

N° d'ordre : .....

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

-----  
UNIVERSITE MOULOU D MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE  
FILIERE : CHIMIE

## MEMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

### THEME

**Étude comparative de la cinétique de dissolution d'un produit générique et d'un produit de référence à base de Metformine : cas de Novoformine et Glucophage.**

*Présenté par :* **Abdellah  
Aliouat**

**Fatma  
Hanane**

Organisme d'accueil : Novo Nordisk Aldaph Production Pharmaceutique

Soutenu le : 13/10/2021.

Devant le Jury composé de :

Dr KHIAR Chahinaz

MCB

UMMTO

Présidente

Dr MOUHEB Lynda

MCB

UMMTO

Encadrant

M<sup>r</sup>.SEMMANI Djamel

QC Senior Professional

Novo Nordisk

Co-encadrant

Dr IDRIS Imane

MCB

UMMTO

Examinatrice

## *Remerciements*

Louange à notre créateur qui nous a incité à acquérir le savoir et nous a donné la volonté et le courage pour y'arriver. C'est à lui que nous adressons toute notre gratitude en premier lieu.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre promotrice **Dr. Lynda Mouheb** et notre encadreur **Mr. Djamel Semmani** pour nous avoir encadrées durant cette année.

Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance pour le temps précieux que vous nous avez consacré, pour votre implication et tous les conseils judicieux généreusement prodigués, pour nous avoir soutenues et encouragées tout au long. Cette expérience sous votre supervision nous restera longtemps mémorable.

Aux membres de jury, nous exprimons nos plus vifs remerciements pour avoir accepté d'honorer par votre évaluation notre travail.

Un grand merci également au personnel du laboratoire Novo Nordisk LMTO, pour leur chaleureux accueil et grande générosité. Nous tenons à remercier Mme **Hassdane Nassima** d'avoir accepté de nous accueillir au sein de son équipe compétente et aux membres de l'équipe qui nous ont pris en charge. Nous remercions **Nacer** qui a consacré de longues semaines à nous aider pour la partie pratique mais aussi pour son enthousiasme, gentillesse et générosité, **Mahdi** responsable de la verrerie, **Adel** d'avoir consacré son weekend pour nous, **Da Mouloud, Karima, Lynda, Lydia, Lyes, Kahina, Fariza, Oussama, Samia Hakima** et à toute personne qui, de près ou de loin, a contribué par sa connaissance et sa gentillesse à ce que ce modeste travail puisse voir le jour.

## *Dédicaces*

*Je dédie ce travail aux êtres les plus chers à mon cœur ;*

*A mes parents AMAR et SALIHA à qui je dois la réussite. Aucun mot n'est assez puissant pour décrire à quel point je vous suis reconnaissante. Vous êtes l'origine de qui je suis et de ce que je deviens.*

*A mes frères et sœurs TARIK, MOKHTAR, LAMIA, BAKLICHE ET LYNDA qui ont été toujours à mes côtés pour me soutenir et m'encourager.*

*A une personne qui compte énormément à mes yeux « Yemma Hadja ». Merci d'être toujours aussi fière de moi, Merci d'avoir illuminé ma vie. Tu es et tu seras toujours la meilleure de toutes les grands-mères.*

*A Hanane, ma meilleure amie et mon binôme avec qui j'ai passé six années d'études en pharmacie et avec qui j'ai eu l'honneur et la chance de partager encore cette nouvelle expérience en Master 2 Chimie Pharmaceutique. Merci d'être toujours là pour moi.*

*Fatma.*

# *Dédicaces*

*Il y aura ...*

*Un soupire et un souvenir... une reconnaissance aussi*

*A Dieu le tout puissant,*

*Mama, papa*

*Et à tous ceux qui ont été là pour moi.*

*J'aurai voulu dire plus, les citer un à un, les remercier un à un... Dieu sait, j'en suis redevable à vous tous. Dieu sait j'en suis reconnaissante à chaquemain qui m'a été tendue, m'ayant soutenu dans une période aussi sombre et floue de mon existence...*

*J'ai toujours écrit de beaux textes mais aujourd'hui les mots me manquent. Et encore une fois, une tendre Sofia me tend la main pour le faire... Pour vous dire à quel point j'en suis consciente que sans vous tous à mes côtés sur ce chemin je n'en serais jamais arrivée là ... Sachez-vous reconnaître et recevoir tout mon amour et ma gratitude.*

*En ce moment, le sentiment qui m'anime est la gratitude envers tout ce que le bon dieu m'a accordé. Votre présence, les bons moments, les opportunités, le savoir, mais également les épreuves dont je suis ressortie plus forte et plus apte à accomplir ma destinée.*

*Et enfin à moi-même... pour mon courage, ma persévérance malgré les obstacles, ma patience durant ces longues années d'études. Puisse la fin de ce périple marquer le début d'autres aventures, plus belles les unes que les autres.*

*Puisse l'obscurité de la nuit se disperser, se diluer et fondre dans la lumière d'un nouveau jour, plus serein, plus doux. Puisse la vie s'apaiser et que tout cœur puisse se sentir comblé et accompli.*

*Hanane.*

## Liste des abréviations

**Aldaph LMTO** : Algérie Danemark Pharmaceutique Local Manufacturing Tizi-Ouzou

**ADA**: American Diabetes Association

**AMP**: Adenosine Mono phosphate

**ATP**: Adenosine Tri phosphate

**AMPK** : Protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate

**AUC** : Aire sous la courbe

**BCS**: Biopharmaceutics Classification System

**C<sub>max</sub>** : Concentration maximale

**CoAS**: Certificate of Analysis

**CQ** : Contrôle Qualité

**CV** : Coefficient de variation

**DID** : Diabète Insulino-Dépendant

**DNID** : Diabète Non Insulino-Dépendant

**EMA**: European Medicines Agency

**FDA**: Food and Drug Administration

**FID** : Fédération Internationale de Diabète

**Hb1C** : Hémoglobine Glyquée

**HGPO** : Hyperglycémie provoquée par voie orale

**HPLC**: High Performance Liquid Chromatography

**ICH**: International Conference on Harmonisation

**IVIVC**: In Vivo In Vitro Correlation

**LMB** : Local Manufacturing Blida

**LMTO**: Local Manufacturing Tizi-Ouzou

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PA** : Principe Actif

**PFVD** : Polyfluorure de vinylidène.

**PVC** : Polychlorure de vinyle.

**Q** : Quantité

**RSD** : Ecart-type relatif

**T<sub>max</sub>** : Temps maximal

**USP** : United States Pharmacopeia

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Propriétés physico-chimiques de la Metformine HCl .....	10
<b>Tableau 2.</b> Conditions opératoires de test de dissolution selon les différents standards internationaux.....	21
<b>Tableau 3.</b> Critères d'acceptation des formes orales à libération immédiate.....	27
<b>Tableau 4.</b> Récapitulatif du procédé des tests de dissolution.....	35
<b>Tableau 5.</b> Test de masse moyenne du Glucophage 500 mg.....	36
<b>Tableau 6.</b> Test de masse moyenne de la Novoformine 500 mg.....	36
<b>Tableau 7.</b> Teneur en Metformine HCl par comprimé (T).....	37
<b>Tableau 8.</b> Écart acceptable pour chaque catégorie d'excipients.....	39
<b>Tableau 9.</b> Conditions d'évaluation de la similarité par le facteur F2.....	40
<b>Tableau 10.</b> Variations des taux de dissolution de la Novoformine 500 mg et du Glucophage 500 mg en fonction du temps.....	41
<b>Tableau 11.</b> Variations des taux de dissolution de la Novoformine 500 mg et du Glucophage 500 mg en fonction du temps à pH= 4,5.....	43
<b>Tableau 12.</b> Variations des taux de dissolution de la Novoformine 500 mg et du Glucophage 500 mg en fonction du temps à pH= 6,8.45.....	45
<b>Tableau 13.</b> Valeur du facteur de similarité F2 pour chaque pH.....	46

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Novo Nordisk en chiffre. ....	3
<b>Figure 2.</b> Organigramme de l'unité de production Novo Nordisk Aldaph LMTO .....	4
<b>Figure 3.</b> Prévalence du diabète dans le monde en 2019.....	6
<b>Figure 4.</b> Schéma thérapeutique du diabète de type 2. ....	8
<b>Figure 5.</b> Synthèse de la Metformine HCl.....	10
<b>Figure 6.</b> Profil pharmacocinétique d'un médicament. ....	13
<b>Figure 7.</b> Prise en considération des excipients pour la dérogation des PA BCS I.....	17
<b>Figure 8.</b> Processus de dissolution in vivo d'une forme orale solide.....	18
<b>Figure 9.</b> Diagramme de détermination de similarité.....	23
<b>Figure 10.</b> Dissolutest à palette et à panier.....	25
<b>Figure 11.</b> Normes USP pour les bocaux de dissolution. ....	25
<b>Figure 12.</b> Géométrie de base et dimensions du panier USP .....	26
<b>Figure 13.</b> Analyse quantitative par spectrophotométrie UV-Visible. ....	28
<b>Figure 14.</b> Formes pharmaceutiques Glucophage 500mg et Novoformine 500 mg.....	29
<b>Figure 15.</b> Schéma récapitulatif du plan de l'étude comparative .....	30
<b>Figure 16.</b> (A) Préparation de solution standard de Metformine HCl (B) Préparation des dilutions pour le dosage.....	32
<b>Figure 17.</b> Schéma récapitulatif de l'essai de dissolution. ....	34
<b>Figure 18.</b> Diagramme décisionnel BCS III.....	38
<b>Figure 19.</b> Comparaison du profil de dissolution moyen entre le Glucophage 500 mg et la Novoformine 500 mg à pH =1,2 .....	42
<b>Figure 20.</b> Profils de dissolution de la Novoformine 500 mg et Glucophage 500 mg dans le milieu de dissolution de pH=4,5.....	44
<b>Figure 21.</b> Comparaison des profils de dissolution de la Novoformine 500 mg et Glucophage 500 mg dans le milieu de dissolution de pH=6,8. ....	46

## Table des matières

Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Table des matières	
Introduction générale et problématique.....	01

### Recherche bibliographique

#### Chapitre I. Présentation de l'entreprise Novo Nordisk et du médicament

1. Présentation de l'entreprise Novo Nordisk .....	3
1.1. Introduction.....	3
1.2. Présentation du site Novo Nordisk Aldaph LMTO .....	3
1.3. Gamme de Médicaments.....	5
2. Généralités sur le diabète .....	5
2.1. Définition .....	5
2.2. Classification du diabète .....	6
2.3. Prise en charge du diabète.....	7
3. Présentation de la Metformine .....	8
3.1. Définition .....	8
3.2. Indication thérapeutique et mécanisme d'action.....	9
3.3. Synthèse de la Metformine .....	9
3.4. Propriétés physico chimiques.....	10

#### Chapitre II. Généralités sur les médicaments et bioéquivalence

1. Généralités sur les médicaments .....	11
1.1. Définition d'un médicament .....	11
1.2. Définition d'une spécialité pharmaceutique.....	11
1.3. Définition d'un princeps .....	11
1.4. Définition d'un médicament générique .....	11
1.5. Procédés de contrôle qualité .....	11
2. La biodisponibilité.....	13

2.1. Classification de biodisponibilité .....	14
2.2. Facteurs influençant la biodisponibilité.....	14
3. Etudes de Bioéquivalence .....	15
3.1. La bioéquivalence .....	15
3.2. Classification des études de bioéquivalence .....	16
3.3. Définition de la dissolution.....	17
3.4. Facteur influençant la cinétique de dissolution.....	18
3.5. Protocole de test de bioéquivalence in vitro .....	21

### **Chapitre III. Méthodes analytiques**

1. Essai de dissolution par dissolutest.....	24
1.1. Equipements.....	24
1.2. Interprétation de l'essai de dissolution.....	26
2. Méthode de détection par spectrophotométrie UV-Visible.....	27
3. Méthode pour le test de la masse moyenne .....	28

### **Partie Pratique**

#### **Chapitre IV. Matériels et Méthodes**

1. Plan de l'étude de dissolution in vitro. ....	29
2. Matériels et Méthodes .....	30
2.1. Matériels .....	30
2.2. Méthodes.....	31

#### **Chapitre V. Résultats et discussions**

1. Test de masse moyenne .....	36
2. Identification et dosage .....	37
3. Essais de dissolution.....	37
3.1. Test de dissolution à pH= 1,2.....	41
3.2. Test de dissolution à pH= 4,5.....	43
3.3. Test de dissolution à pH= 6,8.....	44
Conclusion Générale .....	47

### **Références**

# **Introduction générale et problématique**

## Introduction générale et problématique

---

L'industrie pharmaceutique mondiale ne cesse de croître de par son aspect économique et innovant. Chaque année, des milliers de brevets sont générés laissant immerger de nouvelles molécules au service de la pratique médicale. Ces molécules finissent par passer dans le domaine public après expiration de la durée de protection et prennent une nouvelle trajectoire dans les lignes de productions de médicaments génériques, parallèles à l'unité mère. Le marché mondial du médicament a connu un rebond et ce grâce à ces derniers, qui permettent de déployer l'utilisation des molécules et d'assurer leur disponibilité à moindres coûts.

D'autre part, le diabète est une maladie largement répandue dans le monde et sa prise en charge est primordiale pour prévenir les séquelles graves de la maladie. Pour cela, la Metformine est une molécule de première ligne de l'arsenal thérapeutique déployé pour atteindre cet objectif. L'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique à base de Metformine fût octroyée pour la première fois en 1959. Une fois la durée de protection de propriété intellectuelle écoulee, la molécule est tombée dans le domaine public permettant ainsi l'émergence de lignes de productions parallèles et l'apparition de formes génériques sur le marché.

Toutefois, cette catégorie de médicament est régit par une réglementation internationale en vue d'assurer sa sécurité et son efficacité. En plus de devoir contenir un principe actif de même nature, à une quantité identique à celle du médicament princeps, et d'avoir une forme biopharmaceutique similaire, un générique ne peut être autorisé à la commercialisation qu'après une mise en évidence de la comparabilité de sa biodisponibilité avec le princeps. Cette preuve de comparabilité ou autrement dit de bioéquivalence est démontrée par des études appropriées de biodisponibilité *in vivo* et *in vitro*. La Metformine étant une molécule Biopharmaceutical Classification System III (BCS III) ; à forte solubilité et faible perméabilité, elle est exonérée des études de bioéquivalence *in vivo* et est limitée aux études *in vitro*.

Dans une démarche de lutte contre le fléau de médicament de moindre qualité, nous exposons dans notre mémoire de fin d'études, une investigation comparative entre le générique NOVOFORMINE et le princeps GLUCOPHAGE contenant de la Metformine HCl dans la perspective de répondre à la problématique d'interchangeabilité thérapeutique. Les résultats des tests de dissolutions *in vitro* obtenus grâce à une démarche conforme aux recommandations des guidelines du conseil international d'harmonisation (ICH) et de l'agence européenne des médicaments (EMA), permettent de prédire le comportement *in vivo* des deux formes pharmaceutiques en question et par conséquent leur bioéquivalence.

## Introduction générale et problématique

---

**Objectif** : Prédiction de la bioéquivalence du produit générique Novoformine et du produit de référence Glucophage à base de Metformine HCl par le biais d'une étude comparative des profils de dissolutions dans trois milieux de pH différents. Ainsi, un travail de recherche bibliographique est effectué afin d'établir un plan d'action conforme aux recommandations internationales. Par la suite, une partie expérimentale est réalisée et discutée.

# **Recherche bibliographique**

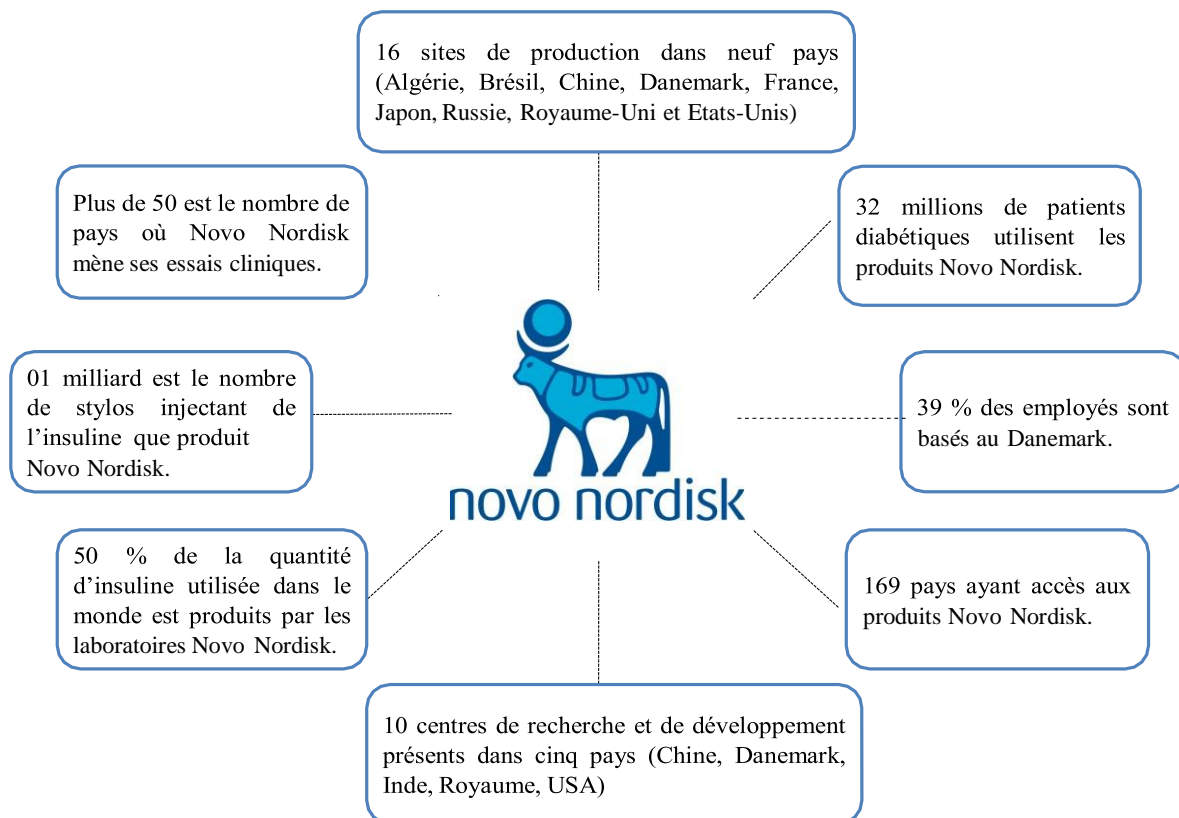
# **Chapitre I.**

**Présentation de l'entreprise Novo Nordisk et du médicament**

## 1. Présentation de l'entreprise Novo Nordisk

### 1.1. Introduction

Novo Nordisk est une entreprise pharmaceutique mondiale dont le siège principal est au Danemark. Fondée en 1923, elle est issue de la fusion de deux sociétés pharmaceutiques danoises : Novo Industri et Nordisk Gentofte. Son logo est le Taureau Apis qui suit la tradition européenne exigeant d'identifier les sujets pharmaceutiques de symboles animaliers. Il s'agit d'une reproduction stylisée d'une statuette égyptienne représentant l'éternelle dualité du jour et de la nuit, de la vie et de la mort (Figure 1). Reconnue pour sa stratégie Circular For Zero et sa promesse le Novo Nordisk Way qui visent à utiliser 100 % d'énergie renouvelable pour alimenter l'ensemble de leurs sites de production à travers le monde en vue d'atteindre un impact environnemental nul dans ses activités commerciales.



**Figure 1.** Novo Nordisk en chiffre.

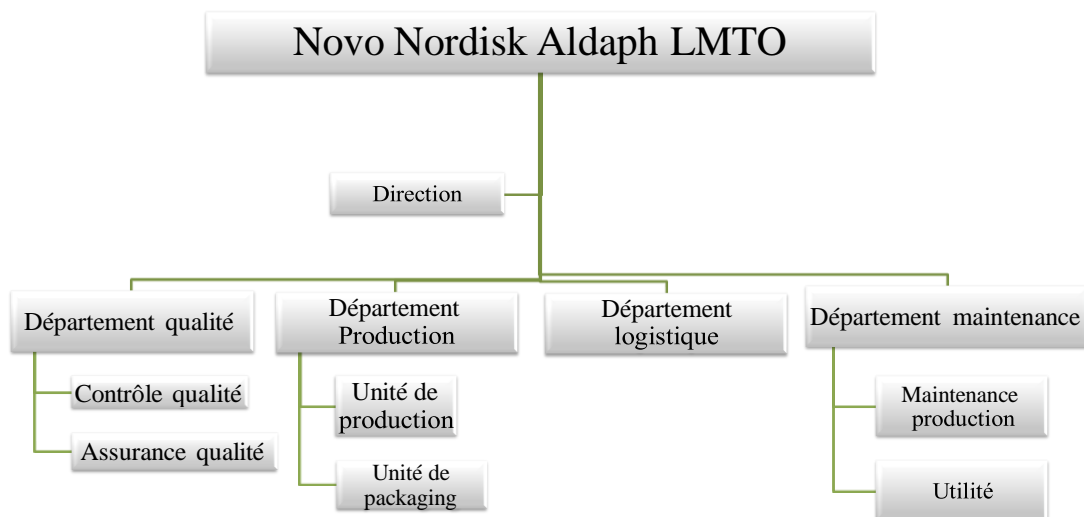
### 1.2. Présentation du site Novo Nordisk Aldaph LMTO

Le site Novo Nordisk Aldaph LMTO (Algérie Danemark Pharmaceutique Local Manufacturing Tizi-Ouzou) est l'usine de production implantée dans la zone industrielle

## Chapitre I Présentation de l'entreprise Novo Nordisk et du médicament

Aissat Idir de Oued-Aissi de la wilaya de Tizi-Ouzou (Algérie) comptant plus de 160 employés. Elle alimente le marché algérien par la forme sèche de Metformine dénommée Novoformine. L'usine est subdivisée en quatre principaux départements (Figure 2).

- a. Le département de production et de packaging : regroupe l'ensemble des activités de fabrication du médicament dans le respect des bonnes pratiques de fabrication. Il comprend également le conditionnement primaire et secondaire du produit fabriqué.
- b. Le département qualité : surveille la qualité du produit et s'assure que les processus de fabrication sont bien respectés. Il est subdivisé en deux unités :
  - L'unité de contrôle qualité : ses activités sont effectuées dans un laboratoire de test. Elle se concentre sur le produit et vérifie que les résultats obtenus correspondent à ce qui était attendu.
  - L'unité d'assurance qualité : se concentre sur la gestion et l'amélioration du processus de production : elle s'assure que les choses sont faites convenablement.
- c. Le département maintenance : assure le bon fonctionnement des équipements au niveau du département de production.
- d. Le département logistique : concerne les unités d'approvisionnement et de stockage de matières premières et des articles de conditionnement.



**Figure 2.** Organigramme de l'unité de production Novo Nordisk Aldaph LMTO.

### **1.3. Gamme de Médicaments**

L'entreprise Novo Nordisk est leader mondial dans le traitement du diabète et s'active également dans le domaine de l'hémophilie, l'obésité et les troubles de la croissance. Les sites de production implantés en Algérie se focalisent sur la pathologie du diabète procurant au marché algérien des formes sèches et parentérales pour la prise en charge des patients. Ces unités sont basées à :

- Tizi-Ouzou Local Manufacturing Tizi-Ouzou LMTO produisant la forme sèche Novoformine depuis 2006.
- Blida Local Manufacturing Blida LMB spécialisé dans les stylos injectables d'insuline Penflex.

## **2. Généralités sur le diabète**

### **2.1. Définition**

Le diabète est une affection métabolique chronique caractérisée par un taux de sucre trop élevé dans le sang. Elle est liée soit à une incapacité partielle ou totale du pancréas à fabriquer l'insuline (une hormone indispensable à l'adsorption du glucose par les cellules) où bien à une inaptitude des cellules elles-mêmes à utiliser l'insuline pour adsorber le glucose. [1]

Les critères proposés par la société américaine de diabétologie – (American Diabetes Association ADA) et reconnus par l'OMS pour diagnostiquer le diabète sont :

- Une glycémie  $\geq 1,26$  g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures, vérifiée à deux reprises ;
- Ou une glycémie  $\geq 2$  g/l (11,1 mmol/l) à n'importe quel moment de la journée associée à la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) ;
- Ou une glycémie  $\geq 2$  g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (la charge en glucose lors d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) sera de 75 g de glucose anhydre chez l'adulte et de 1,75 g par kilogramme chez l'enfant).
- Ou un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c)  $\geq 6,5\%$  (48 mmol/mol) quantifié selon des méthodes étalonnées sur des références internationales. [3]

Le diabète est un problème majeur de santé publique. Il occupe la quatrième place parmi les dix premières causes de décès à travers le monde selon une enquête de l'Institut National de santé publique et la classification Global Burden of Disease.

En 2019, la Fédération Internationale du Diabète (FID) déclare, dans la 9<sup>ème</sup> édition de son Atlas du diabète 2019, qu'une personne sur onze souffre du diabète dans le monde.[2] Sa progression est considérable, l'organisation mondiale de la santé (OMS) prévoit 622 millions de diabétiques d'ici 2040. Le diabète type 2 représente plus de 80% de l'ensemble des malades. Sa prévalence est croissante, en Algérie elle est de l'ordre de 7,3%.(Figure 3)

## ATLAS DU DIABÈTE DE LA FID

9<sup>ème</sup> édition 2019



### Aperçu MONDIAL

Nombre d'adultes (20 à 79 ans) atteints de diabète dans le monde

#### Amérique du Nord & Caraïbes

2045 63 millions  
2030 56 millions  
2019 48 millions

↑ 33% augmentation

- 1 adulte sur 6 dans cette région présente un risque de diabète de type 2
- Cette région représente 43 % des dépenses de santé dues au diabète

#### Amérique Centrale et du Sud

2045 49 millions  
2030 40 millions  
2019 32 millions

↑ 55% augmentation

- 2 personnes sur 5 atteintes de diabète n'ont pas été diagnostiquées
- Seulement 9% des dépenses mondiales de santé dues au diabète sont issues de cette région

#### Afrique

2045 47 millions  
2030 29 millions  
2019 19 millions

↑ 143% augmentation

- 3 personnes sur 5 atteintes de diabète n'ont pas été diagnostiquées
- 3 décès sur 4 dus au diabète concernaient des personnes de moins de 60 ans

#### Moyen Orient & Afrique du Nord

2045 108 millions  
2030 76 millions  
2019 55 millions

↑ 96% augmentation

- 1 personne sur 8 atteinte de diabète
- 1 décès sur 2 dus au diabète concernaient des personnes de moins de 60 ans

#### Asie du Sud-Est

2045 153 millions  
2030 115 millions  
2019 88 millions

↑ 74% augmentation

- 1 adulte sur 5 atteint de diabète vit dans cette région
- 1 enfant naissant en vie sur 4 est affecté par l'hyperglycémie pendant la grossesse

#### MONDE

2045 700 millions  
2030 578 millions  
2019 463 millions

↑ 51% augmentation

#### Europe

2045 68 millions  
2030 66 millions  
2019 59 millions

↑ 15% augmentation

- 1 enfant naissant en vie sur 6 est affecté par l'hyperglycémie pendant la grossesse
- La Région enregistre le plus grand nombre d'enfants et d'adolescents (0 à 19 ans) atteints de diabète de type 1 - 297.000 au total

#### Pacifique Occidental

2045 212 millions  
2030 197 millions  
2019 163 millions

↑ 31% augmentation

- 1 adulte sur 3 atteint de diabète vit dans cette région
- 1 décès sur 3 du diabète se produit dans cette région

Figure 3. Prévalence du diabète dans le monde en 2019

## 2.2. Classification du diabète

L'ADA et l'OMS proposent une classification étiologique du diabète en fonction des données scientifiques du National Diabetes Data Group. Les termes de diabète type 1 et type 2 remplacent alors les termes DID (diabète insulino-dépendant) et DNID (diabète non insulino-dépendant). Les différents types de diabète sont :

➔ **Diabète type 1** : également appelé diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile, survient principalement chez l'enfant et l'adolescent et représente 10 % des cas de diabète.[4] Il se caractérise par l'absence totale de l'insuline suite à la destruction auto

immune des cellules insulino-sécrétrices dites cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans pancréatiques.

- ➔ **Diabète type 2** : appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète de l'adulte. C'est une maladie chronique et évolutive dans le temps. De loin, c'est le type le plus fréquent et touche près de 90% des diabétiques. Il est principalement lié à une insulino-résistance suivie d'une insulino-pénie et résulte en grande partie d'une surcharge pondérale et d'un manque d'activité physique. [5]
- ➔ **Diabète gestationnel** : le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable survenant uniquement pendant la grossesse. Souvent, le diabète gestationnel disparaît peu après l'accouchement mais la mère, ainsi que son enfant, deviennent à risque de développer un diabète de type 2 dans les années qui suivent. [6]
- ➔ **Autres types** :
  - ✓ Le diabète secondaire à certaines maladies telles que les maladies pancréatiques, endocriniennes et les infections virales.
  - ✓ Le diabète iatrogénique développé suite à la prise de médicaments ; ex : les Glucocorticoïdes.

### 2.3. Prise en charge du diabète

La prise en charge du patient diabétique est primordiale pour éviter les complications graves et abaisser donc le taux de mortalité. Les complications chroniques liées au diabète de type 2 peuvent être microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et macrovasculaires (infarctus du myocarde, artérite et accident vasculaire cérébral). Les complications aiguës sont des urgences métaboliques dues à des hyperglycémies et acidocétose ou une hypoglycémie causée par un traitement inadapté. [7] L'objectif est de garder l'hémoglobine glyquée à un taux  $\leq 7\%$ . [7]

Le schéma thérapeutique (Figure 4) s'initie par une monothérapie à base de Metformine vers des thérapies combinées (Metformine + sulfamides hypoglycémisants) ou insuliniques selon la criticité de l'état pathologique. Plusieurs molécules thérapeutiques sont mises en jeu comme le démontre la figure suivante.

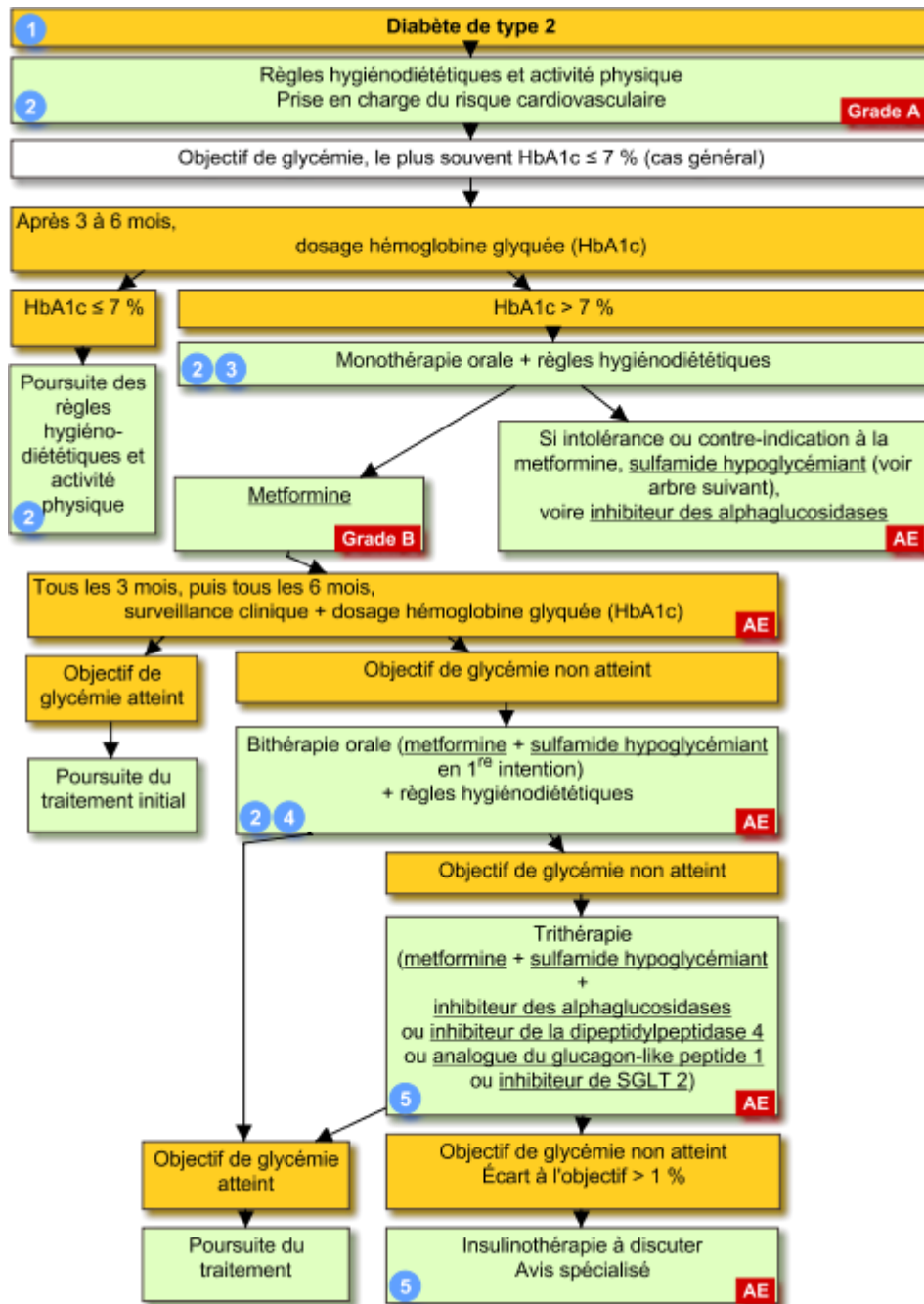


Figure 4. Schéma thérapeutique du diabète de type 2. [8]

### 3. Présentation de la Metformine

#### 3.1. Définition

La Metformine ( $C_4H_{11}N_5$ ) est une molécule thérapeutique à effet anti-hyperglycémiant. [9] Elle appartient à la famille des biguanides qui a été isolée de la fleur *Galega officinalis*, communément appelée « rue de chèvre ». [10, 11] Elle est commercialisée sous forme de sel de chlorhydrate (Glucophage) ou d'Embonate (Stagid), ces formes ne sont pas équivalentes en raison des quantités différentes de Metformine qu'ils véhiculent vers la circulation sanguine. [12]

Notre travail se focalise uniquement sur la Metformine chlorhydrate de formule moléculaire ( $C_4H_{12}ClN_5$ ). Son nom selon la nomenclature IUPAC est 3-(diaminométhylidène)-1,1-diméthylguanidine ; hydrochloride.[13]

### **3.2. Indication thérapeutique et mécanisme d'action**

La Metformine a été approuvée par la FDA en 1994. [14] C'est le traitement de première ligne du diabète de type 2 par son action insulino-sensibilisante et réductrice de la glycémie basale et postprandiale par inhibition de la glycogénèse au niveau du foie.

Son mécanisme d'action repose principalement sur l'inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale induisant l'élévation de la synthèse de l'AMP (Adenosine Mono phosphate). [15] Ce dernier s'oppose à la signalisation du glucagon dans le foie. D'autre part, il stimule l'AMPK (protéine kinase activée par l'adénosine mono phosphate) ; qui supprime le métabolisme lipidique et contribue éventuellement à la réduction de l'expression du gène gluconéogénique et la sensibilisation des récepteurs à l'insuline. De plus, l'augmentation du rapport Adenosine Monophosphate /Adenosine Triphosphate AMP/ATP inhibe également la fructose-1,6-bisphosphatase (FBPase), entraînant une inhibition aiguë de la néoglucogénèse. [16]

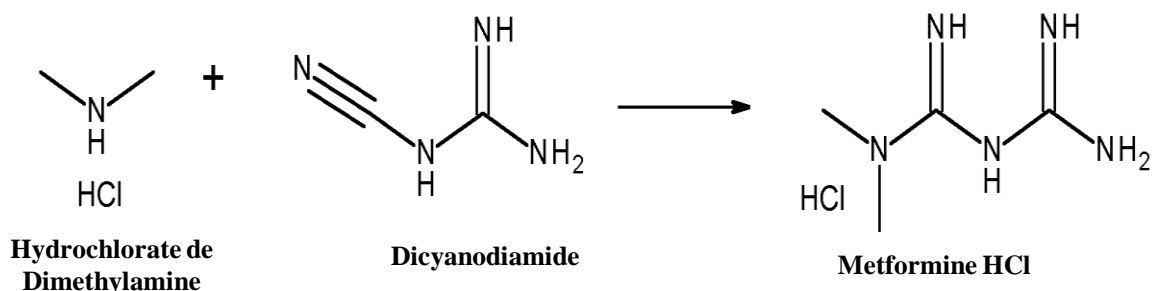
Cette molécule procure d'autres effets bénéfiques tels que la perte de poids chez les patients, la prévention de l'athérosclérose et la protection contre les complications cardiovasculaires. [17] D'autre part, son utilisation améliore la fonction des cellules  $\beta$  altérées par l'excès d'acides gras et glucose sans stimuler directement la sécrétion d'insuline limitant la survenue des hypoglycémies et lui procure une sécurité d'utilisation. [18]

Elle présente d'autres indications hors FDA telle que le management de surpoids, la prévention du passage de l'état pré-diabétique vers un état diabétique et le syndrome des ovaires poly-kystiques. [14] D'autres effets ont été mis en évidence tel que l'effet anti-tumoral, neuroprotecteur et néphroprotecteur. [17]

### **3.3. Synthèse de la Metformine**

La synthèse de la Metformine est décrite pour la première fois par Werner et Bell en 1922. Elle consiste en une réaction de précipitation à chaud du chlorhydrate de diméthylamine et de la 2-cyanoguanidine. [10] Son sel de chlorhydrate est obtenu par ajout de quantités équimolaires de chlorure d'hydrogène. Le mélange est porté à ébullition puis refroidi pour précipiter le chlorhydrate de Metformine avec un rendement de 96%. (Figure 5) D'autres réactions pour produire de la Metformine ont été obtenues et brevetées en utilisant différents rapports molaires différents solvants de réaction et de recristallisation (eau, eau/méthanol,

éthanol, toluène, xylène et butanol) et divers temps de réaction. [19, 20]



**Figure 5.** Synthèse de la Metformine HCl

### 3.4. Propriétés physico chimiques

Le tableau 1 présente différentes propriétés physicochimiques de la Metformine qui conditionnent son profil pharmacocinétique et sont impliquées dans le choix des différents procédés de contrôle de qualité.

**Tableau 1.** Propriétés physico-chimiques de la Metformine HCl [1 ???????]

Metformine HCl	$C_4H_{12}ClN_5$
Aspect	Cristaux blancs ou sensiblement blancs
pKa	12,4
Point de fusion	222 à 226 °C
Solubilité	Soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène.
Masse molaire	165,6 g/mol
Structure chimique	<p>The chemical structure of Metformine HCl is shown, consisting of a dimethylamino group (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) attached to a dicyanodiamide backbone (N=C(NH)-C(=NH)-NH<sub>2</sub>), with a chloride ion (Cl<sup>-</sup>) nearby.</p>

# **Chapitre II.**

**Généralités sur les médicaments et bioéquivalence**

## 1. Généralités sur les médicaments

### ✓ 1.1. Définition d'un médicament

Au sens de l'article Art. 170 de loi n° 85-05 du 16 février 1985, modifiée et complétée par la loi n° 08-13 du 17 Rajab 1429 correspondant au 20 juillet 2008 relative à la protection et la promotion de la santé de la réglementation algérienne; un médicament est toute substance ou composition possédant des propriétés **curatives ou préventives** à l'égard des maladies humaines ou animales, et pouvant être administré en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger et modifier les fonctions organiques.

### ✓ 1.2. Définition d'une spécialité pharmaceutique

C'est un médicament produit industriellement, présenté dans un conditionnement avec une dénomination chimique et commerciale et soumis à l'autorisation de mise sur le marché. [22] Il est constitué d'un principe actif lui conférant les propriétés médicales et d'un excipient d'utilité technique et esthétique.[23]

### ✓ 1.3. Définition d'un princeps

Il s'agit de la molécule de référence apparue sur le marché en premier, brevetée et protégée administrativement pour une durée de temps et sera à l'origine de la production de génériques une fois tombée dans le domaine public. [23]

### ✓ 1.4. Définition d'un médicament générique

D'après le décret 180 exécutif n°92-284 du 6 juillet de la réglementation algérienne, relatif à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à l'usage de la médecine humaine, un produit pharmaceutique générique est une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec le médicament de spécialité a été démontré par des études appropriées de biodisponibilité. Sa production et commercialisation est rendue possible par la chute des brevets des médicaments de référence dans le domaine public, une fois écoulée la période légale de protection.

### ✓ 1.5. Procédés de contrôle qualité

La forme pharmaceutique est typiquement orale à simple ingrédient. Elle est soumise à des procédés de contrôle de qualité des différents produits mis en jeu tout au long du processus de fabrication jusqu'au produit fini pour s'assurer de leur conformité aux spécifications exigées.

Le contrôle qualité se subdivise en trois étapes majeures, à savoir :

- a) Contrôle qualité de matière première et articles de conditionnement,
- b) Contrôle qualité in-process,
- c) Contrôle qualité du produit fini.

Dans notre cas d'étude sur la Novoformine, il s'agit d'un comprimé pelliculé. Tous les essais sont référencés selon les pharmacopées internationales, l'USP et les normes internes de la structure.

**a. Contrôle qualité de matière première et articles de conditionnement**

S'effectue à la réception de la matière première et concerne le principe actif, les excipients, les articles de conditionnements, et le contrôle de l'eau. La matière première implique le granulât de Metformine, l'Opadry, la paraffine et l'eau. D'autre part, les articles de conditionnement subissant des contrôles de conformité sont subdivisés en articles de conditionnement primaires (poly (chlorure de vinyle) (PVC), Aluminium) et secondaires (étuis, notices, et sacplastiques).

L'échantillonnage s'effectue selon la norme ISO 2859-1-1999. Les essais sur granulât et excipients comprennent des tests d'identification par spectroscopie infrarouge et/ou Raman et des tests de perte à la dessiccation. Les articles de conditionnement sont de leur part identifiés par spectroscopie infrarouge, ainsi que la vérification des impressions et des dimensions. Le contrôle de l'eau inclut les caractères organoleptiques (changement d'odeur, couleur...), la conductivité, les substances oxydables et les nitrates.

**b. Contrôle qualité in-process**

Une fois le contrôle des matières premières achevé, les lots sont libérés et acheminés vers l'unité de production. Tout au long du processus de fabrication, le produit semi fini subit des vérifications visant à assurer sa conformité tel que les tests de friabilité, d'uniformité de masse et d'aspect organoleptique.

**c. Contrôle qualité du produit fini**

Le lot de produit fini est échantillonné sur le long des trois phases de fabrication ; au début de production, au milieu et à la fin. Il est acheminé au laboratoire pour effectuer des essais de conformité avant d'être distribué au marché de consommation. Les essais sont organisés en plusieurs catégories :

- a) Petits paramètres : constitué de l'étude d'aspect, dureté, uniformité de masse et perte à la dessiccation.

- b) Tests de pureté microbienne : recherche de germes aérobies totaux, dénombrement des levures et moisissures totales et la recherche d'*Escherichiacoli*.
- c) Dosage de principe actif contenu dans les comprimés par spectrophotométrie.
- d) Identification de principe actif / impuretés et dosage d'impuretés par chromatographie liquide haute pression (HPLC).
- e) Tests de dissolution : pour s'assurer du profil de libération du principe actif de l'ensemble de la formulation dans un milieu similaire à son site d'absorption.

## 2. La biodisponibilité

Les guidelines de la Food and Drug Administration (FDA) définissent la biodisponibilité par la concentration et la vitesse par laquelle un ingrédient actif est libéré de la forme pharmaceutique pour atteindre la circulation générale ou le site d'action concernant les médicaments qui ne possèdent pas de passage systémique. [24]

L'objectif principal de l'étude de la biodisponibilité est de démontrer les performances d'une formulation pharmaceutique pour libérer la quantité suffisante de son principe actif (PA) avec une cinétique adéquate dans l'organisme afin de garantir son efficacité et sa sécurité. Le profil d'exposition illustré par la figure 6 est constitué de la concentration maximale  $C_{max}$  la durée nécessaire pour atteindre  $T_{ma}$  l'aire sous la courbe (AUC) qui détermine la concentration plasmatique du PA libéré. [24]

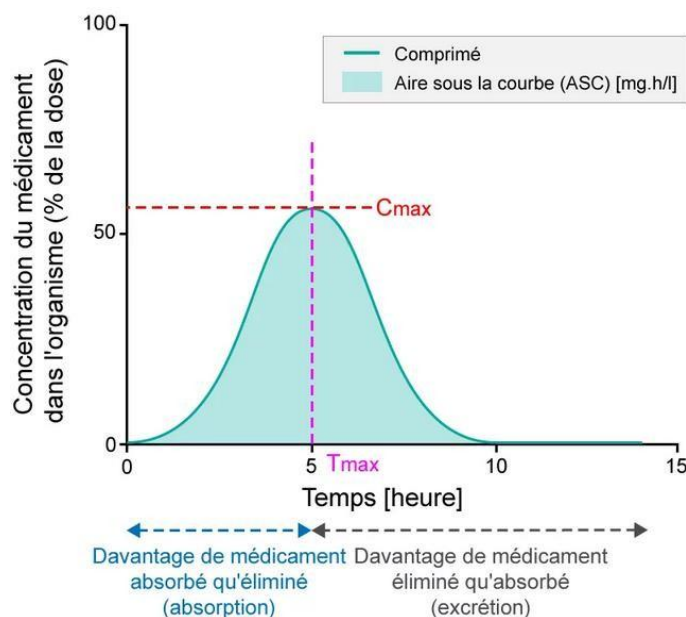


Figure 6. Profil pharmacocinétique d'un médicament.

### 2.1. Classification de biodisponibilité

On distingue deux types de biodisponibilité :

#### a- Biodisponibilité absolue

Elle exprime le rapport entre l'AUC de la voie extravasculaire et l'AUC de la voie intraveineuse qui définit la concentration totale de principe actif. [25]

$$\text{i.e. F absolue} = \frac{\text{AUC (extravasculaire)}}{\text{AUC (intravasculaire)}}$$

#### b- Biodisponibilité relative

En pharmacologie, elle désigne un rapport établi mesurant la biodisponibilité déterminée par l'AUC d'une formulation biopharmaceutique (A) par rapport à une autre formulation (B) du même médicament. [25]

$$\text{i.e. F relative} = \frac{\text{AUC (A)}}{\text{AUC (B)}}$$

### 2.2. Facteurs influençant la biodisponibilité

Contrairement à la voie d'administration intraveineuse permettant un passage systémique direct de la quantité entière du principe actif, les autres types de médicaments à destinée systémique traversent les barrières physiologiques (cutanée, entérale, hépatique) avant de rejoindre la circulation générale et sont impactés par l'interaction avec le milieu. [26] Ceci influence leur comportement et modifie leur biodisponibilité. Les facteurs incriminés dans la modulation de biodisponibilité sont :

→ **Facteurs liés au médicament** : la nature chimique du médicament (hydro/ lipophilie, propriétés acido-basiques, le coefficient de partage, le poids et la forme moléculaire) régit son comportement dans le milieu endogène limitant ou accentuant sa désintégration, sa solubilité, son absorption et sa liaison aux protéines hépatiques et plasmatiques. [26] De plus, l'aspect technologique de la formulation intervient dans la cinétique par laquelle un PA atteint la circulation générale et donc influence sa biodisponibilité.

→ **Facteurs liés à l'organisme** : le taux de biodisponibilité varie selon les conditions internes. Par exemple, une accélération de la vidange gastrique et/ou de la motilité intestinale due à un état pathologique ou influencées par la nature et le volume du bol alimentaire, la modification du pH gastrique et/ou intestinal, entravent l'absorption de médicaments dans ces milieux. [26] D'autre part, les transformations métaboliques menant soit vers l'activation de pro drogues ou contrairement à l'inactivation de la substance active via les enzymes hépatiques (effet

du premier passage hépatique) ou au contact du microbiote intestinal induisent une diminution de la quantité active absorbée du médicament. Le métabolisme est aussi influencé par la variabilité génétique interindividuelle. De plus, les interactions médicamenteuses peuvent jouer un rôle dans la modulation de la biodisponibilité par des mécanismes de compétition et d'induction ou d'inhibition du métabolisme hépatique et lors de la liaison aux protéines plasmatiques. De même, certains composants de produits alimentaires peuvent interagir avec la substance active et induire la formation de complexes non absorbables ou insolubles comme pour le cas des tétracyclines et le calcium dans les produits laitiers, réduisant ainsi sa biodisponibilité.

### **3. Etudes de la Bioéquivalence**

L'efficacité d'une molécule thérapeutique est soumise à son comportement dans l'organisme. Ce comportement est décrit par deux types de paramètres qui sont la pharmacocinétique et la pharmacodynamique. D'une part, la pharmacocinétique décrit le devenir du médicament depuis son introduction dans l'organisme jusqu'à son élimination. Elle inclut son absorption, sa distribution, son métabolisme et son élimination. D'autre part, la pharmacodynamique concerne l'interaction du médicament avec sa cible.

L'absorption est un paramètre décisif pour l'efficacité thérapeutique. De grands efforts sont fournis dans le domaine de la formulation galénique et dans le choix du site d'introduction pour faire parvenir la quantité suffisante de principe actif avec une cinétique adéquate à chaque type de pathologie ainsi pour éviter les échecs thérapeutiques et minimiser les effets secondaires et surdosages. L'efficacité d'une forme pharmaceutique à véhiculer son principe actif jusqu'à la circulation sanguine est quantifiée grâce à des paramètres de biodisponibilité. En termes d'efficacité thérapeutique, deux médicaments sont dits interchangeable si en plus d'être identiques qualitativement et quantitativement en principe actif, ils démontrent des cinétiques similaires de biodisponibilité. Leur bioéquivalence est alors approuvée.

#### **✓ 3.1. La bioéquivalence**

Deux médicaments sont qualifiés bio-équivalents si en plus d'avoir le même principe actif, le même dosage, la même forme galénique, la même voie d'administration, ils présentent un profil similaire de cinétique d'absorption, atteignant par ce fait à la même quantité et vitesse le site d'action et/ou la circulation générale. La bioéquivalence se détermine donc par une étude comparative de la biodisponibilité d'un principe actif (PA) commercialisé par deux laboratoires pharmaceutiques distincts. Elle permet de déterminer les

équivalents thérapeutiques lorsqu'ils sont administrés dans des conditions similaires et à des dosages identiques et de permettre leur substitution ainsi que dans le cas de changements pharmaco techniques après approbation pour s'assurer que ces derniers n'affectent pas la sécurité et l'efficacité thérapeutique.[24]

✓ **3.2. Classification des études de bioéquivalence**

L'approche d'étude de similarité est exigée pour définir les médicaments génériques d'un princeps ou dans le cas de changement pré ou post approbations pouvant influencer la préparation pharmaceutique. Elle peut se faire *in vivo* et *in vitro*.

✓ **Les études de bioéquivalence *in vivo*.**

- a. **Etudes pharmacocinétiques** : elles fournissent les mesures de paramètres pharmacocinétiques par l'usage de prélèvements tels que le sang qui indiquent la libération du principe actif dans la circulation générale. Le schéma d'une étude croisée est le plus utilisé pour cette investigation. [24]
- b. **Etudes pharmacodynamiques** : cette approche est alternative en cas de non possibilité d'effectuer une étude pharmacocinétique. De plus, elle n'est pas recommandée pour les formes à administration orale. [24]
- c. **Études cliniques comparatives** : cette approche est relativement rare car elle implique des patients. En effet, des essais cliniques bien contrôlés chez l'homme peuvent être utiles en absence d'autres moyens. Cependant, cette approche est évitée dans la mesure du possible.[24]

✓ **Les études de bioéquivalence *in vitro***

L'approche *in vitro* implique les essais de dissolution. Elle est appropriée dans le cas de médicaments hautement solubles, très perméables, à dissolution rapide et administrés par voie orale. [24] Elle peut être aussi utilisée pour évaluer la qualité d'un lot à l'autre et pour les études de médicaments génériques, et l'approbation de changement mineurs de formulations.

Il s'agit d'une approche d'exemption des études de bioéquivalence *in vivo*, fondée sur le système de classification biopharmaceutique (BCS). Elle vise à réduire le recours aux études *in vivo* en les substituant par des études *in vitro* tout en préservant leur fiabilité en termes d'équivalence. [27]

La classification BCS est une approche scientifique basée sur la catégorisation des substances actives selon leur solubilité aqueuse et leur perméabilité intestinale. Le BCS classe les substances médicamenteuses dans l'une des quatre classes BCS suivantes :

**Classe I : haute solubilité, haute perméabilité**

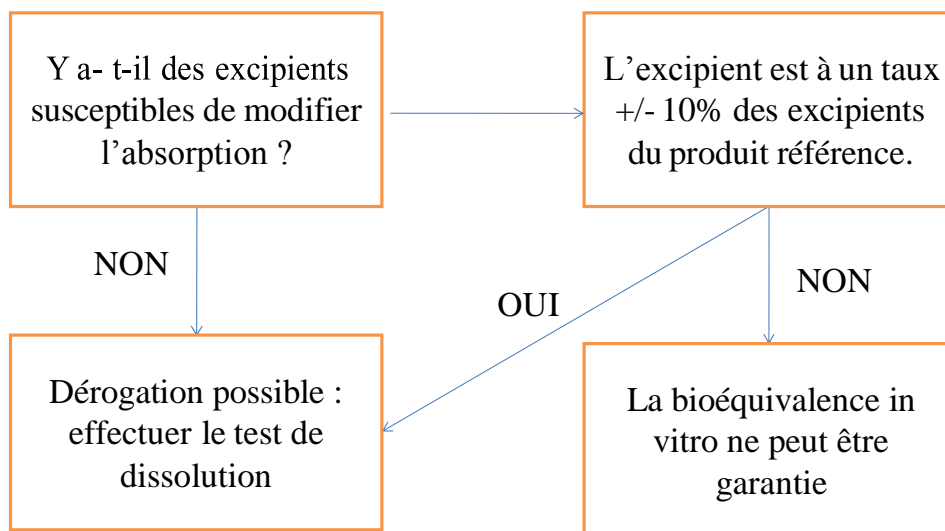
**Classe II : faible solubilité, haute perméabilité**

**Classe III : haute solubilité, faible perméabilité**

**Classe IV : faible solubilité, faible perméabilité**

Les dérogations biologiques basées sur le BCS sont octroyées aux produits médicamenteux présentant une solubilité élevée et une perméabilité élevée (BCS Classe I) ou faible (BCS Classe III). Ceci s'applique lorsque le produit test et référence sont identiques, ou contenant leurs sels qui eux-mêmes appartiennent à la même catégorie de BCS. Cependant, les ester, éther, isomère, mélange d'isomères, complexe ou dérivé d'un PA ne sont pas acceptés car peuvent mener à des biodisponibilités différentes.

L'effet des excipients pouvant moduler ces propriétés et influencer les taux et vitesses d'absorption doit être pris en considération. Des conduites à tenir sont proposées par les guidelines des ICH.



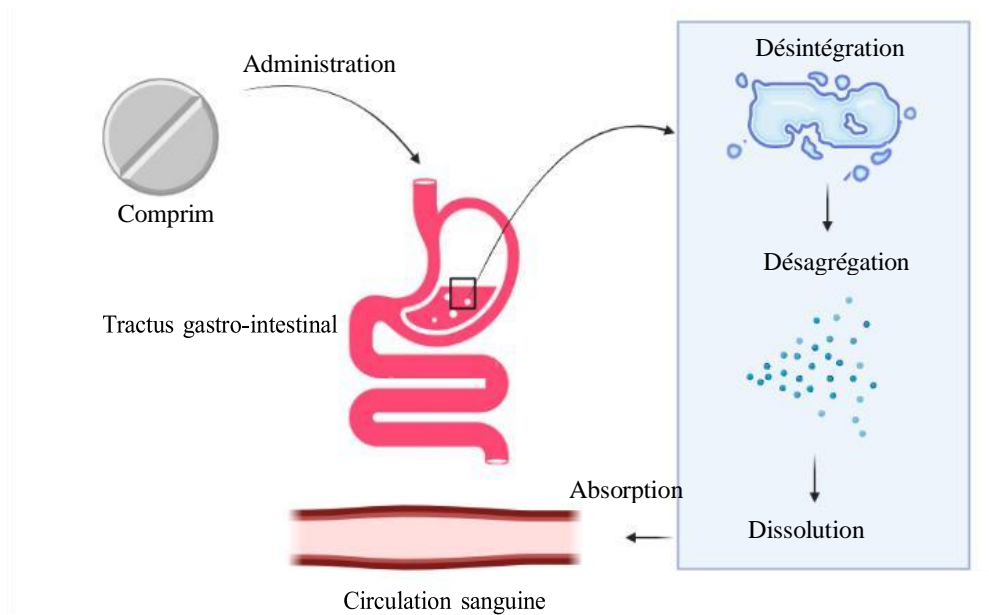
**Figure 7.** Prise en considération des excipients pour la dérogation des PA BCS I.

L'évaluation de la similarité in vitro se base sur la réalisation des essais de dissolution et l'établissement d'une approche comparative entre le produit référence et test.

### ✓ 3.3. Définition de la dissolution

En contraste de la solubilité qui désigne la concentration maximale qu'un soluté peut avoir dans un solvant à une température donnée, la dissolution se définit comme la quantité de substance active qui se solubilise par unité de temps dans les conditions spécifiques du milieu (pH, température).[28–30]

Ce processus *in vivo* suit une succession d'événements, commençant par la désintégration de la forme solide, qui désigne le phénomène de rupture mécanique d'un comprimé en petits granules lors de l'ingestion et se caractérise donc par la rupture des liaisons inter-particulaires de compactage. Exceptionnellement, les systèmes matriciels ne subissent pas cette étape et sont caractérisés par la diffusion du PA. [28] Par la suite, ce dernier subit une désagrégation dans laquelle les particules provenant du procédé de désintégration de comprimés sont subdivisés en agrégats plus petits. Cette dernière étape facilite la solubilisation du PA dans le liquide physiologique. [31] Une fois dissous, le PA est absorbé pour être acheminé vers la circulation générale.



**Figure 8.** Processus de dissolution *in vivo* d'une forme orale solide.

### ✓ Facteur influençant la cinétique de dissolution

#### a) Facteurs physico-chimiques

- Nature chimique de la molécule

La solubilité dépend de la nature chimique de la molécule à dissoudre et de celle du solvant. Les substances riches en groupement hydrophiles se dissolvent surtout dans les solvants polaires (acide acétique, isopropanol, propanol, éthanol, méthanol, acide formique, eau) et les substances hydrophobes dans des solvants apolaires (hexane, benzène, toluène, chloroforme, diéthyl éther, acétate d'éthyle). [32]

- pH du milieu de dissolution

La solubilité est directement liée au nombre de liaisons hydrogène qui peuvent-êtreformées avec les molécules de la solution de solubilisation. Les composés ionisables présentent une grande solubilité dans les milieux aqueux comparé aux les composés non ionisables. En conséquence, la vitesse de dissolution peut être affectée de façon marquée par le pH du solvant aqueux, les bases faibles se dissolvent plus lentement au pH basique tandis que les acides faibles se dissolvent plus rapidement au pH basique. [33]

- La température

La solubilité d'une molécule augmente avec la température. En général, une température de  $37 \pm 0,5$  degrés est toujours maintenue au cours de la dissolution des médicaments.[32, 34]

- Polymorphisme

Le polymorphisme joue un rôle important dans la cinétique de dissolution. De nombreuses études ont montré que la forme amorphe d'un principe actif présente une plus grande solubilité et une vitesse de dissolution plus élevée par rapport à celui présenté par la forme cristalline. [34, 35]

- Taille des particules

La forme de la particule affecte la surface de contact et donc la vitesse de dissolution d'un médicament. Cette dernière est directement proportionnelle à la surface de contact des particules avec les milieux de dissolution. [34, 35]

- Vitesse d'agitation

L'agitation accélère la dissolution en renouvelant le liquide de l'interface. [32, 35]

- Viscosité du milieu de dissolution

La viscosité diminue la vitesse de dissolution en réduisant la dissolution des molécules impliquées. [32]

- Tension superficielle

Les tensioactifs ont un effet significatif sur la vitesse de dissolution des formes solides. Les surfactants abaissent l'angle de contact entre la forme solide et le milieu de dissolution et par conséquent ils améliorent la pénétration du solvant. [34, 35]

- Paramètres de modification des conditions Sink

Quand la dissolution s'effectue sous conditions Sink, la concentration du principe actif augmente linéairement avec le temps.

*In vitro*, les conditions sink peuvent-être obtenus par :

- L'augmentation de la solubilité du principe actif.
- Le réapprovisionnement constamment du milieu de dissolution avec le solvant pour maintenir la solubilité du médicament jusqu'à 10-15 % de sa solubilité maximale.
- L'ajout d'adsorbants sélectifs pour éliminer le principe actif dissout. [34]

#### **b) Facteurs liés au processus de fabrication**

- La méthode de granulation

Ce n'est pas la méthode de granulation en elle-même qui influence les caractéristiques de la dissolution mais c'est plutôt la disponibilité d'un matériel de pointe, la formulation, la phase de mélange ainsi que le temps d'ajout des différentes substances de la formule. [34]

- La compression

La compression augmente la vitesse de dissolution en augmentant la surface de contact grâce à l'écrasement. [34]

- Excipients

#### ✓ Diluants

Les diluants jouent un rôle de remplissage en augmentant le volume des comprimés. Tout changement dans la concentration du diluant impacte la vitesse de dissolution des comprimés. [36]

#### ✓ Délitants ou désintégrants

Les délitants se gonflent dans l'eau et favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé et l'éclatement des granulés. [36]

La désintégration augmente la surface de contact entre le milieu de dissolution et le comprimé et par conséquent elle augmente la vitesse de dissolution. [34, 35]

#### ✓ Liants ou agglutinants

Les liants favorisent la cohésion des particules entre elles lors de la compression. Une quantité excessive de ce dernier augmente la dureté et le temps de désintégration et par conséquent elle ralentit la vitesse de dissolution. [34]

#### ✓ Lubrifiants

Selon leur nature, les lubrifiants peuvent augmenter ou diminuer la vitesse de dissolution.

Comme la plupart des lubrifiants sont hydrophobes, ils ont tendance à former un film hydrophobe autour du comprimé retardant ainsi la pénétration du milieu de dissolution à l'intérieur du comprimé et ralenti la vitesse de dissolution. [34]

✓ **Protocol de test de bioéquivalence *in vitro***

Les deux produits test et référence sont soumis à un test de dissolution et une étude comparative est réalisée. Contrairement à un test de dissolution de routine qui s'effectue dans un tampon similaire aux conditions physiologiques de délitement, dissolution et absorption, un test de dissolution à visée comparative s'effectue dans trois milieux à pH différents. La mise en œuvre de cet essai est bien documentée dans les différents guidelines et pharmacopées internationales. Les tests de dissolution *in vitro* sont effectués sur des lots représentatifs du procédé de fabrication commercial et sous des conditions préétablies. [27] Le tableau ci-dessous récapitule les recommandations des différentes guidelines régissant la caractérisation un profil de dissolution.

**Tableau 2.** Conditions opératoires de test de dissolution selon les différents standards internationaux.

Guideline	EMA[37]	ICH guidelines 2019 [27]	USP[38]
Appareillage	Dissolutest à palette ou à panier		
Volume du milieu	900 ml		
Température du milieu	37±0,5°C.		
Agitation	Appareil à palettes 50 tr/min. appareil à panier 100 tr/min.		
Nombre d'unités	12 unités		
pH Tampon	pH = 1,2, pH= 4,5 et pH= 6,8.		
Points à prélever	Trois points dans le temps similaires pour les deux produits et à ce qu'il n'y est pas plus d'une valeur moyenne $\geq 85\%$ .		

Les tampons doivent être préparés selon les exigences de la pharmacopée. Les solvants organiques ne sont pas autorisés et aucun tensioactif ne doit être ajouté. Les échantillons doivent être filtrés pendant le prélèvement, sauf si des méthodes de détection *in situ* sont utilisées. Pour les gélules ou les comprimés enrobés de gélatine pour lesquels la réticulation a été démontrée, l'utilisation d'enzymes peut être acceptée. [27]

Un rapport d'étude de dissolution *in vitro* doit être établi séparément du protocole d'étude et sera utilisé pour la demande d'exonération des études de bioéquivalence *in vivo*. [39] Ce dernier doit inclure les sections 1 à 4 comme décrit ci-dessous :

## 1. But de l'étude

2. Informations sur les produits : numéros de lot, dates de fabrication et de péremption, taille du lot du produit à tester, certificats d'analyse (CoAs) et conditionnement des lots utilisés dans l'étude, dossier(s) de fabrication du lot du produit d'essai utilisé

3. Conditions et méthode de dissolution complète, ainsi que le nombre d'unités par étude. Il doit être indiqué comment et quand les échantillons ont été filtrés. Des problèmes avec la stabilité des échantillons liée au pH doivent être indiqués et discutés en termes de manipulation préventive, analyse et interprétation des données.

4. Méthode d'analyse incluant la validation, ou référence à la partie qualité du dossier.

## 5. Résultats

a. Pourcentage de PA dissous (résultats individuels, moyenne et pourcentage du coefficient de variation %CV)

b. Graphes

c. Détermination de similarité / calcul de F2 si nécessaire et applicable

## 6. Conclusion et recommandations

L'étude de bioéquivalence est initiée par le calcul des coefficients des variations de pourcentages de dissolution à chaque point prélevé. Ce dernier ne doit pas être supérieur à 20% pour le premier point et 10 % pour les deux points restants.

Pour les formes à libération immédiate, si plus de 85% du PA est dissous en 15 minutes pour le princeps et le générique, il est inutile d'effectuer des calculs statistiques. Les profils de dissolution des comprimés sont alors considérés similaires. Dans le cas inverse, un calcul statistique du facteur F2 est effectué. Ce dernier se définit comme étant une interprétation logarithmique réciproque de la racine carrée de la somme de l'erreur quadratique. [40] Il permet de conclure de la similitude du pourcentage de dissolution entre les deux profils. L'équation mathématique est la suivante :

$$F2 = 50 \cdot \log \left[ \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2}{n}}} \right]$$

Avec :

- n : nombre de point dans le temps
- R(T) : pourcentage moyen du médicament princeps dissout au temps t
- T(t) : pourcentage moyen du médicament générique dissout au temps t

Une valeur de F2 entre 50 et 100 permet de conclure que les profils de dissolution sont similaires.

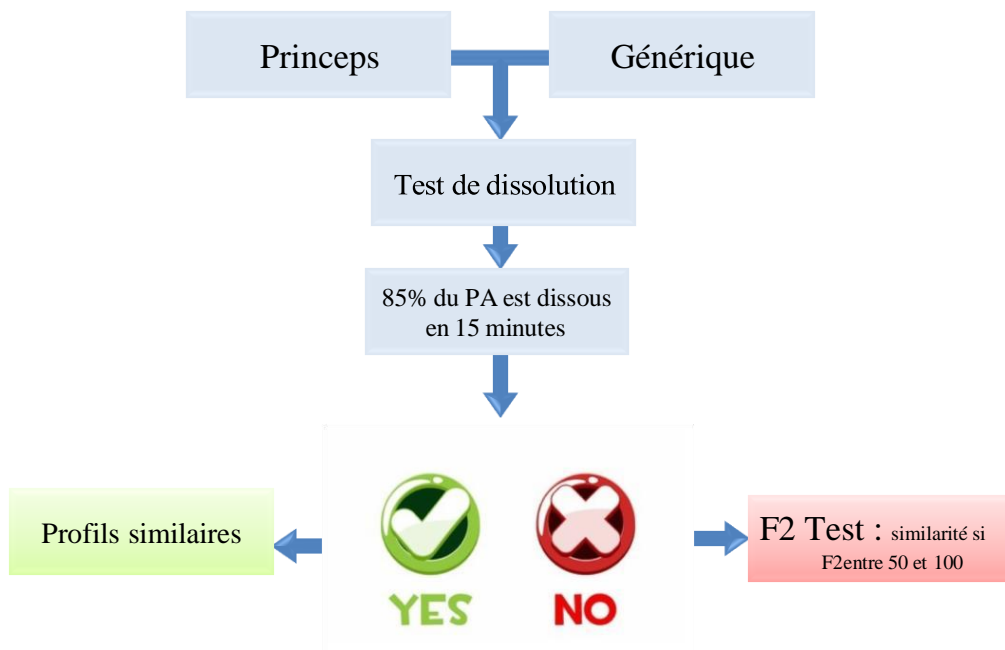


Figure 9. Diagramme de détermination de similarité

# **Chapitre III.**

**Méthodes analytiques**

## 1. Essai de dissolution par dissolutest

L'essai de dissolution est une reproduction *in vitro* et une quantification de la cinétique de désintégration et de solubilisation de principe actif dans des conditions d'interface liquide/solide, de pH du solvant et de température similaire aux conditions physiologiques.

Ce procédé permet d'établir un profil de dissolution du PA correspondant à la quantité dissoute en fonction du temps et dans certains cas est considéré comme suffisant pour prédire le comportement *in vivo* par l'établissement d'une corrélation *in vitro-in vivo* (IVIVC).

Un médicament à libération immédiate est considéré à dissolution rapide lorsque 85 % ou plus de la quantité se dissout dans les 30 minutes, ou à dissolution très rapide lorsque 85 % ou plus de la quantité médicamenteuse se dissout dans les 15 minutes.

Les essais de dissolution tiennent une place majeure au sein de l'industrie pharmaceutique pour le développement de nouveaux produits, l'identification des variables critiques de fabrication, l'évaluation des performances des médicaments, l'identification des formulations qui produiront les meilleurs résultats dans les études cliniques, l'étude de la stabilité des produits pharmaceutiques, le contrôle de la qualité et aussi afin d'établir la corrélation *in vivo in vitro* pour une éventuelle substitution thérapeutique.[41, 42]

En accordance avec les recommandations internationales, les tests de dissolution *in vitro* sont effectués sur des lots représentatifs du procédé de fabrication commercial par le biais d'un dissolutest.

### 1.1. Equipement

Un dissolutest est un équipement utilisé pour effectuer des essais de dissolution développés suivant les normes de la pharmacopée. Ce dernier se compose de :

- Six (06) récipients cylindriques en verre à fond hémisphérique d'une capacité de 1000 ml chacun. Le récipient est muni d'un couvercle évitant l'évaporation et comportant un orifice central destiné au passage de la tige de l'agitateur ainsi que d'autres orifices permettant l'introduction d'un thermomètre et des dispositifs de prélèvement.
- Un agitateur constitué d'une tige verticale à la partie inférieure de laquelle est fixée, selon le type de l'équipement à savoir le dissolutest à panier ou à palette. Le panier ou la palette sont insérés sur la tige de façon à ce que sa base soit exactement au niveau de l'extrémité de la tige, l'axe de cette dernière ne doit pas s'écarter de plus de 2 mm de celui du récipient. Sa partie supérieure quant à elle est reliée à un moteur

muni d'un régulateur de vitesse. La rotation de l'agitateur doit être uniforme, sans oscillation importante. Le bain d'eau purifiée thermostaté est maintenu à la température du milieu de dissolution à  $37 \pm 0,5$  °C. (Figure 10)

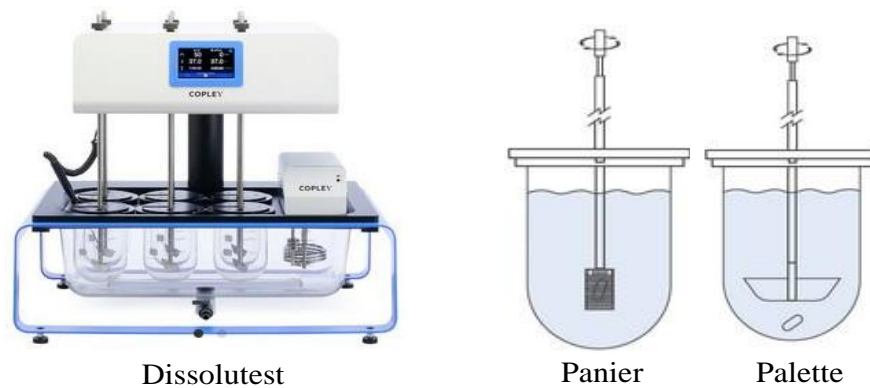


Figure 10. Dissolutest à palette et à panier. [43]

Toutes les modalités d'un dissolutest sont réglementées par le biais des USP et pharmacopées et doivent être qualifiées conformes. Le récipient est cylindrique à fond hémisphérique d'une contenance de 1L. Sa hauteur est de 160-210 mm, son diamètre intérieur est de 98-106 mm et ses côtés sont bridés en haut. La tige est positionnée de manière à ne pas dépasser l'axe principal d'un maximum de 2 mm. La tige et le panier/palette sont fabriqués en acier inoxydable avec des dimensions précises. La distance entre le fond intérieur du récipient et le fond du panier est d'environ  $25 \pm 5$  mm.

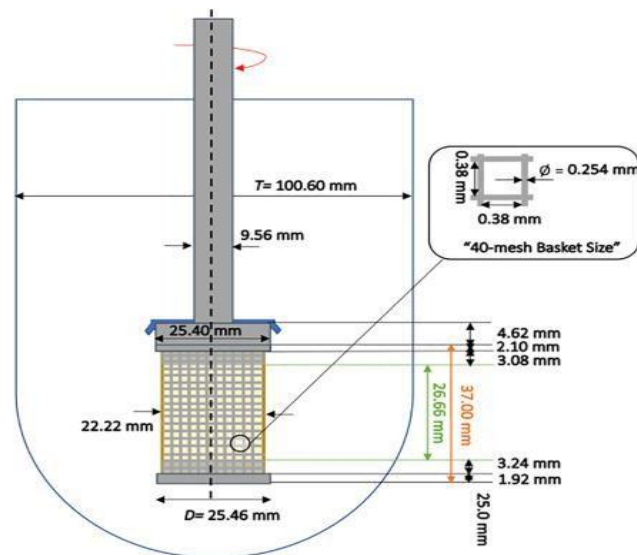
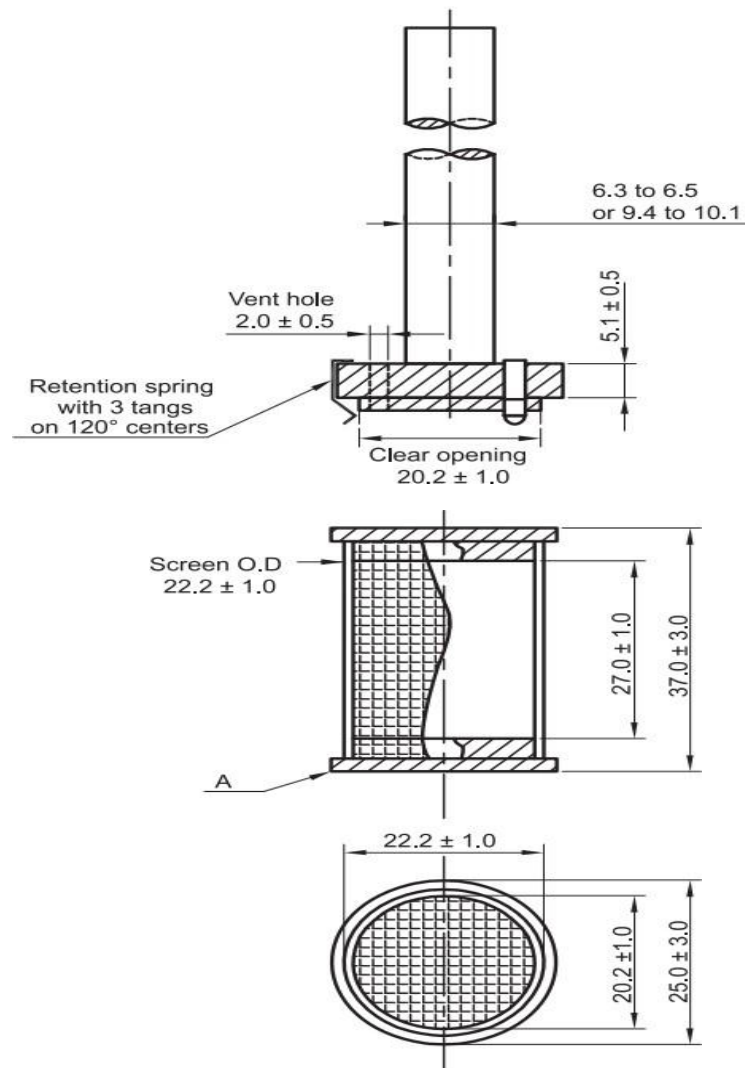


Figure 11. Normes USP pour les bocaux de dissolution. [44]



**Figure 12.** Géométrie de base et dimensions du panier USP.

Le dissolutest est relié à un spectrophotomètre UV-Visible pour effectuer l'analyse des échantillons. L'ensemble est géré par un système logiciel.

### Interprétation de l'essai de dissolution

Le test de dissolution est soumis à des critères d'acceptabilité définis par la pharmacopée américaine (United States Pharmacopeia USP). [45] La spécification de dissolution est exprimée en termes de quantité (Q) de substance active dissoute dans un temps spécifié, exprimé en pourcentage du contenu indiqué sur l'étiquette du produit. Elle varie selon la catégorie de la forme pharmaceutique (formes pharmaceutiques à libération immédiate, prolongée ou retardée.) Pour les formes à libération immédiate les critères sont reproduits dans le tableau ci-dessous.

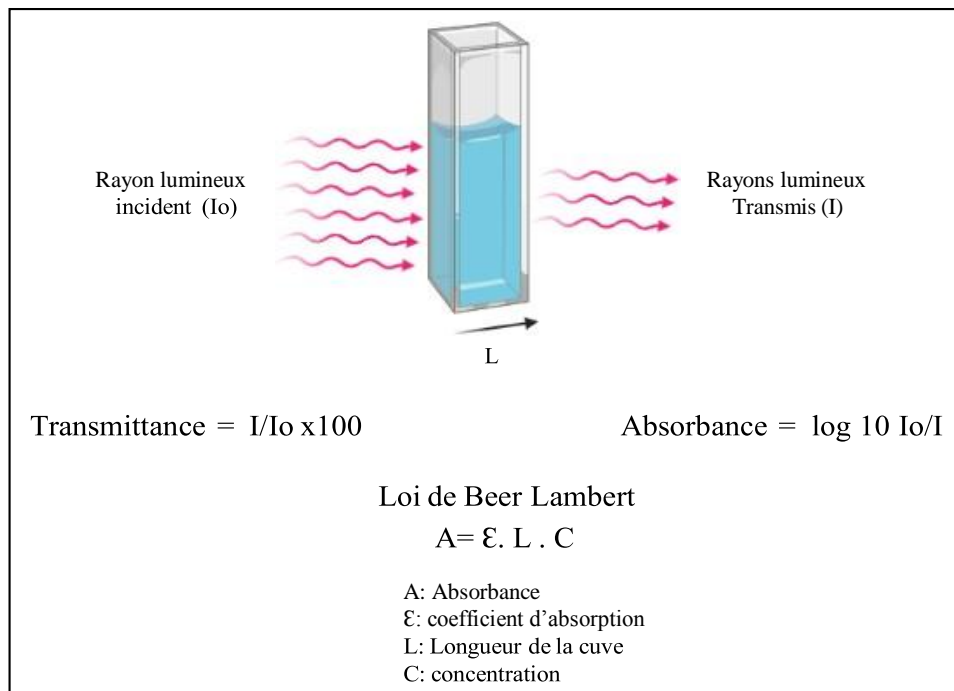
**Tableau 3.** Critères d'acceptation des formes orales à libération immédiate.

Niveau	Nombre d'unités examinées	Quantité de substance active dissoute Q (%)	Critères d'acceptation à 30 minutes
S1	6	80	Aucune unité n'est inférieure à $Q + 5$ pour cent (85%)
S2	6	80	La moyenne des 12 unités (S1+S2) est supérieure ou égale à Q et aucune unité n'est inférieure à $Q - 15$ pour cent (65%)
S3	12	80	La moyenne des 24 unités (S1+S2+S3) lors de l'analyse est supérieure à Q, au maximum 2 unités peuvent être inférieures à $Q - 15$ pour cent (65%) et aucune n'est inférieure à $Q - 25$ pour cent (55%)

## 2. Méthode de détection par spectrophotométrie UV-Visible

Un spectrophotomètre est un instrument analytique utilisé pour effectuer des mesures qualitatives et quantitatives d'un analyte dans une solution. C'est l'instrument le plus polyvalent, le plus fiable et le plus largement utilisé en chimie et en clinique. Le spectrophotomètre UV-Visible utilise la lumière sur la plage Ultra-Violet (185-400 nm) et la plage visible (400-700 nm) du spectre de rayonnement électromagnétique.

La détermination de la nature du substrat repose sur sa spécificité d'absorbance à une longueur d'onde précise comparable au substrat référence. L'analyse quantitative repose sur le principe selon lequel la quantité d'absorption lors du passage à travers un échantillon dépend du nombre de molécules présentes dans le matériau absorbant. Par conséquent, l'intensité du rayonnement quittant la substance peut être utilisée comme indication de la concentration du matériau. Cette relation absorbance-concentration est décrite par la loi de Beer-Lambert, qui suggère une relation linéaire entre l'absorbance et la concentration d'un analyte dans un échantillon. [46, 47]



**Figure 13.** Analyse quantitative par spectrophotométrie UV-Visible.

### 3. Méthode pour le test de la masse moyenne.

Selon la pharmacopée européenne, le test a pour objectif de s'assurer de la similitude massique des comprimés produits. Il permet de déterminer précocement quelque déviation pouvant altérer les tests suivants. Il consiste en la pesée de 20 unités représentatives du lot prélevées au hasard et la détermination de la masse moyenne. Par la suite, les 20 unités sont pesées individuellement.

Pour le cas des comprimés nus ou enrobés, la masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage d'écart limite plus élevé que 10% si la masse est de 80mg ou moins, 7,5% si elle est de plus de 80mg et de moins de 250mg et de 5% si elle est supérieure ou égale à 250mg. Cependant, la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

# **Partie Pratique**

# **Chapitre IV.**

## **Matériels et Méthodes**

### 1. Plan de l'étude de dissolution in vitro.

Dans le cadre de l'étude de la cinétique de dissolution de la Metformine sous sa forme princeps (Glucophage 500mg) produit par le laboratoire Français Merck et générique (Novoformine 500mg) produite localement au niveau du site Novo nordisk Aldaph LMTO ; nous avons réalisé au sein du laboratoire de contrôle qualité Novo Nordisk LMTO, la comparaison des profils de dissolution de nos deux échantillons afin d'établir la similarité entre ces deux produits.

Les deux formes pharmaceutiques sont des comprimés pelliculés contenant la forme active Metformine HCl. La forme princeps contient comme excipients de la povidone K30, du stéarate de magnésium et de l'hypermellose. Tandis que la forme générique contient en plus des excipients cités précédemment du macrogol 6000 et macrogol 4000, du sorbitol E420, du dioxyde de titane (E171) et de la paraffine spéciale.

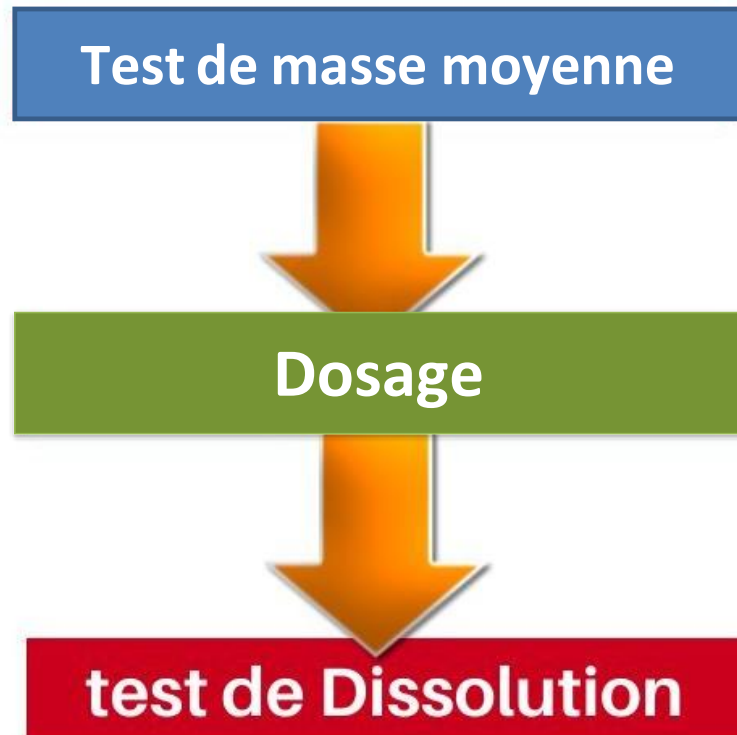


**Figure 14.** Formes pharmaceutiques Glucophage 500mg et Novoformine 500 mg.

L'objectif de notre étude est donc d'établir une preuve de similitude du devenir des deux formulations au niveau du site d'absorption. Nous avons pour cela procédé, conformément aux normes internationales de l'agence européenne des médicaments (European Medicines Agency EMA) et aux exigences des bonnes pratiques de fabrication, à la réalisation d'une étude comparative des profils de dissolution de nos deux échantillons ; à savoir le princeps (Glucophage 500 mg) et le générique (Novoformine 500 mg) trois milieux de pH différents : pH 1,2 ; pH 4,5 et pH 6,8. Il est à noter que la limite de variation de leurs concentrations respectives ne dépasse pas 5%. [37]

Notre démarche d'étude s'est faite comme suit :

# Plan d'étude



**Figure 15.** Schéma récapitulatif du plan de l'étude comparative.

## 2. Matériels et Méthodes

### 2.1. Matériels

L'ensemble des équipements utilisés est qualifié. Les standards et les réactifs ont une date valide.

#### → Standards et réactifs

- Comprimés de Glucophage 500 mg
- Comprimés de Novoformine 500 mg

- Poudre de Glucophage 500 mg
- Poudre de la Novoformine 500 mg
- Eau purifiée
- Acide chlorhydrique(HCl)
- Acétate d'ammonium ( $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{-NH}_4$ )
- Acide acétique glacial ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ )
- Dihydrogéo-phosphate de potassium ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )
- Hydroxyde de sodium (NaOH)
- Acide phosphorique ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ )
- Metformine standard.

**→ Equipements et verrerie**

- Balance analytique
- Dissolutest
- Pompe de prélèvement
- UV-Visible
- Plaque agitatrice et chauffante
- Barreaux magnétiques
- Agitateur magnétique
- pH - mètre
- Bains à ultrasons
- Béchers : 200 ml
- Erlenmeyer : 500 ml
- Fioles jaugées : 50 ml, 100 ml, 1000 ml
- Eprouvette : 1000 ml
- Pipettes graduées : 1ml, 2 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml
- Spatules
- Tubes secs et porte tubes
- Seringues et filtres seringues
- Barreaux magnétiques
- Papier-filtre de type PFVD(0,45 um)

## 2.2. Méthodes

### → Test de masse moyenne

Le test de masse moyenne a été réalisé comme suit :

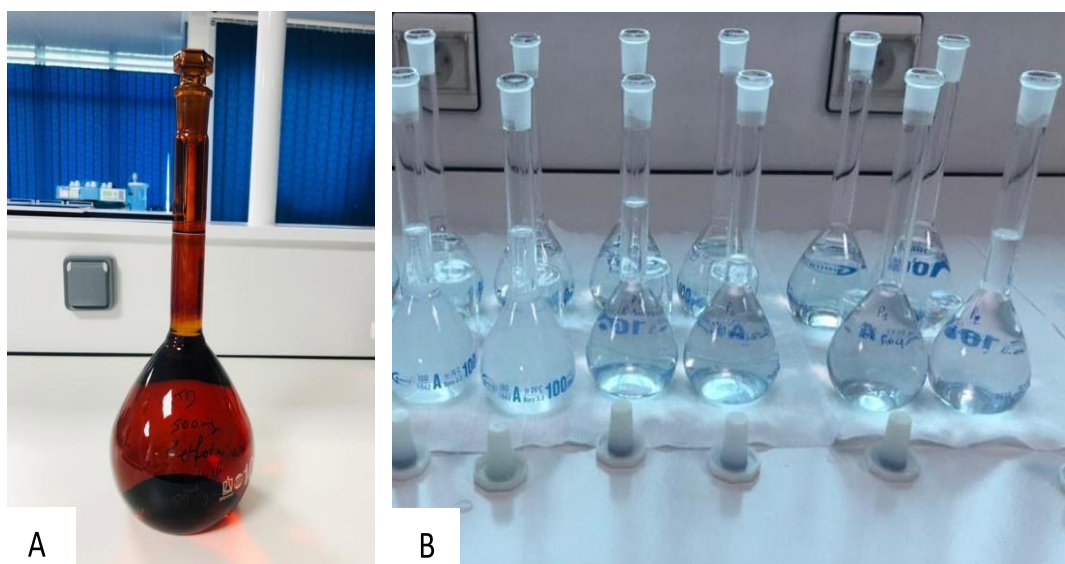
Vingt (20) comprimés de Glucophage 500mg et de Novoformine 500 mg ont été pesés individuellement. Le poids moyen des comprimés a par la suite été déterminé.

### → Dosage par UV-Visible

Le dosage de la Metformine HCl sous sa forme Glucophage et Novoformine 500 mg a été effectué en préparant deux solutions échantillon et standard comme suit :

#### a- Echantillon

- Peser 100 mg (105,0- 115,0) mg de la poudre de la Novoformine/Glucophage 500 mg qui équivaut à une masse de 100 mg de Metformine HCl pure et dissoudre dans 70 ml d'eau purifiée puis agiter pendant 15 min.
- Ajuster à 100 ml avec de l'eau purifiée pour atteindre une concentration de 1g/L et filtrer la solution préparée à travers un filtre de type PFVD(0,45  $\mu$ m).
- Diluer 1 ml de filtrat dans 100 ml d'eau purifiée pour avoir une concentration de 0,01g/L.



**Figure 16.** (A) Préparation de solution standard de Metformine HCl (B) Préparation des dilutions pour le dosage.

#### b- Standard

- Peser et dissoudre 100 mg (95,0 mg -105,0 mg) de Metformine HCl étalon dans 100 ml d'eau purifiée. Puis, diluer 1 ml de la solution préparée dans 100 ml d'eau purifiée.

Enfin, on procède à la mesure de l'absorbance à une longueur d'onde de 232 nm comme suit :

- Régler le zéro du spectrophotomètre par l'eau purifiée. Utiliser l'air comme référence.
- Mesurer l'absorbance de la solution étalon au début et à la fin des analyses à une longueur d'onde de 232 nm.
- Déterminer l'absorbance des deux solutions échantillon préparées dans des cuves de 10 mm à une longueur d'onde de 232 nm.
- Calculer la teneur de la Novoformine et du Glucophage 500 mg en Metformine HCl selon l'équation suivante :

$$Teneur(mg/comprimé) = \frac{A_{echt} * P_{e\ STD} * PM * T_{STD} * FD}{P_{eecht} * A_{STD} * 100}$$

Avec :

- A<sub>echt</sub> : absorbance de la solution de l'échantillon
- P<sub>e STD</sub> : prise d'essai du standard
- PM : poids moyen
- T<sub>STD</sub> : titre du standard
- FD : facteur de Dilution
- P<sub>eecht</sub> : prise d'essai échantillon
- A<sub>STD</sub> : absorbance de la solution standard

➤ **Critères d'acceptation pour les comprimés à 500 mg**

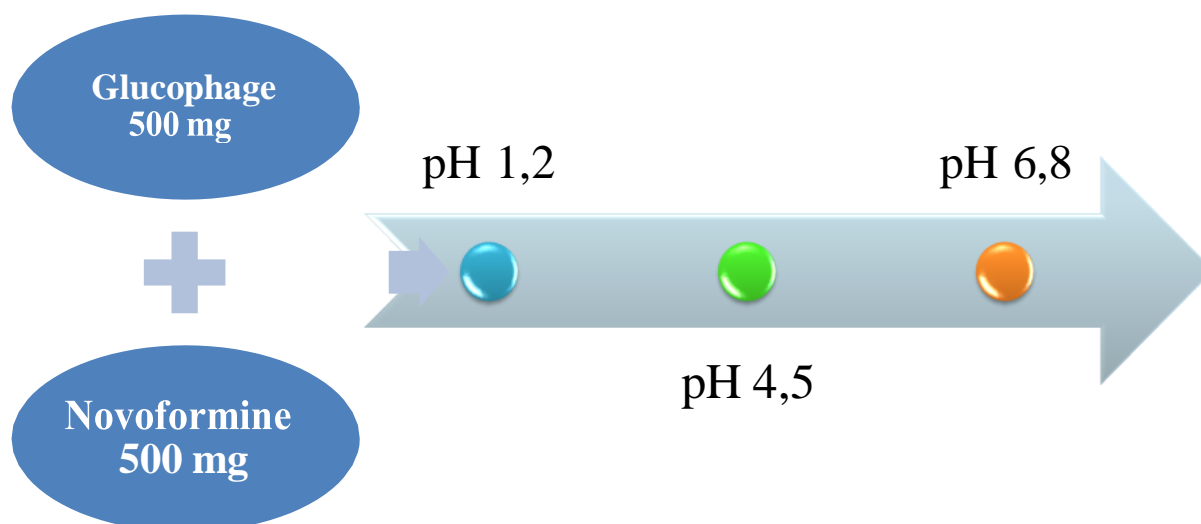
La teneur en Metformine HCl doit être comprise dans l'intervalle 95% à 105% (475,0 mg- 525,0 mg) par comprimé.

La déviation du standard relative à l'absorbance de l'étalon au début et à la fin doit être inférieure ou égale à 2%.

➔ **Protocole du test de dissolution**

Un test de dissolution complet pour chacun de nos échantillons impliquant l'utilisation de 12 comprimés a été réalisé conformément aux exigences de l'EMA en utilisant 3 tampons de pH différents (1,2 ; 4,5 et 6,8).

Compte tenu du type de notre dissolvest à panier contenant uniquement six (06) emplacements de bocaux, des séries de test à 6 comprimés ont été effectués.



**Figure 17.** Schéma récapitulatif de l'essai de dissolution.

Les tests de dissolution ont été effectués en suivant les étapes énumérées ci-dessous :

**a. Préparation des solutions tampon**

Trois solutions tampons correspondants aux valeurs de pH 1,2 ; 5 et 6,8 ont été préparées comme suit :

- 1- Solution tampon d'HCl 0,1M de pH=1,2 : on mélange 8,3 ml HCl 36% dans 1000 ml d'eau purifiée.
- 2- Solution tampon de pH= 4,5 : dans une fiole de 500 ml, on dissout 77,1 g d'acétate d'ammonium dans de l'eau, on ajoute 70 ml d'acide acétique glacial on complète jusqu'à 1000 ml avec de l'eau purifiée.
- 3- Solution tampon de pH= 6,80 : dans une fiole de 500ml, on dissout  $68 \pm 3,4$  g de dihydrogène-phosphate de potassium ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) et  $9,4 \pm 0,5$  g d'hydroxyde de sodium (NaOH) dans 10 L d'eau purifiée. Le pH de la solution précédemment préparée à pH= 6,8 est ajusté avec de l'acide phosphorique ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) pure ou une solution d'hydroxyde de sodium (NaOH).

**b. Préparation de la solution standard**

La solution standard a été préparée en faisant dissoudre 500 mg (475,0 mg- 525,0 mg) de Metformine HCl dans 1000 ml de solution tampon correspondante pour chaque essai.

**c. Test de dissolution**

Afin de déterminer le profil de dissolution des comprimés de Glucophage 500 mg et Novoformine 500 mg, des tests de dissolutions ont été effectués sur un échantillon de douze comprimés par tampon pour chaque produit. Les essais ont été réalisés par groupe de six (06)

comprimés. Dans un premier temps une étape pré-analytique est mise en œuvre. L'appareillage est allumé puis une procédure de nettoyage est effectuée par de l'eau purifiée. Le circuit est ensuite rincé par le tampon qui sera utilisé pour les essais. Une phase de calibration et d'étalonnage est ensuite réalisée. Les bouchons sont remplis de tampon à une quantité de 1000 ±10 ml et sont placés dans le bain-marie sous agitation de 100 tours/ minute, jusqu'à atteindre une température de 37±0,5 C°.

Lors de la phase analytique, les six (6) comprimés du lot sont pesés puis placés dans les paniers en acier inoxydable. Ces derniers sont fixés sur les tiges du dissolutest et immergés dans les vases à tampon préchauffé. Les comprimés libèrent alors progressivement le principe actif et la détection est effectuée à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible dans des cuves de 10 mm à 10, 15 et 30 minutes. La lecture des absorbances est effectuée à une longueur d'ondes de 256 nm.

Le calcul du pourcentage de dissolution pour les comprimés de 500 mg se fait comme suit :

$$\% \text{ dissolution} = \text{Teneur (mg de Metformine)} \times 100/500$$

**Tableau 4.** Récapitulatif du procédé des tests de dissolution.

Solution tampon	Dosage	ID	Ordre	Produit	Dissolutest		Volume du tampon (L)
					A (n=6)	B (n=6)	
0,1M HCl	500 mg	A	1	Test (LMTO)	X		20
				Ref. (Merck)		X	
			2	Test (LMTO)		X	20
				Ref. (Merck)	X		
pH= 4,5	500 mg	C	3	Test (LMTO)	X		20
				Ref. (Merck)		X	
			4	Test (LMTO)		X	20
				Ref. (Merck)	X		
pH= 6,8	500 mg	H	5	Test (LMTO)	X		20
				Ref. (Merck)		X	
			6	Test (LMTO)		X	20
				Ref. (Merck)	X		

# **Chapitre V.**

**Résultats et discussions**

### 1. Test de masse moyenne

Afin de déterminer le poids moyen maximal et minimal ainsi que l'écart type de la masse moyenne pour chacun de nos produits tests à savoir le Glucophage 500 mg et la Novoformine 500 mg, un test de masse moyenne a été réalisé sur vingt (20) comprimés. Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux 5 et 6.

**Tableau 5.** Test de masse moyenne du Glucophage 500 mg.

Données statistiques			
Poids moyen (PM) (mg)		532,529	
PM -5% (mg)	505,903	PM -10% (mg)	479,276
PM +5% (mg)	559,155	PM +10% (mg)	585,782
Statut : Conforme			

**Tableau 6.** Test de masse moyenne de la Novoformine 500 mg.

Données statistiques			
Poids moyen (PM) (mg)		546,899	
PM -5% (mg)	519,549	PM -10% (mg)	492,209
PM +5% (mg)	574,248	PM +10% (mg)	601,58
Statut : Conforme			

La détermination de la masse moyenne constitue l'une des étapes préliminaires précédant les essais de dissolution. Elle est réalisée dans le but de déterminer la masse moyenne nécessaire pour effectuer les calculs de pourcentage de dissolution. Entre autres, il permet d'établir la conformité massique des lots étudiés. La norme exige qu'au maximum deux comprimés puissent s'écarter de 5% et qu'aucun ne puisse s'écarter de 10% de la masse moyenne. Nos résultats s'avèrent conformes car aucun des poids individuels ne s'écarte de 5% de la masse moyenne.

## 2. Identification et dosage

Le dosage s'effectue par spectrophotométrie UV-Visible à une longueur d'onde de 232 nm, après dissolution des comprimés de Metformine HCl broyés dans de l'eau purifiée et dilution.

Les résultats du calcul de la teneur de la Novoformine et du Glucophage 500 mg en Metformine HCl sont présentés dans le tableau 7.

**Tableau 7.** Teneur en Metformine HCl par comprimé (T)

Produit	T moyenne	Pourcentage%	Ecart en pourcentage
Glucophage 500 mg	510,6 mg	102,12	0,82 %
	Conforme		
Novoformine 500 mg	506,3 mg	101,3%	
	Conforme		

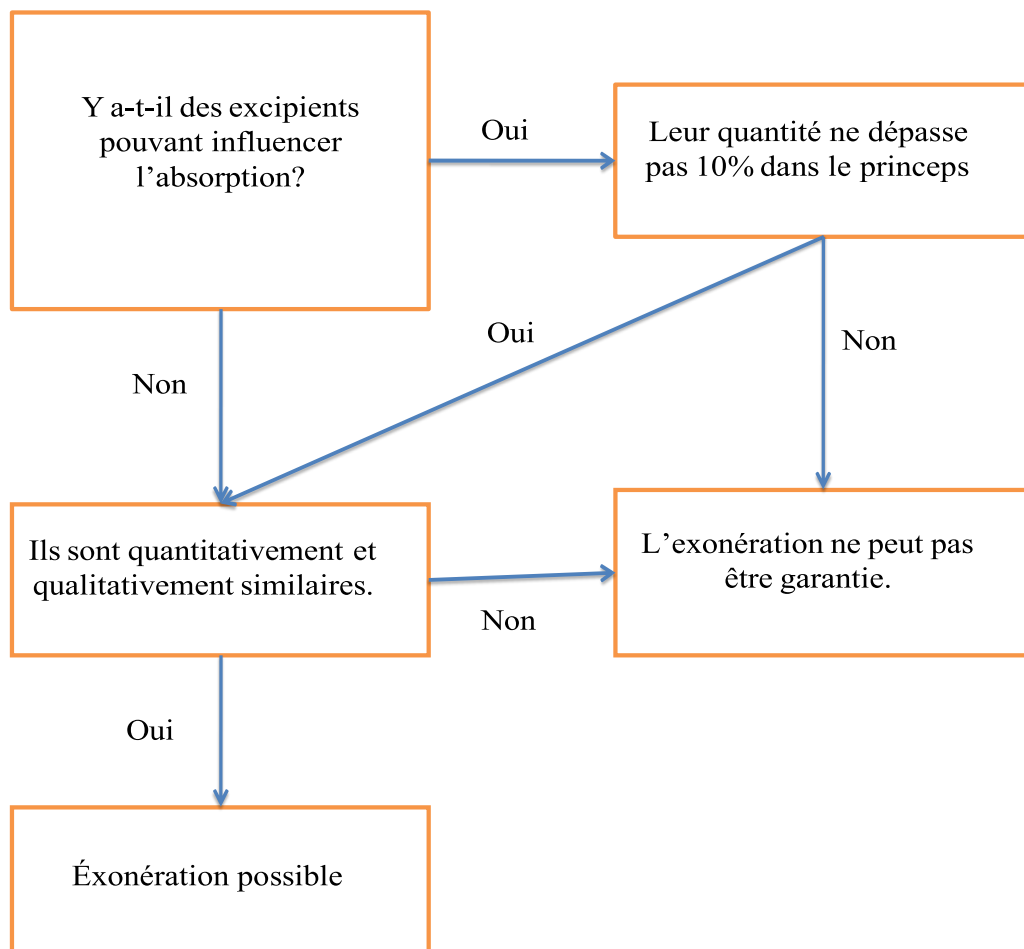
Pour chaque lot de Glucophage 500 mg et Novoformine 500 mg, le test de dosage a été réalisé sur un double échantillon. Des lectures répétées de la solution standard ont également été faites avant et après le dosage de l'échantillon dans l'objectif de valider le processus et la mise en évidence la stabilité des lectures, ce qui garantit la répétabilité des essais et la validité des résultats.

Le test de dosage a permis de confirmer l'identité du principe actif étudié ainsi que la conformité de la teneur en principe actif. Les deux lots de Glucophage 500 mg et Novoformine 500 mg sont respectivement à 510,6 mg et à 506,3 mg par comprimé. Ils sont inclus dans la norme de teneur exigée qui est entre 475,0 mg et 525,0 mg correspondant à un intervalle entre 95% et 105%. Les deux teneurs s'écartent de 0,82%. De ce fait, la norme exigée à < 5% pour procéder à l'étude comparative est respectée.

## 3. Essais de dissolution

La mise sur le marché d'un produit générique nécessite la mise en évidence de sa bioéquivalence avec la forme biopharmaceutique mère. Ceci permettra d'affirmer la similitude de libération, d'absorption et par analogie de l'effet thérapeutique. Les études de bioéquivalence in vivo sont soumises aux exonérations dans le cas des classes BCS I et BCS III selon la classification BCS des ICH.

La Metformine HCl est classée en BCS III caractérisée par une haute solubilité et une faible perméabilité. La forme biopharmaceutique est une forme orale à libération immédiate et à action systémique. Ces conditions permettent aux génériques contenant ce principe actif d'être exonérés des études de bioéquivalence in vivo pour établir sa similarité avec un même dosage de la forme princeps. D'autre part, selon la nature des excipients, leurs concentrations, leur mécanisme d'action, des données supplémentaires peuvent être exigées si ces derniers influent le comportement du médicament in vivo. (Figure 18) Pour le cas des BCS III, tous les excipients doivent être qualitativement et quantitativement similaires à l'exception du pelliculage, excipient d'enveloppe de capsule. Ceci est applicable pour notre cas d'étude où les excipients différents sont destinés au pelliculage.



**Figure 18.** Diagramme décisionnel BCS III

Les autres catégories d'excipients ne doivent pas dépasser les normes reportées dans le tableau 8.

Le tableau ci-dessous représente l'écart acceptable pour chaque catégorie d'excipients

**Tableau 8.** Écart acceptable pour chaque catégorie d'excipients.

Classe des excipients	Pourcentage dans la référence	Différence relative au poids (W/W)
Excipients à effet sur l'absorption	±10%	0
<b>Tous les excipients</b>		
Filler (remplissage)	0	±10%
Désintégrant	0	
Amidon		±6%
Autres		±2%
Liants	0	±1%
Lubrifiant	0	
Stéarates de Ca ou Mg		±0,5%
Autres		±2%
Glissants	0	
Talc		±2%
Autres		±0,2%
<b>Total de changement permis = 10%</b>		

Le test de dissolution *in vitro* permet d'établir la corrélation *in vivo-in vitro* (IVIVC). C'est un modèle mathématique prédictif du comportement *in vivo* en se basant sur le comportement *in vitro*. Une comparabilité des tests de dissolution *in vitro* entre le princeps et le générique permet de prédire une analogie entre les deux *in vivo*.

Pour qualifier la bioéquivalence des médicaments test et référence de classe BCSIII, les deux lots doivent démontrer une dissolution  $\geq 85\%$  à un temps  $\leq 15$  minutes. Si ceci n'est pas applicable, la comparaison s'effectue par le calcul du facteur de similarité F2 selon la formule :

$$F2 = 50 \cdot \log \left[ \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{i=1}^n [\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2}{n}}} \right]$$

L'évaluation de la similarité par le facteur F2 est soumise aux conditions illustrées dans le tableau suivant :

**Tableau 9.** Conditions d'évaluation de la similarité par le facteur F2.

Condition	Applicable au cas d'étude
Le choix d'un minimum de trois points de temps en excluant le zéro.	Temps désignés : 5 min, 15min, 30 min
Les temps choisis sont les mêmes pour le produit test et référence.	Oui
La moyenne de dissolution à chaque temps est calculée sur douze (12) unités pour chaque produit.	Oui
Pas plus d'une moyenne n'est $\geq 85\%$ de taux de dissolution pour chaque produit.	Oui
L'écart type relatif est $\leq 20\%$ pour le premier temps et $\leq 10\%$ pour les deux autres temps.	Oui

#### ✓ Interprétation du facteur F2

Les profils de dissolutions sont considérés similaires pour une valeur de  $F2 \geq 50$ . Un facteur  $F2 \geq 100$  est considéré trop élevé et ne peut être attribué pour une conclusion de similarité.

### 3.1. Test de dissolution à pH= 1,2

Un test de dissolution est réalisé avec un tampon de pH=1,2 sur les deux échantillons le Glucophage 500 mg et la Novoformine de 500 mg. Des prélèvements ont été effectués automatiquement à 5, 15 et 30 minutes. Les résultats de pourcentage de dissolution de chaque comprimé, la moyenne des pourcentages et l'écart type relatif (RSD) sont reportés dans le tableau 10.

**Tableau 10.** Variations des taux de dissolution de la Novoformine 500 mg et du Glucophage 500 mg en fonction du temps à pH=1,2.

Produit	Produit référence : Merck			Produit générique : LMTO		
	05 min	15 min	30 min	05 min	15 min	30 min
1	29,1	61,3	89,7	29,7	65,5	100,3
2	32,1	63,8	95,6	28,9	63,3	94,0
3	32,2	64,1	93,8	26,9	60,3	95,9
4	31,9	62,6	91,8	30,3	61,1	93,3
5	33,6	64,3	95,1	29,8	59,5	90,3
6	34,3	67,5	98,4	25,6	59,8	94,8
7	27,4	56,6	84,7	29,5	63,2	92,1
8	28,7	57,7	83,7	29,1	60,3	85,2
9	28,5	57,6	84,6	28,9	60,0	86,2
10	28,6	57,3	87,3	26,6	61,9	93,4
11	29,2	57,8	83,6	30,1	61,8	94,9
12	27,9	56,0	80,1	30,0	64,5	92,8
<b>Moyenne (%)</b>	30,3	60,6	89,0	28,8	61,8	92,8
<b>Ecart type relatif (%)</b>	7,8	6,3	6,6	5,4	3,2	4,4

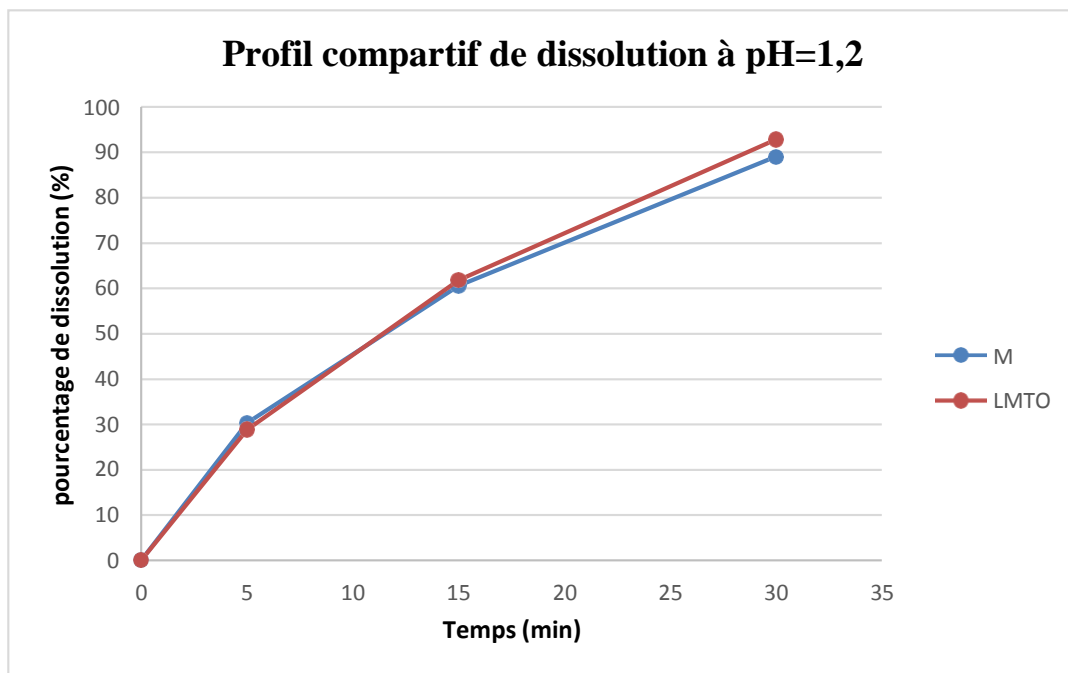
Pour effectuer la comparaison entre les profils de dissolution des deux produits Glucophage 500 mg et Novoformine 500 mg, nous observons la moyenne des pourcentages de dissolution à 15 minutes. A cet instant, les pourcentages de dissolution sont de 60,6 et 61,8% respectivement, valeurs inférieures à 85% à 15minutes.

De ce fait, le facteur de similarité "F2" est calculé pour comparer les deux profils, après vérification des conditions d'acceptation suivantes :

- Un seul point au-delà de 85% de dissolution au maximum qui peut être considéré dans la comparaison des profils pour le calcul du facteur de similarité "F2". Il correspond aux pourcentages de dissolution à 30 minutes estimé à 89,0 et 92,8 % respectivement dans ce cas d'étude.
- Le RSD à 5 minutes est égale à 7,8% et 5,4% pour le Glucophage 500 mg et la Novoformine 500 mg respectivement. Il ne s'écarte pas de la déviation tolérée à 20%.
- Pour les points de prélèvements à 15 et 30 minutes, le RSD du Glucophage est à 6,3% et 6,6% respectivement. Pour la Novoformine, il est de l'ordre 3,2% et 4,4% respectivement. Similairement, ces valeurs sont conformes aux exigences ne devant pas dépasser une variabilité de 10%.

Le facteur de similarité "F2" calculé est alors calculé et est égale à 79,03. Il est inclus dans l'intervalle [50-100]. Ceci démontre que le princeps Glucophage 500 mg et le générique Novoformine 500 mg sont considérés comme similaires dans le milieu à pH=1,2.

Une courbe comparative des profils de dissolution du Glucophage 500 mg et Novoformine 500 mg est établie pour les pourcentages de dissolution moyens en fonction du temps. (Figure 19) La similarité des deux profils peut être constatée dans le milieu à pH=1,2.



**Figure 19.** Comparaison du profil de dissolution moyen entre le Glucophage 500 mg et la Novoformine 500 mg à pH =1,2

### 3.2. Test de dissolution à pH= 4,5

Le test de dissolution est effectué similairement aux protocoles cités en amont. Les valeurs de pourcentages de dissolution à pH=4,5 sont reportées en pourcentage en fonction des trois temps sélectionnés (5min ; 15 min ; 30 min). Les pourcentages moyens et RSD sont calculés et reportés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 11.** Variations des taux de dissolution de la Novoformine 500 mg et du Glucophage 500 mg en fonction du temps à pH= 4,5.

Produit	Produit référence : Merck			Produit générique : LMTO		
	05 min	15 min	30 min	05 min	15 min	30 min
<b>1</b>	19,8	43,5	72,1	18,6	47,5	77,3
<b>2</b>	19,9	46,2	73,3	20,5	48,0	79,4
<b>3</b>	18,2	43,8	70,3	21,5	49,6	76,7
<b>4</b>	21,0	48,6	77,4	16,2	43,1	75,4
<b>5</b>	17,5	48,3	80,0	19,2	45,5	79,6
<b>6</b>	19,1	45,1	68,5	17,9	47,5	79,8
<b>7</b>	18,8	46,9	76,7	21,9	49,9	77,0
<b>8</b>	21,4	49,1	76,4	20,0	47,9	77,2
<b>9</b>	20,3	49,8	80,7	17,7	49,3	83,3
<b>10</b>	20,6	50,7	79,1	18,6	45,5	77,3
<b>11</b>	17,8	43,7	70,9	19,6	48,2	77,8
<b>12</b>	18,4	48,6	80,7	19,8	45,1	72,9
<b>Moyenne (%)</b>	19,4	47,0	75,5	19,3	47,3	77,8
<b>Ecart type relatif (%)</b>	6,6	5,4	5,7	8,4	4,4	3,3

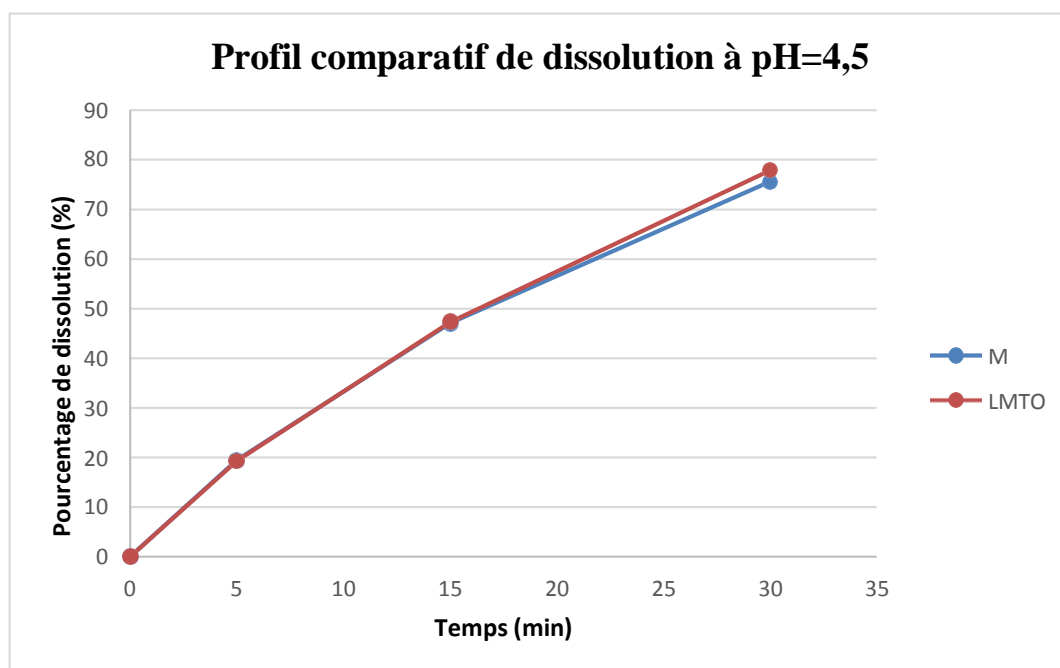
Les pourcentages de dissolution du Glucophage 500 mg et de la Novoformine 500 mg sont respectivement de 47% et 47,3% à 15 minutes. Ces résultats sont inférieurs à 85%, Ceci implique la nécessité de calculer le facteur de similarité « F2 », après vérification des conditions exigées par les normes internationales comme suit :

- Un taux de RSD inférieur à 20% à 5 minutes qui est égale à 6,6% et 8,4% pour le Glucophage 500 mg et la Novoformine 500 mg respectivement et inférieur à 10% pour les points 15 et 30 minutes correspondant à 5,4% et 5,7% pour le Glucophage 500mg et 4,4 et 3,3 pour la Novoformine 500 mg.

- Aucune des moyennes n'est supérieure à 85%.

Le pourcentage de dissolution n'atteint pas un taux  $\geq 85\%$  à une durée  $\leq 15$  minutes. Le facteur de similarité « F2 » est alors estimé à 88,90.

Le résultat du F2 valide la similarité du profil de dissolution entre le Glucophage 500 mg et la Novoformine 500 mg à pH= 4,5. Ceci permet d'établir un profil comparatif des valeurs moyennes représenté dans le graphe si dessous. Cette figure met en avant la superposition des profils de dissolution et confirme une similitude entre les deux catégories investiguées.



**Figure 20.** Profils de dissolution de la Novoformine 500 mg et Glucophage 500 mg dans le milieu de dissolution de pH=4,5.

### 3.3. Test de dissolution à pH= 6,8

Un test de dissolution à pH= 6,8 a également été effectué dans des conditions opératoires similaires à celles appliquées à pH = 1,2 et 4,5. Les valeurs de dissolution obtenues sont reportées dans le tableau 12 en pourcentage en fonction des trois temps sélectionnés (5min ; 15 min et 30 min).

Les pourcentages moyens de dissolution à 15 minutes sont estimés à 77,0% pour le Glucophage 500 mg et 88,6% pour la Novoformine 500 mg. La condition d'être tous deux supérieurs à 85% n'est dans ce cas pas respectée et exige l'établissement du test de similarité F2. Les RSD sont estimés à 5,5%, 7,5%, 1,3% pour le Glucophage et à 7,4%, 6,9% et 0,7% respectivement à 5, 15 et 30 minutes.

Ces résultats sont en accord avec la norme < 20% pour le premier temps (5 min) et 10% à 15 et 30minutes, ce qui permet d'établir un profil comparatif des valeurs moyennes.

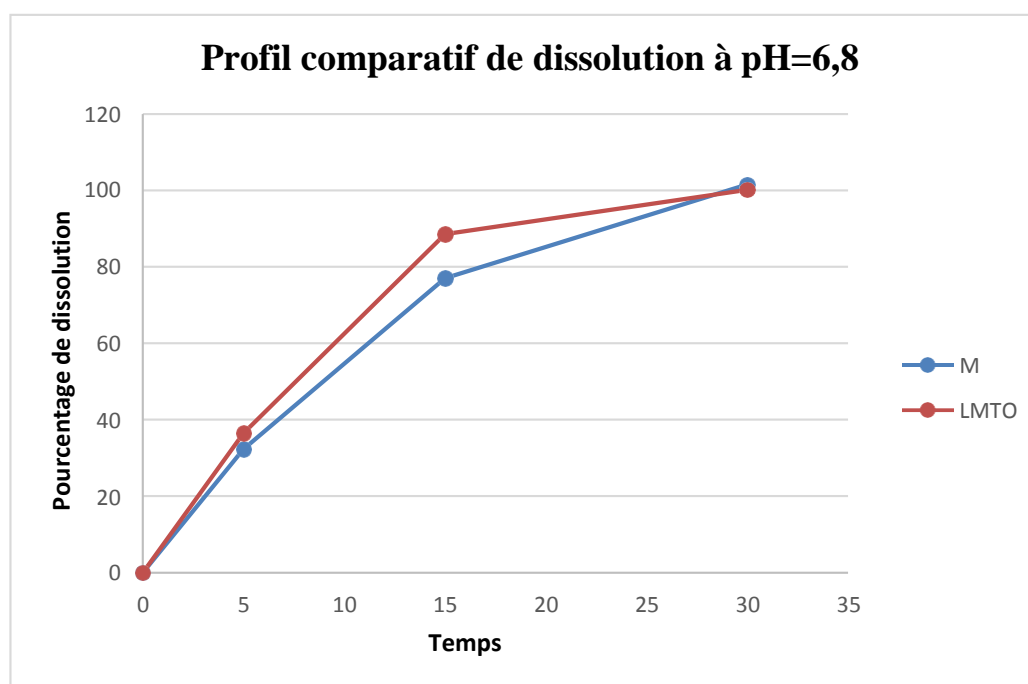
Ces résultats sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 12.** Variations des taux de dissolution de la Novoformine 500 mg et du Glucophage500 mg en fonction du temps à pH= 6,8.

Produit	Produit référence : Merck			Produit générique : LMTO		
	05 min	15 min	30 min	05 min	15 min	30 min
<b>1</b>	33,4	85,4	103,1	37,0	92,1	101,6
<b>2</b>	31,9	71,9	103,3	42,4	100,0	101,1
<b>3</b>	33,0	79,1	102,2	35,2	79,9	100,4
<b>4</b>	35,7	84,5	101,8	32,0	78,7	100,1
<b>5</b>	30,8	72,9	102,0	39,3	91,2	99,8
<b>6</b>	33,0	81,4	99,1	35,2	83,8	100,1
<b>7</b>	32,2	76,4	101,7	35,3	82,8	100,1
<b>8</b>	34,2	84,5	102,4	34,7	88,7	100,4
<b>9</b>	32,3	75,6	101,6	36,5	92,7	99,8
<b>10</b>	31,7	71,5	101,4	37,8	91,5	99,8
<b>11</b>	29,7	71,5	100,3	38,0	91,1	99,2
<b>12</b>	29,6	69,8	99,1	34,2	90,6	99,5
<b>Moyenne (%)</b>	32,3	77,0	101,5	36,5	88,6	100,2
<b>Ecart type relatif (%)</b>	5,5	7,5	1,3	7,4	6,9	0,7

Le facteur de similarité F2 est estimé à 57,12 et est inclus dans l'intervalle [50-100].Ce résultat démontre que le princeps Glucophage et le générique Novoformine sont considérés comme similaires dans le milieu à pH 6,8.

Les résultats des pourcentages de dissolution moyens en fonction du temps sont illustrés par la figure 20. Nous apercevons une similitude des profils de dissolution des deux lots étudiés en accord avec les résultats statistiques et mathématiques.



**Figure 21.** Comparaison des profils de dissolution de la Novoformine 500 mg et Glucophage 500 mg dans le milieu de dissolution de pH=6,8.

Au final, les trois valeurs du facteur de similarité F2 établies entre le produit référence Glucophage 500 mg et Novoformine 500 mg dans les trois milieux (1,2 ; 4,5 et 6,8) sont supérieures à 50. (Tableau 13) Ceci nous permet de conclure que les deux produits sont bio-équivalents et peuvent être médicalement substitués.

**Tableau 13.** Valeur du facteur de similarité F2 pour chaque pH.

pH du tampon	1,2	4,5	6,8
F2	79,03238	88,90275	57,12516
Statut	Conforme		

# **Conclusion Générale**

## Conclusion Générale

---

Les études de bioéquivalence font partie intégrante des études de développement pharmaceutique, précisément lors de la mise sur le marché d'un produit générique. C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail avec l'objectif d'affirmer l'hypothèse de bioéquivalence du produit générique nommé Novoformine 500 mg et son princeps Glucophage 500 mg. Il permet ainsi d'approuver leur substitution chez les patients diabétiques.

Tout au long de notre travail, nous avons procédé dans les normes de pharmacopées et guidelines internationaux à une étude de bioéquivalence *in vitro*. Ceci en tenant compte de la nature de la Metformine HCl, principe actif de classe BCS III et de la forme biopharmaceutique qui est une forme orale à libération immédiate et à action systémique. Nous avons effectué des essais de conformité des lots incluant le test d'uniformité de masse, d'identification et de dosage. Ensuite, des essais de dissolution *in vitro* ont été réalisés dans trois milieux à pH différents (1,2 ; 4,5 ; 6,8) pour établir une étude comparative des profils de dissolution.

La vérification de similarité a été approuvée par un calcul mathématique du facteur de similarité  $F_2$  par le biais duquel nous avons conclu à la similarité des profils de dissolution des deux produits test et référence et ainsi approuvé leur bioéquivalence.

A la lumière des résultats obtenus, nous pouvons conclure que le produit Novoformine 500mg et le Glucophage 500mg ont la même cinétique de dissolution et d'absorption et peuvent donc être substitués en pharmacie. Le même comportement en milieu physiologique permet de garantir la similitude d'effet thérapeutique. D'autre part, les études de bioéquivalence *in vitro* ont permis de réduire le coût des études *in vivo*. Enfin, des travaux similaires de bioéquivalence *in vitro* peuvent être effectués sur les dosages restant à savoir Novoformine 850 mg et le 1000 mg. D'autre part, les investigations peuvent s'étendre aux autres génériques du Glucophage présents sur le marché Algérien conformément à notre procédure.

## Références

- [1] American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33: S62–S69.
- [2] International diabetes federation. L'ATLAS DU DIABÈTE DE LA FID 9ème Édition 2019, [https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302\\_133352\\_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf](https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf) (2019).
- [3] Michel Procopiou. Dépistage et diagnostic du diabète de type 2 : quels tests ? *Revue Medicale Suisse*, <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2005/revue-medicale-suisse-22/depistage-et-diagnostic-du-diabete-de-type-2-quels-tests> (accessed 1 July 2021).
- [4] Diabète de type 1, *Inserm - La science pour la santé*, <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-1>
- [5] Diabète de type 2, *Inserm - La science pour la santé*, <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-2>
- [6] WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus, Geneva, World Health Organization, [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66040/WHO\\_NCD\\_NCS\\_99.2.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66040/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf) (Cité le (1999).
- [7] Haute autorité de santé. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète, [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/referenciel\\_pratiques\\_diabete.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/referenciel_pratiques_diabete.pdf) (2014).
- [8] Recommandations Diabète de type 2 : prise en charge initiale. VIDAL, <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/diabete-de-type-2-prise-en-charge-initiale-1440.html> (accessed 1 July 2021).
- [9] PubChem. Metformin, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4091> (accessed 3 May 2021).
- [10] Wentling G. Glucophage® (Metformin Hydrochloride), the Wonder Drug: A Biguanide Class Treatment of Type 2 Diabetes. *Monarch Review* 2017 ;4 : 17.
- [11] Bailey CJ. Metformin :historical overview. *Diabetologia* 2017 ;60 : 1566–1576.
- [12] STAGID : approvisionnement perturbé et recommandations lors de son remplacement par une alternative thérapeutique. VIDAL, <https://www.vidal.fr/actualites/13761-stagid-approvisionnement-perturbe-et-recommandations-lors-de-son-remplacement-par-une-alternative-therapeutique.html> (accessed 3 May 2021).
- [13] Metformin hydrochloride, PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14219> (accessed 3 May 2021).
- [14] Corcoran C, Jacobs TF. Metformin. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518983/> (2021, accessed 4 May 2021).
- [15] Pernicova I, Korbonits M. Metformin--mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 143–156.
- [16] Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017; 60: 1577–1585.
- [17] Drzewoski J, Hanefeld M. The Current and Potential Therapeutic Use of Metformin—The Good Old Drug. *Pharmaceuticals* 2021; 14: 122.

- [18] Yang X, Xu Z, Zhang C, et al. Metformin, beyond an insulin sensitizer, targeting heart and pancreatic  $\beta$  cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 2017; 1863: 1984–1990.
- [19] Buttrus RN, Haki K, Eynon MF, et al. Synthesis of biguanides and an investigation of their therapeutic effects on brain tumours. *Neuro-Oncology* 2018; 20: i22–i22.
- [20] 黄清华, 刘晓华, 高永吉, et al. Preparation method of metformin hydrochloride. CN103435518A, <https://patents.google.com/patent/CN103435518A/en> 2013
- [21] CORREIA C, POLI R, GERBAUT S, et al. Process for the preparation of metformin. WO2019154769A1, <https://patents.google.com/patent/WO2019154769A1/en> (2019, accessed 2 June 2021).
- [22] Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Spécialité pharmaceutique. *Ministère des Solidarités et de la Santé*, <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/specialite-pharmaceutique> (2021, accessed 13 April 2021).
- [23] Nos missions - Médicaments princeps - ANSM, [https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-princeps?fbclid=IwAR39hXVRIdT\\_9tyYtsskucGwMQIHfOpYcL0broE7GD3S6o2turHiUeH2YwE](https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-princeps?fbclid=IwAR39hXVRIdT_9tyYtsskucGwMQIHfOpYcL0broE7GD3S6o2turHiUeH2YwE) (accessed 13 April 2021).
- [24] U.S. Department of Health and human services. Guidance for Industry Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products- general considerations.
- [25] Abo-EL-Sooud K. Absolute and Relative Bioavailability. In: Hock FJ, Gralinski MR (eds) *Drug Discovery and Evaluation: Methods in Clinical Pharmacology*. Cham: Springer International Publishing, pp. 1–7.
- [26] Vraníková B, Gajdziok J. [Bioavailability and factors influencing its rate]. *Ceska Slov Farm* 2015; 64: 7–13.
- [27] ICH-FDA. M9 Biopharmaceutics Classification System Based Biowaivers Guidance for Industry.
- [28] Markl D, Zeitler JA. A Review of Disintegration Mechanisms and Measurement Techniques. *Pharm Res* 2017; 34: 890–917.
- [29] Lu JX, Tupper C, Murray J. Biochemistry, Dissolution and Solubility. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing*, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431100/> (2021, accessed 8 July 2021).
- [30] Al Ameri MN, Nayuni N, Anil Kumar KG, et al. The differences between the branded and generic medicines using solid dosage forms: In-vitro dissolution testing. *Results Pharma Sci* 2011; 2: 1–8.
- [31] Kaunisto E, Rasmuson A, Bergenholtz J, et al. Fundamental Mechanisms for Tablet Dissolution: Simulation of Particle Deaggregation Via Brownian Dynamics. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2013; 102: 1569–1577.
- [32] Alain le Hir, Denis Brossard, Jean-Claude Chaumeil. *Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. 9th ed. 2009.
- [33] De Waterbeemd. H.V, Artursson.P, Lennernas.H. *Drug bioavailability Estimation of solubility, permeability, absorption and bioavailability*. 1st ed. 2003.
- [34] A. R. Paradkar. *Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. 3rd ed. 2008.
- [35] David B., Troy Remington. *The science and practice of pharmacy*. 21st ed. 2005.
- [36] Allo,O., Blanc.P, Dalmaso.M.A. *Pharmacie galénique BP*. 2nd ed. 2005.

- [37] European Medicines Agency. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE.
- [38] The United States Pharmacopeial Convention.
- [39] e WHO Prequalification Unit – Medicines. PQT/MED-specific Annotations for the ICH M9 Guideline for Biopharmaceutics Classification System (BCS)-based Biowaiver Applications.
- [40] Diaz DA, Colgan ST, Langer CS, et al. Dissolution Similarity Requirements: How Similar or Dissimilar Are the Global Regulatory Expectations? *AAPS J* 2015; 18: 15–22.
- [41] Berry MR, Likar MD. Statistical assessment of dissolution and drug release profile similarity using a model-dependent approach. *J Pharm Biomed Anal* 2007; 45: 194–200.
- [42] Shayne Cox Gad., Mark R. Berry., Michael D. Likar. *Production and Processes*. 1st ed. 2008.
- [43] Introduction to Dissolution Testing | Accessories & Methods. *cGMP Handheld Raman NIR LIBS Spectrometers*, <https://antech.ie/introduction-to-dissolution-testing/> (accessed 8 July 2021).
- [44] Sirasitthichoke C, Perivilli S, Liddell MR, et al. Experimental determination of the velocity distribution in USP Apparatus 1 (basket apparatus) using Particle Image Velocimetry (PIV). *International Journal of Pharmaceutics: X* 2021; 3: 100078.
- [45] Siewert M. FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products (Final Draft, 1995). *Drug Information Journal* 1996; 30: 1071–1084..
- [46] Spectrophotometer (UV–Visible). In: *Compendium of Biomedical Instrumentation*. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 1815–1824.
- [47] Tony Owen. *Fundamentals of UV-visible spectroscopy*. 1996.

## Résumé

Les études de bioéquivalences sont nécessaires pour décider de la similarité entre un produit princeps et son générique. Les études de bioéquivalence *in vitro* sont une catégorie d'essais qui se basent sur l'établissement d'une corrélation mathématique entre le comportement *in vivo* et *in vitro* des formes médicamenteuses et visent à réduire le coût tout en garantissant la fiabilité des résultats.

Notre travail consiste en une étude comparative des profils de dissolution de deux médicaments antidiabétiques oraux à base de Metformine HCl de classe BCS III qui sont le princeps Glucophage 500 mg et le générique Novoformine 500 mg dans trois milieux à pH 1,2 4,5 6,8. Conformément à la réglementation en vigueur, les résultats obtenus en se basant sur le facteur de similarité F2 ont conclu à l'équivalence pharmaceutique entre les deux produits test et référence et de la possibilité de leur substitution thérapeutique.

**Mots clés :** cinétique de dissolution, princeps, générique, bioéquivalence, exonération

## Abstract

Bioequivalence studies are required to define the similarity of an originator product and its generic. In vitro bioequivalence studies are a category of tests based on establishing a mathematical correlation between the in vivo and in vitro behavior of drug forms and aiming to reduce studies costs while ensuring reliability of results.

Our work consists of a comparative study of the dissolution profiles in three media at pH 1.2; 4.5; 6.8 of two oral antidiabetic drugs based on Metformin HCl of BCS III class which are: the originator Glucophage 500 mg and the generic Novoformine 500 mg. In accordance with the pharmaceutical regulation, the results based on the similarity factor F2 concluded about the pharmaceutical equivalence between the two test and reference products and the possibility of their therapeutic substitution.

**Keywords:** dissolution kinetics, originator, generic, bioequivalence, biowaiver