	0	9,5040071	27,076404	41,922242	72,292776	80,26100	80,383423
Ech10	0	9,7641147	24,116056	36,441071	69,177009	77,43727	77,469968
Ech11	0	9,5885319	24,253345	38,71207	68,692503	79,92974	85,103644
Ech12	0	9,2684988	29,147137	42,127507	72,661005	83,45003	84,366817
Moyenne	0	9,2785606	25,490005	38,950315	64,788838	72,96582	75,123273
Ecart-type	0	1,5009181	1,7654739	2,2791987	6,4361578	6,210813	5,8428315
CV	0	16,176195	6,9261416	5,8515539	9,9340535	8,511948	7,7776584

Discussion:

Tous les CV des résultats obtenus du profil de dissolution, sont compris dans les limites de tolérance (< 20 % au premier point et < 10 % pour les autres points).

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.

3. Générique 02 100mg

Série 01et 02: 1 – 12 comprimés

Tableau16 : Résultats exprimés en % pour le générique02 100mg dans le milieux pH=1,2

Temps (min)	G2 (Acide Acétylsalicylique %)						
	0	5	10	15	30	45	60
Ech1	0	27,499877	63,650525	74,194	87,064387	93,07650	96,271836
Ech2	0	23,26866	62,736879	77,972978	86,139975	99,83005	103,56066
Ech3	0	24,607509	70,441766	85,77158	87,024124	94,09601	97,521111
Ech4	0	32,246622	59,869241	77,096133	89,213447	94,81963	96,817116
Ech5	0	28,56359	65,202927	87,684365	91,558921	93,51872	97,438335
Ech6	0	34,08258	70,755707	73,188568	93,597568	94,00304	97,415809
Ech7	0	25,766374	64,796497	68,154409	87,731032	90,79792	91,144909
Ech8	0	24,742862	62,157514	70,941627	89,121906	97,64532	98,234715
Ech9	0	26,000973	58,065818	74,874642	82,003941	91,87615	94,313033
Ech10	0	32,097836	59,930924	72,635382	80,21092	89,80660	100,76027
Ech11	0	24,236946	61,81257	68,208896	87,955042	94,06163	91,331499
Ech12	0	23,838461	57,282453	75,859934	86,506347	91,55236	101,23709
Moyenne	0	27,246024	63,058568	75,548543	87,343968	93,75699	97,170532
Ecart-type	0	3,6993554	4,2899414	6,0773108	3,6404361	2,807105	3,7068048
CV	0	13,577597	6,8031062	8,0442462	4,1679308	2,994022	3,8147417

Discussion:

Tous les CV des résultats obtenus du profil de dissolution, sont compris dans les limites de tolérance (< 20 % au premier point et < 10 % pour les autres points)

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.

I.2.PRESENTATION GRAPHIQUE DES RESULTATS

Cinétique de dissolution exprimée en % du principe actif dissout en fonction du temps
milieu PH=1,2

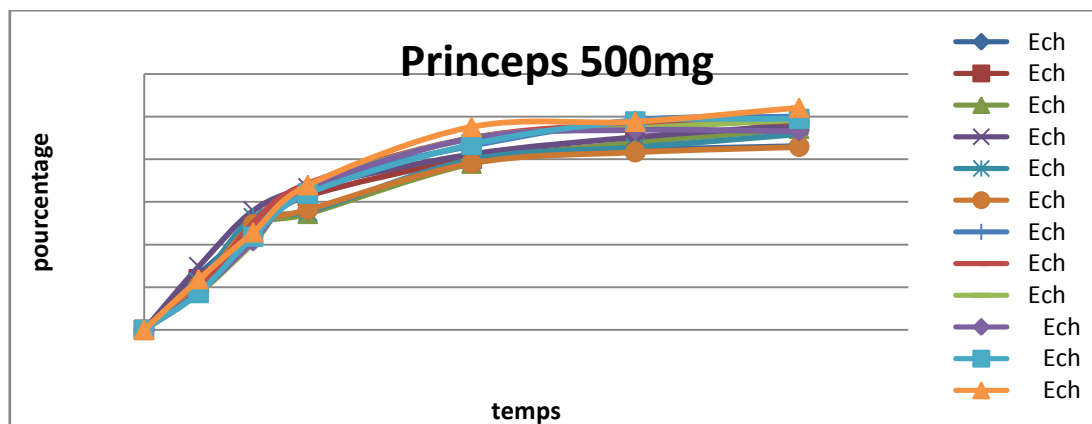


Figure 15: Cinétique de dissolution du % dissout du PA en fonction du temps, obtenue dans le milieu PH=1,2 pour le Princeps 500mg

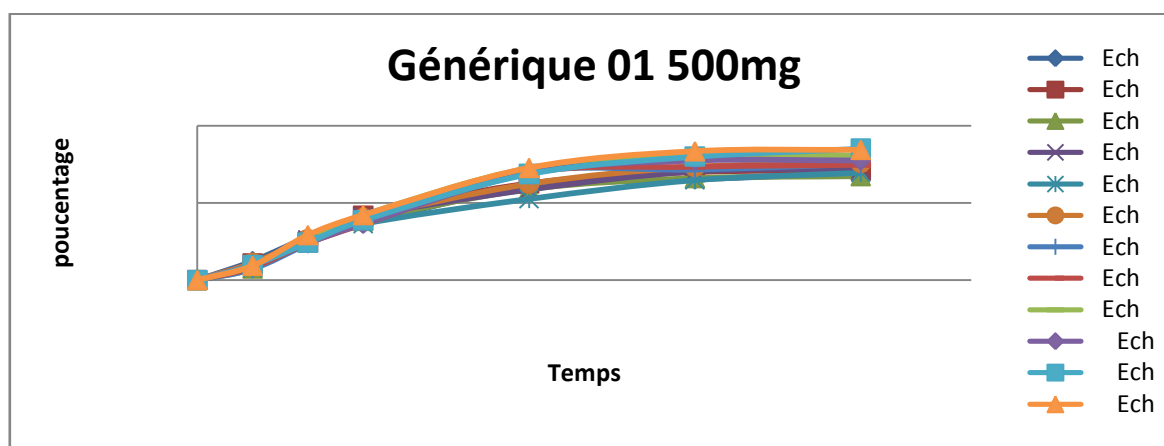


Figure 16: Cinétique de dissolution du % dissout du PA en fonction du temps, obtenue dans le milieu tampon pH 1.2 pour le Générique 01 500mg

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.

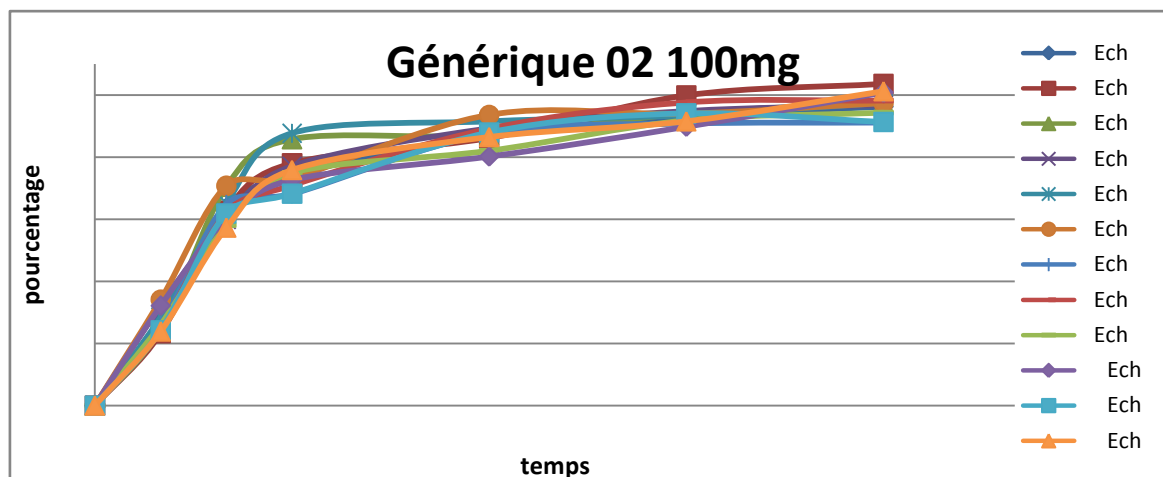


Figure 17: Cinétique de dissolution du % dissout du PA en fonction du temps, obtenue dans le milieu PH=1,2 pour le Générique 02 100mg

Comparaison entre le princeps et le générique 01 à pH=1,2

Tableau17: Représentation des moyennes des taux T % de libération du princeps Et générique 01 au cours du temps dans le milieu PH= 1,2.

PA	0	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min
Princeps	0	21,281364	47,681971	63,692897	84,829759	91,55648	95,429318
Générique01	0	9,2785606	25,490005	38,950315	64,788838	72,96582	75,123273
Différence	0	12,0028034	22,191966	24,736582	20,040921	19,19066	20,306045

Discussion :

La différence des taux de dissolution de l'aspirine à partir du princeps et du générique 01 est très importante (> 10%) sur l'ensemble des temps. A priori, les deux profils sont différents, le calcul du facteur de différence est nécessaire.

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princesps et génériques à base d'aspirine.

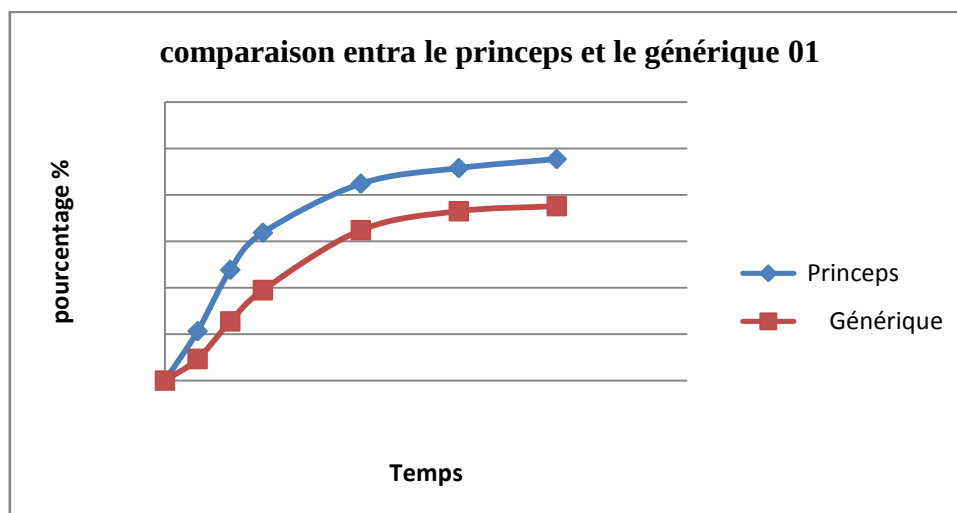


Figure 18: variation du taux de dissolution des comprimés princeps et générique01 au cours du temps dans le milieu PH= 1,2.

Détermination de la similarité ou de la différence

Tableau 18: Résultats des facteurs de similarité (F2)et de différence(F1) entre G01 et princeps

	Générique 01	Norme
F2	26,571415	50-100
F1	56,5045787	<10%

Comparaison entre le princeps et le générique 02 à pH=1,2

Tableau 19: Représentation des moyennes des taux T % de libération du princeps et générique 02au cours du temps dans le milieu pH= 1,2

PA	0	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min
Princeps	0	21,281364	47,681971	63,692897	84,829759	91,55648	95,429318
Générique02	0	27,246024	63,058568	75,548543	87,343968	93,75699	97,170532
Différence	0	5,96466	15,376597	11,885646	2,514209	2,20051	1,741214

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.

Discussion :

La différence des taux de dissolution de l'aspirine à partir du princeps et du générique 02 est moins importante sur l'ensemble des temps. A priori, les deux profils sont semblable.

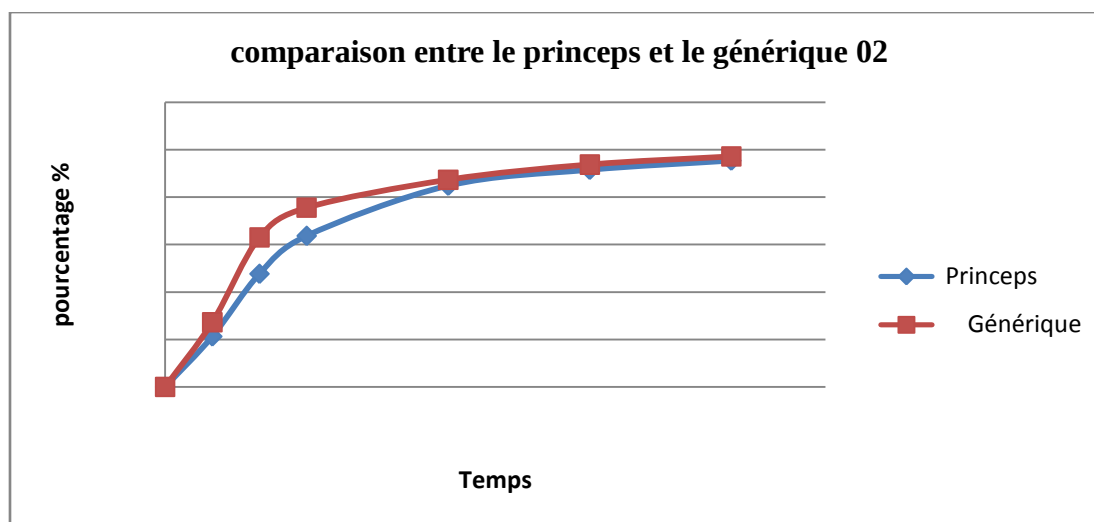


Figure 19 : variation du taux de dissolution des comprimés princeps et générique02 au cours du temps dans le milieu PH= 1,2.

Détermination du facteur de similarité (F2) :

Tableau 20: Résultat du facteur de similarité (F2)entre générique02 et princeps

	Générique 02	Norme
F2	53,5473884	50-100%

Interprétation

A partir de l'essai de dissolution effectué au milieu acide pH=1,2, nous déduisons ce qui suit:

- Les profils de dissolution du princeps et de générique 01, ne présentent pas la même allure. Les taux de dissolution obtenus à 30 min pour les deux produits sont respectivement : 84,82% et 64,78%. Le princeps se comporte mieux que le G01 avec une différence conséquente exprimant la non similarité des deux produits.
- Les profils de dissolution du princeps et de générique 02 présentent la même allure. Les taux de dissolution obtenus à 30 min pour les deux produits sont respectivement :

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.

84,82% et 87,34%. Le générique G02 se comporte un mieux que le princeps, en exprimant une similarité entre les deux produits de 53 %.

- La pharmacopée USP recommande de trouver un taux de dissolution correspondant à $Q (80\%) + 5\%$ alors que le princeps est de 84,82 contre 64,78 % pour le générique 01 et 87,34% pour le générique 02, ce qui conclut que le profil du G02 est le meilleur et répond bien aux exigences pharmacopée.

Discussion:

L'Aspirine, matière première, est une substance qui se dissout très facilement dans les milieux acides.

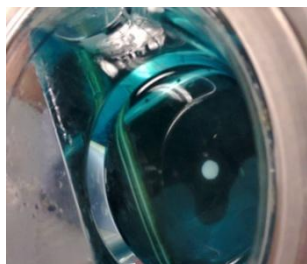
La dissolution de l'aspirine à partir d'une forme galénique dépend des critères de formulation de celle-ci.

La libération de l'aspirine est bonne à partir du princeps et du générique 02 au milieu pH=1,2.

Le G01 ne s'est pas comporté de la même manière que les deux autres produits pour les raisons probables suivantes:

- Le taux de l'amidon de maïs > 10% dans la formule
- Le phénomène de saturation du milieu de dissolution (500 mg d'aspirine dans 500 ml)
- Absence d'un inducteur de dissolution (cellulose)

NB: après dissolution, nous obtenons des solutions très limpides avec formation d'un précipité dont son volume varie en fonction de la spécialité: comme le montre l'image suivante



Le volume du précipité du G02 < Volume du princeps < volume de G01 (relativement volumineux avec présence de gros grains)

Conclusion:

- Les deux produits (princeps 500 mg et générique 02 100mg), sont acceptés comme similaires.
- les deux produit (princeps 500 mg et générique 01 500 mg), sont dits différents.

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.

II.2-Tampon acétate pH=4,5

II.1 Résultats exprimés en % (milieu pH 4,5)

1. Princeps

Série 01 et 02 : 1-12 comprimés

Tableau21: Résultats exprimés en % pour le princeps 500mg dans le milieu pH=4,5

Temps (min)	Aspirine (Acide Acétylsalicylique %)						
	0	5	10	15	30	45	60
Ech1	0	52,35952	79,102371	86,700132	97,089555	98,21573	98,866067
Ech2	0	47,047253	76,775433	91,75793	95,27858	98,37296	98,088785
Ech3	0	40,496847	77,042782	91,412631	95,379474	99,90390	96,78141
Ech4	0	50,598394	77,097054	87,118882	93,163543	95,79920	96,414719
Ech5	0	46,676306	76,627735	87,282456	91,97884	95,23755	91,819099
Ech6	0	46,089106	65,499981	86,551872	95,663417	96,97623	97,882696
Ech7	0	49,605582	86,241256	95,11788	109,85997	114,8785	113,07501
Ech8	0	44,092097	77,49992	90,177761	103,80566	105,7213	101,39158
Ech9	0	40,039122	77,990217	93,849662	105,50117	110,3785	105,21427
Ech10	0	42,717992	74,209325	84,932123	97,449928	105,1653	104,40951
Ech11	0	53,863757	77,191077	89,027881	105,39793	108,4358	107,80622
Ech12	0	46,129944	81,747067	99,326401	106,34549	106,6932	109,52305
Moyenne	0	46,642993	77,252018	90,271301	99,742797	102,9815	101,7727
Ecart-type	0	4,4032396	4,7967679	4,2353656	6,0232189	6,418009	6,2740645
CV	0	9,4403024	6,2092461	4,6918185	6,0387507	6,232194	6,1647814

Discussion: Tous les CV des résultats obtenus du profil de dissolution, sont compris dans les limites de tolérance (< 20 % au premier point et < 10 % pour les autres points).

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.

2. Générique 01 500mg

Série 01 et 02: 1 – 12 comprimés

Tableau22: Résultats exprimés en % pour le générique01 500mg dans le milieu pH=4,5

Temps (min)	G1 (Acide Acétylsalicylique %)						
	0	5	10	15	30	45	60
Ech1	0	10,012794	22,861212	33,979418	54,053068	76,12927	79,765923
Ech2	0	12,801427	25,768247	45,301173	72,045239	77,90015	79,835255
Ech3	0	16,75356	28,806365	45,446066	70,234829	72,78852	77,001316
Ech4	0	17,887638	36,671349	49,58832	73,985165	79,61520	82,810634
Ech5	0	21,357042	43,885052	51,277874	75,378825	82,42210	87,263267
Ech6	0	22,78471	43,945681	51,73264	72,317446	78,39336	81,151977
Ech7	0	10,148366	30,19838	41,613236	73,653783	81,76260	81,598128
Ech8	0	9,5958499	24,818586	35,218276	53,371682	77,97256	77,888827
Ech9	0	15,330891	29,168088	38,704755	61,586193	73,51933	72,337514
Ech10	0	12,163779	26,530188	34,92977	62,594148	77,10849	82,105506
Ech11	0	12,747157	35,244214	50,812319	72,798079	82,83007	81,525385
Ech12	0	14,65383	31,590084	41,827918	64,900257	80,38105	77,982852
Moyenne	0	14,68642	31,623954	43,369314	67,243226	78,40189	80,105549
Ecart-type	0	4,3384648	7,007009	6,6583041	7,7860921	3,234438	3,6615413
CV	0	29,540655	22,157283	15,35257	11,578998	4,125459	4,5708959

Discussion

Tous les CV des résultats obtenus du profil de dissolution, ne sont pas compris dans les limites de tolérance (< 20 % au premier point et < 10 % pour les autres points.

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.

3. Générique 02 100mg

Série 01 et 02: 1 – 12 comprimés

Tableau23: Résultats exprimés en % pour le générique 02 100mg dans le milieu pH=4,5

Temps (min)	G2 (Acide Acétylsalicylique %)						
	0	5	10	15	30	45	60
Ech1	0	46,926999	70,605906	81,982632	94,013559	98,56105	100,52366
Ech2	0	46,018612	70,258025	83,77343	94,150485	95,47521	103,5813
Ech3	0	46,367241	79,864079	89,370977	94,055312	96,58946	99,231119
Ech4	0	54,289895	82,893567	92,517973	93,865707	97,06855	99,637179
Ech5	0	46,889652	68,881155	84,628156	93,348099	97,48448	103,76092
Ech6	0	51,030328	71,379264	86,814754	91,712401	92,18636	93,323885
Ech7	0	29,396399	74,989205	89,466617	91,406401	95,01786	95,049409
Ech8	0	31,878438	78,88536	84,599866	93,384147	95,33620	96,202043
Ech9	0	36,706955	79,959556	88,141614	91,671129	93,72466	93,853011
Ech10	0	42,564226	80,4526	87,924641	91,295603	91,65289	91,683963
Ech11	0	34,769873	82,085259	93,860163	91,949053	94,52288	95,262671
Ech12	0	32,127518	69,880109	84,439121	89,544229	91,11988	94,019077
Moyenne	0	41,580511	75,844507	87,293328	92,53301	94,89496	97,177354
Ecart-type	0	8,2751261	5,3563225	3,6169395	1,4703437	2,372091	4,056626
CV	0	19,901453	7,0622418	4,1434318	1,5889937	2,499701	4,1744562

Discussion:

Tous les CV des résultats; obtenus du profil de dissolution, sont compris dans les limites de tolérance (< 20 % au premier point et < 10 % pour les autres points).

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.

II.2. PRESENTATION GRAPHIQUE DES RESULTATS

Cinétique de dissolution exprimée en % d'aspirine dissout en fonction du temps, obtenue dans le milieu tampon PH=4.5

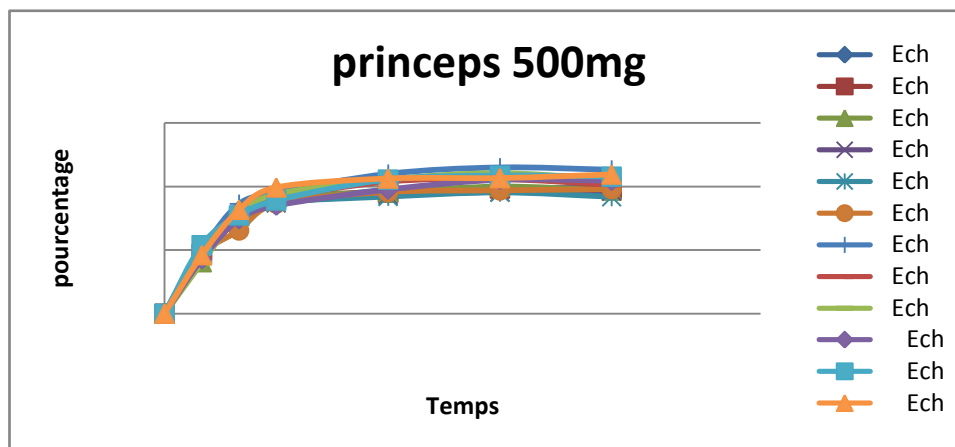


Figure 20: Cinétique de dissolution du % dissout du PA en fonction du temps, obtenue dans le milieu tampon pH 4,5 pour le Princeps 500mg

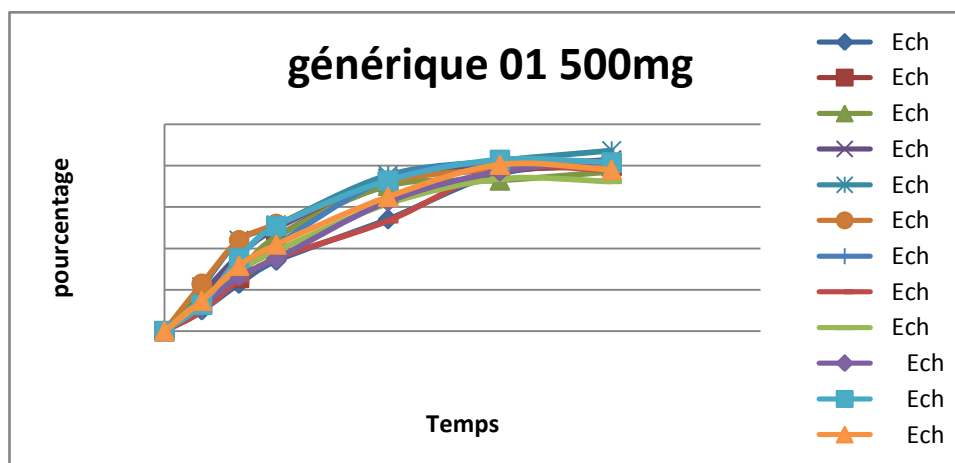


Figure 21 : Cinétique de dissolution du % dissout du PA en fonction du temps, obtenue dans le milieu tampon pH 4,5 pour le Générique 01 500mg

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.

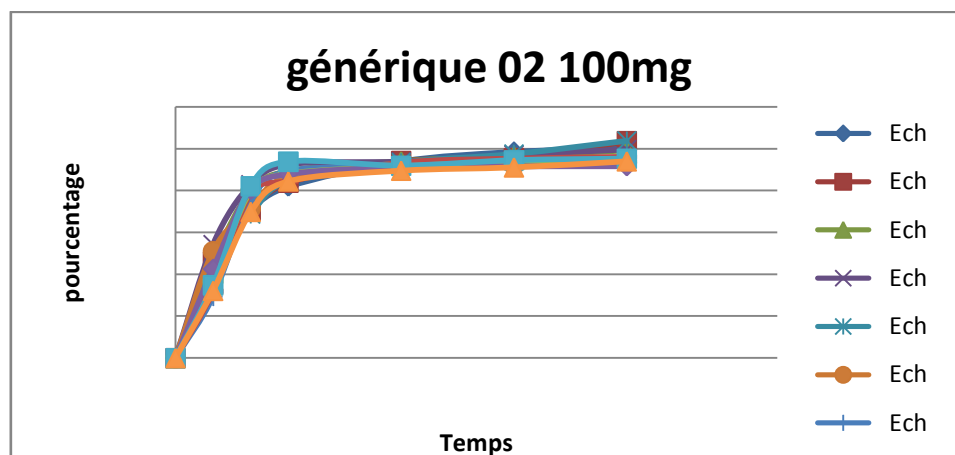


Figure 22: Cinétique de dissolution du % dissout du PA en fonction du temps, obtenue dans le milieu tampon pH 4,5 pour le Générique 02 100mg

Comparaison entre le princeps et le générique 01 pH=4 ,5

Tableau24: Représentation des moyennes des taux T % de libération du princeps et générique 01 au cours du temps pour le milieu pH=4,5.

PA	0	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min
Princeps	0	46,642993	77,252018	90,271301	99,742797	102,9815	101,7727
Générique01	0	14,68642	31,623954	43,369314	67,243226	78,40189	80,105549
Différence	0	31,956573	45,628064	46,901987	32,499571	24,57961	21,66751

Discussion

La différence des taux de dissolution de l'aspirine à partir du princeps et du générique 01 est très importante entre (20-50%) sur l'ensemble des temps. A priori, les deux profils sont différents. le calcul du facteur de différence est nécessaire.

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.

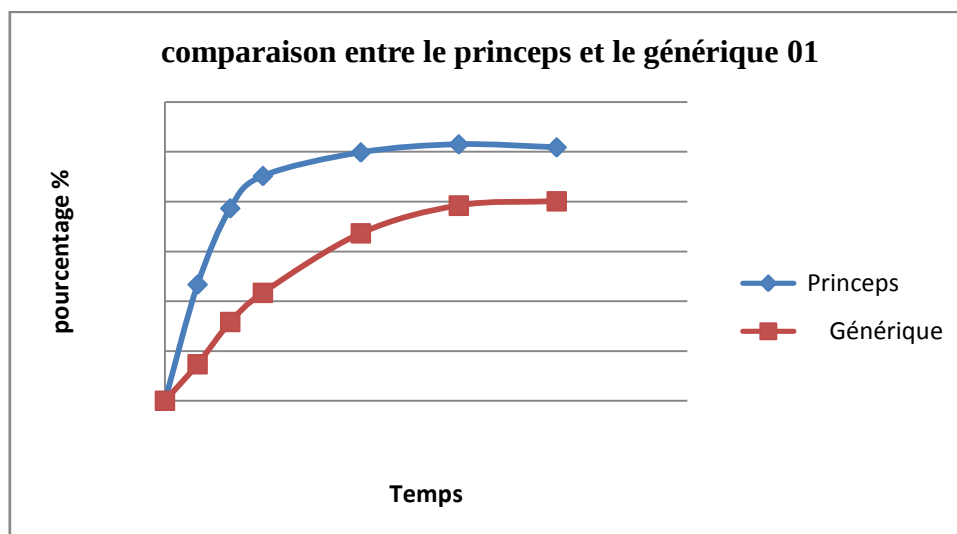


Figure 23 : variation du taux de dissolution des comprimés princeps et générique01 au cours du temps dans le milieu pH=4,5.

Détermination de la similarité ou de la différence

Tableau 25: résultat du facteur de similarité (F2) et le facteurs de différence (F1) entre princeps et générique01

	Générique 01	Norme
F2	21,9484456	50-100%
F1	66,100209	<10%

Comparaison entre le princeps et le générique 02 pH=4 ,5

Tableau26:Représentation des moyennes des taux T % de libération du princeps et générique 02 au cours du temps pour le milieu pH= 4,5

PA	0	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min
Princeps	0	46,642993	77,252018	90,271301	99,742797	102,9815	101,7727
Générique02	0	41,580511	75,844507	87,293328	92,53301	94,89496	97,177354
Différence	0	5,062482	1,407511	2,977973	7,209787	8,08654	4,595346

Discussion

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.

La différence des taux de dissolution de l'aspirine à partir du princeps et du générique 02 est (<10%) sur l'ensemble des temps. A priori, les deux profils sont semblables.

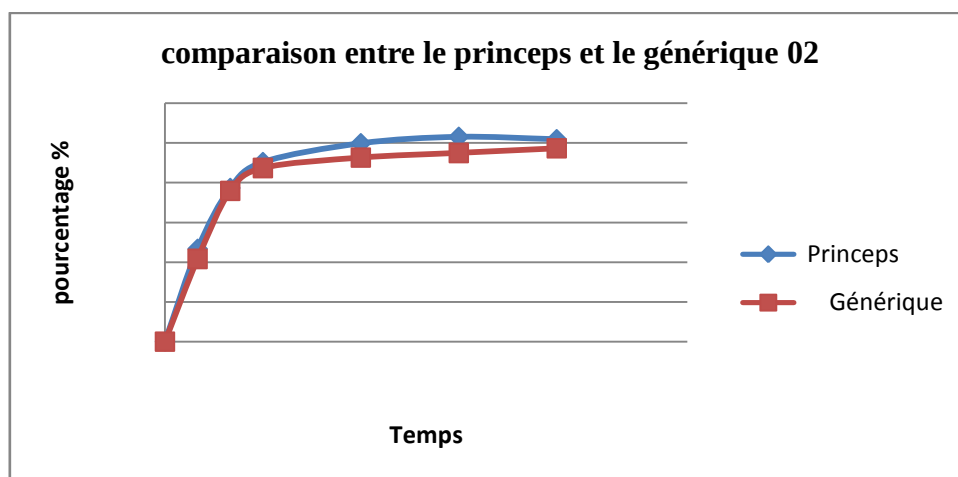


Figure 24: variation du taux de dissolution des comprimés princeps et générique02 au cours du temps dans le milieu pH=4,5.

Détermination du facteur de similarité

Tableau27: Résultat du facteur de similarité (F2) entre princeps et générique02

	Générique 02	Norme
F2	60,7199514	50-100

Interprétation

A partir de l'essai de dissolution effectué au milieu acétate pH=4,5, nous déduisons ce qui suit:

- Les profils de dissolution du princeps et de générique 01, ne présentent pas la même allure. Les taux de dissolution obtenus à 30 min pour les deux produits sont respectivement : 99,74% et 67,24%. Le princeps se comporte mieux que le G01 avec une différence conséquente exprimant la non similarité des deux produits.
- Les profils de dissolution du princeps et de générique 02 présentent la même allure. Les taux de dissolution obtenus à 30 min pour les deux produits sont respectivement :

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.

99,74% et 92,53%. Le générique G02 se comporte un moins que le princeps, en exprimant une similarité entre les deux produits de 60,71 %.

- La pharmacopée USP recommande de trouver un taux de dissolution correspondant à $Q (80 \%) + 5\%$. Les deux produits Princeps et G02 répondent bien à cette exigence contrairement au G01 dont la dissolution est très faible (hors spécifications)
- Les deux produits princeps et G02 présentent des taux de dissolution $> 85 \%$ au bout de 15min ce qui leur confèrent une libération très rapide sans recours aux calculs de F2 ou F1.

Discussion:

L'Aspirine, matière première, est une substance qui se dissout très facilement dans le milieu 4,5 avec une bonne stabilité dans ce milieu.

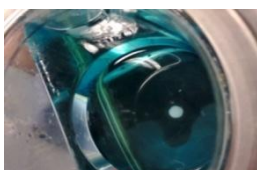
La dissolution de l'aspirine à partir d'une forme galénique dépend des critères de formulation de celle-ci.

La libération de l'aspirine est très rapide à partir du princeps et du générique 02 au milieu pH=4,5.

Le G01 ne s'est pas comporté de la même manière que les deux autres produits et présentant une dissolution très faible ne dépassant pas 67 % au bout de 30 min. Le ralentissement de sa libération peut être justifié par :

- Le phénomène de saturation du milieu de dissolution (500 mg d'aspirine dans 500 ml)
- Absence d'un inducteur de dissolution (cellulose ou autre)

NB: comme pour le milieu acide, après dissolution, nous obtenons des solutions très limpides avec formation d'un précipité dont son volume varie en fonction de la spécialité: comme le montre l'image suivante



Le volume du précipité du G02 < Volume du princeps < volume de G01 (relativement volumineux avec présence de gros grains)

Conclusion:

- Les deux produits (princeps 500 mg et générique 02 100mg), sont acceptés comme similaires.
- les deux produit (princeps 500 mg et générique 01 500 mg), sont dits différents.

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.

III-Tampon phosphate pH=6,8

III.1 Résultats exprimés en % (tampon acétate pH=6,8)

1-Princeps

Série 01 et 02 :1-12comprimés

Tableau28:Résultats exprimés en % pour le princeps 500mg dans le milieu pH=6,8

Temps (min)	Aspirine (Acide Acétylsalicylique %)						
	0	5	10	15	30	45	60
Ech1	0	42,945972	74,908105	95,316245	106,48455	112,1022	115,64054
Ech2	0	37,770943	67,209822	87,01475	99,024641	102,8163	107,21024
Ech3	0	43,617669	77,302924	89,832794	95,256414	104,7477	106,74077
Ech4	0	50,463135	75,604969	83,925757	92,768635	99,32737	103,07989
Ech5	0	52,176556	78,707828	90,741136	96,28258	104,2242	106,93053
Ech6	0	39,60085	64,850041	84,926148	99,521056	102,6184	107,8888
Ech7	0	36,245626	63,931218	79,274059	95,089739	95,95389	100,29098
Ech8	0	38,557413	77,212812	91,094134	92,54759	97,82249	101,07235
Ech9	0	39,180623	73,979972	88,996702	97,775971	98,39470	105,16728
Ech10	0	43,797856	76,842945	89,234853	99,004135	99,93844	106,44584
Ech11	0	43,006331	73,729806	87,923692	91,729418	96,15582	99,961545
Ech12	0	43,503689	69,046381	84,971247	98,859982	100,2836	103,61096
Moyenne	0	42,572222	72,777235	87,77096	97,028725	101,1987	105,33664
Ecart-type	0	4,8413882	5,1588984	4,1363444	4,0585616	4,506525	4,2913309
CV	0	11,372176	7,0886155	4,7126571	4,1828455	4,453142	4,0739203

Discussion

Tous les CV des résultats; obtenus du profil de dissolution, sont compris dans les limites de tolérance (< 20 % au premier point et < 10 % pour les autres points).

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.

2 .Générique 01 500mg

Série 01et 02: 1 – 12 comprimés

Tableau 29:Résultats exprimés en % pour le générique01 500mg dans le milieu pH=6,8

Temps (min)	G1 (AcideAcétylsalicylique %)						
	0	5	10	15	30	45	60
Ech1	0	25,9805933	45,155145	61,43923	81,840549	82,42872	89,402818
Ech2	0	26,0489413	40,889045	52,777709	72,293688	76,82033	88,045753
Ech3	0	17,4864451	44,585604	56,082217	71,55595	80,42798	91,151718
Ech4	0	26,4572727	48,914809	59,881299	81,53561	84,69933	92,190645
Ech5	0	28,2635792	50,195711	60,511749	71,671979	80,70484	92,6755
Ech6	0	18,1341601	41,458607	54,036295	71,485846	82,29628	84,079455
Ech7	0	19,3575166	40,358912	62,333216	89,524321	90,68174	101,75277
Ech8	0	22,8495666	41,419207	66,592162	87,450253	89,91339	94,455357
Ech9	0	18,2977819	37,755059	63,136878	77,400253	85,32611	85,5326
Ech10	0	20,988626	36,918209	54,20861	83,23407	83,90647	85,027149
Ech11	0	19,3125216	41,553718	65,970503	75,492881	86,03611	91,859992
Ech12	0	20,4800357	40,803203	66,686482	79,061653	89,90299	98,4959
Moyenne	0	21,97142	42,500602	60,304696	78,545588	84,42869	91,222471
Ecart-type	0	3,79727721	4,0300097	5,0176618	6,3067739	4,255398	5,333288
CV	0	17,2828029	9,4822414	8,3205159	8,0294438	5,040228	5,846463

Discussion

Tous les CV des résultats; obtenus du profil de dissolution, sont compris dans les limites de tolérance (< 20 % au premier point et < 10 % pour les autres points).

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.

3. Générique 02 100mg

Série 01et 02: 1 – 12 comprimés

Tableau 30:Résultats exprimés en % pour le générique02 100mg dans le milieu pH=6,8

Temps (min)	G2 (AcideAcétylsalicylique %)						
	0	5	10	15	30	45	60
Ech1	0	42,075055	84,185334	84,748917	97,447165	99,77194	103,45286
Ech2	0	38,095674	80,340209	83,170575	90,993637	91,32765	95,107337
Ech3	0	33,908834	71,843375	87,877385	92,212761	92,24716	93,193382
Ech4	0	41,752297	75,558472	88,005051	93,525144	93,78884	96,320351
Ech5	0	40,772818	72,656213	77,685086	94,583455	94,71891	98,613327
Ech6	0	48,476015	75,124674	83,347188	88,273684	95,88257	96,320878
Ech7	0	32,366047	68,22137	81,422179	93,247905	95,51679	96,410598
Ech8	0	42,660108	78,11201	87,555454	97,899923	98,15983	99,580683
Ech9	0	40,226992	75,123734	92,511731	94,51273	94,63348	94,92673
Ech10	0	45,780414	80,179332	93,969431	97,005627	97,29398	99,024104
Ech11	0	47,36979	67,506386	81,930221	94,171852	96,31857	96,442764
Ech12	0	39,439454	67,325059	76,377022	85,359488	91,78794	92,187552
Moyenne	0	41,076958	74,681347	84,883353	93,269448	95,12064	96,79838
Ecart-type	0	4,8624097	5,4354806	5,366421	3,7029134	2,588262	3,0394817
CV	0	11,837317	7,2782305	6,3221124	3,9701247	2,721031	3,140013

Discussion

Tous les CV des résultats; obtenus du profil de dissolution, sont compris dans les limites de tolérance (< 20 % au premier point et < 10 % pour les autres points).

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.

III.2PRESENTATION GRAPHIQUE DES RESULTATS

Cinétique de dissolution exprimée en % des principes actifs dissouts en fonction du temps, obtenue dans le tampon phosphate pH=6,8

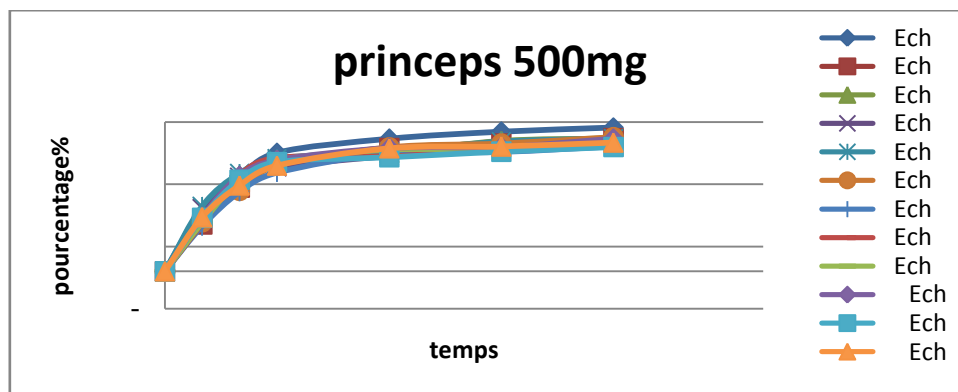


Figure25: Cinétique de dissolution du % dissout du PA en fonction du temps, obtenue dans le tampon phosphate pH=6,8 pour le Princeps 500mg

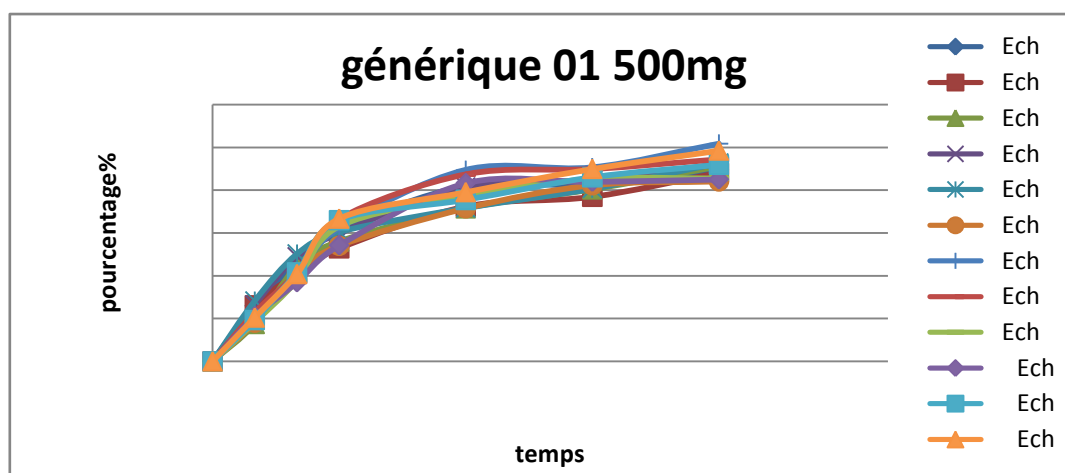


Figure 26 : Cinétique de dissolution du % dissout du PA en fonction du temps, obtenue dans le tampon phosphate pH=6,8 pour le Générique 01 500mg

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.

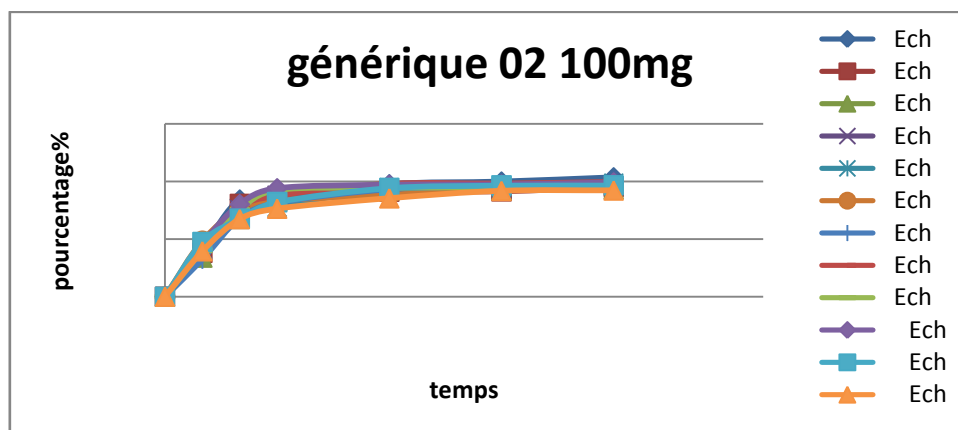


Figure 27: Cinétique de dissolution du % dissout du PA en fonction du temps, obtenu dans le tampon phosphate pH=6,8 pour le Générique 02 100mg

Comparaison entre le princeps et le générique 01 pH=6,8

Tableau31: Représentation des moyennes des taux T % de libération du princeps et générique 01 au cours du temps dans le milieu pH= 6,8

PA	0	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min
Princeps	0	42,572222	72,777235	87,77096	97,028725	101,1987	105,33664
Générique01	0	21,97142	42,500602	60,304696	78,545588	84,42869	91,222471
Différence	0	20,600802	30,276633	27,466264	18,483137	16,77001	14,114169

Discussion :

La différence des taux de dissolution de l'aspirine à partir du princeps et du générique 01 est très importante (>10%) sur l'ensemble des temps. A priori, les deux profils sont différents. le calcul du facteur de différence est nécessaire.

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.

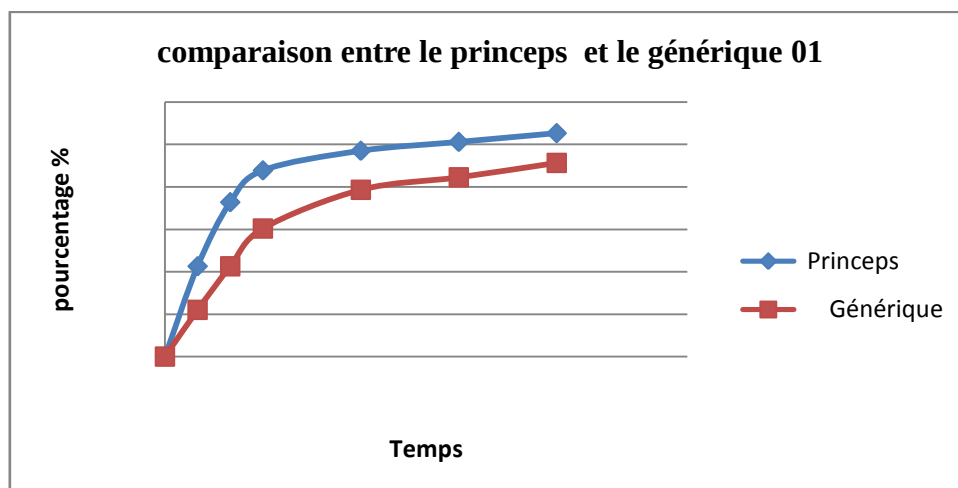


Figure 28: variation du taux de dissolution des comprimés princeps et générique01 au cours du temps dans le milieu pH= 6,8.

Détermination de la similarité et de la différence

Tableau 32: résultats du facteur de similarité (F2) et facteur de différence (F1) entre le générique01 et princeps

	Générique 01	Norme
F2	32,8060733	50-100
F1	33,6992168	<10%

Comparaison entre le princeps et le générique 02 pH=6,8

Tableau 33: Représentation des moyennes des taux T % de libération du princeps et générique 02 au cours du temps dans le milieu pH=6,8

PA	0	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min
Princeps	0	42,572222	72,777235	87,77096	97,028725	101,1987	105,33664
Générique02	0	41,076958	74,681347	84,883353	93,269448	95,12064	96,79838
Différence	0	1,495864	1,904112	2,887607	3,759277	6,07806	8,53826

Discussion

La différence des taux de dissolution de l'aspirine à partir du princeps et du générique 02 est (<10%) sur l'ensemble des temps. A priori, les deux profils sont semblables

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.

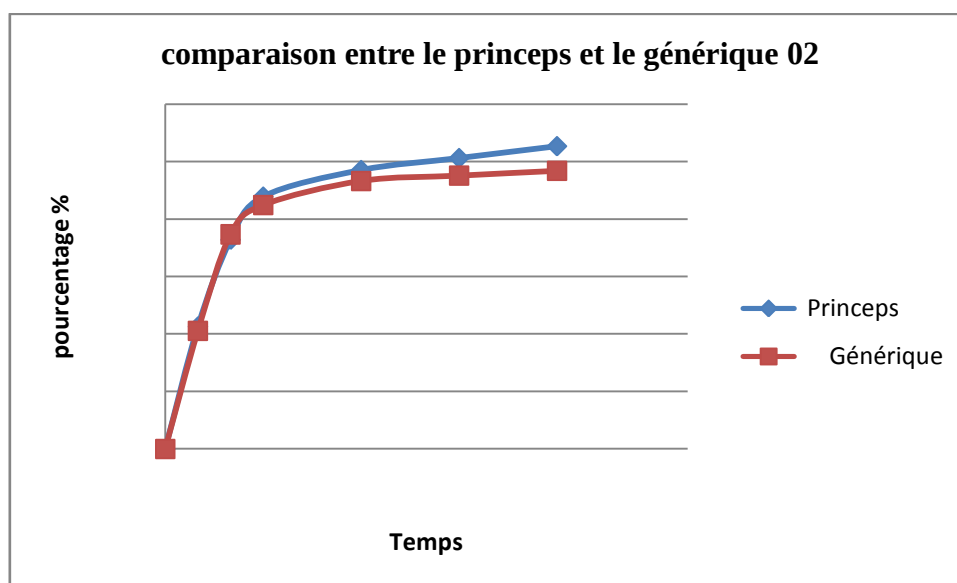


Figure 29: variation du taux de dissolution des comprimés princeps et générique02 au cours du temps dans le milieu pH= 6,8.

Détermination du facteur de similarité (f2) :

Tableau34:Résultats du facteur de similarité (F2) entre le princeps et le générique02

	Générique 02	Norme
F2	65,4813369	50-100%

Interprétation

A partir de l'essai de dissolution effectué au milieu tampon phosphate pH=6,8, nous relatons ce qui suit:

- Les profils de dissolution du princeps et de générique 01, ne présentent pas la même allure. Les taux de dissolution obtenus à 30 min pour les deux produits sont respectivement : 97,02% et 78,54%. Le princeps se comporte mieux que le G01 avec une différence conséquente exprimant la non similarité des deux produits. '
- Les profils de dissolution du princeps et de générique 02 présentent la même allure. Les taux de dissolution obtenus à 30 min pour les deux produits sont respectivement : 97,02% et 93,26%. Le générique G02 se comporte un moins que le princeps, en exprimant une similarité entre les deux produits de 65,48 %.

Chapitre V : Etude de cinétique de dissolution comparative entre Princeps et génériques à base d'aspirine.

- La pharmacopée USP recommande de trouver un taux de dissolution correspondant à $Q (80\%) + 5\%$. Les deux produits Princeps et G02 répondent bien à cette exigence contrairement au G01 dont la dissolution est très faible (hors spécifications)
- Les deux produits princeps et G02 présentent des taux de dissolution de 87,77 % et de 84,88 % respectivement ce qui confère une libération très rapide pour le princeps et une libération rapide pour le G02.
- Le G01 s'est comporté mieux dans le milieu pH 6,8 contre les deux autres milieux pH 1,2 et pH 4,5 avec un taux de 78 % contre 64 % et 67 % dans les deux autres milieux respectivement.

Discussion:

L'Aspirine, matière première, est une substance qui se dissout très facilement dans le milieu pH6,8.

La dissolution de l'aspirine à partir d'une forme galénique dépend des critères de formulation de celle-ci.

La libération de l'aspirine est très rapide à partir du princeps et rapide à partir du générique02 au milieu pH=6,8.

Le G01 ne s'est pas comporté de la même manière que les deux autres produits et présentant une dissolution faible au pH 6,8 mais un peu améliorée que dans les autres milieux. L'amélioration de sa dissolution dans le milieu pH=6,8 peut être expliquée par :

- Le phénomène de saturation du milieu de dissolution (500 mg d'aspirine dans 500 ml)
- Absence d'un inducteur de dissolution (cellulose ou autre)

Conclusion:

- Les deux produits (princeps 500 mg et générique 02 100mg), sont acceptés comme similaires.
- les deux produit (princeps 500 mg et générique 01 500 mg), sont dits différents.

Discussion générale

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), la spécialité d'aspirine sous forme de comprimé, est un médicament essentiel et son étude de bioéquivalence est exonérée dans la plupart des pays (excepté pour l'Allemagne), car c'est une substance anciennement découverte qui date des temps des sumériens.

Malgré son exonération dans certains pays, y compris l'Algérie, nous avons procédé à une étude de cinétique de dissolution comparative entre le princeps d'aspirine 500 mg (dont son approvisionnement a eu lieu de France, car il est interdit à l'importation depuis 2009) et les deux génériques (G01 500 mg et G02 100mg) après y avoir étudié préalablement quatre génériques.

Notre choix de l'étude est basé sur la sélection du générique 01 et G02 qui présentent des comportements plus ou moins proches du princeps. La sélection est basée aussi sur la composition des spécialités en matière d'excipients (les plus proches du princeps).

L'élimination des autres génériques s'explique par :

- générique 03, il possède plusieurs excipients qui influencent négativement sur la dissolution de l'aspirine à partir de la forme galénique (le taux de dissolution est très faible).
- générique 04 n'a pas été choisi malgré sa bonne similarité au princeps, car il est de la même firme que le générique 01 et présentant une libération un peu moins que le G02.

Nous pouvons déduire à partir des différents essais de dissolution effectués sur trois milieux différents :

- Milieu acide pH =1,2.
- Tampon acétate pH=4,5.
- Tampon phosphate pH=6,8.

Que les profils de dissolution du princeps et du générique 02 ont la même allure et ils sont presque superposables pour les trois milieux. Les deux produits présentent des libérations très rapides voire rapides dans les différents milieux. Le facteur de similarité est un autre indicateur confirmant leur similarité. Le facteur de similarité selon FDA et OMS qui est un modèle de comparaison standard, pour qu'il y ait une similarité, le résultat de F2 étant compris entre 50 et 100 %.

Discussion générale

La similarité entre les deux produits confirme le rôle de la formulation sur la libération des produits pharmaceutiques en occurrence les comprimés. Il est à noter que , l'amidon de maïs doit être utilisé à un taux de $\leq 10 \%$ pour des dosages en aspirine de 100 mg et d'associer à l'amidon de maïs une qualité suffisante de désintégrant (tel que la cellulose à un taux optimal).

Par contre, les profils de dissolution du princeps et du générique 01 n'ont pas la même allure et ils ne sont pas superposables dans les trois milieux ce qui justifie leur différence.

Pour éliminé toute ambiguïté nous avons effectué un test supplémentaire qui est le dosage du générique 01 par HPLC (voir annexe), les résultats obtenus sont de 99%, ce qui confirme que le ralentissement de la dissolution est lié à la formulation de ce dernier et non pas à la teneur initiale en PA. A souligner également, le résidu des grains grossiers qui précipitent lors de la dissolution (voire en fin du tests de dissolution) qui confirme une non libération due à la formation de liaisons entre les particules d'amidon de maïs et celle de l'aspirine qui est favorisée par la saturation du milieu de dissolution (500 mg dans 500ml du milieu).

Conclusion générale

L'étude de bioéquivalence du médicament princeps « Aspirine » interdit à l'importation et les génériques existants sur le marché national a été effectuée sur plan dissolution in vitro.

Les résultats obtenus dans les différents contrôles sont comme suit :

- Dosage du générique 01 est (de 99%)dans les normes requises: 95-105 %
- Contrôles biopharmaceutiques des produits finis des différentes spécialités d'aspirine en comprimé à libération immédiate ont donné des variations d'ordre de similarité ou de différence par rapport au princeps, et ce comme suit.
- Le princeps : une libération de 97,028725% ; 99,742797% ; 84,829759% dans les trois milieux de dissolution respectivement (Tampon pH 6,8 ; Tampon pH 4,5 ; Tampon pH 1,2) au bout de 30min.
- Le Générique 01: une libération de 78,545588% ; 67,243226% ; 64,788838% dans les trois milieux de dissolution respectivement (Tampon pH 6,8 ; Tampon pH 4,5 ; Tampon pH 1,2) ,au bout de 30 min.
- Le générique 02:une libération de 93,269448% ; 92,53301% ; 87,343968% dans les trois milieux de dissolution respectivement(Tampon pH 6,8 ; Tampon pH 4,5 ; Tampon pH 1,2) ,au bout de 30 min.

A la lumière des résultats obtenus, nous constatons ce qui suit:

- Les résultats que nous avons obtenu pour les différents pH sont conformes à la norme pour le princeps et le générique 02, puisque la dissolution in vitro montre un profil très satisfaisant avec le coefficient de similarité qui répond aux critères d'acceptation d'où l'interchangeabilité des deux spécialités pharmaceutiques.
- En revanche, les résultats obtenus pour les différents pH sont hors normes pour le générique 01. La dissolution est nettement plus lente sans avoir parvenu au plateau de dissolution maximale. La dissolution in vitro montre un profil très différent avec le princeps, ce qui ne répond pas aux critères d'acceptation requis, d'où la non interchangeabilité des deux spécialités pharmaceutiques.

Malgré le ralentissement rencontré pour le générique 01, l'Aspirine reste une molécule utilisée depuis des décennies car c'est une substance très active et qui donnera l'effet thérapeutique tôt ou tard puisque elle a une très bonne solubilité dans les différents milieux gastriques.

Au terme des perspectives, notre étude est très intéressante car elle fait ressortir les différences significatives qui pourraient être la source de variabilité de biodisponibilité in vivo, donc la bioéquivalence, entre un princeps et les différents génériques. Une réflexion particulière est à porter aux formulations galéniques, il est judicieux de prendre en considération tous les facteurs de la formulation, de procédé ainsi que des propriétés pharmacocinétiques des molécules objet d'obtention d'AMM.

Bibliographie

- [1]:M.L. Moinet la super-aspirine Science et vie, 971,45-51,1998
- [2]: G.Weissmann L'aspirine pour la science ,161,34-41,1991
- [3]:Von Euler US (1935). "Über die spezifischeblutdrucksenkendeSubstanz des menschlichenProstata- undSamenblasensekrets". (Texteintegral en allemand au format PDF). *Wien KlinWochenschr* **14** (33): 1182–3.
- [4]:Goldblatt M.W.(1935). Properties of humansemlinal plasma. (Texteintegral en anglais au format PDF) *J. Physiol.* **84** (2): 208–18.
- [5]:Pharmacopée européenne 6e Edition .2008.
- [6] :KESSAL FETTA,CHELLIK YAZID. Mise en place d'un protocole de dégradation forcée à l'échelle laboratoire: Etude de la thermo stabilité de l'Acide Acétylsalicylique .laboratoire de pharmacie Galénique, université Mouloud Mammeri ,Tizi-ouzou, Alger.
- [7]:Propriété Pharmacocinétiques de l'aspirine <http://tpe-aspirine.e-monsite.com/pages/l-aspirine-et-le-corps/pharmacocinetique-de-l-aspirine.html>
- [8] : Généralité : Définition technologique du médicament professeur DENIS WOUESSI DJEWE , université joseph fourier de Grenoble www.uvp5-univ-paris5.fr
- [9] : les forme galénique Cours IFSI 1ère année11 décembre 2008Cindy BOURNE www.infirmiers.com/pdf/cour-en-vrac/les_-forme-galenique.pdf
- [10] : Le Hir A., pharmacie galénique BPF des médicaments, 8^e édition révisée et augmentée, 2006, Elsevier Masson.S.A.S.
- [12] : Brevet européen Date de publication:29.07.2009 Bulletin 2009/31.paris
- [11] : Voie orale : Influence de la forme pharmaceutique sur la pharmacocinétique du PA.www.masterbs.univ-montp2.fr/images/ARC/M1_Begu_chap12.pdf
- [12] :**BOUDENDOUNA ABDEL HAKIM**. Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide. Thèse de doctorat, le vendredi 5 novembre 2010 Toulouse.
- [13] : MOULAY SADDIK KADIRI. Compression de poudre pharmaceutique et interaction avec l'outillage analyse expérimentale et modélisation. Thèse de doctorat, le 30 novembre 2004 à l'école des Mines d'Albi Carmaux.
- [14] : Médicaments génériques ; [http://www. Sandoz.Fr](http://www.Sandoz.Fr).
- [15]: Jack A, Generic substitution of drugs to be introduced in 2010 [archive], *BMJ*, 2008;
- [16]:Le médicament générique (Procédures scientifique et technique de développement)

Edition groupe Sidal ; Alger 2000.

[17] : Documents de docteur belmehedi: cour de notion de pharmacologie.

[18] : [e-med] Les produits soumis à l'étude de bioéquivalence :www.essentialdrugs.org

[19] : Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie. Médicaments génériques. 2012.

[20] : rapport de "Ansm_Rapport-Generiques_Decembre2012 .pdf

[21] : Christophe ABELLI. Génériques humanitaire : Intérêts et limites de la cinétique de dissolution dans le contrôle qualité des gélules application à la tétracycline et à l'indométacine.1996. Thèse de doctorat, Clermont : université de Clermont I.132p.

[22] : Aiacha J.M., Aiache S., Renoux R. (1998).Initiation à la connaissance médicaments .3^e édition Masson ,pp: 36-118.

[23]: Guideline on the investigation of bioequivalence (OMS).

[24] : Assurance qualité des produits pharmaceutiques. Recueil de directives et autres documents. Volume 1. Organisation mondiale de la Santé Genève 1998. 278p. ISBN 92 4254504X.

[25] :Handbook of pharmaceutical Excipients 2009 (sixth edition)Editeby:Raymond Crowe, poul sheskey and marianEquinn

1.1.Préparation du standard

Dissoudre 50mg de l'acide acétylsalicylique dans 200ml du milieu, lire a $\lambda_{\max}=265$ nm.

1.2Résultats des lectures

Tableau01 : lectures des standards des comprimés à 100 et 500 mg

Lecture Pour comprimés de 500mg	STD 01 Do	Lecture Pour comprimés de 100mg	STD 01 Do
	d'Acide acétylsalicylique		d'Acide acétylsalicylique
1	0,7937	1	0,7869
2	0,7934	2	0,7864
3	0,7934	3	0,786
MOYENNE	0,7935	MOYENNE	0,7864333
ECART TYPE	0,0001732	ECART TYPE	0,0004509
CV	0,021828	CV	0,057338

Poids des comprimés étudiés

Tableau02: Poids des comprimés de 500mg

Comprimé 500mg	Princeps Cp1	Princeps Cp2	Générique01 Cp3	Générique 01 Cp4	Générique 03 Cp5	Générique 03 Cp6
Poids en mg	600,9	602	607,8	609,3	575,9	579,4
Poids moyens	601,45		613,55		577,65	

Tableau03: Poids des comprimés de 100mg

Comprimés 100mg	Générique02 Cp1	Générique02 Cp2	Générique02 Cp3	Générique04 Cp4	Générique04 Cp5	Générique04 Cp6
Poids(mg)	111,4	112,6	112,9	129,8	130,5	130,8
Poids moyens	112,3			130,36667		

Résultats exprimés en Do

1-Comprimés 500mg

Tableau04: Résultats exprimés en Do de l'Aspirine 500mg

Aspirine 500mg							
	Do						
Temps (min)	0	5	10	15	30	45	60
Ech1	0	0,3421	0,4302	0,514	0,5872	0,5885	0,6087
Ech2	0	0,3061	0,384	0,4588	0,5494	0,5619	0,5891
Moyenne	0	0,3241	0,4071	0,4864	0,5683	0,5752	0,5989
Ecart-type	0	0,0254558	0,0326683	0,0390323	0,0267286	0,018809	0,0138593
CV	0	7,8543178	8,0246459	8,0247316	4,7032617	3,2700001	2,3141247

Tableau05: Résultats exprimés en Do du générique01 500mg

Générique01 500mg							
	Do						
Temps (min)	0	5	10	15	30	45	60
Ech1	0	0,1319	0,2019	0,2779	0,3976	0,429	0,4674
Ech2	0	0,161	0,3585	0,4125	0,5151	0,5273	0,5478
Moyenne	0	0,14645	0,2802	0,3452	0,45635	0,47815	0,5076
Ecart-type	0	0,01455	0,0783	0,0673	0,05875	0,04915	0,0402
CV	0	9,9351314	27,944325	19,495944	12,873891	10,279201	7,9196217

Tableau06: Résultats exprimés en Do du générique03 500mg

Générique03 500mg							
	Do						
Temps (min)	0	5	10	15	30	45	60
Ech1	0	0,0799	0,1686	0,2134	0,367	0,4649	0,478
Ech2	0	0,0726	0,1269	0,1781	0,3074	0,4045	0,4463
Moyenne	0	0,07625	0,14775	0,19575	0,3372	0,4347	0,46215
Ecart-type	0	0,00365	0,02085	0,01765	0,0298	0,0302	0,01585
CV	0	4,7868852	14,111675	9,0166028	8,8374852	6,94732	3,4296224

Tableau07: Résultats exprimés en Do du générique 02 mg

Générique02 100mg							
	Do						
Temps (min)	0	5	10	15	30	45	60
Ech1	0	0,3091	0,4615	0,5246	0,5854	0,5913	0,6058
Ech2	0	0,3104	0,4771	0,5483	0,5975	0,5898	0,6159
Ech3	0	0,2596	0,4549	0,5532	0,5935	0,588	0,6126
Moyenne	0	0,2930333	0,4645	0,5420333	0,5921333	0,5897	0,6114333
Ecart-type	0	0,0236469	0,0093081	0,0124885	0,0050334	0,0013491	0,004205
CV	0	8,0696939	2,0038883	2,3040066	0,8500524	0,2287729	0,6877321

Tableau08: Résultats exprimés en Do du générique 04 100mg

Générique04 100mg							
	Do						
Temps (min)	0	5	10	15	30	45	60
Ech1	0	0,1408	0,3123	0,4176	0,5421	0,5842	0,6065
Ech2	0	0,1273	0,2755	0,4144	0,5812	0,5988	0,6098
Ech3	0	0,117	0,2859	0,4089	0,5532	0,5834	0,6035
Moyenne	0	0,1283667	0,2912333	0,4136333	0,5588333	0,5888	0,6066
Ecart-type	0	0,0119358	0,0189709	0,0044004	0,0201495	0,0086695	0,0031512
CV	0	9,2982086	6,513971	1,0638356	3,6056411	1,4723992	0,5194841

II .Etude cinétique de dissolution de l'Aspirine 500mg dans le princeps en comparaison avec les génériques (G1 et G2)

I-Milieu PH=1,2

I.1Poids des comprimés du produit à étudier

1. Princeps

Série n° 01

Tableau09:Poids des comprimés de princeps serie01 500mg

Princeps 500mg	ECH1	ECH 2	ECH 3	ECH4	ECH 5	ECH 6
Poids en mg	598,5	607,9	608,5	603,4	605,7	602,8

Série n° 02

Tableau10:Poids des comprimés de princeps serie02 500mg

Princeps 500mg	ECH7	ECH 8	ECH 9	ECH10	ECH 11	ECH 12
Poids en mg	609,4	609,3	629	626,8	626,2	607,8

Tableau11: poids moyens des 12 échantillons pour le princeps

Poids moyens des 12 échantillons en mg	611,275
--	---------

2. Générique 01

Série 01

Tableau12: Poids des comprimés de générique01serie01 500mg

Générique 01 500mg	ECH1	ECH 2	ECH 3	ECH4	ECH 5	ECH 6
Poids en mg	631,2	617	620	615,3	618,8	602,9

Série n° 02

Tableau13:Poids des comprimés de générique01 serie02 500mg

Générique 01 500mg	ECH7	ECH 8	ECH 9	ECH10	ECH 11	ECH 12
Poids en mg	593	620,9	607,6	620,5	623,4	604,8

Tableau14: poids moyens des 12échantillon pour le générique01

Poids moyens des 12 échantillons en mg	614,62
--	--------

3. Générique 02

Série 01

Tableau15: Poids des comprimés de générique02 serie01 100mg

Générique 02 100mg	ECH1	ECH 2	ECH 3	ECH4	ECH 5	ECH 6
Poids en mg	112,9	112,2	113,4	113,9	111,6	111,6

Série n° 02

Tableau16: Poids des comprimés de générique02 serie02 100mg

Générique 02 100mg	ECH7	ECH 8	ECH 9	ECH10	ECH 11	ECH 12
Poids en mg	112,3	110,9	110,9	112	112,8	111,1

Tableau17: Poids moyens des12 échantillons pour le générique02

Poids moyens des 12 échantillons en mg	112,13333
--	-----------

I.2Préparations des standards

Tableau18: Résultats des différentes Do STD pour le princeps générique 01 et 02 pH=1,2

Lecture	Do STD	Lecture	Do STD
	Princeps 500mg		Générique01 500mg
1	1,1333	1	1,1349
2	1,1332	2	1,1356
3	1,1329	3	1,136
MOYENNE	1,1331333	MOYENNE	1,1355
ECART TYPE	0,0002082	ECART TYPE	0,0005568
CV	0,0193024	CV	0,0490336

Lecture	Do STD
	Générique02 100mg
1	1,1118
2	1,116
3	1,1155
MOYENNE	1,1144333
ECART TYPE	0,0022942
CV	0,2058621

I.3 Résultats exprimés en Do pour le milieu PH=1,2

1. Princeps 500mg

Série 01 et 02: 1 – 12 comprimés

Tableau19: Résultats exprimés en Do pour le princeps 500mg dans le milieu pH=1,2

Temps (min)	Do (Princeps 500mg)						
	0	5	10	15	30	45	60
Ech1	0	0,2349	0,4315	0,6037	0,7289	0,7634	0,7801
Ech2	0	0,2183	0,4436	0,5784	0,7374	0,8067	0,8972
Ech3	0	0,186	0,4523	0,5014	0,7183	0,8089	0,8686
Ech4	0	0,2716	0,5107	0,6092	0,7522	0,8254	0,878
Ech5	0	0,2055	0,4832	0,5078	0,7318	0,7846	0,8407
Ech6	0	0,1891	0,4517	0,5143	0,7132	0,7604	0,7828
Ech7	0	0,1695	0,4281	0,6284	0,7959	0,9068	0,9227
Ech8	0	0,1683	0,4646	0,6337	0,8303	0,8911	0,9014
Ech9	0	0,1632	0,3881	0,633	0,8548	0,8996	0,9372
Ech10	0	0,1662	0,3941	0,6267	0,8524	0,8896	0,8833
Ech11	0	0,1643	0,4139	0,6059	0,8237	0,9266	0,9382
Ech12	0	0,2189	0,4215	0,6247	0,8761	0,8984	0,959
Moyenne	0	0,1963167	0,440275	0,5889333	0,7845833	0,846791	0,8824333
Ecart-type	0	0,0342786	0,0354297	0,0513912	0,0605308	0,061054	0,057622
CV	0	17,460864	8,0471641	8,7261425	7,7150194	7,210126	6,529904

2. Générique 01 500mg

Série 01et 02: 1 – 12 comprimés

Tableau20: Résultats exprimés en Do pour le générique01 500mg dans le milieu
pH=1,2

Do (Générique 01 500mg)							
Temps (min)	0	5	10	15	30	45	60
Ech1	0	0,1138	0,2563	0,3448	0,5623	0,6095	0,645
Ech2	0	0,0967	0,2235	0,3792	0,5707	0,638	0,6462
Ech3	0	0,0685	0,2329	0,3516	0,5404	0,6058	0,6177
Ech4	0	0,0783	0,2367	0,3717	0,5328	0,6395	0,6543
Ech5	0	0,073	0,2208	0,3331	0,4811	0,5926	0,6363
Ech6	0	0,0984	0,2364	0,3575	0,556	0,6541	0,6755
Ech7	0	0,0629	0,2054	0,3326	0,6142	0,6272	0,6583
Ech8	0	0,075	0,2191	0,3314	0,6373	0,6732	0,6851
Ech9	0	0,0854	0,2433	0,3767	0,6496	0,7212	0,7223
Ech10	0	0,0896	0,2213	0,3344	0,6348	0,7106	0,7109
Ech11	0	0,0884	0,2236	0,3569	0,6333	0,7369	0,7846
Ech12	0	0,0829	0,2607	0,3768	0,6499	0,7464	0,7546
Moyenne	0	0,0844083	0,2316667	0,3538917	0,5885333	0,662916	0,6825667
Ecart-type	0	0,0142335	0,0160666	0,0187909	0,0553552	0,053768	0,0509076
CV	0	16,862715	6,9352409	5,3097833	9,4056222	8,110963	7,4582612

3. Générique 02 100mg

Série 01 et 02: 1 – 12 comprimés

Tableau21: Résultats exprimés en Do pour le générique 02 100mg dans le milieu
pH=1,2

Temps (min)	Do (Générique 02 100mg)						
	0	5	10	15	30	45	60
Ech1	0	0,247	0,5717	0,6664	0,782	0,836	0,8647
Ech2	0	0,2077	0,56	0,696	0,7689	0,8911	0,9244
Ech3	0	0,222	0,6355	0,7738	0,7851	0,8489	0,8798
Ech4	0	0,2922	0,5425	0,6986	0,8084	0,8592	0,8773
Ech5	0	0,2536	0,5789	0,7785	0,8129	0,8303	0,8651
Ech6	0	0,3026	0,6282	0,6498	0,831	0,8346	0,8649
Ech7	0	0,2302	0,5789	0,6089	0,7838	0,8112	0,8143
Ech8	0	0,2183	0,5484	0,6259	0,7863	0,8615	0,8667
Ech9	0	0,2294	0,5123	0,6606	0,7235	0,8106	0,8321
Ech10	0	0,286	0,534	0,6472	0,7147	0,8002	0,8978
Ech11	0	0,2175	0,5547	0,6121	0,7893	0,8441	0,8196
Ech12	0	0,2107	0,5063	0,6705	0,7646	0,8092	0,8948
Moyenne	0	0,2431	0,5626167	0,674025	0,7792083	0,836408	0,8667917
Ecart-type	0	0,033425	0,0398001	0,0555191	0,0336692	0,026541	0,0323912
CV	0	13,749499	7,0741039	8,2369554	4,3209538	3,173288	3,7369106

II-Tampon acétate PH=4,5

II.1 Poids des comprimés du produit à étudier

1. Princeps

Tableau22: Poids des comprimés de princeps serie01 500mg

Princeps 500mg	ECH1	ECH 2	ECH 3	ECH4	ECH 5	ECH 6
Poids en mg	597	599,8	594,4	600	592,8	605,9

Série n° 02

Tableau23 :Poids des comprimés de princeps serie02 500mg

Princeps 500mg	ECH7	ECH 8	ECH 9	ECH10	ECH 11	ECH 12
Poids en mg	603,8	608	594,1	601,4	601,6	599

Tableau24 : poids moyen des 12 échantillons pour le princeps 500mg

Poids moyens des 12 échantillons en mg	599,81667
--	-----------

2. Générique 01

Série 01

Tableau 25 : Poids des comprimés de générique01 serie01 500mg

Générique 01 500mg	ECH1	ECH 2	ECH 3	ECH4	ECH 5	ECH 6
Poids en mg	650,3	629,3	640,5	616,2	596,1	596,7

Série n° 02

Tableau26 : Poids des comprimés de générique01 serie02 500mg

Générique 01 500mg	ECH7	ECH 8	ECH 9	ECH10	ECH 11	ECH 12
Poids en mg	633,4	622,1	634,7	633,8	590,9	629,9

Tableau27: poids moyens des 12 échantillons pour le générique01

Poids moyens des 12 échantillons en mg	622,88
--	--------

3. Générique 02

Série 01

Tableau28 : Poids des comprimés de générique02 serie01 100mg

Générique 02 100mg	ECH1	ECH 2	ECH 3	ECH4	ECH 5	ECH 6
Poids en mg	110,5	111,8	114,8	111,2	110,4	111,6

Série n° 02

Tableau29 :Poids des comprimés de générique02 serie02 100mg

Générique 02 100mg	ECH7	ECH 8	ECH 9	ECH10	ECH 11	ECH 12
Poids en mg	111,8	112	109,9	113,5	114,4	111,9

Tableau 30 : poids moyens des 12 échantillons pour le générique 02 à 100mg

Poids moyens des 12 échantillons en mg	111,98333
--	-----------

II.2Préparations des standards

Tableau 31: Résultats des différentes Do STD pour le princeps générique 01 et 02 pH=4,5

Lecture	Do STD	Lecture	Do STD
	Princeps 500mg		Générique01 500mg
1	0,7912	1	0,7466
2	0,7914	2	0,7485
3	0,7915	3	0,7456
MOYENNE	0,7913667	MOYENNE	0,7469
ECART TYPE	0,0001528	ECART TYPE	0,0014731
CV	0,0193024	CV	0,1972275

Lecture	Do STD
	Générique02 100mg
1	0,7932
2	0,7935
3	0,7936
MOYENNE	0,7934333
ECART TYPE	0,0002082
CV	0,0262362

II.3 Résultats exprimés en Do pour le milieu PH= 4,5

1. Princeps 500mg

Série 01 et 02: 1 – 12 comprimés

Tableau32 : Résultats exprimés en Do pour le princeps 500mg dans le milieu pH=4,5

Temps (min)	Do (Princeps 500mg)						
	0	5	10	15	30	45	60
Ech1	0	0,3301	0,4987	0,5466	0,6121	0,6192	0,6233
Ech2	0	0,298	0,4863	0,5812	0,6035	0,6231	0,6213
Ech3	0	0,2542	0,4836	0,5738	0,5987	0,6271	0,6075
Ech4	0	0,3206	0,4885	0,552	0,5903	0,607	0,6109
Ech5	0	0,2922	0,4797	0,5464	0,5758	0,5962	0,5748
Ech6	0	0,2949	0,4191	0,5538	0,6121	0,6205	0,6263
Ech7	0	0,3163	0,5499	0,6065	0,7005	0,7325	0,721
Ech8	0	0,2831	0,4976	0,579	0,6665	0,6788	0,651
Ech9	0	0,2512	0,4893	0,5888	0,6619	0,6925	0,6601
Ech10	0	0,2713	0,4713	0,5394	0,6189	0,6679	0,6631
Ech11	0	0,3422	0,4904	0,5656	0,6696	0,6889	0,6849
Ech12	0	0,2918	0,5171	0,6283	0,6727	0,6749	0,6928
Moyenne	0	0,2954917	0,4892917	0,5717833	0,6318833	0,652383	0,64475
Ecart-type	0	0,0284117	0,030136	0,0268226	0,0400326	0,042252	0,0416949
CV	0	9,6150583	6,1591155	4,6910444	6,3354411	6,476595	6,4668285

2. Générique 01 500mg

Série 01et 02: 1 – 12 comprimés

Tableau33: Résultats exprimés en Do pour le générique01 500mg dans le milieu
pH=4,5

Do (Générique 01 500mg)							
Temps (min)	0	5	10	15	30	45	60
Ech1	0	0,0625	0,1427	0,2121	0,3374	0,4752	0,4979
Ech2	0	0,0774	0,1558	0,2739	0,4356	0,471	0,4827
Ech3	0	0,103	0,1771	0,2794	0,4318	0,4475	0,4734
Ech4	0	0,1058	0,2169	0,2933	0,4376	0,4709	0,4898
Ech5	0	0,1222	0,2511	0,2934	0,4313	0,4716	0,4993
Ech6	0	0,1305	0,2517	0,2963	0,4142	0,449	0,4648
Ech7	0	0,0617	0,1836	0,253	0,4478	0,4971	0,4961
Ech8	0	0,0573	0,1482	0,2103	0,3187	0,4656	0,4651
Ech9	0	0,0934	0,1777	0,2358	0,3752	0,4479	0,4407
Ech10	0	0,074	0,1614	0,2125	0,3808	0,4691	0,4995
Ech11	0	0,0723	0,1999	0,2882	0,4129	0,4698	0,4624
Ech12	0	0,0886	0,191	0,2529	0,3924	0,486	0,4715
Moyenne	0	0,0873917	0,1880917	0,258425	0,4013083	0,468391	0,4786
Ecart-type	0	0,0240871	0,0364938	0,0338217	0,0414228	0,014913	0,0186725
CV	0	27,562275	19,40216	13,087628	10,321927	3,184053	3,901481

3.Générique 02 100mg

Série 01et 02: 1 – 12 comprimés

Tableau34 : Résultats exprimés en Do pour le générique02 100mg dans le milieu
pH=4,5

Do (Générique 02 100mg)							
Temps (min)	0	5	10	15	30	45	60
Ech1	0	0,2941	0,4425	0,5138	0,5892	0,6177	0,63
Ech2	0	0,2918	0,4455	0,5312	0,597	0,6054	0,6568
Ech3	0	0,3019	0,52	0,5819	0,6124	0,6289	0,6461
Ech4	0	0,3424	0,5228	0,5835	0,592	0,6122	0,6284
Ech5	0	0,2936	0,4313	0,5299	0,5845	0,6104	0,6497
Ech6	0	0,323	0,4518	0,5495	0,5805	0,5835	0,5907
Ech7	0	0,1864	0,4755	0,5673	0,5796	0,6025	0,6027
Ech8	0	0,2025	0,5011	0,5374	0,5932	0,6056	0,6111
Ech9	0	0,2288	0,4984	0,5494	0,5714	0,5842	0,585
Ech10	0	0,274	0,5179	0,566	0,5877	0,59	0,5902
Ech11	0	0,2256	0,5326	0,609	0,5966	0,6133	0,6181
Ech12	0	0,2039	0,4435	0,5359	0,5683	0,5783	0,5967
Moyenne	0	0,264	0,4819083	0,5545667	0,5877	0,602666	0,617125
Ecart-type	0	0,0520914	0,037527	0,0275548	0,0120473	0,015540	0,025019
CV	0	19,731573	7,7871596	4,9687171	2,0499117	2,578636	4,0541186

III-Tampon phosphate PH=6,8

III.1 Poids des comprimés du produit à étudier

1. Princeps

Série n° 01

Tableau35:Poids des comprimés de princeps serie01 500mg

Princeps 500mg	ECH1	ECH 2	ECH 3	ECH4	ECH 5	ECH 6
Poids en mg	607,4	625,9	623,5	624,3	632,3	628,1

Série n° 02

Tableau36:Poids des comprimés de princeps serie02 500mg

Princeps 500mg	ECH7	ECH 8	ECH 9	ECH10	ECH 11	ECH 12
Poids en mg	624,7	623,7	609,1	621,4	623,6	615,3

Tableau37:Poids moyens des 12 échantillons pour le princeps

Poids moyens des 12 échantillons en mg	621,608333
--	------------

2. Générique 01

Série 01

Tableau38:Poids des comprimés de générique01 serie01 500mg

Générique 01 500mg	ECH1	ECH 2	ECH 3	ECH4	ECH 5	ECH 6
Poids en mg	599,8	607,9	626	614,9	597	633,1

Série n° 02

Tableau39:Poids des comprimés de générique01 serie02 500mg

Générique 01 500mg	ECH7	ECH 8	ECH 9	ECH10	ECH 11	ECH 12
Poids en mg	600,9	577	634,6	629,6	602,3	578,3

Tableau40:Poids moyens des 12 échantillons pour le générique01

Poids moyens des 12 échantillons en mg	608,45
--	--------

3. Générique 02

Série 01

Tableau41:Poids des comprimés de générique02 serie01 100mg

Générique 02 100mg	ECH1	ECH 2	ECH 3	ECH4	ECH 5	ECH 6
Poids en mg	109,6	109,8	112,2	109,8	114	110,1

Série n° 02

Tableau42:Poids des comprimés de générique02 serie02 100mg

Générique 02 100mg	ECH7	ECH 8	ECH 9	ECH10	ECH 11	ECH 12
Poids en mg	112,3	111,4	111,9	113,8	108,8	111,1

Tableau43:Poids moyens des 12 échantillons pour le générique02

Poids moyens des 12 échantillons en mg	111,23
--	--------

III.2Préparations des standards

Tableau44: Résultats des différentes Do STD pour le princeps générique 01 et 02 pH=6,8

Lecture	Do STD	Lecture	Do STD
	Princeps 500mg		Générique01 500mg
1	0,7614	1	0,7559
2	0,7605	2	0,7556
3	0,7607	3	0,7553
MOYENNE	0,7608667	MOYENNE	0,7556
ECART TYPE	0,0004726	ECART TYPE	0,0003
CV	0,062111	CV	0,0397035

Lecture	Do STD
	Générique02 100mg
1	0,7208
2	0,7212
3	0,7219
MOYENNE	0,7213
ECART TYPE	0,0005568
CV	0,0771907

III.3 Résultats exprimés en Do pour le milieu PH=6,8

1. Princeps 500mg

- Série 01 et 02: 1 – 12 comprimés

Tableau45: Résultats exprimés en Do pour le princeps 500mg dans le milieu pH=6,8

Temps (min)	Do (Princeps 500mg)						
	0	5	10	15	30	45	60
Ech1	0	0,2561	0,4467	0,5684	0,635	0,6685	0,6896
Ech2	0	0,2321	0,413	0,5347	0,6085	0,6318	0,6588
Ech3	0	0,267	0,4732	0,5499	0,5831	0,6412	0,6534
Ech4	0	0,3093	0,4634	0,5144	0,5686	0,6088	0,6318
Ech5	0	0,3239	0,4886	0,5633	0,5977	0,647	0,6638
Ech6	0	0,2442	0,3999	0,5237	0,6137	0,6328	0,6653
Ech7	0	0,2223	0,3921	0,4862	0,5832	0,5885	0,6151
Ech8	0	0,2361	0,4728	0,5578	0,5667	0,599	0,6189
Ech9	0	0,2343	0,4424	0,5322	0,5847	0,5884	0,6289
Ech10	0	0,2672	0,4688	0,5444	0,604	0,6097	0,6494
Ech11	0	0,2633	0,4514	0,5383	0,5616	0,5887	0,612
Ech12	0	0,2628	0,4171	0,5133	0,5972	0,6058	0,6259
Moyenne	0	0,2598833	0,4441167	0,53555	0,592	0,61751	0,6427417
Ecart-type	0	0,0306436	0,0316947	0,0236763	0,021569	0,026292	0,0241893
CV	0	11,791305	7,136578	4,4209285	3,6434053	4,257831	3,7634515

2. Générique 01 500mg

Série 01et 02: 1 – 12 comprimés

Tableau46: Résultats exprimés en Do pour le générique01 500mg dans le milieu
pH=6,8

Temps (min)	Do (Générique 01 500mg)						
	0	5	10	15	30	45	60
Ech1	0	0,1546	0,2687	0,3656	0,487	0,4905	0,532
Ech2	0	0,1571	0,2466	0,3183	0,436	0,4633	0,531
Ech3	0	0,1086	0,2769	0,3483	0,4444	0,4995	0,5661
Ech4	0	0,1614	0,2984	0,3653	0,4974	0,5167	0,5624
Ech5	0	0,1674	0,2973	0,3584	0,4245	0,478	0,5489
Ech6	0	0,1139	0,2604	0,3394	0,449	0,5169	0,5281
Ech7	0	0,1154	0,2406	0,3716	0,5337	0,5406	0,6066
Ech8	0	0,1308	0,2371	0,3812	0,5006	0,5147	0,5407
Ech9	0	0,1152	0,2377	0,3975	0,4873	0,5372	0,5385
Ech10	0	0,1311	0,2306	0,3386	0,5199	0,5241	0,5311
Ech11	0	0,1154	0,2483	0,3942	0,4511	0,5141	0,5489
Ech12	0	0,1175	0,2341	0,3826	0,4536	0,5158	0,5651
Moyenne	0	0,13236667	0,2563917	0,3634167	0,4737083	0,509283	0,54995
Ecart-type	0	0,02169564	0,0239711	0,0240278	0,0351708	0,022822	0,0225378
CV	0	16,3905583	9,3494062	6,6116342	7,4245774	4,481197	4,0981592

2. Générique 02 100mg

Série 01et 02: 1 – 12 comprimés

Tableau47: Résultats exprimés en Do pour le générique02 100mg dans le milieu
pH=6,8

Temps (min)	Do (Générique 02 100mg)						
	0	5	10	15	30	45	60
Ech1	0	0,2389	0,478	0,4812	0,5533	0,5665	0,5874
Ech2	0	0,2167	0,457	0,4731	0,5176	0,5195	0,541
Ech3	0	0,1971	0,4176	0,5108	0,536	0,5362	0,5417
Ech4	0	0,2375	0,4298	0,5006	0,532	0,5335	0,5479
Ech5	0	0,2408	0,4291	0,4588	0,5586	0,5594	0,5824
Ech6	0	0,2765	0,4285	0,4754	0,5035	0,5469	0,5494
Ech7	0	0,1883	0,3969	0,4737	0,5425	0,5557	0,5609
Ech8	0	0,2462	0,4508	0,5053	0,565	0,5665	0,5747
Ech9	0	0,2332	0,4355	0,5363	0,5479	0,5486	0,5503
Ech10	0	0,2699	0,4727	0,554	0,5719	0,5736	0,5838
Ech11	0	0,267	0,3805	0,4618	0,5308	0,5429	0,5436
Ech12	0	0,227	0,3875	0,4396	0,4913	0,5283	0,5306
Moyenne	0	0,2365917	0,430325	0,4892167	0,5375333	0,548133	0,5578083
Ecart-type	0	0,0271926	0,031373	0,0332513	0,0243674	0,016804	0,0194476
CV	0	11,493485	7,2905248	6,7968504	4,5331798	3,065770	3,4864257

Les différentes formes galéniques contenant l'Aspirine

Tableau48: Les différentes formes galéniques contenant l'Aspirine

différentes formes galéniques d'Aspirine	Définition
Comprimé simple	Son principal inconvénient est que les grains d'aspirine restent longtemps au niveau de la paroi de l'estomac avant d'être dissous et absorbés et de ce fait ce genre de comprimé peut provoquer des brûlures et des ulcères au niveau de l'estomac.
Le comprimé à action retardée (Aspirine pH 8)	Il est enrobé d'un produit gastro-résistant qui l'empêche de se dissoudre dans le suc gastrique. Il traverse donc l'estomac (milieu très acide) sans être absorbé. Il passe ensuite dans l'intestin (moins acide) où son enrobage se désintègre. L'action de l'aspirine commence à ce moment, ce qui constitue son principal inconvénient pour les indications où les effets recherchés doivent être rapides.
Gélule	Elles sont composées de gélatine qui se délite dans l'estomac et libère le principe actif. Elle présente les mêmes inconvénients que ceux de la forme comprimé simple.
Poudre	Cette forme est la plus simple à administrer. Le principe actif est ici un sel d'aspirine: l'acétylsalicylate de lysine. Dans l'estomac, très acide, l'acétylsalicylate de lysine se scinde en lysine et en acide acétylsalicylique, ce dernier est ici libéré sous forme de grains microscopiques rapidement assimilables (recommandée le plus souvent pour les enfants).
Le comprimé à croquer	C'est un comprimé auquel on a ajouté certains arômes (pêche, abricot, orange) et du sucre pour le rendre plus agréable
Forme tamponnée	L'intérêt de la forme tamponnée est de pouvoir fixer la proportion entre l'aspirine (AH) et son conjugué (A-).
Forme effervescente	L'avantage de l'effervescence est que le comprimé se dissout bien dans l'eau, le médicament est facile à avaler et il agit plus rapidement. L'inconvénient est que l'aspirine effervescente apporte beaucoup d'ions sodium Na ⁺ , ce qui est dangereux pour les personnes atteintes d'hypertension artérielle et suivant un régime sans sel. L'association de la vitamine C à l'aspirine est un avantage lors de certains syndromes infectieux (grippe...).
Forme injectable	C'est de l'aspirine en poudre qu'on dissout au moment de l'emploi à l'aide d' EPPI (Eau Pour Préparation Injectable). Elle est injectée par voie (IM) ou (IV)

Les données de sécurité de l'Aspirine

Tableau 49: Fiche de données de sécurité de l'Aspirine

IDENTIFICATION DES DANGERS	
PRINCIPAUX DANGERS	Nocif en cas d'ingestion.
PREMIERS SECOURS	
INHALATION	Faire respirer de l'air frais.
CONTACT AVEC LA PEAU	Laver abondamment à l'eau. Enlever les vêtements souillés.
CONTACT AVEC LES YEUX	Rincer abondamment à l'eau en maintenant les paupières écartées. Consulter un ophtalmologiste
INGESTION	Consulter un médecin.
MESURES DE LUTTE CONTRE L'INCENDIE	
MOYENS D'EXTINCTION APPROPRIES	Eau, mousse, poudre, CO2
RISQUES PARTICULIERS	Combustible. Risque de formation de gaz de combustion ou de vapeurs dangereuses en cas d'incendie. Danger d'explosion de la poussière.
EQUIPEMENTS SPECIAUX DE PROTECTION	Ne pas rester dans la zone dangereuse sans appareil respiratoire autonome.
MESURES A PRENDRE EN CAS DEDISPERSION ACCIDENTELLE	
PRECAUTION DES PERSONNES	Eviter la formation de poussière ; ne pas inhaler les poussières. Eviter le contact avec la substance. Veiller à l'arrivée d'air frais dans les locaux fermé
PROTECTION DE L'ENVIRONNEMENT	Ne pas rejeter à l'égout.
METHODES DE NETTOYAGE	Récupérer à l'état sec. Acheminer vers l'élimination. Nettoyer.
MANIPULATION ET STOCKAGE	
MANIPULATION	Eviter la formation de charges électrostatiques. Stocker à l'abri des solvants
STOCKAGE	Bien fermé, à l'abri de l'humidité, à + 15° C à + 25° C.
CONTROLE DE L'EXPOSITION / PROTECTION INDIVIDUELLE	
EQUIPEMENTS DE PROTECTION INDIVIDUELLE	
Protection respiratoire	Nécessaire en cas de formation de poussières. Filtre
Protection des mains	Gants de protection.
Protection des yeux	Lunettes de protection.
Mesures d'hygiène spécifiques	Enlever tout vêtement souillé. Se laver les mains et le visage après le travail.
CONSIDERATIONS RELATIVES A L'ELIMINATION	
PRODUIT	Les produits chimiques doivent être éliminés en accord avec les réglementations en vigueur

Les excipients utilisés dans la fabrication des comprimés

Tableau 50 : les excipients utilisés dans la fabrication des comprimés

	Exemples	Propriétés
Diluants	Exp: – Les amidons, – Lactose – Di calcium phosphate, – Microcristalline cellulose – Les sucres	Ce sont des poudres inertes (remplissage), leurs bute c'est de faciliter l'écoulement.
Lubrifiants	Exp: – Talc – Stéarate de magnésium – Stéarate de calcium – Stéarate de magnésium, – Acide stéarique	Amélioration de la fluidité et l'écoulement de la poudre dans la trémie, il a trois rôles : Pouvoir glissant Pouvoir anti-adhérent. Pouvoir antifriction :
Les désintégrants	Exp: – Silice, – Crospovidone – Croscarmellose sodium, – Sucres	Favorisent ou accélèrent la désintégration du comprimé donc la libération du principe actif dans l'eau ou les sucres digestifs Accélère la désintégration
Les liants	Exp: – Cellulose microcristalline – Dérivés cellulosiques – Gélatine – Empois d'amidon – Povidone	Favorise la cohésion des particules ; -augmente la densité de la poudre Réduire la force de compression
Les colorants	Exp: – Dioxyde de titane , – Oxyde de fer rouge, – Oxyde de fer jaune,	Evitent les confusions et améliorer l'aspect, et donne de la couleur .
Autres :		
Agents mouillants	Exp: Lauryl sulfate de sodium	Améliore la dissolution dans les milieux gastro-intestinaux
agents de contrôle de dissolution	Exp: Hydroxypropyl cellulose, les dérivés acryliques,	Assurent des comprimés qui se dissolvent lentement dans l'organisme
Agents Stabilisants	Exp: Acid ascorbic	Assure la stabilité chimique du P Principe Actif

Les problèmes rencontrés lors de la fabrication des comprimés et leur origine

Tableau 51 : les problèmes rencontrés lors de la fabrication des comprimés et leur origine

Problème	Origine	Solutions
Collage aux poinçons	Exp: Elévation de l'humidité résiduelle	Exp: Vérification et diminution du taux d'humidité
Clivage et fissuration des comprimés	Exp: Manque de liants ou excès de lubrifiants	Ajouter la quantité qu'il faut de liants et diminution de la quantité de lubrifiants
Comprimés friables	Exp: Excès de lubrifiants lors de la granulation	Diminution de la quantité de lubrifiant
Comprimés durs	Exp: Formation de croûtes lors de la granulation humide (excès de mouillage et de séchage)	Exp: Optimiser le taux de la solution de mouillage et le temps de séchage
Temps de désintégration supérieur aux normes	Exp: Dureté des comprimés trop élevée	Exp: Optimiser la qualité de désintégrant et revoir l'étape de granulation
Le taux et le temps de dissolution hors normes	Ce problème est souvent lié à la formulation, à la nature des particules (granulation, taux d'humidité) et aux conditions opératoires de la compression.	Assurer les bonnes conditions opératoires lors de la granulation et la compression
La cinétique de dissolution d'un générique différent de celui de la référence	Ce problème est souvent lié à la formulation et aux excipients utilisés.	Effectuer une bonne formulation et utiliser les mêmes excipients que la référence.

Les contrôles qualités qualitatifs et quantitatifs effectués sur les comprimés

Tableau52 :Les contrôles qualités qualitatifs et quantitatifs effectués sur les comprimés

Paramètres	Contrôles effectuées
Paramètre physique	– Caractéristiques organoleptiques : apparence, Couleur, Odeur, goût,... – Test de friabilité – Test de dureté – Uniformité de masse – Masse moyenne
Paramètre chimique	– Identification – Dosage du(des) principe(s)actif(s) : HPLC, spectrophotométrie, UV/VIS, titrimétrie – Taux résiduel en eau (teneur en eau) – Dosage des impuretés
Paramètre microbiologique	– Détermination des puretés microbiennes: levure, moisissures, recherche des germes pathogènes (E. Collic, Pseudomonas, Staphylococcus)
Paramètres biopharmaceutiques	– Test de dissolution in vitro. – Test de dissolution à travers la membrane cellulaire Trois étapes majeures à contrôler sont : libération, dissolution et absorption <pre> graph TD A[Médicament = P.A. + excipients + technologie] --> B[Libération Dispersion solide du P.A.] B --> C[Dissolution Dispersion moléculaire du P.A.] C --> D[Absorption Sang] </pre> Figure. les paramètres biopharmaceutiques [13].

Les critères de dispense ou d'obligation des études de bioéquivalence selon CHMP[22]

Tableau53 : Les critères de dispense ou d'obligation des études de bioéquivalence selon CHMP

Critères	Dispense	Obligation
Fenêtre thérapeutique	large	étroite
Risque de modification de l'efficacité	faible	élevé
Problèmes de biodisponibilité connus	non	oui
Cinétique de dissolution	rapide	lente
Indications mettant en jeu le pronostic vital	non	oui
Pharmacocinétique	classique	compliquée
Induction de résistances	non	oui
Dosage faible (< 2 mg)	non	oui
Produit non absorbé	oui	non

Component Summary For Retention Time

Channel: 2487Channel 1

	Sample Name	Inj	Channel	Vial	acide acetylsalicylyque
1	ech 1 acepral lot 005	1	2487Channel 1	2	3.634
2	ech 1 acepral lot 005	2	2487Channel 1	2	3.632
Mean					3.633
Std. Dev.					0.001
% RSD					0.0

Component Summary For Area

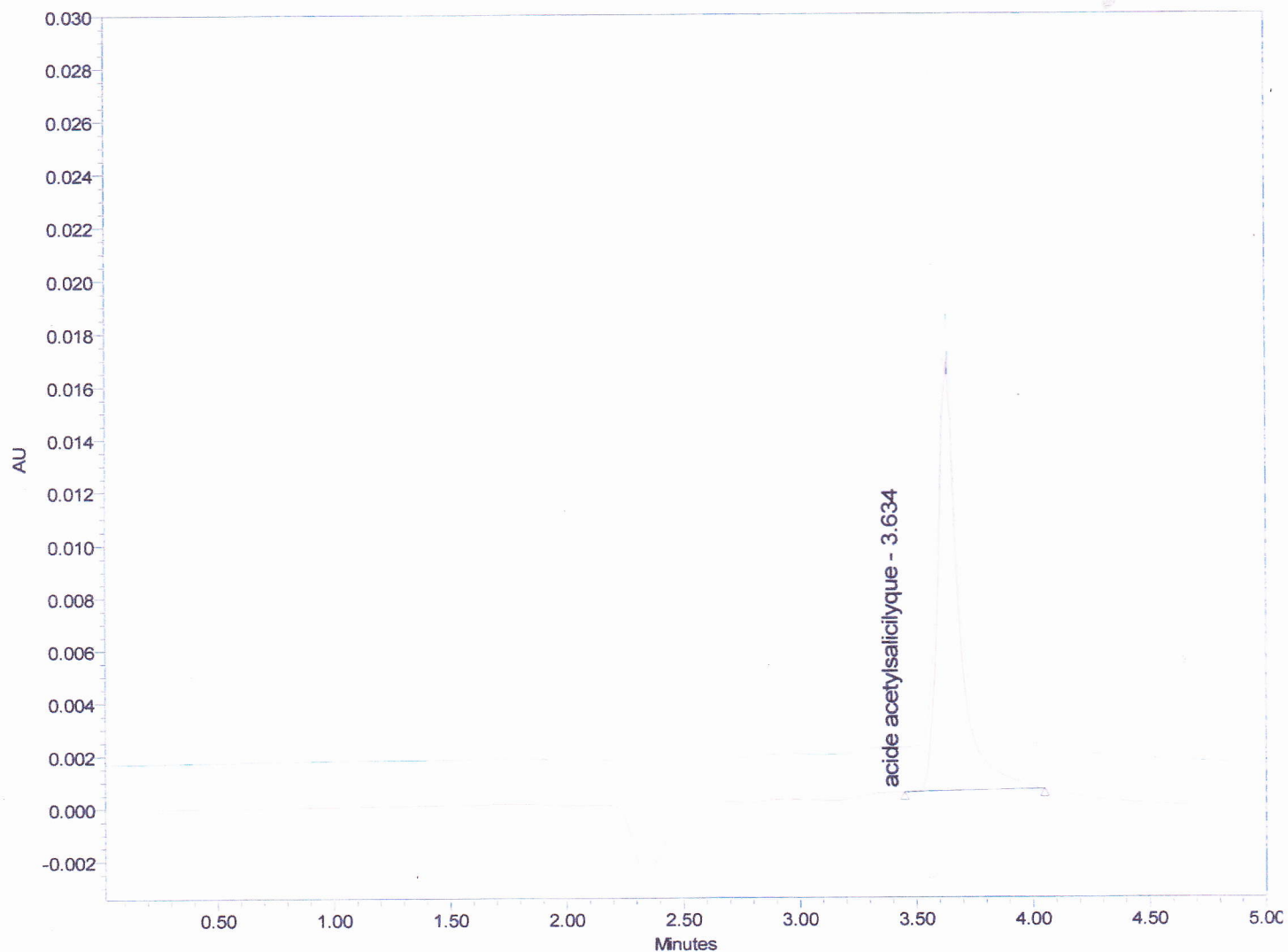
Channel: 2487Channel 1

	Sample Name	Inj	Channel	Vial	acide acetylsalicylyque
1	ech 1 acepral lot 005	1	2487Channel 1	2	99644
2	ech 1 acepral lot 005	2	2487Channel 1	2	96915
Mean					98279
Std. Dev.					1930
% RSD					2.0

Component Summary For Amount

Channel: 2487Channel 1

	Sample Name	Inj	Channel	Vial	acide acetylsalicylyque
1	ech 1 acepral lot 005	1	2487Channel 1	2	100.468
2	ech 1 acepral lot 005	2	2487Channel 1	2	97.716
Mean					99.092
Std. Dev.					1.946
% RSD					2.0



ech 1 acepral lot 005 ; Date Acquired: 6/2/2014 12:29:17 PM CET; Vial: 2; Inj #: 1; Channel:
 ech 1 acepral lot 005 ; Date Acquired: 6/2/2014 12:36:09 PM CET; Vial: 2; Inj #: 2; Channel:

Résumé

Dans le cadre de notre étude, nous avons appliqué la monographie USP pour l'étude de cinétique de dissolution comparative entre le princeps et plusieurs génériques à base d'Aspirine présentés en comprimé à libération immédiate. La méthode d'analyse employée pour suivre la cinétique de dissolution d'aspirine en fonction du temps est celle recommandée par l'USP; une spectrophotométrie d'absorption moléculaire dans l'Ultraviolet.

La spécialité Aspirine en comprimé est un médicament essentiel selon OMS. Le princeps étant un médicament interdit à l'importation car il est satisfait par la fabrication locale, son approvisionnement a été fait de France (pays d'origine). Les génériques objet de l'étude sont commercialisés sur le marché national et ayant obtenu leur Décision d'enregistrement (D.E) avant 2006

L'objectif de notre travail est de comparer le profil de dissolution de plusieurs génériques avec le princeps. Cette étude a connu deux grandes étapes: la première étape étant de sélectionner les spécialités ayant des profils plus ou moins proches du princeps et ce en les étudiant dans un milieu pH 4,5(milieu favorable de l'Acide acétylsalicylique), puis effectuer une étude de la cinétique de dissolution comparative complète dans les différents milieux pH 1,2, 4,5 et 6,8 entre les génériques préalablement sélectionnés; générique 01 à 500mg et générique 02 à 100mg avec le princeps.

Les résultats obtenus ont montré que la formulation galénique joue un rôle très important dans le comportement de l'aspirine à partir de sa forme galénique. De cela, découle une bonne similarité entre le princeps et le générique 02 à 100mg ($F_2 > 50\%$), et une nette différence entre le princeps et le générique 01 à 500mg ($F_1 > 10\%$).

Mots clés : Princeps, générique, équivalence, cinétique, dissolution, formulation.

Abstract

In our study, we applied the USP monograph for the study of comparative dissolution kinetics of Aspirin from princeps and several generics which are presented in immediate release tablet. The analysis used to monitor the kinetics of dissolution of aspirin versus time is the method recommended by the USP; a molecular absorption spectrophotometry in the ultraviolet.

Aspirin, in tablet specialties, is an essential drug according to OMS (WHO). Princeps is prohibited for import because it is satisfied by local manufacture, it was supplied 'bought' from France (country of origin). Generics, object of the study, are marketed on the national market and having obtained their registration Decision (DE) before 2006

The objective of our work is to compare the dissolution profile of several generics with princeps. Our study had two main steps: the first step is to select specialties with profiles more or less close to the princeps at medium pH 4.5 (good medium of acetylsalicylic acid), after, in the second step, we have studied the full comparative kinetics dissolution in different media (pH 1.2, 4.5 and 6.8) between the previously selected generics (01 generic 500mg and 100mg generic 02) and princeps.

The results obtained showed that the dosage formulation plays a very important role in the behavior of the aspirin from its dosage form. From this stems a good similarity between princeps and generic 02 ($F_2 > 50\%$), and a clear difference between princeps and generic 01 ($F_1 > 10\%$)

Keywords: Princeps, generic, equivalence, kinetics, dissolution, formulation.