

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI
TIZI-OUZOU**



**FACULTÉ DES SCIENCES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE**

**Mémoire de Master en Chimie
Spécialité : Chimie Pharmaceutique**

**Présenté par
Melle Mansouri Dahbia**

**ETUDE COMPARATIVE DU TEST DE DISSOLUTION ENTRE DEUX
PRODUITS GÉNÉRIQUE ET PRINCEPS À BASE DE PREDNISOLONE
PRÉSENTES SOUS DES COMPRIMÉS ORODISPERSIBLES**

**Proposé et Dirigé par Mme FERNANE Farida (MCA – UMMTO)
et Melle ABBERBACHE Nefissa (chef de projet AGD - Pharm.)**

Soutenu publiquement le 22/ 10 / 2012 devant le jury composé de

M^r. MEZIANE Smail	MCA (UMMTO)	President
Mme BELMAHDI Lila	MAA (UMMTO)	Examinatrice
Mme FERNANE Farida	MCA (UMMTO)	Encadreur
Melle ABBERBACHE Nefissa	chef de projet (AGD-Pharm.)	Co-Encadreur



Avant propos

Ce travail à été réalisé en partie au sein du laboratoire pédagogique chimie pharmaceutique de l'UMMTO sous la direction de M^{me} Fernane et Dr Abberbache Je tiens à leur exprimer mes plus profondes reconnaissances.

Aussi je tiens à exprimer mes remerciements à Mr KETRANE le chef de département de génie des procédés de l'université de Bejaïa pour m'avoir accordé l'accès au laboratoire de chimie pharmaceutique.

*Mr Fatmi Enseignant pour avoir accepté de me recevoir et de m'aider
Je remercie les membres de jury pour qui j'ai l'honneur de présenter ce modeste travail et aussi d'avoir accepté de l'évaluer.*

MERCI

Dédicaces *Dédicaces*

Tout au début, je tiens à remercier le bon dieu pour m'avoir donné courage et patience afin de réaliser ce modeste travail que je dédie à :

Mon cher père qui a été toujours un exemple pour moi, et qui a veillé à ma réussite en déployant tous les efforts nécessaires.

Ma chère mère qui m'a beaucoup aidé dans mes études, pour les sacrifices qu'elle a faits pour notre éducation et la confiance et l'amour qu'elle m'a toujours accordé.

Mes adorables frères (Arab, Mokrane et Nourdine).

Mes chères Sœurs (Fatiha, Malika, zahia et Nadia).

Je remercie mes collègues et mes amis (es) pour leurs considérables soutiens de près ou de loin.

A tous ceux qui m'ont soutenu et aidé pour la réalisation de ce modeste travail et tous ceux qui me sont chers.

Dahbia

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	1
-----------------------------	---

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I - Le développement d'une molécule mère en comparaison avec le générique

I. Historique.....	2
II. Généralités sur un médicament.....	2
II.1.Définition d'un médicament	2
II.2. Composition d'un médicament	2
II.3 Origine des médicaments.....	3
II.3.1.Origine végétale.....	3
II.3.2.Origine animale.....	3
II.3.3.Origine microbiologique.....	3
II.3.4.Origine minérale.....	3
II.3.5.Origine synthétique ou d'origine hémi-synthétique.....	4
II.4. Les formes pharmaceutique d'un médicament.....	4
II.5 Définition du comprimé.....	4
II.5.1 Les différentes formes de comprimés.....	5
1- Les comprimés non enrobes.....	5
2- Les comprimés enrobés.....	5
3- Les comprimés spéciaux.....	6
3-1-Comprimés effervescents.....	6
3-2-Comprimés solubles.....	6
3-3-Comprimés dispersibles.....	6
3-4-Comprimés orodispersibles.....	6
4- Comprimés gastro-résistants.....	7
5- Comprimés à libération modifiée.....	7
II.5.2. Fabrication des comprimés.....	8
II.5.2.1.Mélange des poudres.....	9
II.5.2.2.Compression.....	10
a) Machines alternatives.....	10
b) Machines rotatives.....	10

II.5.2.3. Opérations annexes.....	10
a) Dépoussiérage.....	10
b) Présentation et conditionnements.....	10
II.5.3 .Avantages et inconvénients de la forme comprimée.....	11
III. Développement d'un médicament principes.....	11
III.1.Etapes de développement d'un nouveau médicament	11
III.2. Mise au point de la forme galénique et production.....	13
III.3.Enregistrement du dossier d'AMM.....	13
III.3.1.Description de médicament prototype.....	13
III.3.2.Production industrielle d'un médicament.....	14
IV. Développement du médicament générique.....	15
IV.1.Qu'est-ce qu'un médicament générique.....	15
IV.2.Type de génériques.....	15
IV.3.Comment reconnaît-on un médicament générique ?.....	15
V. Comparaison entre la molécule mère et le médicament générique.....	16
V.1.Biodisponibilité, bioéquivalence des médicaments génériques.....	17
V.1.1.Biodisponibilité.....	17
V.1.2. Bioéquivalence.....	17
V.1.3.Méthode d'évaluation de la bioéquivalence	18
Chapitre II- Cinétique de dissolution d'un comprimé	
I. Introduction	19
II. Détermination des cinétiques de dissolution	20
II.1.Dissolution.....	21
II.2-Facteurs susceptibles de modifier la dissolution et l'absorption.....	21
II.2 .1- Taille des particules.....	21
II.2.2- Influence de la solubilité du principe actif.....	21
II .2.3- Influence des modifications de l'état physique.....	22
III- Etude de la disponibilité in vitro - Essai de dissolution	22
III.1.Principe.....	23
III.2.Intérêt.....	23
III.3.Objectif	23
III.4.Conditions opératoires.....	23
III.5. Critères d'acceptation	24
III.6.Normes.....	24

III.6. Application.....	24
1. En développement	24
2. Différents dosages.....	24
3. Changement post commercialisation.....	24
III.7.Milieu de dissolution.....	25
III.9. Type d'appareils de test de dissolution.....	25
a) Appareil à palettes tournantes.....	25
b) Appareil à panier tournant.....	26
c) Appareil à flux continu.....	26
III.10.Mode opératoire.....	26
III.11. Interprétation des résultats de dissolution.....	27

PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre III- Etude de la cinétique de dissolution de prednisolone

III.1. Objectif	28
III.2.Présentation de prednisolone	28
III.3. Etude cinétique de dissolution du principe actif prednisolone dans le produit Solupred® 5mg en comparaison avec le générique SANAPRED 5 mg	29
III.3.1. Mode opératoire	29
III.3.2.Appareillage.....	29
III.3.3.Condition opératoires.....	30
III.3.5. Préparation des solutions.....	30
1. Préparation de la solution témoin	30
2. Préparation de milieu physiologique	30
III.3.6. Etablissement de la courbe d'étalonnage.....	31
III.3.7. procédure du suivie de la cinétique de dissolution.....	31
a) Résultats	31
b) Calculs	31
III.2.6. Traitement des résultats.....	32

Chapitre IV : Résultats et discussion

IV.1.Résultats des tests de dissolution.....	33
IV.2.1. Tracé des graphes de l'évolution de % en PA dissout en fonction du temps et du pH du milieu.....	37
IV.2.2.Interprétation.....	38
IV.2.3. Discussion	39

CONCLUSION GENERALE.....	40
Références bibliographiques.....	41
Annexe.	

NOTATIONS ET ABREVIATIONS

ADME : Absorption ; Distribution ; **M**étabolisme, **E**xcrétion.

AMM : une Autorisation de Mise sur le Marché.

AUC: Area Under Curve

BPF : Les Bonnes Pratiques de Fabrication.

C max : concentration maximale du produit qu'on retrouve dans le sang après administration.

CV : coefficient de variation

DCI : Dénomination commune international.

F2 : facteur de similitude

F1 : facteur de différence

FDA : Food and Drug Administration

LADMER : **L**ibération, **A**bsorption, **M**étabolisme, **E**xcrétion **et R**éponse.

USP : pharmacopée américaine (United states pharmacopeia)

OMS : organisation mondiale de la santé.

R_t : Pourcentage de dissolution à un temps donné pour le lot à tester

RSD : relative standard deviation Anglais.

Tmax : durée au bout de la quelle C max est atteint

T_t : Pourcentage de dissolution à un temps donné pour le lot de référence

σ : L'écart type

LISTE DES FIGURES

Figure I.1. Différentes étapes et méthodes de fabrication des comprimés.

Figure II.1 : Représentation de Wagner

Figure III.1 : Appareil à palette tournante de marque PHARAMTEST

Figure III.2: Courbe d'étalonnage de prednisolone étalon à 246nm

Figure IV.1 : Cinétique de dissolution pour le médicament princeps et générique dans un milieu acide pH=1,2

Figure IV.2: Cinétique de dissolution pour le médicament princeps et générique dans un milieu phosphaté pH=6,8

Figure IV.3: Cinétique de dissolution pour le médicament princeps et le générique dans un milieu acétate pH=4,5

Liste des tableaux

Tableau I.1 : les différentes formes pharmaceutique d'un médicament	4
Tableau I.2 : comparaison entre un dossier d'AMM pour un médicament principes et un médicament générique.....	17
Tableau IV.1- Masse de chacun des 6 comprimés générique et princeps.....	33
Tableau IV.2 : Valeur des densités optiques mesurées pour l'étalon (standard) dans le milieu pH=1,2	33
Tableau IV.3 : Valeurs moyennes des densités optiques mesurées pour différents temps- Cas du comprimé générique dans le milieu acide pH=1,2.....	34
Tableau IV.4 : Valeurs moyennes des densités optiques mesurées pour différents temps- Cas du comprimé princeps dans le milieu acide pH=1,2.....	34
Tableau IV.5 : Valeur des densités optiques mesurées pour l'étalon (standard) dans le milieu pH=6,8.....	34
Tableau IV.6 : Valeurs des moyennes des densités optiques du principe actif libéré au cours du temps -Cas du comprimé générique dans le milieu phosphaté pH=6,8.....	35
Tableau IV.7 : Valeurs des moyennes des densités optiques du principe actif libéré au cours du temps -cas du comprimé princeps dans le milieu phosphaté pH=6,8.....	35
Tableau IV.8: Valeur des densités optiques mesurées pour l'étalon (standard) dans le milieu pH= 4,5.....	35
Tableau IV.9: Valeurs des moyennes des densités optiques du principe actif libéré au cours du temps - cas du comprimé générique dans le milieu acétate pH=4,5.....	36
Tableau IV.10 : Valeurs des moyennes des densités optiques du principe actif libéré au cours du temps –Cas du comprimé princeps dans le milieu acétate pH=4,5.....	36
Tableau IV.11 : Résultats des factures de similitude f_1 et de différence f_2	36

Introduction générale

Le domaine de la santé publique est un domaine particulièrement complexe et sensible. Il se présente comme un système composé de plusieurs volets interactifs.

Le médicament constitue à ce titre le volet le plus important.

Les produits pharmaceutiques, comprenant le principe actif et les excipients, sont préparés pour être administrés par différentes voies. Pour pouvoir bénéficier de l'appellation «générique », les comprimés développés doivent présenter la même composition qualitative et quantitative en principes actifs et la même forme pharmaceutique que la référence.

Les propriétés physico-chimiques des médicaments, leur formulation et les voies d'administration jouent un rôle important dans l'absorption.

Le test de dissolution est le test le plus important, car il est destiné à déterminer la vitesse de libération des principes actifs des comprimés. Cet essai consiste à créer des conditions analogues à celles existant au niveau gastro-intestinal, pour illustrer le comportement *in vitro* du médicament étudié, sous l'effet du pH [1].

Notre travail, porte sur l'étude de la cinétique de dissolution du principe actif prednisolone contenu dans un comprimé générique en comparaison avec le princeps.

Comme toute substance médicamenteuse, ce produit est une molécule bien définie dont le devenir dans l'organisme est connu et les effets bénéfiques sont apparus suffisamment importants par rapport aux effets indésirables.

Notre manuscrit est composé essentiellement de deux parties. La première partie est consacrée à une synthèse bibliographique comportant deux chapitres portant sur :

- Le développement d'un médicament générique en comparaison avec un médicament princeps.
- Cinétique de dissolution d'un médicament.

La deuxième partie est consacrée à l'étude expérimentale de comparaison entre deux profils de dissolution réalisée sur des produits générique et princeps prednisolone présentés sous des comprimés orodispersibles.

I- Historique

Au début du XX^e siècle n'étaient considérés comme médicaments qu'une douzaine de produits de synthèse et une centaine de produits naturels. Au début du XXI^e siècle, nous utilisons des centaines de substances synthétiques et il ne reste que très peu de remèdes courants d'origine exclusivement naturelle. Le XX^e siècle a vu l'essor des médicaments de synthèse produits par des laboratoires pharmaceutiques. Depuis peu, les protéines, molécules du vivant, sont de plus en plus utilisées comme médicament [2]

II- Généralités sur un médicament

II-1- Définition d'un médicament

Un médicament est défini d'une façon très large comme une substance chimique qui affecte les processus de la vie.

L'OMS donne une définition plus restrictive : "Toute substance ou produit qui est utilisé pour modifier ou explorer les systèmes physiologiques ou les états pathologiques pour le bénéfice de celui qui reçoit la substance "[3]

II-2- Composition d'un médicament

Un médicament est composé de deux sortes de substances :

- D'une ou plusieurs substances actives (c'est souvent la substance active qui est appelée le principe actif). La ou les substances actives sont constituées d'une quantité de produit actif (dose) ayant un effet pharmacologique démontré, et un intérêt thérapeutique également démontré cliniquement.
- De un ou plusieurs excipients, qui sont des substances auxiliaires inertes servant à la formulation de la forme galénique. Ces excipients sont le plus souvent des substances inertes sur le plan pharmacologique. Les excipients permettent de formuler les substances actives, c'est-à-dire de présenter la substance active sous une forme galénique bien déterminée. La formulation permet en plus, de présenter le médicament sous la forme la plus adaptée pour la voie d'administration souhaitée et éventuellement, le cas échéant, de moduler la vitesse de libération (libération contrôlée) de la substance active vers l'organisme (vecteur) [4]

II.3 Origine des médicaments

Les médicaments peuvent être obtenus de sources très diverses :

II. 3.1 Origine végétale

L'utilisation des plantes en thérapeutique est très ancienne et connaît actuellement un regain d'intérêt auprès du public soucieux de traitements « naturels ». Il est possible d'utiliser les plantes entières ou les produits d'extraction qu'elles fournissent [5].

II.3.2 Origine animale

Leur emploi est aussi ancien que celui des plantes. On utilise actuellement en thérapeutique :

- des organes, tissus humains ou animaux
- des principes actifs obtenus par extraction : il s'agit essentiellement des hormones et des enzymes [5].

II.3.3 Médicament d'origine microbiologique

Les vaccins obtenus à partir des bactéries ou de virus atténués ou tués et conférant après injection une immunité contre les infections correspondantes, sont classés dans cette catégorie [5].

Exemples :

- Vaccin BCG (contre la tuberculose),
- Vaccin antigrippal.
- Certains micro-organismes cultivés de façon appropriée sécrètent divers substances utilisées en thérapeutique. Il s'agit essentiellement des antibiotiques, découverte fondamentale dans le traitement des maladies infectieuses.

Le premier antibiotique, découvert par Fleming en 1929 et utilisé à partir de 1940, a été la pénicilline, obtenue à partir d'une culture de champignon du genre *penicillium* [5].

II.3.4 Origine minérale

De nombreux minéraux, comme les plantes ont été longtemps utilisés avant le développement de la chimie organique. Certains d'entre eux, qu'ils soient des produits naturels purifiés par des réactions de chimie minérale, sont encore employés en qualité de principes actifs ou d'excipients des médicaments [5].

Exemples : eau, talc, argiles, bicarbonate de sodium, sulfate de magnésium, chlorure de sodium, chlorure de calcium... [5].

II.3.5 Médicament d'origine synthétique ou héli-synthétique

La chimie organique (chimie des composés du carbone) représente de loin la principale source de production des médicaments modernes [5].

La synthèse de molécules complexes nécessite souvent d'importantes études de recherche et de mise au point par étapes successives pour aboutir à la structure désirée. Il est possible dans certains cas de "partir" de molécules déjà connues, d'origine naturelle ou synthétique, et de les transformer pour aboutir à de nouvelles molécules (on parle alors d'héli-synthèse) [5].

II.4 Les formes pharmaceutiques du médicament

Les formes pharmaceutiques d'un médicament sont classées selon la voie d'administration utilisée. Il existe plusieurs voies d'administration qui présente toutes des avantages et des inconvénients [6].

Les principales voies d'administration sont répartir dans le tableau I.1 ci-dessous.

Tableau I.1- Les différentes formes pharmaceutique d'un médicament [6]

Voies d'administrations	Formes principales
Orale	Comprimés, gélules, solution ou en suspensions aqueuses
Parentérale	Solutions aqueuses
Rectale	Suppositoires
vaginale	Comprimés, solutions aqueuses
Ophthalmique	Solutions aqueuses
ORL	Solutions aqueuses pulvérisées ou non
Percutanée	Pommades et solutions

II.5. Définition du comprimé

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'excipient tel que les diluants, désagregants et les lubrifiants. Ces derniers peuvent modifier le comportement de la préparation dans le tube digestif. Ils ont obtenus par compression d'un volume constant de particules [7].

II.5.1 Les différentes formes de comprimés :

- Les comprimés sont destinés, dans la plupart des cas, à être absorbés tels quels par la voie orale, néanmoins certains d'entre eux doivent être préalablement dissous dans l'eau (comprimés dits effervescents, par exemple).

D'autres doivent séjourner dans la bouche en vue d'y exercer une action locale de permettre l'absorption directe du médicament (comprimés sublinguaux) [5].

- Certains comprimés peuvent être placés dans une autre cavité naturelle de l'organisme ou encore introduits sous la peau (comprimés d'implantation) [5].
- D'autres comprimés sont adaptés à la préparation de solutions injectables ou non [6].

Pour leur étude les comprimés destinés à la voie orale peuvent être classés en [6]:

- Comprimés non enrobés.
- Comprimés enrobés (pelliculé).
- Comprimés spéciaux : Effervescents, solubles, dispersibles, orodispersible, à utiliser dans la cavité buccale,
- gastro-résistants,
- à libération modifiée.

1- Les comprimés non enrobés :

Les comprimés non enrobés comprennent des comprimés à couche unique et des comprimés à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement [6].

Les comprimés à couche unique résultent d'une seule compression, les comprimés à couches multiples de compression successives exercées sur des ensembles différents de particules. Les excipients n'en sont pas spécifiques destinés à modifier la libération des principes actifs dans les sucs digestifs.

Examinée à la loupe, un comprimé non enrobé présente une texture relativement homogène dans le cas des comprimés à couche unique ou stratifiés pour les comprimés à couche multiple [6].

2- Les comprimés enrobés

Sont des comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses telle que : résines naturelles ou synthétiques, gommes, gélatine, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, colorants autorisés par l'autorité compétente et, parfois aromatisants les substances actives [6].

Les substances employées pour l'enrobage sont généralement appliquées sous forme de solution ou de suspension dans des conditions qui favorisent l'évaporation du solvant. Quand l'enrobage est constitué d'un film polymère très mince le comprimé est dit pelliculé [6].

Le revêtement des comprimés enrobés est lisse, souvent coloré et il peut être poli : examinée à la loupe, leur section présente un noyau entouré d'une ou de plusieurs couches continues de texture différent [6].

3- Les comprimés spéciaux

3-1 - Comprimés effervescents

Les comprimés effervescents sont des comprimés non enrobés contenant généralement des substances acides et des carbonates ou bicarbonates qui réagissent rapidement en présence d'eau en libérant du dioxyde de carbone [6].

Ils sont destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant administration [6].

3-2 -Comprimés solubles

Ce sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés. Ils sont destinés à être dissous dans de l'eau avant l'administration [6].

L'essai de désagrégation est le même que celui des comprimés mais dans de l'eau à 15-25°C. La dissolution se fait en moins de 3minutes [6].

La solution obtenue peut être légèrement opalescent en raison de la présence d'excipients ajoutés lors de la fabrication des comprimés [6].

3-3 -Comprimés dispersibles

Ces comprimés sont destinés à être dispersés dans de l'eau avant administration. L'essai de désagrégation est le même que celui des comprimés solubles et la dissolution se réalise en moins de 3minute [6].

3-4- Comprimés orodispersibles

Les comprimés orodispersibles sont des formes pharmaceutiques solides, destinées à l'administration par voie orale, pour une désagrégation rapide dans la bouche avant d'être avalé [8].

Conformément aux Pharmacopées, notamment à la Pharmacopée Européenne, ils doivent se désagréger dans la bouche en moins de 3 minutes. Ces comprimés orodispersibles doivent se déliter rapidement en bouche indépendamment de la solubilité du principe actif, d'où l'utilisation d'agent(s) délitant(s) (encore appelés agents désintégrant) [8].

Par ailleurs, la formulation doit être telle qu'une fois dispersée ou désintégrée, elle ne confère pas dans la cavité buccale une sensation granuleuse et farineuse, ce qui serait particulièrement inconfortable [8]

La Pharmacopée Européenne distingue clairement entre les comprimés orodispersible et les comprimés à utiliser dans la cavité buccale.

Le premier type, sont des comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalé et le second type, dont la formulation est établie de façon à permettre une libération lente et une action locale de la substance active, ou la libération et l'absorption de la substance active dans une partie définie de la cavité buccale[8].

Comprimés gastro-résistants

Les comprimés gastro-résistants sont des comprimés à libération modifiée destinés à résister au suc gastrique et à libérer la ou les substances actives dans le suc intestinal. Ils sont généralement préparés à partir de granulés ou de particules déjà recouverts d'un enrobage gastro-résistant, ou dans certains cas en recouvrant les comprimés d'une enveloppe gastro-résistants (comprimés entériques). Les comprimés recouverts d'un enrobage gastro-résistant répondent à la définition des comprimés enrobés [6].

4- Comprimés à libération modifiée

Les comprimés à libération modifiée sont des comprimés enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, ou les deux, visant à modifier la vitesse, le lieu ou le moment de la libération de la ou des substances actives. Les comprimés à libération modifiée comprennent les comprimés à libération prolongée, à libération retardée et à libération séquentielle [6].

II.5.2. Fabrication des comprimés

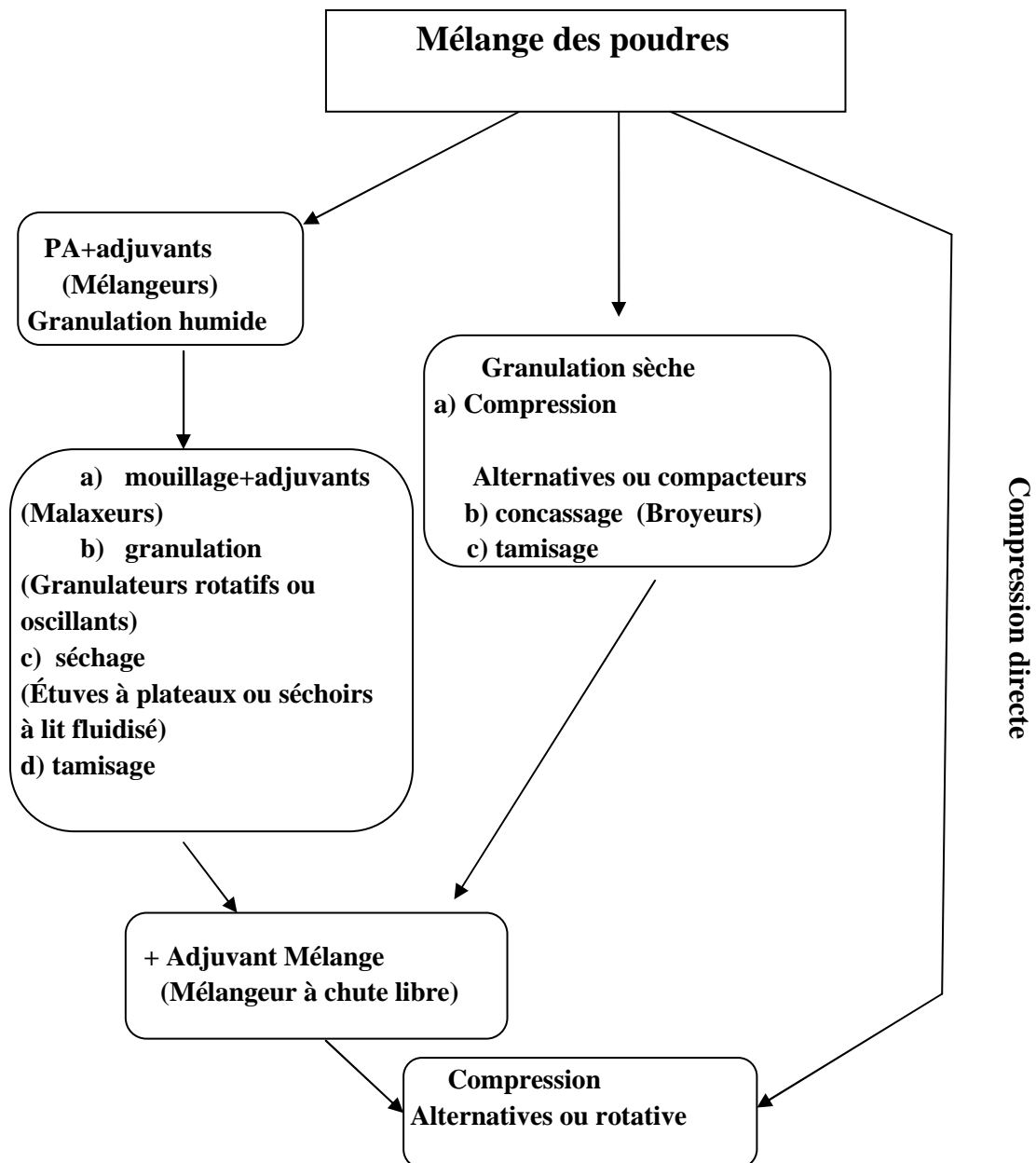


Figure I.1. Différentes étapes et méthodes de fabrication des comprimés

II.5.2.1. Mélange des poudres

La granulation précède le mélange des poudres, c.-à-d. du ou des principes actifs avec une partie des adjuvants. L'opération est réalisée dans des mélangeurs classiques pour poudres : mélangeurs à chute libre surtout ou mélangeurs malaxeurs (**Figure I.1**)

Dans le cas des comprimés, le but de la granulation est surtout de modifier la texture du mélange pour augmenter sa densité. Ceci afin qu'il coule bien dans la matrice et qu'il y ait le moins d'air possible entre les particules. Les deux modes de granulation les plus utilisés, sont la granulation par voie humide et la granulation par voie sèche.

- Granulation par la voie humide

Le liquide de mouillage est le plus souvent l'eau, seule ou additionnée de liants. Cependant, l'eau peut favoriser l'altération des principes actifs, et nécessite parfois un chauffage qui sera plus longue avec l'eau qu'avec des liquides organiques plus volatils. Après l'eau, le solvant le plus utilisée est l'alcool, plus ou moins dilué. L'alcool est aussi préféré lorsque le principe actif est trop soluble dans l'eau, ce qui donnerait une pâte trop molle et par la suite des comprimés trop durs.

- Granulation par voie sèche

Ce type de granulation n'est utilisée que lorsque le principe actif, ne supporte ni l'humidité ni le séchage par la chaleur, ou qu'il est trop soluble dans l'eau ou dans l'alcool. Ce procédé est plus long que le précédent et revient donc plus cher, surtout si les briquettes sont faites sur des alternatives. Le granulé est moins dur. Avant la compression sont ajoutés les derniers adjuvants. Cette dernière addition se fait dans des mélangeurs fermés (tambours mélangeurs) [6].

- La tendance actuelle va vers la compression directe des mélanges de poudres, grâce à des adjuvants spéciaux (amidons modifiés, dérivé de la cellulose, silice spécialement préparée ...). Tous les constituants doivent alors être de granulométrie bien déterminée et de densités voisines. Dans la pratique, la méthode n'est utilisable que si la proportion du principe actif est assez faible [6].

II.5.2.2.Compression

Historiquement, la compression a d'abord été faite sur des machines alternatives, puis presque exclusivement sur des machines rotatives [6].

a)- Machines alternatives

Les principales phases de la compression sont au nombre de quatre :

- Distribution du mélange ou alimentation
- Elimination de l'excès de grains par arasage
- Compression proprement dite
- Ejection

b)- Machines rotatives

La compression est obtenue par passage entre deux galets d'acier, qui les obligent à se rapprocher en exerçant une forte pression sur les grains.

L'ajustage de la dureté se fait donc en réglant l'écartement des deux galets. Contrairement à ce qui se passe sur l'alternative, la compression exercée, n'est pas brutale mais progressive et la force de compression s'exerce non pas sur une seule face mais sur les deux faces du comprimé.

II.5.2.3 Opérations annexes

a) Dépoussiérage : À la sortie des machines alternatives et rotatives, les comprimés sont en général poussiéreux. Il faut les débarrasser de la poudre qui les accompagne, par passage sur une grille ou une plaque perforée ou encore par aspiration.

b) Présentation et conditionnements :

Les comprimés obtenus sont de formes très diverses. Ils sont le plus souvent ronds, les matrices étant alors cylindriques, mais ils peuvent être ovales, carrés ... Selon la forme des poinçons, ils pourront en outre être plats, bombés, etc. [6]

Pour le conditionnement, on utilise couramment des boites, des tubes ou des flacons en verre, en métal ou en matière plastique [6].

Les comprimés y sont immobilisés par un tampon de coton ou un ressort en matière plastique, pour éviter qu'ils s'entre choquent et s'effritent au cours des transports [6].

Dans certains cas il y a intérêt à les protéger de l'humidité (conditionnements étanches et cartouches déshydratantes) et de la lumière (conditionnements opaques) [6].

Cependant pour le comprimé, la tendance actuelle est au conditionnement unitaire : sous bande de papier, de matière plastique ou de complexe d'aluminium [6].

Cette présentation assure la protection individuelle de chaque comprimé, et permet son identification jusqu'au moment de l'administration [6].

II.5. 3. Avantages et inconvénients de la forme comprimée

Les principaux avantages de la forme comprimée sont [6]:

- 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 le 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'incompatibilités (principes actifs dans des couches différents) ou de libération prolongée.

Les principaux inconvénients sont :

- 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.

III. Développement d'un nouveau médicament princeps

III.1 Etapes de développement d'un nouveau médicament

Le développement d'un nouveau médicament est un processus long, complexe et coûteux. Il s'accompagne d'un ensemble d'essais sur une durée de 10 à 12 ans [9].

Dans une première étape, les études précliniques qui évaluent l'efficacité et la toxicité du produit avant son éventuelle administration à l'homme, utilisent en moyenne 5000 animaux [9].

Ces études précliniques qui durent généralement de 4 à 7 ans conduisent à la décision de passage chez l'homme. Environ 70% du budget de développement leur est consacré [9].

Les étapes essentielles de développement d'un nouveau médicament sont les suivantes :

- ♦ **Chimie combinatoire** : Il s'agit d'abord de mettre au point un très grand nombre de structures moléculaires n'existant pas forcément dans la nature, soit à partir de structures de base de principes actifs qui ont déjà fait leurs preuves, soit en créant de nouvelles structures de base et cela par simulation sur ordinateur [9].
- ♦ **Criblage à haut débit** : Il consiste à simuler, toujours par ordinateur, une batterie de tests pour chaque molécule afin de déterminer une éventuelle activité pharmacologique [9].
- ♦ **Essais chez l'animal** : Les molécules ayant été retenues lors des étapes précédentes vont être administrées dans un premier temps à l'animal afin d'assurer de leur innocuité et d'étudier en détail leur mécanisme d'action [9].
- ♦ **Essais chez l'homme** : L'expérimentation clinique a pour but de fournir le maximum d'informations sur le comportement du principe actif chez l'homme sain et malade avant son éventuelle mise sur le marché. Ces essais se font en quatre phases :

🚧 **Phase I** : Dite phase **d'innocuité** et elle est menée chez des **volontaires sains**. Elle vise à établir la dose minimale active et la dose maximale tolérable.

Il est bien entendu que pour des produits comme des antibiotiques, des anticancéreux, etc., l'utilisation de volontaires sains est exclue. On cherche à connaître la pharmacocinétique ADME de la molécule (c'est-à-dire la vitesse d'absorption) [9].

🚧 **Phase II** : tests dits de biodisponibilité et **d'efficacité** sur patients volontaires. Elle vise à établir la relation entre dose et effet.

On établit le domaine des doses actives à partir des données obtenues sur animaux en toxicologie préclinique. On établit le domaine "Range" des doses actives tolérées sans chercher à atteindre une dose maximale qui serait toxique. Ce "Range" deviendra progressivement "La posologie" du produit pour telle ou telle indication. C'est lors de ces tests que l'on détecte les premiers effets secondaires, qui une fois confirmés en phase III seront souvent les principaux effets secondaires du produit [9]. Si ces effets sont trop importants par rapport à l'intérêt de l'effet thérapeutique apporté, le développement du produit sera arrêté [9].

🚩 **Phase III** : le médicament dont l'activité pharmacologique a été confirmée en phase II doit être testé pour évaluer son intérêt clinique réel.

Cette phase vise à établir le rapport entre bénéfice et risques.

Le candidat médicament est comparé à un médicament de référence et toujours à un placebo dans une plus large étude clinique [9].

III.2 Mise au point de la forme galénique et production

En parallèle au développement clinique, il faut mettre au point la forme galénique la mieux adaptée et si nécessaire un système d'administration approprié.

Cette forme doit :

- Préserver le rapport bénéfice / risque du produit.
- Pouvoir être absorbé confortablement par le patient,
- Être conservé avec une péremption maximale et si possible dans de nombreuses conditions de température et d'humidité.

Il est testé à fin d'être fabriqué à grande échelle selon des procédés industriels reproductibles et validés Cette mise au point de la forme galénique, de son procédé de fabrication jusqu'à la transposition industrielle, est gérée par les centres de développement [6].

III.3 Enregistrement du dossier d'AMM

III.3.1 Description du médicament prototype

Dans un dossier d'AMM, le médicament est défini de façon aussi précise et indiscutable que possible, à la fois par les conditions de fabrication et par les contrôles effectués sur les matières premières, en cours de production et sur le produit fini. [6]

Le dossier de demande d'AMM comprend 04 parties :

- Partie pharmaceutique (galénique et analytique)
- Toxicologique
- Pharmacologique
- Clinique

La partie pharmaceutique du lot prototype comprend les éléments suivants :

- ✓ Composition qualitative et quantitative ;
- ✓ Description du procédé de fabrication ;
- ✓ Contrôles effectués sur le produit semi -fini ;
- ✓ Description des conditions de conservation et du mode d'administration.

Des explications doivent être données pour le choix qui a conduit à l'établissement de chacun de ces éléments. Toutes ces justifications figurant dans le dossier pharmaceutique, reposent essentiellement sur les données de recherches antérieures faites sur le produit (études galéniques et analytiques approfondies réalisés au cours de la période de conception) [6].

Les données de **toxicologie animale** et d'innocuité clinique (phase II), les données cliniques (**efficacité**) et les données pharmaceutiques (**qualité**) sont rassemblées en un dossier dit de demande d'enregistrement qui est déposé pour obtenir une **autorisation de mise sur le marché** (AMM). Si l'autorité estime (évaluation sur dossier uniquement) que les informations déposées à l'appui de la demande d'enregistrement sont suffisantes, elle autorise la commercialisation du médicament mais uniquement dans les indications cliniques approuvées. Si l'autorité estime qu'un complément d'information est nécessaire, elle exigera des compléments d'information à déposer avant de commercialiser la spécialité ou à remettre dans un délai assez court un an deux ans, mais sans empêcher la mise sur le marché du médicament [6].

III.3.2 Production industrielle d'un médicament

L'objectif est de produire le prototype à des milliers, des centaines de milliers ou même à des millions d'exemplaires. La qualité homogène des lots de production s'obtient en maîtrisant rigoureusement toutes les phases de la fabrication et de conditionnement et en veillant à n'utiliser que des matières premières parfaitement contrôlés, autrement dit : en appliquant les bonnes pratiques de fabrication **BPF**. Le plus souvent, lorsqu'il s'agit d'un médicament contenant une nouvelle molécule, celle-ci est couverte par des droits de propriété intellectuelle (brevet ou patent). Cette propriété s'obtient par le dépôt d'une demande de brevet. Cette propriété intellectuelle une fois accordée, court sur une période maximale de 18 à 20 ans depuis le dépôt de la demande de brevet. Au bout d'un certain nombre d'années, le brevet de la substance active tombe dans le domaine public, et ainsi

ouvre la possibilité de copie par des laboratoires spécialisés dans la production de médicaments génériques [6].

IV. Développement d'un médicament générique :

IV.1 Qu'est-ce qu'un médicament générique ?

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 appropriées ». Il est « essentiellement similaire » au médicament original de référence, il doit être vendu au moins 30% moins cher que la spécialité originale [10].

C'est pourquoi la loi autorise les pharmaciens à remplacer les médicaments prescrits par leurs équivalents génériques : c'est ce qu'on appelle le **droit de substitution**.

IV.2 Type 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 [11].

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 [11].

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 [11].

IV. 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 "Gé". La dénomination commune figure alors sous le nom de marque.

Les pouvoirs publics tiennent à jour un répertoire qui identifie par leur dénomination commune, leur forme et leur dosage, les spécialités qui appartiennent au même groupe générique. Ce groupe est donc constitué de la spécialité de référence (princeps) et des spécialités qui en sont les génériques. C'est entre les médicaments d'un même groupe que les pharmaciens peuvent opérer une substitution [12].

V .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 [12] :

- **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 [12].
- **Les excipients** : eux, peuvent être différents. Ce sont toutes les substances qui "entourent" la molécule active pour en faire un médicament. Ils servent en quelque sorte de véhicule. La substance active se trouve parfois en très petite quantité dans un médicament, il est donc impossible de l'administrer seule : on y ajoute des substances inertes, qui permettent de mettre en forme ce médicament et donc de le véhiculer jusqu'au site d'action (l'endroit à soigner) [12].
- **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, etc. [12].
- **Dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché** : Les étapes essentielles pour décrire un dossier d'AMM de médicament princeps et un générique sont illustrées sur le tableau suivant :

Tableau I.2 -Comparaison entre un dossier d'AMM pour un médicament principes et un médicament générique

Dossier d'AMM pour un médicament principes	Dossier d'AMM pour un médicament générique
Administrative	Administrative
Dossier pharmaceutique	Dossier pharmaceutique
Dossier pharmaco-toxicologique	Dossier pharmaco-toxicologique
Essais cliniques	Étude de bioéquivalence

V.1 Biodisponibilité, bioéquivalence des médicaments génériques:

V.1.1. La biodisponibilité

La biodisponibilité d'un produit correspond à la fraction (pourcentage) du médicament administré qui parvient dans le compartiment central et la vitesse à laquelle elle l'atteint.

La comparaison entre les biodisponibilités de deux médicaments de même forme pharmaceutique et contenant la même quantité de principe actif est un moyen d'évaluer l'interchangeabilité entre un nouveau médicament arrivant sur le marché et le médicament original. Ainsi chez un même groupe de sujets, on considère que si les concentrations plasmatiques d'un médicament sont similaires à celle du produit original, les mêmes concentrations au niveau des sites d'action seront obtenues et ainsi les deux produits conduiront au même effet. C'est pourquoi on utilise des données pharmacocinétiques au lieu de résultats cliniques pour mettre en évidence l'équivalence [13].

V.1.2. La bioéquivalence

Deux médicaments, contenant la même dose du principe actif, sont dits bioéquivalents, s'ils présentent des critères de biodisponibilité identique lorsqu'ils sont administrés, à posologie égale, chez un même individu [14].

La bioéquivalence d'une nouvelle forme pharmaceutique, doit être démontrée par rapport à une forme pharmaceutique de référence dont les effets thérapeutiques et indésirables ont été documentés selon la méthodologie des essais cliniques classiques. Ce n'est que dans ces conditions que la bioéquivalence peut être considérée comme un substitut légitime de l'équivalence thérapeutique [15].

La bioéquivalence est étudiée par différentes méthodes telle que l'épreuve de dissolution in vitro. [16]

V.1.3.Méthode d'évaluation de la bioéquivalence

Une étude de bioéquivalence est en général menée selon un plan croisé à deux séquences de deux périodes, c'est-à-dire que chaque sujet reçoit dans un ordre aléatoire chacun des deux médicaments à comparer. Une seule dose de chaque médicament est administrée lors de chaque séquence à chacun des sujets. Une période de Wash-out (intervalle libre sans traitement) d'au moins cinq fois la demi-vie d'élimination doit être observée entre les deux administrations. Le nombre de sujets étudiés est d'une importance primordiale puisqu'il détermine la puissance des tests statistiques utilisés pour analyser les résultats et doit être déterminé et justifié préalablement à l'étude. Il ne doit pas être inférieur à 12. Les sujets sont des volontaires sains âgés de 18 à 55 ans. Au cours d'une telle étude, on cherchera à minimiser toutes les sources de variabilité pour essayer d'isoler au maximum le paramètre étudié. Par conséquent, le groupe de sujets doit être homogène (âge, sexe ratio, poids).

Les conditions d'administration du médicament et de prélèvement des échantillons sanguins, la prise d'aliments et de lipides, les heures de lever et de coucher, les traitements concomitants sont strictement standardisés [13].

I - Introduction

Selon la voie utilisée, les principes actifs n'ont pas le même devenir dans l'organisme et subissent des modifications métaboliques plus ou moins importantes, ce qui peut altérer leur activité pharmacologique, surtout ce qui concerne le début, l'intensité et la durée de leur action.

Entre le moment de l'administration du principe actif et l'obtention de l'effet pharmacologique, le principe actif doit franchir plusieurs étapes groupées en trois phases appelées phases biopharmaceutique, pharmacocinétique et pharmacodynamique.

- **phase biopharmaceutique**

La phase biopharmaceutique comporte les étapes de mise à disposition : Libération, dissolution et absorption. Le principe actif contenu dans le médicament est libéré et va se dissoudre dans les liquides de l'organisme. Il pourra alors être absorbé et traverser ainsi les membranes biologiques afin d'atteindre le sang, plus exactement la phase aqueuse ultra filtrable du sang [17].

Le passage du principe actif en solution dépend des paramètres gouvernant le délitement de la forme pharmaceutique, de la solubilité du principe actif, en particulier de son caractère hydrophile et de la taille de la molécule.

Il est possible, en modifiant la nature de l'excipient ou de l'enrobage ou encore de la formulation chimique du principe actif, de contrôler sa solubilité ou encore sa vitesse de passage en solution [18].

- **Phase pharmacocinétique** : Elle comporte quatre étapes qui décrivent le devenir du principe actif après sa libération et sa dissolution dans les milieux de l'organisme : **Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion (ADME)**. Le principe actif après son absorption, va être transporté par la circulation sanguine, vers les différents organes, et en particulier l'organe cible, en même temps qu'il va plus ou moins se lier aux protéines plasmatiques ou se fixer dans certains tissus. S'il est administré par voie orale ou rectale, le principe actif va traverser le foie (premier passage hépatique) et les reins où il sera métabolisé et excrété [17].

La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme. La détermination des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament apporte les informations qui permettent de choisir les voies d'administration et d'adapter les posologies pour son utilisation future.

- **Phase pharmacodynamique :** Le principe actif dans le sang va atteindre l'organe cible, où il pourra exercer son action pharmacologique et /ou biochimique : on observe alors une réponse clinique, qui apparaît après un temps de latence (temps nécessaire pour atteindre la concentration efficace). Le devenir du principe actif est donc très complexe et peut être représenté par le système **LADMER : Libération, Absorption, Métabolisme, Excrétion et Réponse** [17].

II. Détermination des cinétiques de dissolution

L'étude cinétique 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 [19].

La connaissance de la cinétique de dissolution est donc indispensable pour évaluer sa capacité d'absorption, comme cela est démontré dans la représentation de Wagner(Figure II-1)

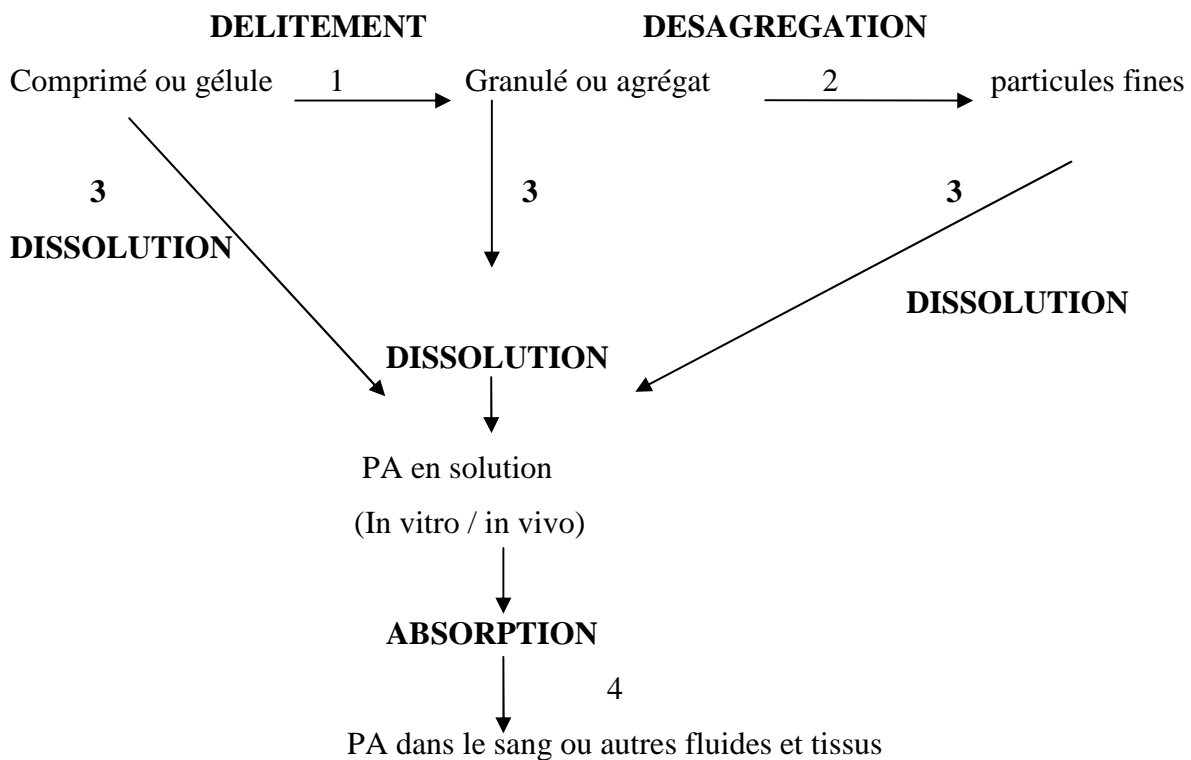


Figure II.1 - Représentation de Wagner

II.1-Dissolution

Pour traverser les membranes biologiques ou pour être absorbé le principe actif doit être dispersé à l'état moléculaire en milieu aqueux au site d'absorption. Cette mise en solution constitue l'étape de la dissolution qui est préalable à l'étape de l'absorption.

La dissolution peut être exprimée par l'équation de Noyes-Withney

$$\frac{dc}{dt} = K.S(C_S - C_t)$$

S : surface d'échange entre principe actif non dissous et le solvant.

C_s : concentration du principe actif dans la couche de solvant entourant le principe actif non dissous (pratiquement égale à la concentration à saturation).

C_t : concentration du principe actif au temps t dans le volume total de solvant.

K : constante de vitesse de dissolution.

II.2-Facteurs susceptibles de modifier la dissolution et l'absorption

II.2 .1- Taille des particules

Une réduction de la taille des particules augmente la surface d'échange entre principe actif non dissous et le solvant et favorise la dissolution et l'absorption.

II.2.2- Influence de la solubilité du principe actif

- **Influence des modifications du pH**

La solubilité d'un acide ou d'une base varie beaucoup avec le pH. Les acides et les bases sous forme non ionisée sont plus liposolubles. La forme ionisée est généralement beaucoup plus soluble dans l'eau donc moins liposoluble. Le pH fait varier la solubilité en diminuant ou en augmentant la forme ionisée. Les pH extrêmes peuvent favoriser la dissolution des principes actifs mais non leur absorption et vice versa. Il existe donc un pH optimal qui permet une dissolution et une absorption adéquates.

- **Influence des modifications de l'état chimique:**

- **Formation de sel**

C'est la méthode de choix pour augmenter la solubilité de certains principes actifs.

- **Formation d'esters**

D'une façon générale les esters retardent la dissolution pour les raisons suivantes :

- Eviter une dégradation au niveau gastrique.

- Retarder ou prolonger l'action de certains principes actifs.
- Masquer une saveur désagréable : ester de chloramphénicol

II .2.3- Influence des modifications de l'état physique

- Etat cristallin ou amorphe

Les principes actifs solides se présentent sous forme cristalline ou amorphe. Généralement les substances amorphes sont plus solubles que les cristaux, car il faut plus d'énergie pour arracher une molécule à un réseau organisé d'un arrangement cristallin que pour l'arracher à l'assemblage inorganisé d'un état amorphe. Ce phénomène peut être mis à profit pour augmenter ou diminuer la vitesse de dissolution et l'absorption d'une substance.

- Influence du polymorphisme

Le polymorphisme est un phénomène par lequel un principe actif peut cristalliser en plusieurs systèmes cristallins distincts où les arrangements moléculaires sont différents de sorte que deux polymorphes d'une même substance diffèrent physiquement (point de fusion, solubilité...). Pour une température et une pression donnée, une seule forme cristalline est stable. Les autres appelées métastables sont généralement plus solubles. Pour des substances dont on connaît l'existence de ce phénomène, il faudra s'assurer que la conservation n'entraîne pas de variation de la forme cristalline.

- Le pseudo polymorphisme

Propriété d'une molécule à cristalliser (passer à l'état solide) avec une quantité stœchiométrique de son solvant de cristallisation. Pendant la cristallisation, l'eau et les molécules de solvant peuvent se combiner au principe actif dans des liaisons plus ou moins stables en donnant des solvates et si le milieu est aqueux des hydrates. Les propriétés physiques de ces produits peuvent être très différentes de celle de la forme anhydre.

III- Etude de la disponibilité in vitro - Essai de cinétique de dissolution

L'essai de dissolution des principes actifs solides dans la majorité des pharmacopées, et particulièrement dans l'USP, 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 [19].

L'ensemble des valeurs obtenues dans cet essai conduit à l'établissement d'une courbe de dissolution en portant en ordonnées les pourcentages dissous et en abscisse le temps [19].

III. 1.Principe

Mesure de la cinétique de dissolution d'un principe actif dans un milieu donné à partir d'une forme galénique.

III.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

III.3. Objectif

Les essais de dissolution ont pour but de fournir des données définitives sur la vitesse de dissolution des principes actifs d'un comprimé. 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.
- Il permet de prédire le comportement in vivo du médicament dans l'organisme (la phase LDA), ainsi que statuer sur le pouvoir discriminant du test vis-à-vis de la qualité du produit.

III.4.Conditions opératoires

Lors de la détermination de la vitesse de dissolution des substances actives d'un comprimé, 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

III.5. Critères d'acceptation

- Le coefficient de variation au premier point ne devrait pas excéder 20 pourcent, et aux autres 10 pourcent.
- Le F_2 doit être supérieur à 50 (entre 50 et 100).
- Une seule valeur considérée après la dissolution de plus de 85 pourcent.
- L'équipement utilisé doit être qualifié.
- La méthode dosage utilisée doit être entièrement validée

III.6. 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.

III.7. Application

1. En développement

- Comparer une formulation avec la référence
- Maximiser les chances de bioéquivalence
- Etablir les spécifications du test de dissolution par la libération des lots et pour les études de stabilité sur la base d'une corrélation in vivo / in vitro

2. Différents dosages

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

- 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 vivo avec les autres dosages.
 - Pour les autres dosages : comparer le test et la référence.

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.

III.8. Milieu de dissolution

- Eau : si solubilité du principe actif varie peu en fonction du pH.
- Milieu gastrique artificiel puis milieu intestinal artificiel : si la solubilité du Principe actif varie avec le pH, le mieux est de faire varier progressivement le pH de 1,2 à 7,5 ce qui est plus conforme aux conditions physiologiques.

Milieu intestinal pH \approx 7,5 Milieu gastrique pH \approx 1,2

III.9. Type d'appareils de test de dissolution

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...

De plus il doit être facilement mis en œuvre au laboratoire, et suffisamment stable pour que les variations inhérentes à l'appareil soient inférieures à celle des formes galéniques étudiées.

La pharmacopée décrit trois méthodes

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

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 $\pm 5\%$

III.10.Mode opératoire

- Introduction du milieu de dissolution dans les récipients.
- Réglage de la vitesse de rotation de la palette (50-100 tours/mn).
- Réglage de la température $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.
- Arrêt de l'agitation puis introduction des échantillons. Si l'échantillon a tendance à flotter, utilisez un dispositif approprié tel qu'une hélice de verre ou une hélice constituée par un fil de métal, pour servir à fixer l'échantillon en position horizontale au fond du récipient.
- Les prélèvements sont effectués de façon automatique à des intervalles de temps bien déterminés et sont orientés vers un spectrophotomètre "lecture des densités optiques" réglé à une longueur d'onde spécifique au principe actif.
- Les résultats de dissolution in vitro sont exprimés en % de PA dissous en fonction du temps, permettant de tracer des courbes de variation de pourcentage du principe actif en fonction de temps [17].

III.11. Interprétation des résultats de dissolution

Par analyse graphique des courbes et par comparaison des profils de dissolution du produit à tester par rapport à la référence [17]

Le coefficient de variation ne doit pas varier de plus de 20% pour le premier point de cinétique (c'est-à-dire 15min) et 10% pour les autres points.

Les facteurs de similitude (F_1) et de différence (F_2) ont été calculés en prenant un seul point au de la 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, où comme facteur F_2 est inversement proportionnelle 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 décrite comme facteur de différence, et F_2 facteur de similarité.

Dans les comparaisons profil de dissolution, en particulier pour assurer similitude dans la performance du produit, l'intérêt réglementaire est de savoir comment même les deux courbes sont, et d'avoir une mesure qui est plus sensible à de grandes différences à n'importe quel point dans le temps donné. Pour cette raison, la comparaison F_2 a fait l'objet de lignes directrices de l'Agence.

III.1. Objectif

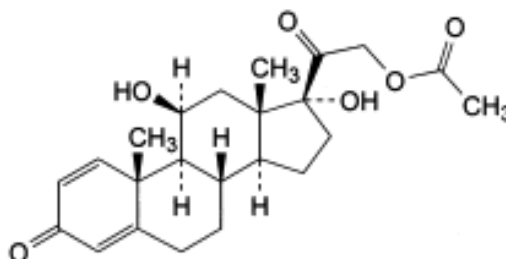
L'objectif de l'étude de la cinétique de dissolution entre un médicament générique et princeps est d'établir des profils de dissolution dans un temps donné et dans des conditions opératoires bien strictes. Ceci se fait en comparant le pourcentage (T%) du principe actif libéré à partir du médicament générique et du princeps.

Le choix à été fait par le laboratoire AGD pharm. pour donner une application de la cinétique de dissolution dans la comparaison d'un comprimé orodispersible générique par rapport à un princeps (dont le PA est sous forme d'un sel).

III.2. présentation de prednisolone

La prednisolone est un corticostéroïde de synthèse, ayant les propriétés : anti-inflammatoire, immunosuppresseur et glucocorticoïde.

Structure chimique



Formule brute $C_{23}H_{30}O_6$ MM= 402, 5 g/mol ; Point de fusion =238°C

11,17-Dihydroxy-3,20-dioxo préгна-1,4-dien-21-yl acétate.

Solubilité: très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pourcent et dans le méthanol, assez soluble dans l'acétone, peu soluble dans le chlorure de méthylène.

La prednisolone présente le phénomène du polymorphisme.

Indications et contre-indication, voie d'administration (Voir Annexe N°3)

Composition

Le comprimé orodispersible de référence, Solupred[®], comprend un principe actif : La prednisolone (DCI), 5mg ou 20mg sous forme de métrasulfobenzoate sodique (7,86mg/Cp 5mg ; 31, 44mg/Cp 20mg).

Les excipients sont constituées exclusivement de :

- La silice colloïdale hydrophobe, le mannitol (granulé), le mannitol (poudre),
- La crospovidone, la dispersion de polyacrylate à 30%, l'aspartame et le stéarate de magnésium.

Le médicament générique, SANAPRED 5mg contient la prednisolone comme principe actif et les excipients suivant : Aérosil, amidon de maïs, stéarate de magnésium, ludicross.

III.3. Etude cinétique de dissolution du principe actif prednisolone dans le produit Solupred® 5mg en comparaison avec le générique SANAPRED 5 mg

III.3.1. Mode opératoire

Le test de dissolution in vitro du prednisolone est réalisé à l'université Abderrahmane Mira de Bejaia selon les recommandations de l'USP 32. Le dispositif utilisé est composé d'un dissolutest à palettes tournantes de marque pharmatest et d'un spectrophotomètre UV-VISIBLE de marque optizen 2120 UV.

Principe

Afin d'être correctement absorbé par rapport au principe de la dissolution in vivo le principe actif doit être libéré selon une cinétique définie. Lors de l'essai de dissolution, 6 comprimés sont placés dans autant de ballons à 37°C et agités par une palette. Des aliquotes de milieu sont prélevés à des temps définis et le principe actif est dosé par spectrophotomètre UV. Les résultats sont exprimés en pourcentage de principe actif libéré en fonction du temps.

III.3. 2. Appareillage

L'appareil utilisé, l'appareil à palettes tournantes, est décrit dans les pharmacopées Européennes et Américaine. Il est constitué de 8 bols contenant le milieu de dissolution maintenu en agitation par une palette en rotation. C'est dans ces bols qu'est introduite la forme à tester. Les bols baignent dans un bain maintenu à une température constante.



Figure III. 1 : Appareil à palette tournante de marque PHARAMTEST

III.3. 3. Conditions opératoires :

Le protocole opératoire et décrit selon l'USP 32

- Volume par bol : 900ml
- Milieu de dissolution :
 - ✓ Tampon pH 1,2: Mélange chlorure de potassium et acide chlorhydrique
 - ✓ Tampon acétate pH 4,5: acétate de sodium, acide acétique
 - ✓ Tampon phosphate pH 6,8: phosphate de potassium monobasique, hydroxyde de sodium.
 - Température du bol : $37^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$
 - Temps total de dissolution : 45min
 - Intervalles des prélèvements : 3, 10, 20, 30 et 45 min
 - Vitesse de rotation des pales : 50tours/ min
 - Longueur d'onde 246nm.

III.3.4. Préparation des solutions

1. Préparation de la solution témoin du prednisolone 5mg

Dans une fiole jaugée de précision de 100ml, introduire une prise d'essai exactement pesée voisine de 11,11 mg de prednisolone étalon et 10 ml de méthanol, laissé agiter 10 min à l'ultrason puis ajuster avec de l'eau à 100ml. Introduire 1,00 ml de cette solution dans une fiole de 20ml et compléter avec le milieu de dissolution.

2. Préparation des milieux physiologiques

• Préparation du milieu acide pH=1.2

- Préparation de la solution de chlorure de potassium : on dissout 22,36 g de chlorure de potassium dans 1,5litre d'eau.
- Préparation de la solution d'acide chlorhydrique 0,2 M à partir d'une solution concentré à 37%.
- On place 1500 ml de la solution de chlorure de potassium dans un récipient et on rajoute 2550ml de la solution de d'acide chlorhydrique 0,2 M et on complète avec de l'eau distillée jusque 6000ml.

• Préparation du milieu acide pH=4,5

- Préparation de la solution d'acide acétique 2M.
- On dissout 18g d'acétate de sodium, on rajoute 84ml de la solution 2N d'acide acétique et on complète avec de l'eau distillée jusque 6L.

- **Préparation du milieu pH=6,8**

- Préparation de la solution de phosphate de potassium monobasique : Dissoudre 40,83g de KH_2PO_4 dans 1,5L d'eau distillée.
- Préparation de la solution de NaOH 0,2 M : dissoudre 5,376g de NaOH dans 672ml d'eau. Mélanger les deux solutions préparées et compléter avec de l'eau distillée jusqu'à 6l.

III.3.5. Etablissement de la courbe d'étalonnage

La courbe d'étalonnage a été réalisée à l'aide de cinq (05) standard à $\lambda = 246\text{nm}$.

Après avoir préparé une solution mère de 10mg/l, nous réalisons des dilutions pour obtenir des solutions filles de concentration : 0,1 ; 0,2 ; 0,3 ; 0,4 ; 0,5mg/l. ces dernières sont alors analysées par spectrophotométrie UV-Visible.

La courbe d'étalonnage est représentée sur la figure III.2 (cf. Annexe 1).

III.3.6. Procédure du suivi de la cinétique de dissolution :

On prélève 6 comprimés de prednisolone et on pèse chaque comprimé au préalable.

Chaque comprimé est ensuite placé dans un bol contenant le milieu physiologique préparé sous agitation constante et une température de 37°C.

On fait un prélèvement de 10 ml de la solution après 3, 10, 15, 20, 30 et 45 min du contact. Après la filtration des échantillons on effectue la lecture de la densité optique à l'aide d'un spectrophotomètre UV/VIS à 246 nm. On effectue 3 lectures de la densité optique pour chaque prélèvement.

a) Résultats :

On effectuera la moyenne des pourcentages de prednisolone dissout (libéré) au bout de chaque temps de prélèvement.

b) Calcul :

Le pourcentage de prednisolone dissout par bol est donné par le calcul suivant :

$$T(\%) = \frac{A_e}{A_t} \times \frac{p_t}{100} \times \frac{1}{20} \times \frac{V_{\text{vase}}}{m_{\text{cp}}} \times \frac{\text{mm}}{D_{\text{sgc}}_{\text{cp}}} \times 100$$

- T % = pourcentage moyen de prednisolone dissout
- A_e = absorbance de l'échantillon
- A_t = absorbance du témoin
- V vase: volume du vase = 900ml
- P_t = prise d'essai du témoin = 11,11mg

- m_{cp} = Masse du comprimé (g).
- mm : masse moyenne en (g), des comprimés à analyser
- $D_{sge_{cp}}$ dosage du comprimé = 5mg

III. 4. Traitement des résultats

Les calculs ont été faits en utilisant le fichier Excel.

La dissolution du PA a été mesurée au temps 3, 10,15, 20, 30,45 pour chaque échantillon.

Il se calcul comme le rapport entre l'écart type σ et la moyenne μ :

$$CV(\%) = \frac{\sigma}{\mu} \times 100$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n=6} (x_i - \bar{x})^2}{n}}$$

- X_i : La valeur de la densité optique de l'échantillon i .
- \bar{x} : La moyenne des valeurs de la densité optique des six échantillons.
- n = nombre d'échantillon est égale 6.

Parmi les différentes méthodes étudiées afin de comparer les profils de dissolution,

Nous avons opté pour la comparaison entre les valeurs des factures F_1 et F_2 respectivement facture de différence et de similitude.

$$F_1 = \frac{\sum_{i=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{i=1}^n R_t} \times 100$$

$$F_2 = 50 \times \text{Log} \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{N} \right) \sum_{i=1}^n |R_t - T_t|^2 \right]^{-0,5} \right\} \times 100$$

R_t = % de dissolution à un temps donné pour le lot à tester.

T_t = % de dissolution à un temps donné pour le lot de référence.

N : nombre de temps-point

IV.1. Les résultats de test de dissolution

Les résultats de tous les tests sont rapportés dans les tableaux qui suivent respectivement à chaque milieu.

Le tableau suivant présente les pesées effectuées pour chaque comprimé du médicament générique et princeps

Tableau IV.1- Masse de chacun des 6 comprimés générique et princeps

Médicament générique							
Milieu de dissolution	M ₁ (g)	M ₂ (g)	M ₃ (g)	M ₄ (g)	M ₅ (g)	M ₆ (g)	MM
pH=1,2	0,2026	0,2002	0,2007	0,2062	0,2015	0,2029	0,2023
pH=4,5	0,2036	0,2052	0,2010	0,2055	0,2040	0,2027	0,2036
pH=6,8	0,2032	0,2033	0,2062	0,2007	0,2031	0,2014	0,2029
Médicament princeps							
pH=1,2	0,1207	0,1228	0,1206	0,1208	0,1222	0,1223	0,1215
pH=4,5	0,1211	0,1189	0,1241	0,1208	0,1215	0,1234	0,1216
pH=6,8	0,1223	0,1237	0,1232	0,1201	0,1233	0,1210	0,1222

❖ Milieu tampon acide pH 1,2

Tableau IV.2 : Valeur des densités optiques mesurées pour l'étalon (standard)

Standard	DO Stand1	DO Stand 2
Lecture 1	0,201	0,188
Lecture 2	0,209	0,193
Lecture 3	0,207	0,190
Moyenne	0,205	0,190
RSD (%)	1,652	1,079

**Tableau IV.3 – Valeurs moyennes des densités optiques mesurées pour différents temps-
Cas du comprimé générique**

Temps (mn)	Moyenne DO	CV%
3	0,153	12,60
10	0,194	8,90
15	0,192	3,57
20	0,195	7,50
30	0,189	7,45
45	0,192	2,42

**Tableau IV.4 – Valeurs moyennes des densités optiques mesurées pour différents temps-
Cas du comprimé princeps**

Temps (mn)	Moyenne DO	CV%
3	0,106	11,26
10	0,127	9,41
15	0,131	3,91
20	0,144	7,95
30	0,165	6,94
45	0,152	6,56

❖ **Milieu tampon phosphaté pH 6,8**

Tableau IV.5 : valeur des densités optiques mesurées pour l'étalon (standard)

Standard	DO Stand1	DO Stand 2
Lecture 1	0,284	0,284
Lecture 2	0,283	0,285
Lecture 3	0,284	0,283
Moyenne	0,284	0,284
RSD (%)	0,117	0,203

**Tableau IV.6 -Valeurs moyennes des densités optiques mesurées pour différents temps-
Cas du comprimé générique**

Temps (min)	Moyenne DO	CV%
3	0,184	2,78
10	0,229	8,22
15	0,250	9,12
20	0,255	11,54
30	0,256	9,74
45	0,277	4,90

**Tableau IV.7-Valeurs moyennes des densités optiques mesurées pour différents temps-
Cas du comprimé princeps**

Temps (min)	Moyenne DO	CV%
3	0,235	3,75
10	0,248	6,93
15	0,245	10,96
20	0,262	8,13
30	0,264	9,57
45	0,257	3,59

❖ Milieu tampon acétate pH 4,5

Tableau IV.8 : valeur des densités optiques mesurées pour l'étalon (standard)

Standard	DO Stand1	DO Stand 2
Lecture 1	0,260	0,258
Lecture 2	0,261	0,259
Lecture 3	0,262	0,260
Moyenne	0,261	0,259
RSD (%)	0,312	0,315

**Tableau IV.9 - Valeurs moyennes des densités optiques mesurées pour différents temps-
Cas du comprimé générique**

Temps (min)	Moyenne DO	CV%
3	0,191	9,85
10	0,220	5,60
15	0,231	7,10
20	0,218	3,78
30	0,232	4,99
45	0,225	2,12

**Tableau IV.10 - Valeurs moyennes des densités optiques mesurées pour différents
temps- Cas du comprimé princeps**

Temps (min)	Moyenne DO	CV%
3	0,159	10,90
10	0,204	5,03
15	0,220	8,60
20	0,214	3,71
30	0,217	4,21
45	0,239	7,99

Tableau IV.11 – Valeurs des facteurs de similitude F_1 et de différence F_2

Milieu de dissolution	Valeur F_1	Valeur F_2	Norme/ standard	Conclusion
pH=4,5	6,75	58,54	Si $F_1 > 10$ et $F_2 < 50$ les deux courbes sont considérées différentes Si $F_1 < 10$ et $F_2 > 50$ les deux courbes sont considérées identiques	Courbes identiques
pH=6,8	6,97	55,83		Courbes identiques
pH=1,2	25,30	30,09		Courbes différentes

IV .2.Tracé des graphes

IV.2.1. Le tracé des graphes de l'évolution de % en PA dissout fonction du temps et de pH du milieu

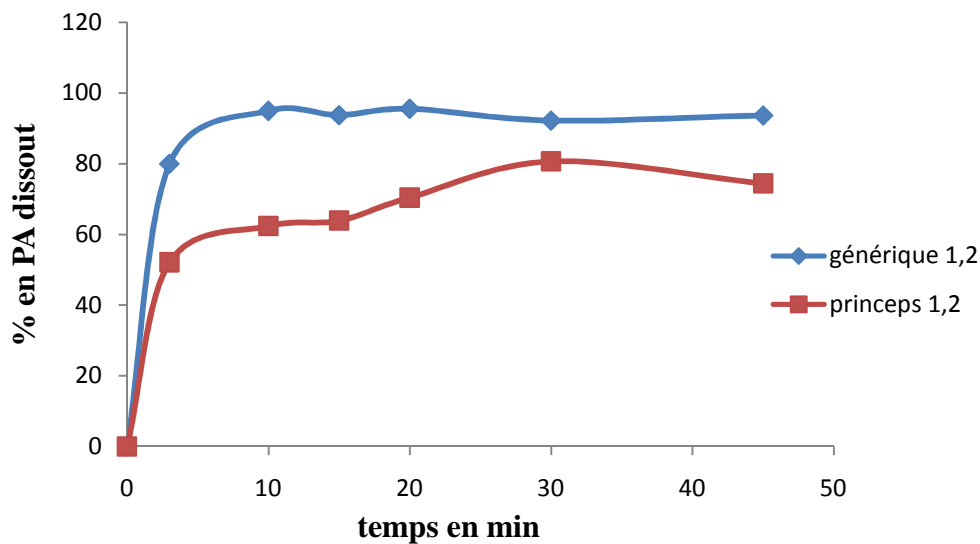


Figure IV.1-Cinétique de dissolution pour le médicament princeps et le générique dans un milieu acide pH=1,2

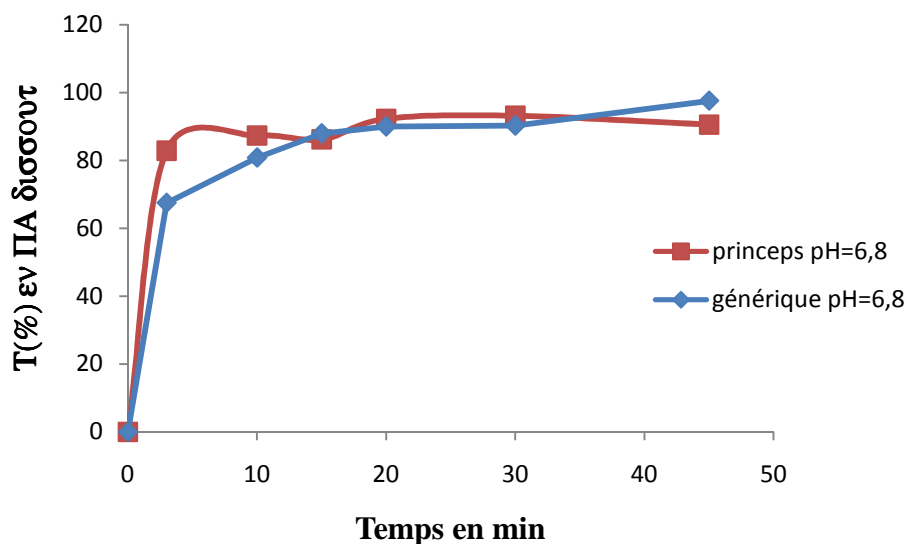


Figure IV.2 - cinétique de dissolution pour le médicament princeps et le générique dans un milieu phosphate pH=6,8

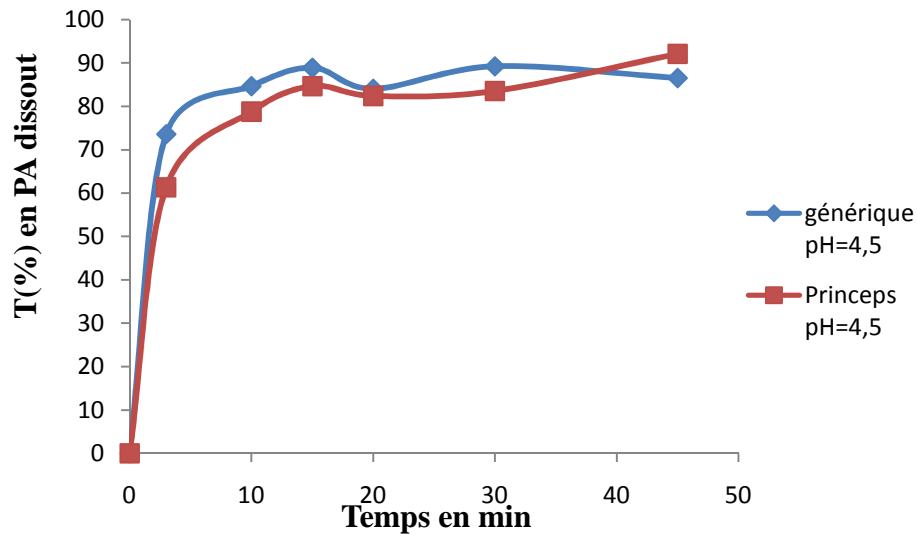


Figure IV.3 - cinétique de dissolution pour le médicament princeps et le générique dans un milieu acétate pH=4,5

IV.2.2- interprétation

On peut déduire à partir des différents essais de dissolution effectués sur les trois milieux :

- **Tampon acide pH 1,2**
- **Tampon phosphate pH 6,8**
- **Tampon acétate pH 4,5**

Que le profil de dissolution du principe actif prednisolone présente la même allure pour le médicament générique et princeps. La cinétique de dissolution correspondante aux médicaments princeps et générique est croissante dans un premier temps (pendant les 10 premières minutes), puis se stabilise en décrivant un palier au-delà de 10min. En effet on constate :

Une dissolution partielle allant de 67 à 76% pour le générique et le princeps (dans les différents milieux) (en moyennes elles sont de 70 % comme recommandée par l'USP). De ce fait, nous constatons que la forme orodispersible assure un délitement et une dissolution atteignant 70% au bout de 3 min malgré que le prednisolone soit connu par sa faible solubilité dans les milieux aqueux.

Des taux de dissolution de 85% ont été atteints au bout de 10 à 15 min en fonction des milieux (présence d'un facteur favorable relatif à la nature du milieu par rapport au temps de dissolution élevé).

Par rapport au temps maximal 30 min de dissolution mentionné par la pharmacopée, nous constatons que les valeurs des pourcentages trouvés sont au dessus de 80%.

Une libération de 95,19 ; 90,28% ; 89,28 % du principe actif respectivement pour les trois milieux et pour le médicament générique.

Une libération de 83,85% % ; 93,18% ; 83,53% du principe actif respectivement pour les trois milieux et pour le médicament princeps

IV.2.3-Discussion

Facteur de similarité : selon **FDA** et **OMS** qui est un modèle de comparaison standard.

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 le princeps et générique.

Pour qu'il y' est une similarité, le résultat de F_2 doit être compris entre 50 et 100, la valeur de F_1 doit être inférieure à 10

Dans notre cas d'étude le F_2 est égale 58,54% pour le milieu tampon pH 4,5, 55,83% pour le pH 6,8 et 30,09% pour pH 1,2.

Quand aux valeurs de F_1 est égale à 6,75% pour le milieu pH 4,5 ; 6,97% pour le pH 6,8 et 25,30 % Tampon pH 1,2

Pour le milieu pH = 1,2 une différence significative dans la cinétique de dissolution entre le générique et le produit princeps est observée, ce la veut dire que les particules obtenues après désagrégation du comprimé ne se dispersaient pas dans ce milieu mais restaient rassemblées sous forme d'un cône au fond de récipient.

Pour le milieu de dissolution pH= 4,5 et pH= 6,8 les facteurs de similitudes et de différences répondent aux critères d'acceptations, cela veut dire qu'il y'a similarité des résultats.

Les valeurs des coefficients de variations (**CV**) sont illustrées dans les tableaux (**IV.1, IV.2, IV.3, IV.4, IV.5, IV.6**).

Etant donné que le **CV** doit être inférieur à **20 %** pour les premiers points et inférieur à 10% pour les autres points, donc on peut déduire dans notre cas, une corrélation entre les deux produits.

A partir des différents essais de dissolution effectués sur les trois milieux :

- **Tampon phosphate pH 6,8**
- **Tampon acétate pH 4,5**
- **Tampon pH 1,2**

Nous constatons que les résultats que nous avons obtenus pour les différents pH sont conformes à la norme.

Les courbes des cinétiques de dissolution, pour la plupart des échantillons ont une allure semblable : la dissolution est dans un premier temps très rapide, puis se stabilise.

Les courbes s'infléchissent ensuite en plateau car la quasi-totalité du principe actif est dissoute.

Par rapport au temps maximal de 30 min de dissolution mentionné par la pharmacopée, nous constatons que les valeurs des pourcentages trouvés sont au dessus de 80%, (limite minimale de la norme de la pharmacopée). Donc les comprimés de prednisolone 05 mg sont conformes à la norme.

La dissolution de la prednisolone in vitro montre un profil très satisfaisant avec des coefficients de différences et de similitudes qui répandent aux critères d'acceptation et des coefficients de variation faible.

Aux termes de perspectives, Cet essai est d'autant plus intéressant dans le cadre d'une étude comparative entre plusieurs médicaments génériques, car il peut faire ressortir des différences significatives qui pourraient être la source de variabilité de biodisponibilité in vivo, donc de bioéquivalence.

Glossaire

Médicament prototype : premier exemplaire créé et expérimenté avant la fabrication en série

Absorption : le PA dissout traverse les membranes biologiques du site d'absorption pour pénétrer dans la circulation sanguine.

Métabolise : le terme métabolisme fait référence à la transformation biologique par le foie et d'autres organes.

Distribution : distribution et répartition de PA dans les différents tissus à partir du compartiment plasmatique.

Elimination et Excrétion : l'élimination de la molécule par l'organisme sous forme inchangée, sous forme d'un ou plusieurs métabolites généralement inactifs ou sous les deux formes dans les proportions variables.

Un temps de latence : temps nécessaire pour atteindre la concentration efficace.

Brevet : titre délivré par l'État à l'auteur d'une invention, pour lui en garantir la propriété exclusive et le droit d'exploitation pour un temps déterminé

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 appropriées

Biodisponibilité : la biodisponibilité d'un produit correspond à la fraction (pourcentage) du médicament administré qui parvient dans le compartiment central et la vitesse à la quelle elle l'atteint.

La bioéquivalence : deux médicaments sont dits bioéquivalents s'ils ont la même biodisponibilité. Il faut donc que la quantité de PA qui atteint le site d'action et la vitesse à la quelle ce phénomène à lieu soient identique.

Références bibliographiques

- [1] : DAREAU Elodie, Promo 2006, Ingénieur Mathématiques pour l'Aide à la Décision stage de fin d'étude aux laboratoires servis industrie modélisation de la dissolution d'une spécialité pharmaceutique
- [2] : polycopier de cours, recherche de nouvelle forme pharmaceutique ; Dr F. Kessal, maitre assistante en pharmacie galénique ,2011-2012
- [3] : Le chat P., Pharmacologie. Edition CHU. Paris, (2003) p353.
- [4] : **HELALI A., 1994**, *Pharmacologie fondamentale et clinique à l'usage des étudiants en médecine* ,édition santé, ENAG, Alger, P 13-56 et 146-147
- [5] : Talbert M. Willoquet G.; LABAYLE D,-Lamarre, Vélizy guide pharmaco,
- [6] : Le Hir A., pharmacie galénique BPF des médicaments, 8^e édition révisée et augmentée, 2006, Elsevier Masson.S.A.S.
- [7] : Pharmacopée européenne 5^e Edition publiée le 15 juin 2004, remplace la 4^e Edition datée du 1^{er} janvier 2005.
- [8] : Brevet européen Date de publication:29.07.2009 Bulletin 2009/31.paris
- [9] : B. Laviolle / A. Renault, Développement des Médicaments Centre d'Investigation Clinique Service de Pharmacologie CHU de Rennes Novembre 2006
- [10] : Médicaments génériques ; [http://www. Sandos.Fr](http://www.Sandos.Fr).
- [11]: Jack A, Generic substitution of drugs to be introduced in 2010 [archive], BMJ, 2008;
- [12]:Le médicament générique (Procédures scientifique et technique de développement) Edition groupe Sidal ; Alger 2000.
- [13] : Article L. 601-6du Code de Sécurité sociale précisé par le décret du 13 mars 1999.
- [14] : Houin G(1990) pharmacocinétique ; Edition Ellipses .p108
- [15] : Rodriguez ; F ;(2005) les génériques
- [16]: Abelli, C., Andriollo, O, Machuron, L., Videau, J-Y., Vennat, B et Pouget-P.,(2001) équivalence pharmaceutique des médicaments essentiels
- [17] : Aiache J.M., Aiache S., Renoux R. (1998).Initiation à la connaissance médicament .3^{ème} édition Masson, pp : 36-118.
- [18] : Gazenel J.M., (2001). Le préparateur en pharmacie : pharmacologie. ED Tec et doc, pp 50-51
- [19] : **Christophe ABELLI** .docteur en pharmacie, université de Clermont I faculté de pharmacie, **Thèse** génériques humanitaires : intérêts et limites des cinétiques de dissolution dans le contrôle qualité des gélules application a la tétracycline et à l'indométacine ; présentée et soutenue publiquement le 22 Octobre 1996

Résumé

Selon l'USP32 pour être conforme à l'essai de dissolution, 70 % au moins du principe actif doit être dissout en 30 min. Les courbes des cinétiques de dissolution, pour la plupart des échantillons ont une allure semblable : la dissolution est dans un premier temps très rapide. Pendant les 15 premières minutes, le pourcentage de dissolution est très élevé, puisque plus de 80 % du principe actif initialement présent dans le comprimé se dissout dans ce laps de temps. Les courbes s'infléchissent ensuite en plateau car la quasi-totalité du principe actif est dissoute.

La dissolution de la prednisolone in vitro montre un profile très satisfaisant avec des factures de similitudes F_2 et de différences F_1 qui répondent aux critères d'acceptations, des coefficients de variation faible.

Mots clés :

Prednisolone, dissolution, générique, bioéquivalence, biodisponibilité

According to conform to USP32 dissolution test, at least 70% of the active ingredient must be dissolved in 30 min. The kinetics of dissolution curves for most samples have a similar look: the dissolution is initially very fast. During the first 15 minutes, the percentage of dissolution is very high; over 80% of the active ingredient initially present in the tablet dissolves in this period. Then bend the curves plateau as almost all of the active ingredient is dissolved.

The dissolution of prednisolone in vitro profile shows very satisfactory bills similarities and differences F_2 F_1 that meet acceptance criteria, low coefficients of variation.

Keywords:

Prednisolone dissolution, generic, bioequivalence, bioavailability