

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



Université Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Appliquée



Mémoire

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Master Professionnalisant
Filière : Sciences biologiques, Spécialité: Bioindustrie, Analyse et Contrôle

Par: Mr. MOUDJARI Mohamed
Mr. LALLOUCHE Hamza

Thème

Cinétique de dissolution d'un médicament :
Comparaison des profils entre princeps et générique

Jury d'évaluation :

Président de jury: Mr. KACEM CHAOUICHE Noredidine

Rapporteur: Mr. DAAS Mohamed Skander

Examineur: Mr. ADJEROUD Moussa

Maitre de stage: Mme. BENCHAIB Feriel

Prof. UFM. Constantine 1.

MAA. UFM. Constantine 1.

MAA. UFM. Constantine 1.

Responsable contrôle qualité LDM

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2017-2018

REMERCIEMENTS

Nous remercions tout d'abord le bon dieu, le tout puissant de nous avoir donné la santé le courage, la volonté et la patience de réaliser ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer toute notre gratitude et notre profond respect à notre encadreur Monsieur **DAAS Mohamed Skander** et notre maître de stage Madame **BENCHAIB Friel** pour avoir dirigé ce travail, pour leurs conseils prodigieux, leurs critiques constructives, leurs encouragements, leur responsabilité, leur disponibilité ainsi que leur patience.

Nous envoyons également nos remerciements les plus dévoués aux membres de jury: **Mr. KACEM CHAUCHE Noredine** et **Mr. ADJEROUD Moussa**, par ce qu'ils nous ont honoré avec leur présence et leur participation à ce jury.

Nous exprimons notre profonde gratitude et nos sincères remerciements à **Mr. KACEM CHAUCHE Noredine** d'avoir accepté de présider le jury de notre mémoire et particulièrement pour ses efforts fournis pour notre spécialité.

Egalement, nous remercions tous nos enseignants pour leur fructueux enseignement et leur contribution pour notre formation pendant les années d'étude ainsi que **Mr. HAMIDECHI Med Abdelhafid**.

Nos remerciements aussi s'adressent à Monsieur **EL AMMOUCHI PDG** du groupe LDM, et surtout à mademoiselle **BENMEZIANE Nesrine** assureur qualité ainsi que tous les analystes et les pharmaciens au sein du laboratoire contrôle de qualité de l'entreprise pharmaceutique LDM, qui n'ont cessé de nous fournir leurs précieux conseils et leurs encouragements pour aboutir à achever ce travail.

Nous n'oublions pas à remercier fortement nos collègues et Mademoiselle Asia au niveau de l'université pour leur disponibilité, leur aide et leur soutien.

Un grand remerciement à tous ceux qui ont attribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Moudjari Mohamed

Lallouche Hamza

Résumé :

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

Dans notre travail, nous avons effectué selon les recommandations de la pharmacopée Européenne (Ph,Eur) une étude comparative des profils de dissolution du Princeps (Amaryl) comprimé dosé à 2 mg de Glimépiride, et son Générique, en utilisant la méthode du « fit factor », ou par la comparaison directement des profils de dissolution (pourcentage de dissolution supérieur à 85%), nous ont permis de conclure que les génériques sont similaires au princeps. Mais pour l'instant on ne peut discuter de la bioéquivalence de ces médicaments génériques sans passer par les études cliniques.

Mots clés : Dissolution, Médicament générique, Médicament princeps, Glimépiride, Bioéquivalence, Biodisponibilité.

ملخص :

في صناعة المستحضرات الصيدلانية، يعد اختبار الذوبان عنصراً مهماً في مراقبة جودة منتجات الأدوية وتقييم أدائها. تكمن أهميته في حقيقة أن العقار قبل امتصاصه والمتوفر في الدورة الدموية العامة، يجب أن يتم إطلاقه أولاً من شكله الجالين.

في عملنا نفذنا وفقاً لتوصيات دستور الأدوية الأوروبي، لمحات حل (اماريل) قرص يحتوي على 2 ملغ من غليمبريد المنشئ، و عام، وذلك باستخدام أسلوب "عامل مناسب"، أو مقارنة مباشرة ملامح حل (في المئة حل أكثر من 85 ٪) ، خلصت إلى أن الأدوية الجنيسة مشابهة للمنشئ . ولكن في الوقت الحالي لا يمكننا مناقشة التكافؤ الحيوي لهذه الأدوية الجنسية دون المرور عبر الدراسات السريرية.

الكلمات المفتاحية : حل ، الأدوية الجنيسة ، الدواء الاصيل، غليمبريد، التكافؤ الحيوي، التوافر البيولوجي.

Summary :

In the pharmaceutical industry, the dissolution test is an important element for quality control and performance evaluation of drug products. Its importance lies in the fact that a drug before it is absorbed and available in the general circulation; it must first be released from its galenic form.

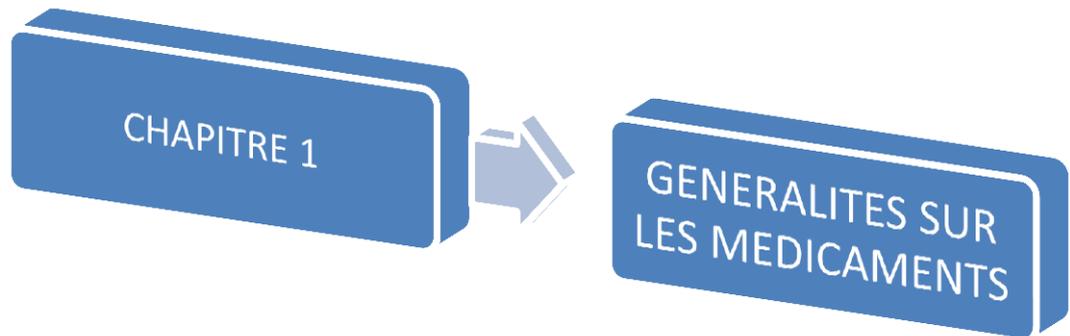
In our work we performed according to the recommendations of the pharmacopoeia European (Ph, Eur) a comparative study of the dissolution profiles of Princeps (Amaryl) tablet dosed at 2 mg of Glimepiride, and its Generic, using the fit factor method, or by the direct comparison of the dissolution profiles (percent dissolution above 85%), concluded that generics are similar to the originator. But for the moment we can not discuss the bioequivalence of these generic drugs without going through clinical studies.

Key words : dissolution, generic drug, brand name drug, Glimepiride, bioequivalence, bioavailability.

TABLE DES MATIÈRES

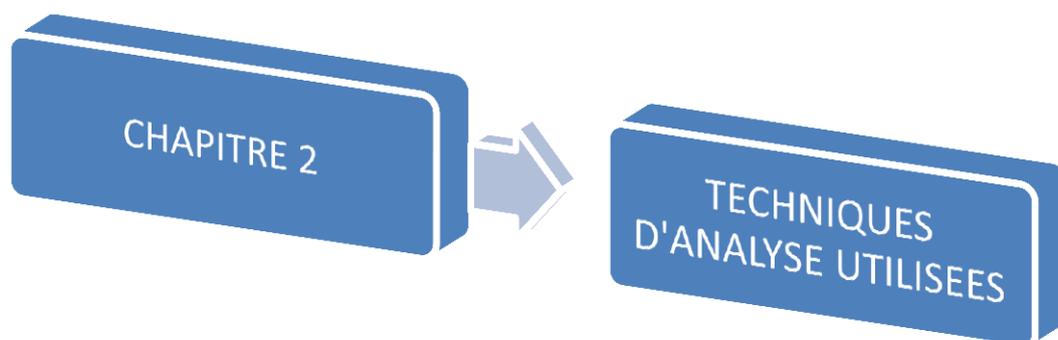
Remercîments	
Résumé	
Table des matières	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Titre.....	page
Introduction	1

REVUE BIBLIORAPHIQUE



Introduction à la pharmacologie.....	3
1.1. Définition du médicament.....	4
1.2. Composition de médicament.....	4
1.2.1. Principe actif.....	4
1.2.2. Excipient.....	4
1.3. Types de Médicaments.....	5

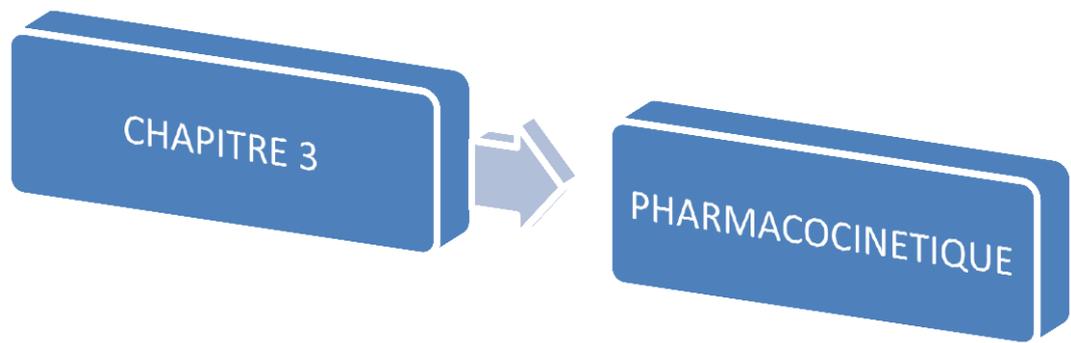
1.3.1. Médicament princeps.....	5
1.3.2. Médicament générique.....	5
1.3.2.1. Types de génériques.....	6
1.3.2.2. Intérêts des médicaments génériques.....	6
1.3.2.3. Les inconvénients des médicaments génériques.....	7
1.4. Différences et similarités entre les médicaments génériques et originaux.....	7
1.5. Dénomination.....	8
1.5.1. Le nom commercial.....	8
1.5.2. Le nom générique ou la dénomination commune internationale (DCI).....	8
1.5.3. Le nom chimique.....	8
1.6. Les formes pharmaceutiques.....	8
Conclusion.....	9



Introduction.....	10
2.1. La Dissolution.....	10
2.1.1. Dissolution d'un médicament.....	10
2.1.2. Les formes pour lesquelles l'essai de dissolution est exigée.....	10
2.1.2.1. Forme à libération conventionnelle.....	11
2.1.2.2. Forme à libération modifiée.....	11

2.1.2.3. Forme à libération prolongée.....	11
2.1.2.4. Forme à libération retardée.....	11
2.1.3. Mécanisme de la dissolution.....	12
2.1.4. Facteurs intervenant dans la dissolution.....	12
2.1.4.1. Facteurs liés aux propriétés physicochimiques de la molécule.....	12
2.1.4.1.1. Facteurs qui influencent la solubilité.....	13
2.1.4.1.2. Facteurs influençant la vitesse de dissolution.....	14
2.1.4.2. Facteurs liés à la formulation :.....	17
2.1.4.3. Facteurs liés aux processus de fabrication.....	18
2.1.5. Comparaison des profils de dissolution in vitro.....	19
2.1.5.1. Méthodes de comparaison.....	19
2.2. Dissolutest.....	20
2.3. La Chromatographie liquide haute performance (HPLC).....	21
2.3.1. Principe.....	22
2.3.2. Les différents modes de séparation.....	22
2.3.3. Polarité.....	23
2.3.3.1. Polarité d'une molécule.....	23
2.3.3.2. Interactions entre molécules.....	23
2.3.3.3. Notion de polarisabilité.....	23
2.3.3.4. Application à la chromatographie.....	23
2.3.4. Appareillage.....	25
2.3.4.1. Réservoir de la phase mobile (solvant).....	25
2.3.4.2. Pompe.....	25
2.3.4.3. Injecteur.....	25
2.3.4.4. Colonne.....	26
2.3.4.5. Détecteurs.....	26
2.3.4.6. Intégrateur.....	26

Conclusion.....27



Introduction.....28

3.1.Absorption-Résorption.....28

3.1.1. Transport28

3.1.1.1. Diffusion passive.....28

3.1.1.2. Diffusion facilitée29

3.1.1.3. Transport actif (transporteur).....29

3.1.2. L'évaluation de la résorption : La biodisponibilité et la bioéquivalence.....29

3.1.2.1. La biodisponibilité29

3.1.2.1.1. les paramètres de la biodisponibilité30

3.1.2.1.2. Notion d'AUC31

3.1.2.1.3. Intérêt de la notion de biodisponibilité31

3.1.2.2. La bioéquivalence.....31

3.1.2.2.1. Résumé du déroulement d'une étude de bioéquivalence.....32

3.1.2.2.2. bioéquivalence entre princeps et générique.....32

3.1.2.2.3. Situations nécessitant une étude de bioéquivalence.....33

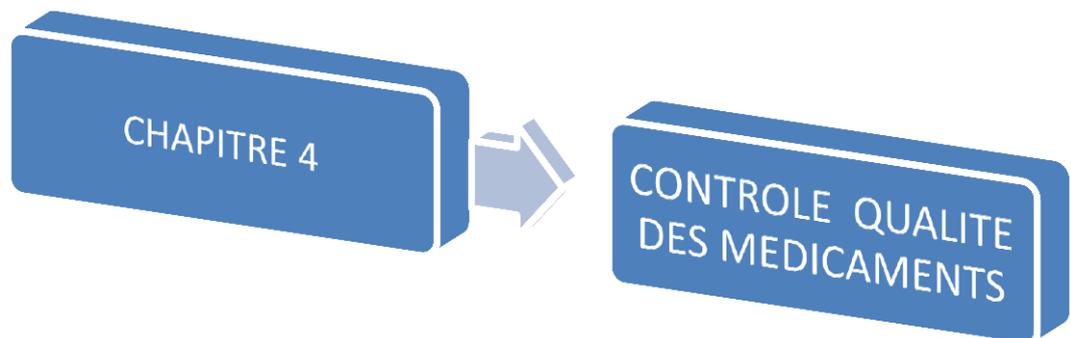
3.2. La distribution.....34

3.2.1. La vitesse de distribution.....34

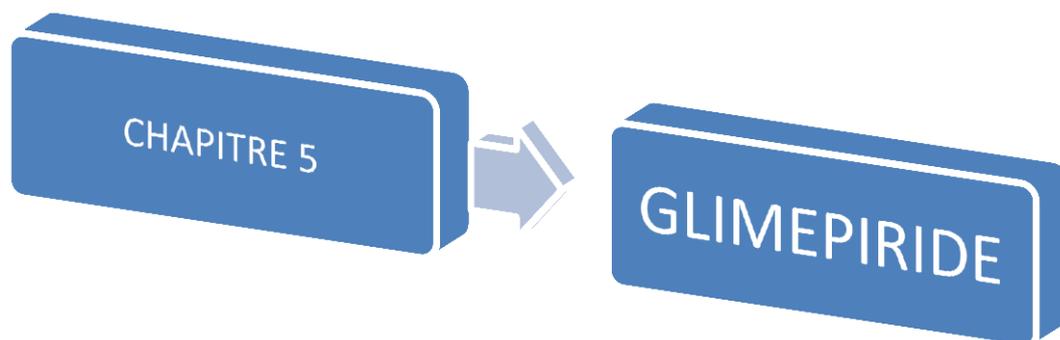
3.2.2. Facteurs physiopathologiques modifiant la distribution.....35

3.2.3. Evaluation de la distribution: volume apparent de distribution Vd.....35

3.3. Métabolisme (biotransformation).....	36
3.3.1. Types de réaction de métabolisme.....	36
3.4. Elimination.....	37
3.4.1. les voies d'élimination principaux sont.....	37
3.4.1.1. Elimination rénale.....	37
3.4.1.2. Elimination hépatique.....	38
3.4.1.3. Autres voies.....	38
3.4.2. Notion de la clairance.....	38
3.4.3. Demi-vie d'élimination d'un médicament.....	39
3.4.4. Notion de suivi thérapeutique pharmacologique.....	40
Conclusion.....	40

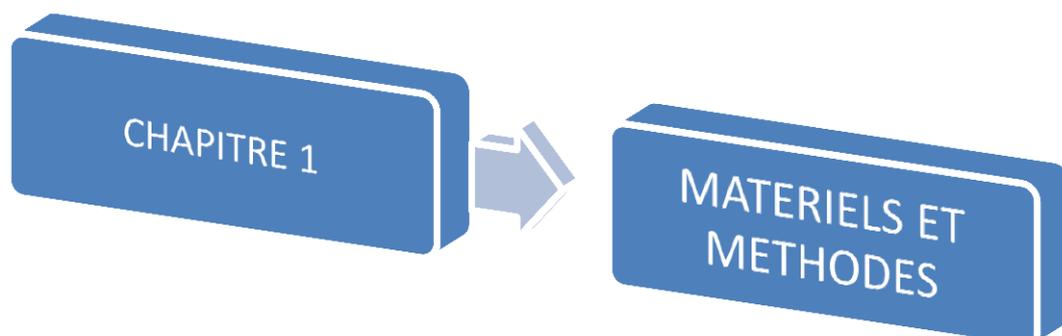


Introduction.....	41
4.1. Définitions.....	41
4.1.1. La qualité.....	41
4.1.2 .Le contrôle qualité.....	42
4.2. Réglementation.....	42
Conclusion.....	43

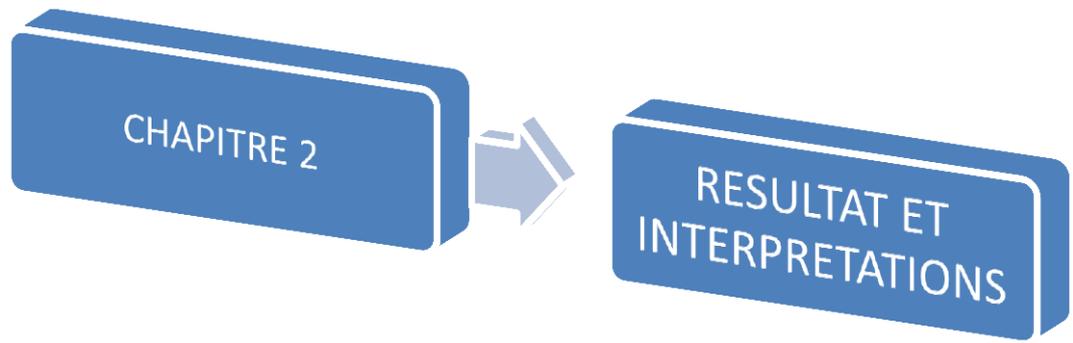


Introduction.....	44
5.1. Structure du glimépiride, et formule chimique , formule moléculaire et masse moléculaire, propriété physico-chimique.....	45
5.2. Propriétés pharmacologiques.....	46
5.2.1. Propriétés pharmacodynamiques.....	46
5.2.1.1. Effets sur la libération d'insuline (mode d'action).....	46
5.2.1.2. Effets extra-pancréatiques.....	47
5.2.2. Propriétés pharmacocinétiques.....	48
5.2.2.1. Absorption.....	48
5.2.2.2. Distribution.....	49
5.2.2.3. Biotransformation et élimination.....	49
5.3. Contre-indications.....	49
5.4. Considération posologique et Posologie.....	50
5.5. Effets indésirables.....	50
5.6. Points forts.....	52
Conclusion.....	52

PARTIE EXPERIMENTALE



1.1. MATÉRIELS.....	53
1.1.1. GLIMEPIRIDE(MATIERE PREMIERE).....	53
1.1.2. Réactifs.....	53
1.1.3. Verrerie.....	54
1.1.4. Appareillage.....	54
1.2. Méthodes.....	55
1.2.1. essais de dissolution.....	55
1.2.2. Analyse par HPLC.....	57
1.2.3. Calcul.....	57
1.2.4. Méthodologies.....	59



2. Résultats et interprétations.....	60
---	-----------

Conclusion.....	72
-----------------	----

Références bibliographiques.....	74
----------------------------------	----

Annexes

LISTES DES ABRÉVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament.
DCI : Dénomination Commune Internationale.
OMS : Organisation Mondiale de la Santé.
PM : Poids Moléculaire.
ATP : Adénosine Triphosphate.
SSC : Surface Sous la Courbe.
AUC : Area Under the Curve.
NN : Nouveau né.
ORL : Otorhinolaryngologie.
PA : Principe Actif.
V_d : Volume de Distribution.
HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance.
N : Normalité.
RPM : Rotation Par Minute.
DT2 : Diabète Type 2.
DDF : Date De Fabrication.
DDP : Date De Péremption.
M : Molarité.
RSD : Relation Standard Déviation.
Moy : Moyenne.
ET : Ecart Type.
ICH : Conférence Internationale d'Harmonisation.
HbA1c : Hémoglobine glycosylée.
FDA : Food Drug Administration.
ISO : Organisation Internationale de Standardisation
HCL : Acide Chlorhydrique.
UV/V : Ultra-Violet /Visible.
MIN : Minimum.
MAX : Maximum.
G : Gramme.

L : Litre.
°C : Degré Celsius.
C max : Concentration maximale.
T max : Temps maximale.
IV : Intraveineuse.
H : Heure.
Mg : Milligramme.
µg : Microgramme.
Kg : Kilogramme.
µl : Microlitre.
ml : Millilitre.
mm : Millimètre.
cm : Centimètre.
Nm : Nanomètre.
µm : Micromètre.
LOD : Teneur en eau.
T Std : Titre de standard.
Std W : Poids de Standard.
A Ess : Aire Essai.
A Std : Aire Standard.
D : Dose.
C : Concentration.
C₀ : Concentration Initiale.
CL : Clairance.
Ke : Constante d'élimination.
Min : Minute.
CL met : Clairance métabolique.
Da : Dalton.
BD : Biodisponibilité.
UV : Ultraviolet.
C min : Concentration minimale.
Cp : Comprimé.
SUs : Les sulfonylurées

LISTES DES FIGURES

Figure	Page
Figure 1 : processus de dissolution du principe actif	12
Figure 2 : processus de dissolution	13
Figure 3 : appareil de dissolution in vitro (dissolutest)	19
Figure 4 : Schéma élucide volume mort de la colonne traversée par l'éluant	20
Figure 5 : principe d'une chaîne de l'HPLC	23
Figure 6 : la biodisponibilité par voie orale	29
Figure 7 : évolution de concentration plasmatique en fonction du temps	29
Figure 8 : test de bioéquivalence	31
Figure 9 : structure chimique de Glimépiride	43
Figure 10 : mode d'action des sulfamides hypoglycémiantes	45
Figure 11 : absence de sécrétion d'insuline au niveau des cellules β -pancréatiques suites à la mutation du canal potassique	46
Figure 12 : profil de dissolution des comprimés LDM et PRINCEPS dans le milieu tampon pH=1.2	62
Figure 13 : profil de dissolution des comprimés LDM et PRINCEPS dans le milieu tampon pH=4.5	65
Figure 14 : profil de dissolution des comprimés LDM et PRINCEPS dans le milieu tampon pH=6.8	68
Figure 15 : profil de dissolution des comprimés LDM et PRINCEPS dans le milieu tampon pH=7.4	71

LISTES DES TABLEAUX

Tableau	Page
Tableau 1 : Types de génériques	06
Tableau 2 : Différences et similarités entre les médicaments génériques et originaux	07
Tableau 3 : Résumé des caractéristiques de bioéquivalence entre princeps et générique	33
Tableau 4 : Demi-vie en pratique	39
Tableau 5 : Résultats du test de dissolution de 12 comprimés LDM aux différents temps de prélèvement exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=1.2	60
Tableau 6 : Résultats du test de dissolution de 12 comprimés PRINCEPS aux différents temps de prélèvement exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=1.2	61
Tableau 7 : le pourcentage moyen de dissolution libéré de 12 comprimés pour LDM et PRINCEPS aux différents temps de prélèvement et le facteur de similarité F2 entre comprimés LDM et PRINCEPS dans le milieu tampon pH=1.2	61
Tableau 8 : Résultats du test de dissolution de 12 comprimés LDM aux différents temps de prélèvement exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=4.5	63
Tableau 9 : Résultats du test de dissolution de 12 comprimés PRINCEPS aux différents temps de prélèvement exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=4.5	64
Tableau 10 : Le pourcentage moyen de dissolution libéré de 12 comprimés pour LDM et PRINCEPS aux différents temps de prélèvement et le facteur de similarité F2 entre comprimés LDM et PRINCEPS dans le milieu tampon pH=4.5	64
Tableau 11 : Résultats du test de dissolution de 12 comprimés LDM aux différents temps de prélèvement exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=6.8	66
Tableau 12 : Résultats du test de dissolution de 12 comprimés PRINCEPS aux différents temps de prélèvement exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=6.8	67

Tableau 13 : Le pourcentage moyen de dissolution libéré de 12 comprimés pour LDM et PRINCEPS aux différents temps de prélèvement dans le milieu tampon pH=6.8	67
Tableau 14 : Résultats du test de dissolution de 12 comprimés LDM aux différents temps de prélèvement exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=7.4	69
Tableau 15 : Résultats du test de dissolution de 12 comprimés PRINCEPS aux différents temps de prélèvement exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=7.4	70
Tableau 16 : Le pourcentage moyen de dissolution libéré de 12 comprimés pour LDM et PRINCEPS aux différents temps de prélèvement dans le milieu tampon pH=7.4	70

INTRODUCTION

GÉNÉRALE

Introduction générale

Dans les laboratoires pharmaceutiques, l'étude comparative de la cinétique de dissolution d'un princeps et d'un générique tient une place importante dans le contrôle de qualité et l'évaluation de la reproductibilité des produits médicamenteux avec ses différentes formes pharmaceutiques. Elle assure avec les autres tests pharmacotechniques la qualité, l'efficacité et la sécurité de leurs utilisations.

Nous avons effectué notre stage au niveau du laboratoire LDM, qui est une entreprise familiale fondée en 1997 par les frères Mohamed, Ahmed et Mouloud EL AMMOUCHI, son activité consiste en l'importation et la production de produits pharmaceutiques à usage humains. Le laboratoire contrôle qualité a été doté d'une décision de validation par le Laboratoire Nationale de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP), renouvelable chaque 2 ans, suite à un audit réalisé par ce dernier et ce, dans le but d'effectuer le contrôle physicochimique et microbiologique de différents produits.

Glimépiride, la substance active du médicament Amarel, est une molécule préconisée pour le traitement du diabète non insulino-dépendant (type 2). Face à l'importante utilisation de ces médicaments génériques et au fléau des médicaments de qualité inférieure liée le plus souvent à une mauvaise libération du principe actif à partir de sa forme galénique, il devient plus que nécessaire d'appuyer les données de test de dissolution in vitro dont l'évaluation et la comparaison des cinétiques permettront de prédire le comportement in vivo du principe actif et par conséquent l'efficacité du médicament générique.

Il est important de dire que les résultats obtenus par un test de dissolution reflètent les variations des produits et non celles du test qui doit donc être parfaitement défini (Une optimisation des conditions du test de dissolution est nécessaire afin de rendre les résultats fiables et le test suffisamment sensible).

Dans ce travail, nous avons effectué selon les recommandations de la pharmacopée européenne, une étude comparative des profils de dissolution des princeps et des génériques à base de Glimépiride comprimés dosés à 2mg, tout en respectant les normes et les exigences réglementaires, en vue d'apprécier leur biodisponibilité in vitro et par conséquent la bioéquivalence in vivo.

Dans ce mémoire, nous commencerons tout d'abord par une introduction générale, puis, une partie bibliographique qui traite brièvement les quatre chapitres suivants: Généralités sur les médicaments, Techniques d'analyse utilisées, La pharmacocinétique, Contrôle de qualité de médicaments et Glimépiride. Ensuite une partie expérimentale contenant les parties suivantes: Matériels et méthodes et Résultats et interprétations. Finalement, le dernier chapitre reprendra les conclusions et discutera des perspectives de ce travail.

REVUE BIBLIORAPHIQUE



Introduction à la pharmacologie

La Pharmacologie est la branche de la biologie qui concerne l'étude de l'action des médicaments où un médicament peut être défini comme toute molécule artificielle, naturelle ou endogène (de l'intérieur du corps) qui exerce un effet biochimique ou physiologique sur la cellule, tissu, organe ou organisme (parfois le terme pharmacon est utilisé pour désigner ces espèces bioactives endogènes et exogènes). Plus spécifiquement, c'est l'étude des interactions qui se produisent entre un organisme vivant et des produits chimiques qui affectent la fonction biochimique normale ou anormale. Si les substances ont des propriétés médicinales, elles sont considérées comme des produits pharmaceutiques [1].

Elle se subdivise en spécialités multiples :

- Pharmacologie moléculaire
- Pharmacocinétique : devenir des médicaments au sein des organismes vivants
- Pharmacodynamie : effets des médicaments sur les systèmes biologiques
- Dosage des médicaments et suivi thérapeutique
- Usage des médicaments en médecine humaine
- Chronopharmacologie : médicaments et cycles biologiques
- Pharmacologie clinique : médicaments et êtres humains
- Essais thérapeutiques : expérimentation des médicaments chez l'homme
- Pharmacovigilance : effets indésirables des médicaments
- Pharmacodépendance : abus ou dépendance à une substance psycho-active
- Intoxications médicamenteuses : effets des surdosages
- Pharmaco-épidémiologie : médicaments et populations
- Pharmaco-économie : économie du médicament
- Pharmacogénétique : génome et médicament
- Pharmacologie sociale : société et médicament

- Sans compter les pharmacologies spécialisées aux classes pharmaco-thérapeutiques de médicaments [2].

1.1. Définition du médicament

Un médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Il est administré en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger ou de modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [3].

1.2. Composition d'un médicament

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

1.2.1. Principe actif

C'est une substance Pharmacologiquement active au niveau de l'organisme, établie à l'origine des indications thérapeutiques. Son dosage est établi en fonction de l'âge du patient (enfant, adulte) la plupart du temps, en très faible proportion dans le médicament par rapport aux excipients [4].

1.2.2. Excipient

C'est une substance inerte au plan thérapeutique, permettant la préparation du médicament. L'excipient a pour fonction d'améliorer l'aspect ou le goût, d'assurer la conservation, de faciliter la mise en forme et l'administration du médicament. Il sert aussi à acheminer la substance active vers son site d'action et à contrôler son absorption par l'organisme. L'excipient devrait être bien toléré [5].

On distingue plusieurs types d'excipients tels que [2]:

- Agrégats : excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés.
- Diluants ou véhicules : phase continue qui permet la solution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant.

- Intermèdes : substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité (par exemple, émulsionnant).
- Colorants : substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini.
- Edulcorants ou correctifs : modificateurs du goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif.
- Conservateurs : substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament.

1.3. Types de Médicaments

1.3.1. Médicament princeps

Un médicament princeps peut être défini comme un médicament original dont la production et la commercialisation ne sont permises qu'au détenteur du brevet de la substance active contenue dans le médicament, et ce pendant une durée de 20 ans en général. Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention de l'AMM [6].

1.3.2. Médicament générique

Selon (Le code de santé publique, 2005) définit le médicament générique comme une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées [7]. Les laboratoires peuvent commercialiser le principe actif en fabricant des médicaments génériques répondant à des critères stricts de composition et de qualité [8] (Voir Tableau2).

1.3.2.1. Types de médicaments génériques

Nous avons plusieurs types de médicament générique le tableau 1 [9] montre les différents types aussi que leurs caractéristiques

Tableau 1 : Types de génériques

La copie-copie	Les médicaments essentiellement similaires	Les médicaments assimilables
<ul style="list-style-type: none"> - Même molécule - Même dosage - Même forme galénique - Mêmes excipients 	<ul style="list-style-type: none"> - Même principe actif - Même dosage - Même forme galénique - Excipients différents 	<ul style="list-style-type: none"> - Principe actif sous une autre forme chimique (sel au lieu de base) - Même dosage - Galénique différente (forme comprimé au lieu de gélule par exemple)

1.3.2.2. Intérêts des médicaments génériques

Les médicaments génériques présentent plusieurs avantages aussi bien pour les patients que pour les professionnels de la santé, mais aussi pour l'État. La retombée des molécules dans le domaine public a permis la baisse du prix de vente des médicaments génériques et fait jouer la concurrence entre les laboratoires. Ces catégories de médicaments sont plus accessibles, car la plupart ne sont pas soumis à une prescription médicale. Ils peuvent être achetés librement en pharmacie.

Grâce à une bonne connaissance des médicaments de référence, la prescription des médicaments génériques ne posera plus de problèmes majeurs aux professionnels de la santé. L'existence de ce type de médicaments renforce le partenariat existant entre les médecins et les pharmaciens. Ces derniers peuvent par exemple proposer aux patients de changer les médicaments de référence contenus dans leur ordonnance par des génériques, à condition que chacun d'eux ne comporte pas la mention « non substituable » [10].

Pour l'État, l'acceptation des médicaments génériques par les patients contribue à réduire les dépenses de santé attribuées aux médicaments.

1.3.2.3. Les inconvénients des médicaments génériques

Le principal problème rencontré par les médicaments génériques est sans doute le refus des patients. C'est par exemple le cas des personnes âgées qui refusent de changer leurs habitudes de santé ou encore des habitants des zones rurales qui accordent foi aux idées reçues par manque d'informations. L'absence de continuité de médicaments génériques constitue également un handicap majeur pour les professionnels de santé [10].

1.4. Différences et similarités entre les médicaments génériques et originaux

Tableau2 : différences et similarités entre les médicaments génériques et originaux [11].

Ce qui est identique entre les médicaments princeps et les médicaments génériques	Ce qui peut être différent entre le médicament princeps et le générique
<ul style="list-style-type: none"> - La composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la forme pharmaceutique - La biodisponibilité : vitesse et intensité de l'absorption de la substance active dans l'organisme - Le profil de qualité, de sécurité et d'efficacité du produit - Les procédures d'obtention de l'AMM : nationale ou européennes - Les principes et exigences permettant la démonstration de la qualité du médicament, sa reproductibilité d'un lot à l'autre et sa stabilité - Les règles de prescription et de délivrance - La dénomination commune de la substance active inscrite sur la boîte - Le taux de remboursement par la sécurité sociale - Les obligations des fabricants et exploitants des médicaments - Les obligations des exploitants en matière de pharmacovigilance, de déclaration des effets indésirables, de gestion des risques et d'information - Le circuit de notification des effets indésirables - Le suivi des médicaments par l'ANSM - Le contrôle de la publicité 	<ul style="list-style-type: none"> - Le prix - Le nom de marque - La présentation - Le laboratoire pharmaceutique qui commercialise le médicament - Les excipients - Les inspections par l'ANSM des essais de bioéquivalence sont spécifiques aux médicaments génériques

1.5. Dénomination

1.5.1. Nom commercial

Aussi appelé marque de commerce, nom de marque ou nom de spécialité, le nom commercial est un nom enregistré portant généralement le symbole ® dans la documentation et la publicité. Coumadin®, Diovan® ou Cordarone® sont des exemples de marques de commerce choisies par les sociétés les ayant commercialisées. Ces noms sont réservés et ne peuvent être repris par d'autres. Ils peuvent varier d'un pays à l'autre. Par exemple, un Biphosphonate intraveineux composé d'acide Zolédronique est nommé Aclasta® au Canada et Reclast® aux États-Unis. Enfin, un nom commercial est facile à retenir pour des raisons de marketing [12].

1.5.2. Nom générique ou Dénomination commune internationale (DCI)

Attribué par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) à la suite d'une demande déposée par le fabricant, le nom générique ou DCI identifie la ou les substances actives contenues dans le médicament (OMS, 2016). Mentionnons par exemple la Warfarine sodique, le valsartan ou l'amiodarone. Reconnue mondialement, la DCI est identique dans tous les pays. Les fabricants de médicaments génériques intègrent fréquemment la DCI dans le nom commercial de leurs produits (ex. : Apo-valsartan®, Gen-amiodarone®, etc.). Il y a donc une différence entre « nom générique » et « médicament générique » [12].

1.5.3. Nom chimique

Cette désignation est plus complexe que celle des noms commerciaux ou génériques. Le nom chimique correspond à la formule chimique de l'ingrédient actif, soit l'ingrédient médicamenteux. Pour le Valsartan par exemple, ce nom est (S)-N-valerylN-([2'-(1H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl] methyl)-valine (Novartis, 2015). On le retrouve dans la monographie du médicament. Il demeure le même tant pour les originaux que pour les génériques [12].

1.6. Formes pharmaceutiques

La forme pharmaceutique d'un médicament est la présentation physique du médicament. La manière de prendre le médicament est la voie d'administration. La posologie est la quantité de médicaments qu'il faut prendre au cours de la journée, pendant une durée

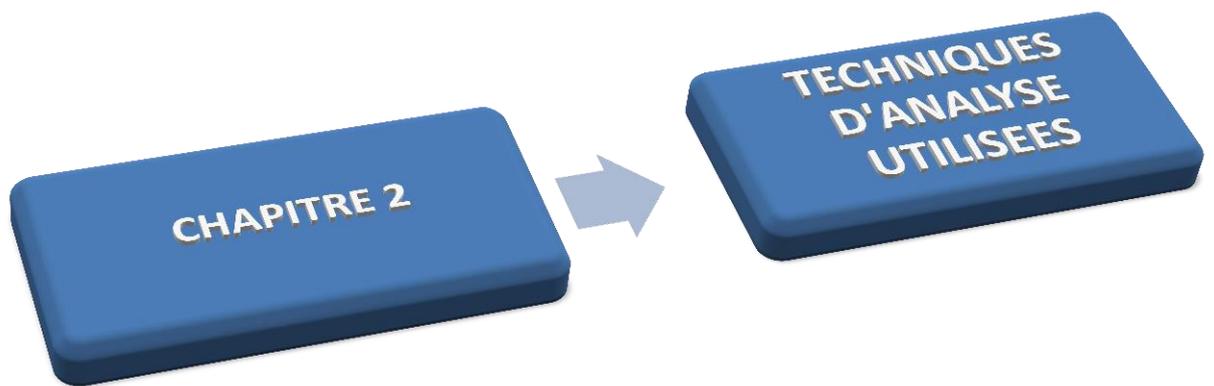
précise (ex. trois comprimés le matin pendant cinq jours). Les formes pharmaceutiques présentes dans le dépôt sont [13]:

- **Les comprimés** : ce sont des préparations de consistance solide, de formes diverses (ovales, ronds,...). On distingue les comprimés à avaler et les comprimés à usage gynécologique.
- **Les gélules** : ce sont de petites boîtes cylindriques constituées de deux enveloppes rigides en gélatine s'emboîtant l'une dans l'autre et contenant une poudre médicamenteuse.
- **Les sirops** : ce sont des préparations liquides contenant une forte proportion de sucre et destinées à être avalées. La posologie est le plus souvent donnée en cuillère à soupe ou à café.
- **Les suspensions** : ce sont des poudres contenues dans un flacon. Avant utilisation, le malade ajoute un volume précis d'eau propre (indiqué sur le flacon), puis il dissout correctement la poudre en agitant fortement le flacon.
- **Les pommades** : ce sont des préparations de consistance molle, destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses. On distingue les pommades dermiques (pour la peau), ophtalmiques (pour les yeux) et anales (pour l'anus).
- **Les collyres** : ce sont des médicaments destinés au traitement des maladies oculaires. Ces préparations stériles sont appliquées directement sur l'œil. Un flacon de collyre ouvert depuis plus de quinze jours ne doit plus être utilisé, car il y a des risques de contamination.
- **Les préparations injectables** : ce sont des solutions ou des poudres que l'on dissout avant l'administration au patient. Ces produits sont destinés à être injectés à travers la peau (injection intraveineuse ou intramusculaire).

Conclusion :

Les médicaments sont les produits utilisés dans la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies. Ce sont les armes les plus utilisées en médecine, presque à chaque consultation: d'où l'importance de la connaissance de la pharmacologie pour le médecin.

REVUE BIBLIORAPHIQUE



Introduction

L'industrie pharmaceutique utilise de façon intensive la plupart des techniques d'analyses reconnues et cela aussi bien dans les étapes de recherche et de mise au point de nouveaux produits que pour le contrôle qualité des médicaments. Les techniques d'analyses utilisées dans le domaine pharmaceutique in vitro sont beaucoup, et parmi ces techniques: Test de dissolution, HPLC, spectrométrie UV/V ... etc.

2.1. Dissolution

La dissolution est le processus physico-chimique par lequel un soluté est dissous dans un solvant pour former un mélange homogène appelé solution. Formellement, la dissolution est définie comme le mélange de deux phases avec formation d'une nouvelle phase homogène [15].

2.1.1. Dissolution d'un médicament

La dissolution n'est pas vraiment un facteur prédictif de l'efficacité thérapeutique, mais c'est une étape primordiale pour qu'un médicament atteigne son effet. Il s'agit plutôt d'un outil qualitatif et quantitatif qui peut apporter une précieuse information sur la biodisponibilité biologique d'un médicament [14].

A l'exception de l'administration par voie parentérale et de l'administration orale des solutions, toutes les formes pharmaceutiques doivent se dissoudre ou libérer leur principe actif, afin qu'il soit absorbé, l'absorption d'un PA après son administration par voie orale dépend de :

- Sa libération à partir de la forme galénique.
- Sa dissolution ou sa solubilisation dans des conditions physiologiques.
- La perméabilité du site d'absorption dans le tractus gastro-intestinal.

2.1.2. Les formes pour lesquelles l'essai de dissolution est exigé

L'essai de dissolution vise à déterminer la conformité des formes pharmaceutiques solides aux exigences de la dissolution. Selon la forme galénique, la vitesse de libération et de dissolution du principe actif est différente [16].

Les formes pharmaceutiques qui sont concernées par cet essai sont principalement les formes orales solides représentées par: les comprimés, les capsules, les poudres et les micro-

granulés. Cependant, l'essai de dissolution peut aussi être recommandé pour des formes autres que celles destinées à la voie orale telles que: les suppositoires, les formes semi-solides (pommades, gels), les implants et les dispositifs transdermiques [17].

Selon la vitesse et/ou le site de libération de la substance active, les formes pharmaceutiques peuvent être classées comme suit :

2.1.2.1. Forme à libération conventionnelle

Préparation où la libération de la (ou des) substance(s) active(s) n'a pas fait l'objet d'une modification délibérée résultant de la mise en œuvre d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial.

Dans le cas des formes solides, le profil de dissolution de la substance active dépend essentiellement de ses propriétés intrinsèques [17].

2.1.2.2. Forme à libération modifiée

Préparation où la libération de la (ou des) substance(s) active(s) a fait l'objet, quant à sa vitesse et/ou son lieu, d'une modification délibérée résultant d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial, et est donc différente de celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie. Les formes à libération modifiée comprennent les formes à libération prolongée, à libération retardée [18].

2.1.2.3. Forme à libération prolongée

Type particulier de forme à libération modifiée se caractérisant par une vitesse de libération de la (ou des) substance(s) active(s) inférieure à celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie. La libération prolongée est le résultat d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial [19].

2.1.2.4. Forme à libération retardée

Type particulier de forme à libération modifiée se caractérisant par une libération différée de la (ou des) substance(s) active(s). La libération retardée est le résultat d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial. Les formes à libération retardée comprennent les préparations gastro-résistantes comme définies dans les monographies générales traitant de formes pharmaceutiques solides administrées par voie orale [19].

2.1.3. Mécanisme de la dissolution

Le test de dissolution détermine la quantité cumulée du principe actif dissout en fonction du temps. La dissolution d'une forme pharmaceutique implique au moins deux étapes consécutives. Premièrement la libération du principe actif de la forme galénique (désintégration), suivie par la dissolution (solubilisation des particules libérées dans le milieu de dissolution) comme il est montré dans la Figure 1.

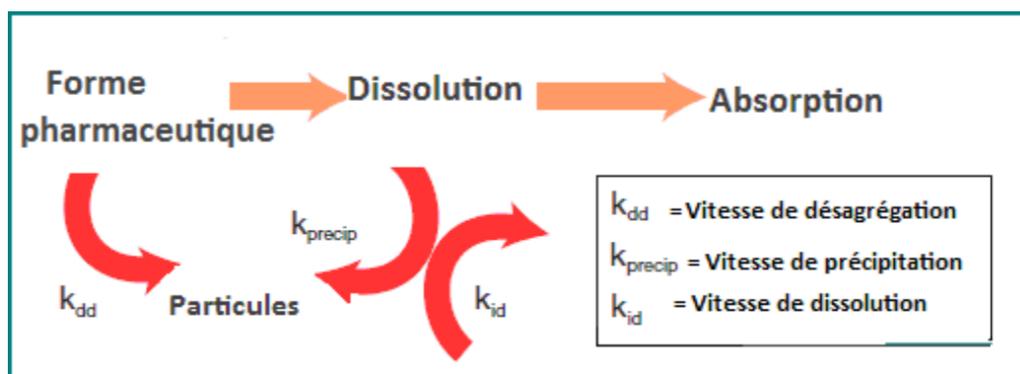


Figure 1 : Le processus de dissolution du principe actif

La vitesse globale de dissolution dépend de la plus lente de ces deux étapes. Les propriétés de cohésion des particules d'une forme pharmaceutique solide évaluées lors de la formulation (par exemple: les profils de libération des granulés pré-comprimés, l'impact de la force de compression, la porosité et la lubrification) jouent un rôle clé dans la première étape de dissolution. Lors de la deuxième étape de dissolution les propriétés physico-chimiques du principe actif, comme sa forme chimique (par exemple: sel, acide libre ou base libre) et la forme physique (par exemple: amorphe ou cristalline) jouent un rôle important lors de la solubilisation des particules [20].

2.1. 4. Facteurs intervenant dans la dissolution

2.1.4.1. Facteurs liés aux propriétés physicochimiques de la molécule

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

2.1.4.1.1. Facteurs qui influencent la solubilité

- Nature chimique de la molécule

La solubilité est en fonction de la nature chimique du corps à dissoudre et de celle du solvant. On distingue la solubilité par ionisation (dissociation en ions) dans ce cas le pH du milieu est très important, et la solubilité par polarité (affinités entre groupements fonctionnels du solvant et ceux du corps à dissoudre). Les substances riches en groupements hydrophiles se dissolvent surtout dans les solvants polaires (Acide Acétique, Isopropanol, Propanol, Ethanol, Méthanol, Acide Formique, Eau), et les substances hydrophobes dans les solvants apolaires (Hexane, Benzène, Toluène, Chloroforme, Diéthyl Ether) [20].

- PH du milieu de dissolution

Dans un milieu aqueux la solubilité d'un composé est en fonction de sa capacité à former des liaisons hydrogènes avec les molécules d'eau. Généralement la solubilité aqueuse est directement proportionnelle au nombre de liaisons hydrogène qui peuvent être formées avec les molécules d'eau. Les composés ionisables présentent une grande solubilité dans un milieu aqueux que les composés non ionisables. En conséquence, la vitesse de dissolution peut être affectée de façon marquée par le pH du solvant aqueux, les bases faibles se dissolvent plus lentement au pH basique tandis que les acides faibles se dissolvent plus rapidement au pH basique [20].

- Température

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

$$D = KT/6\pi \eta r \quad (1)$$

Avec K est la constante de Boltzman ($K = 1,38.10^{-23} \text{ J.K}^{-1}$), η en (Pa.s) est la viscosité du milieu de dissolution, r est le rayon de la molécule, et $(6\eta\pi r)$ est la force de Stokes d'une molécule sphérique. En conséquence la solubilité d'une molécule augmente avec la température.

En général, une température de $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ est toujours maintenue au cours de la dissolution des médicaments [20].

- Polymorphisme

Le polymorphisme est l'aptitude d'une molécule à l'état solide à exister selon différentes structures cristallines, mais conduisant bien sûr au même état thermodynamique une fois dissoute.

Le polymorphisme joue un rôle important dans la cinétique de dissolution, de nombreuses études ont montré que la forme amorphe d'un principe actif présente une plus grande solubilité et une vitesse de dissolution plus élevée par rapport à celui présenté par la forme cristalline. Par exemple, il a été montré que dans un milieu acide (HCl 0.1N) à 25°C la forme amorphe de la Novobiocine a une grande solubilité et une vitesse de dissolution plus élevée que celles de la forme cristalline. Ainsi la forme β -polymorphe du chloramphénicol a une grande solubilité et une meilleure biodisponibilité que les autres polymorphismes [20].

2.1.4.1.2. Facteurs influençant la vitesse de dissolution

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

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

$$d c/d t = K S (C_s - C_t) \quad (2)$$

Avec $d c/d t$ est la vitesse de dissolution, S est la surface de contact solide liquide, C_s est la concentration à saturation du produit à dissoudre, C_t est la concentration de la solution à l'instant t , K est la constante de dissolution, et $(C_s - C_t)$ est le gradient de concentration.

Les facteurs modifiant la vitesse de dissolution sont : la taille des particules et la surface de contact, la vitesse d'agitation, la viscosité du milieu de dissolution, la tension superficielle du milieu de dissolution, et la condition sink [20].

- Taille des particules et la surface de contact

La taille des particules est inversement proportionnelle à la surface occupée par ces derniers, au fur et à mesure que la taille des particules diminue la surface occupée par ces particules augmente. La vitesse de dissolution d'un médicament est directement proportionnelle à la surface de contact des particules avec le milieu de dissolution. On conclut que la forme géométrique de la particule affecte la surface de contact et donc la vitesse de dissolution [20].

- Vitesse d'agitation

L'épaisseur de la couche de diffusion du milieu de dissolution à l'intérieur de la substance solide est inversement proportionnelle à la vitesse d'agitation. L'agitation accélère la dissolution en renouvelant le liquide à l'interface. [20]

- Viscosité du milieu de dissolution

Selon la loi de Fick, représentée par l'équation :

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

Avec **D** est le coefficient de diffusion, **h** est l'épaisseur de la couche de diffusion comme l'illustre la figure 2, **V** est le volume du milieu de dissolution, et **K** est la constante de la vitesse de dissolution. Et sachant que dans l'équation 1, le coefficient de diffusion est proportionnel à la température et inversement proportionnel à la viscosité. En conséquence la viscosité diminue la vitesse de dissolution en réduisant la diffusion [20].

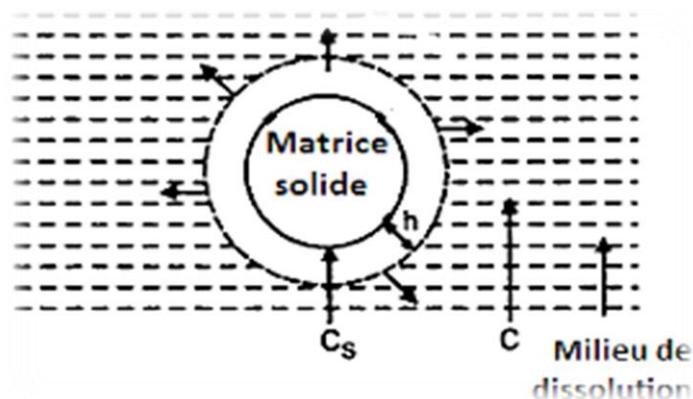


Figure 2 : Processus de dissolution

- Tension superficielle

Les agents de surface ou tensioactifs ont un effet significatif sur la vitesse de dissolution des formes solides. Les surfactants abaissent l'angle de contact entre la forme solide et le milieu de dissolution, et par conséquent ils améliorent la pénétration du solvant [20].

- Condition Sink

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

$$d c / d t = [K^2 D S / V h] (C_s - C) \quad (4)$$

K² est la constante de la vitesse de dissolution, elle caractérise chaque composé chimique. A partir de l'équation (4), il est clair que la vitesse de dissolution est directement proportionnelle au gradient de concentration. Le gradient de concentration peut être augmenté en réduisant la concentration du principe actif dans le milieu de dissolution. In vivo le principe actif est absorbé instantanément au moment de son libération de la forme solide de telle manière à maintenir le gradient de concentration. Cette condition est appelée condition sink.

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

$$d c / d t = [K^2 D S / V h] C_s \quad (5)$$

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

$$d c / d t = K^2 S / V h \quad (6)$$

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

$$d c / d t = k \quad (7)$$

L'équation (7) représente un processus cinétique d'ordre zéro, donc sous condition sink la concentration du principe actif augmente linéairement avec le temps. In vitro les conditions sink peuvent être obtenues par: [20]

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

2.1.4.2. Facteurs liés à la formulation

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

- Diluants

Les diluants sont ajoutés quand la quantité de principe actif est trop faible pour constituer un comprimé de taille normale. Ils ont un rôle de remplissage en augmentant le volume des comprimés. Par exemple: amidons, sucre, sels minéraux. La vitesse de dissolution augmente avec les diluants hydrophiles, le changement de la concentration du diluant ou le changement du diluant lui-même peut changer la vitesse de dissolution des comprimés [20].

- Délitants ou Désintégrants

Leur but est le délitement du comprimé et la libération du principe actif dans le tube digestif par exemple la cellulose, la gomme, et l'amidon. Les délitants se gonflent dans l'eau et favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé et l'écartement des granules. La désintégration du comprimé est une étape essentielle avant la dissolution. La désintégration augmente la surface de contact entre le milieu de dissolution et le comprimé et par conséquent elle augmente la vitesse de dissolution [20].

- Liants ou agglutinants

Les liants vont favoriser l'adhésion des particules entre elles, et augmenter la densité de la poudre. Ils sont utilisés secs (sucres gommés amidon cellulose et dérivés) ou en solution dans l'eau ou dans l'alcool (les mêmes que ceux utilisés secs plus le polyéthylène glycol

(PEG), et la gélatine...). Le liant fournit la cohésion aux particules lors de la compression, une quantité excessive de celui-ci augmente la dureté et le temps de désintégration et par conséquent elle ralentie la vitesse de dissolution [20].

- Lubrifiants

Les lubrifiants jouent un triple rôle :

- Améliorer la fluidité du granulé pour un meilleur remplissage de la chambre de compression, avec une meilleure régularité du poids.
- Faciliter l'absorption du comprimé.
- Donner un beau aspect brillant et non poussiéreux, par exemple (amidons, poudres de silice (talc), acide stéarique, cires, silicones, stéarate de magnésium).

Les lubrifiants peuvent augmenter ou diminuer la vitesse de dissolution. La plupart des lubrifiants sont hydrophobes, ils forment ainsi un film hydrophobe autour du comprimé retardant ainsi la pénétration du milieu de dissolution à l'intérieur du comprimé, et ralenti la vitesse de dissolution [20].

2.1.4.3. Facteurs liés aux processus de fabrication

- La méthode de granulation

La vitesse de dissolution des substances peu solubles augmente avec le procédé de granulation. Avec la disponibilité du matériel de pointe, la formulation, la phase de mélange, et le temps d'ajout des différentes substances de la formule sont les principaux facteurs qui influencent les caractéristiques de la dissolution et pas la méthode de granulation en elle-même [20].

- La compression

La compression influence la densité apparente, la porosité, la dureté, et le temps de désintégration. La compression joue un double rôle, elle augmente la vitesse de dissolution en augmentant la surface de contact grâce à l'effet d'écrasement, et diminue à la fois la vitesse de dissolution par l'augmentation de la force de cohésion des particules ce qui provoque une augmentation de la densité et de la dureté [20].

2.1.5. Comparaison des profils de dissolution in vitro

Les études de bioéquivalence in vivo sont des essais qui évaluent l'équivalence entre une formulation d'essai et une formulation de référence, basés sur le taux et l'étendue de l'absorption du médicament chez l'homme sans réellement effectuer des essais cliniques pour garantir l'efficacité similaire et la sécurité. L'hypothèse fondamentale de la bioéquivalence implique que les formulations soient Thérapeutiquement équivalentes.

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

Par conséquent, il est suggéré que, les essais de dissolution in vitro soient utilisés comme des substituts pour les études de bioéquivalence in vivo pour évaluer l'équivalence entre le générique et son princeps [20].

2.1.5.1. Méthodes de comparaison

Voici quelques méthodes pour la comparaison des profils de dissolution :

- Approches statistiques,
- Méthode modèle dépendant
- Méthode modèle indépendant

Les approches statistiques sont basées sur l'analyse de la variance, qui évalue l'hypothèse que les deux profils sont statistiquement semblables. La méthode modèle dépendant est utilisée principalement pour la clarification des mécanismes de dissolution ou de la libération dans différentes conditions expérimentales. La méthode modèle dépendant peut être appliquée aux profils de dissolution obtenus avec des programmes de dissolution à échantillonnage non identique, tandis que la méthode modèle indépendant dite méthode de « Fit Factor » qui nécessite des points de prélèvement identiques pour le calcul de deux facteurs à partir des données brutes individuelles de deux profils. Ces deux facteurs (facteur de différence f_1 , et le facteur de similarité f_2), ont été adoptées par les organismes de

réglementation, et ont été inclus dans les lignes directrices pour le contrôle qualité des essais de dissolution. Le facteur de différence $f1$ mesure l'erreur relative (en pourcentage) entre deux courbes de dissolution et sur tous les points dans le temps, le $f1$ peut être déterminé par l'équation(8) :

$$f1 = 100 \frac{\sum_{i=1}^m (Ri - Ti)}{\sum_{i=1}^m Ri} \quad (8)$$

Avec, m est le nombre de point dans le temps, Ri est le pourcentage dissout de la référence au temps i , et Ti est le pourcentage dissout de la forme d'essai au temps i . Le facteur de similarité $f2$ mesure la similitude du pourcentage dissout entre les deux courbes. Il peut être déterminé par l'équation (9) :

$$f2 = 50 \log \{100 [1 + \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (Ri - Ti)^2]^{-0,5}\} \quad (9)$$

Avec, m est le nombre de point dans le temps, Ri est le pourcentage dissout de la forme de référence au temps i , Ti est le pourcentage dissout de l'essai au temps i .

La fourchette acceptable du $f1$ est < 15 et du $f2 > 50$. Du point de vue technique, les recommandations suivantes sont indiquées dans les lignes directrices de la FDA [31] pour le calcul de $f1$ et $f2$:

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

2.2. Dissolutest

L'appareil de dissolution in vitro est constitué :

- Des récipients cylindriques à fond hémisphérique, d'une capacité normale de 1000 ml en verre borosilicaté, munis de couvercles évitant l'évaporation et comportant un orifice central destiné au passage de la tige de l'agitateur ainsi que plusieurs autres orifices permettant l'introduction d'un thermomètre et le prélèvement.
- D'un agitateur constitué par une tige verticale dont la partie inférieure est fixée soit à un panier cylindrique, soit à une palette.
- Un bain d'eau thermostat qui permet de maintenir la température constante du milieu de dissolution pendant l'essai [21].

La mise au point de la méthode repose essentiellement sur la variation des 3 paramètres, probablement cités [22]:

- La vitesse d'agitation (50,75 ,100 rpm)
- Le volume de milieux mis en œuvre.
- La durée de l'essai.



Figure 3 : Appareil de dissolution in vitro

2.3. La Chromatographie liquide haute performance (HPLC)

La chromatographie permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification.

La chromatographie en phase liquide a permis de réaliser des analyses qui n'étaient auparavant pas possible avec les techniques sur couche mince ou en phase gazeuse. A l'origine la chromatographie en phase liquide se faisait sur des colonnes en verre. Le liquide traversait la phase stationnaire par gravité ou sous faible pression. Puis pour augmenter le débit, des manipulations ont été réalisées sous pression plus forte. C'est ce que l'on a appelé la chromatographie liquide sous haute pression (HPLC). Très rapidement le P de pression est devenu le P de performance lorsque l'on a optimisé la technique (diminution de la taille de particules de la phase stationnaire, régularité de cette phase...) [23].

2.3.1. Principe

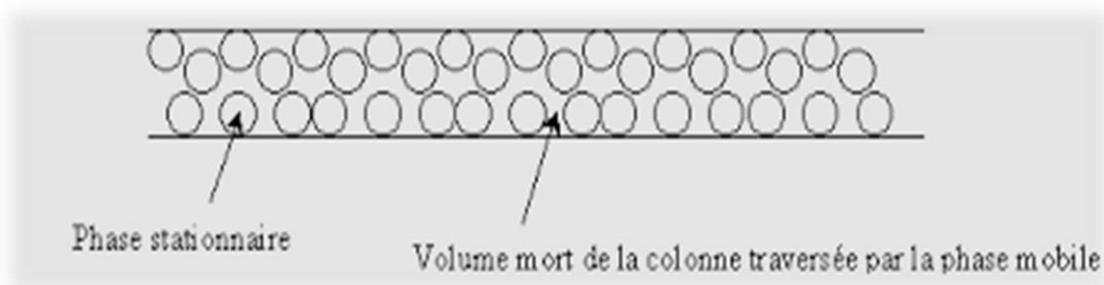


Figure 4 : Schéma élucide volume mort de la colonne traversée par l'éluant

On a deux phases :

- La phase stationnaire est un support plus ou moins poreux recouvert d'un gel (liquide greffé) qui a les propriétés désirées pour retenir les molécules de solutés.
- La phase mobile ou éluant est un liquide qui entraîne les solutés à travers la colonne.

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique.

La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique.

Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire.

En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme [23].

2.3.2. Les différents modes de séparation

Il existe différents modes de séparation en chromatographie en phase liquide :

- L'adsorption
- Le partage (80% des séparations)
- L'échange d'ions

- L'exclusion

Les trois premiers types utilisent la polarité des solutés pour les séparer [23].

2.3.3. Polarité

2.3.3.1. Polarité d'une molécule

La polarité d'une molécule est une notion intrinsèque. Certaines molécules étant dissymétriques, les électrons ne sont pas uniformément répartis autour d'elles. De ce fait il existe un moment dipolaire permanent qui crée un champ électrique local. Ces molécules sont dites polaires.

2.3.3.2. Interactions entre molécules

Dans la nature, les molécules ne sont pas isolées. Entre elles il existe différents types d'interactions :

- Les interactions diélectriques ou ioniques
- Les liaisons " hydrogène "
- Les forces de Van Der Waals

2.3.3.3. Notion de polarisabilité

Sur certaines molécules isolées qui ne possèdent pas de moment dipolaire permanent, un champ électrique peut créer un champ dipolaire induit, en déformant les orbitales électroniques ou en modifiant la position relative des atomes. Ces molécules sont dites polarisables.

2.3.3.4. Application à la chromatographie

Pour qu'il y ait séparation chromatographique de composés, il faut que leurs molécules interagissent de manières différentes avec au moins une des phases (stationnaire et mobile). Ces phases doivent avoir des polarités différentes.

On peut appliquer la règle " qui se ressemble s'assemble " à l'ensemble soluté - phase stationnaire.

- Si la phase stationnaire est polaire, les composés polaires seront plus retenus que les composés non polaires.

- Si la phase stationnaire est apolaire, les composés apolaires seront plus retenus que les composés polaires.

- Polarité de phase

A l'origine, les colonnes étaient remplies de silice (phase stationnaire polaire). Elle doit sa polarité aux groupements Silanols Si-OH qui sont polaires. Pour que la séparation soit efficace, la phase mobile doit alors être peu polaire. L'ensemble "phase stationnaire polaire et phase mobile peu polaire" forme la chromatographie à polarité de phase normale.

Par la suite, les particules de silice (support) ont été enrobées de paraffine en C 18 pour faire une phase apolaire. Dans ce cas, pour que la séparation soit efficace, la phase mobile est polaire (généralement à base d'eau). L'ensemble "phase stationnaire apolaire et phase mobile polaire" forme la chromatographie à polarité de phase inversée.

- Composition de la phase mobile

Dans la pratique, chaque séparation nécessite une polarité de la phase mobile qui lui est propre. Chaque solvant ayant une polarité donnée, on ajuste la polarité globale de la phase mobile en mélangeant plusieurs solvants miscibles. A cette composition de phase mobile correspond une force Eluante qui caractérise le pouvoir d'entraîner les solutés.

Il faut ajuster la force Eluante en fonction des solutés à séparer. Pour cela, on peut utiliser un solvant pur ou un mélange de solvants: on dit travailler en mode Isocratique.

Dans certains cas il est utile de faire varier la force Eluante au cours de l'analyse. Si le mélange de différents solvants varie au cours de la séparation, on réalise alors un gradient d'élution, car la meilleure force Eluante pour le début de l'analyse n'est pas forcément adaptée pour une bonne séparation des solutés sortant en fin de chromatogramme [23].

2.3.4. Appareillage :

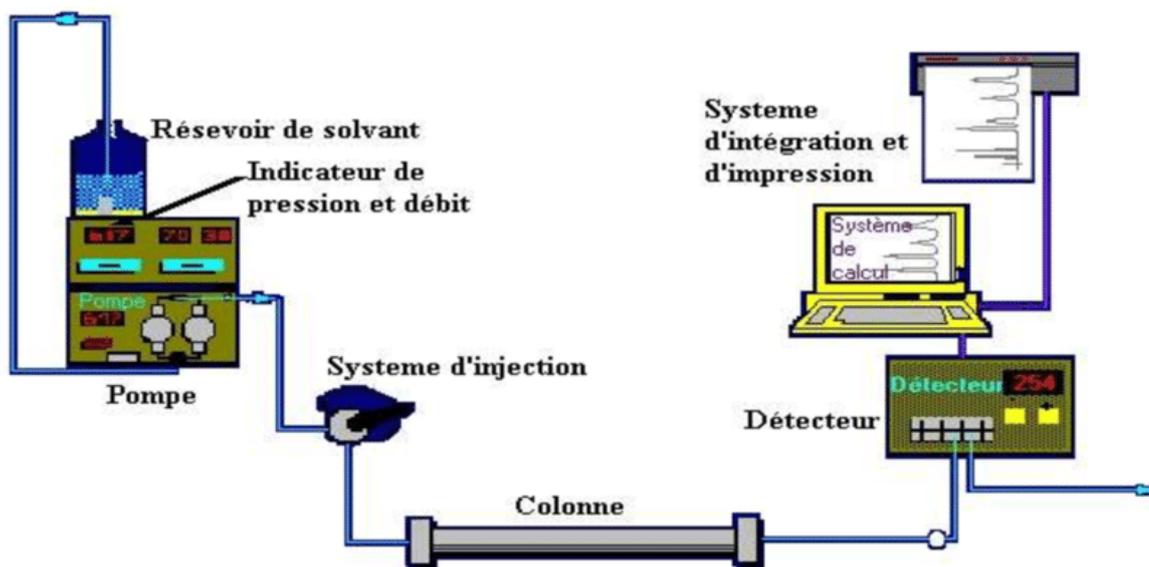


Figure 5 : Principe d'une chaîne de l'HPLC

2.3.4.1. Réservoir de la phase mobile (solvant)

Le plus souvent ce réservoir est une bouteille en verre dans lequel plonge un tube avec une extrémité filtrante en téflon. S'il est nécessaire le dégazage peut se faire par agitation puis conservation du solvant sous atmosphère d'hélium.

2.3.4.2. Pompe

Elle délivre en continu la phase mobile. Elle est définie par la pression qu'elle permet d'atteindre dans la colonne, son débit, et la stabilité du flux. Actuellement les paramètres d'une pompe sont :

- Débit : 0,01 à 10 mL/min
- Stabilité < 1% (<0,2% pour des chromatographies d'exclusion diffusion)
- Pression maximale > 350 bars

2.3.4.3. Injecteur

Le type d'injecteur le plus couramment utilisé comporte une vanne à boucle d'échantillonnage d'une capacité fixe (10, 20, 50 μ L...). Cette boucle permet d'introduire l'échantillon sans modifier la pression dans la colonne.

Vanne à boucle d'échantillonnage : Elle possède 2 positions. La première permet le remplissage de la boucle d'injection de volume fixe (load), la seconde permet la mise en circulation de l'échantillon dans le système chromatographique (inject).

Le remplissage de la boucle d'injection se fait à l'aide d'une seringue.

2.3.4.4. Colonne

En mode analytique, les colonnes en inox ont généralement un diamètre interne de 4,6mm. La longueur est de 5, 10, 15, ou 25cm. Le remplissage (en silice, silice greffée ou particules polymériques) a une granulométrie de 3, 5, ou 10 μ m. Le diamètre interne d'une colonne est usuellement de 4 ou 4,6 mm. Si des substances pures doivent être collectées en fin de chromatogramme des colonnes de gros diamètre seront nécessaires.

2.3.4.5. Détecteurs

Nous comparons le signal obtenu pour la phase mobile et le soluté à celui de la phase mobile seule. Le détecteur le plus utilisé en CLHP est un spectrophotomètre d'absorption UV-visible (190-600 nm) relié à la sortie de colonne.

Il existe d'autres détecteurs :

- Réfractomètre différentiel
- UV à barrette de diodes
- Electrochimique
- Fluorimétrie

2.3.4.6. Intégrateur

Une intégration consiste à mesurer la surface sous un pic.

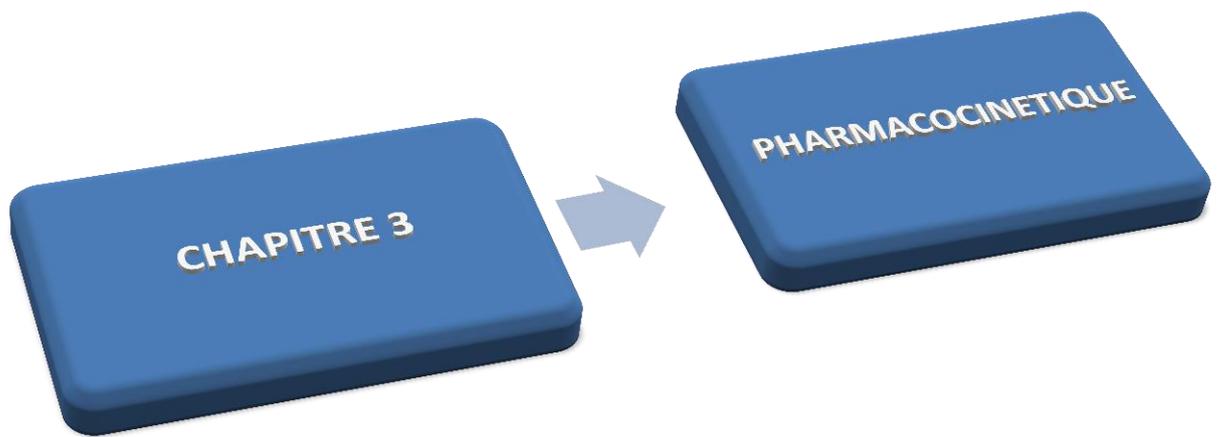
La détection d'un pic chromatographique par l'intégrateur, dépend de 2 paramètres :

- La largeur attendue des pics: détermine la fréquence d'échantillonnage du signal.
- Le seuil d'intégration (sensibilité): est la valeur du signal à partir de laquelle le calculateur repère un début de pic [23].

Conclusion

Le test de dissolution, vraiment est une technique d'analyse très importante, parce qu'il donne des idées sur le comportement du produit pharmaceutique in vivo, à savoir la libération du principe actif de sa forme galénique, et tout ça possible par l'utilisation des autres techniques, qui sont des appareils déterminés et dans des conditions opératoires bien définies.

REVUE BIBLIORAPHIQUE



Introduction

La Pharmacocinétique désigne l'étude du devenir dans l'organisme d'une substance active contenue dans un médicament, est un moyen de voir si : le médicament peut être utilisable, atteint-il sa cible en concentration suffisante? C'est une, ce que fait l'organisme au médicament. Elle permet de déterminer les paramètres caractérisant l'ADE: Absorption - Distribution - Elimination (métabolisme + excrétion).

3.1. Absorption-Résorption

Le terme « absorption » est utilisé parfois à tort à la place du terme « résorption », intestinale en particulier. Absorber un médicament désigne le fait de l'avaler, de l'ingérer [24]. En plus, Le terme d'absorption est consacré par l'usage et remplace souvent le terme de résorption. un médicament absorbé par voie orale peut ne pas être résorbé [25].

La résorption : est le passage du médicament de son point d'application (épiderme ou lumière du tube digestif par exemple) au milieu intérieur (liquide interstitiel, plasma) au travers d'une barrière anatomique (peau, entérocytes). L'étape de résorption n'existe donc pas lorsque le médicament est introduit directement dans la circulation par voie intraveineuse [24].

Les paramètres pharmacocinétiques qui permettent de quantifier le processus de résorption sont :

- Le coefficient de résorption, définit comme la fraction du médicament administré qui franchit la membrane gastro-intestinale.
- La biodisponibilité qui décrit l'ensemble du phénomène de résorption (passage de la membrane gastro-intestinale et effet de premier passage hépatique) [25].

3.1.1. Transport

Le passage à travers la barrière anatomique se fait en trois diffusions :

3.1.1.1. Diffusion passive

Caractérisée par :

- Dans le sens du gradient de concentration.

- Pas de risque de saturation, ni de compétition.
- Passage jusqu'à l'équilibre des concentrations (en forme libre) [26].
- Médicaments (non liés, non ionisés, faible PM, liposoluble).
- La vitesse est en fonction des caractéristiques du médicament [27].

3.1.1.2. Diffusion facilitée

Caractérisée par :

- Dans le sens du gradient de concentration.
- Passage jusqu'à l'équilibre de la concentration (en forme libre).
- Risque de saturation.
- Risque de compétition.

3.1.1.3. Transport actif (transporteur)

Caractérisé par :

- Consomme de l'énergie (ATP)
- Peut aller contre le gradient de concentration
- Risque de saturation.
- Risque de compétition [26].

3.1.2. Evaluation de la résorption : La biodisponibilité et la bioéquivalence

3.1.2.1. La biodisponibilité

C'est la quantité et la vitesse à laquelle le principe actif est absorbé à partir de la forme pharmaceutique et devient disponible pour le site d'action (dans la circulation générale) [28].

Plus simplement, elle correspond à :

- **La quantité de principe actif libéré** à partir de la forme pharmaceutique qui est réellement absorbé et qui se trouve dans la circulation générale (S.S.C ou AUC).
- **La vitesse** à laquelle se déroulent ces phénomènes (C max-T max) [28].

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

- **La biodisponibilité absolue**

Une forme Extra-Vasculaire est comparée à la forme de référence qui est le médicament administré par voie intraveineuse puisque par définition toute la dose atteint la circulation générale, la biodisponibilité absolue est déterminée lors de l'étude d'un nouveau médicament. (voie réf = IV (F=100%)) [29].

$$F = (AUC \text{ voie testée} / AUC \text{ voie référence}) \times (DOSE \text{ voie référence} / DOSE \text{ voie testée}) [30].$$

- **La biodisponibilité relative**

Dans laquelle la forme de référence est administrée par une autre voie que la voie intra-veineuse. Cette forme de référence peut être administrée par la même voie que la forme à tester, mais il s'agit soit d'une autre forme galénique (solution aqueuse, suspension..) soit d'une autre formulation d'une forme commercialisée depuis longtemps (cas des génériques) [29].

$$F = (AUC \text{ test} / AUC \text{ réf}) \times (DOSE \text{ réf} / DOSE \text{ test}) [31]$$

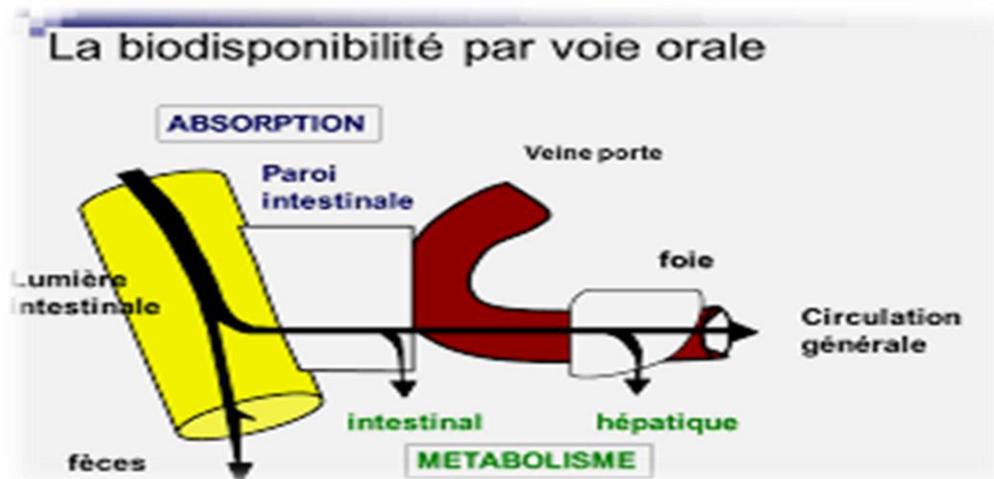


Figure 6 : la biodisponibilité par voie orale

3.1.2.1.1. Paramètres de la biodisponibilité

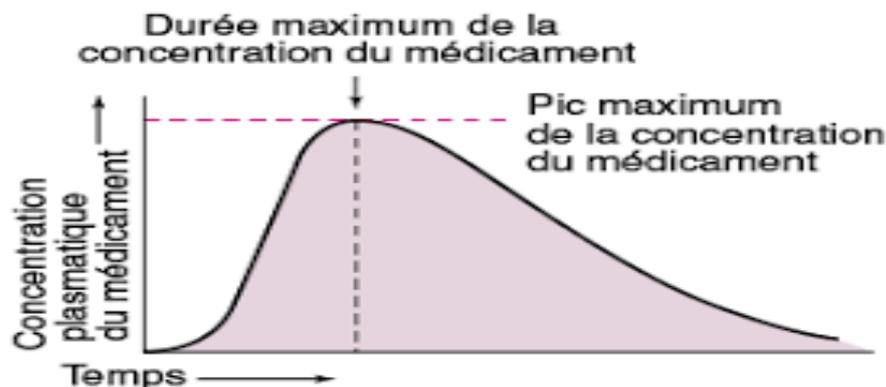
La vitesse d'absorption et donc L'évaluation de la biodisponibilité dépend de : [27]

- La concentration plasmatique max du médicament (ou pic) (C max).

- Le temps nécessaire pour atteindre ce pic (T_{max}).
- La surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps AUC [27].

3.1.2.1.2. Notion d'AUC (area under the curve : aire sous la courbe)

Elle se définit comme la surface délimitée par les axes et la courbe des concentrations sanguines ou plasmatiques du médicament en fonction du temps ; elle peut être limitée à un



temps déterminé (ex AUC_{0-12 h}) ou extrapolée jusqu'à l'infini. L' AUC_{0-∞}, c'est l'intégrale de la concentration sanguine ou plasmatique du médicament du temps 0 à l'infini, elle mesure la quantité de substance circulante, pour une concentration exprimée en mg/l et le temps exprimé en heure. L'AUC sera exprimée en mg. h/ml. C'est le reflet de l'exposition totale au médicament (Figure 7) [32].

Figure 7 : Évolution de concentration plasmatique en fonction du temps

3.1.2.1.3. Intérêt de la notion de biodisponibilité

- Comparaison de formes pharmaceutiques, ou des Voies d'administration.
- Études de Bioéquivalence des génériques : égalité des paramètres de la BD : C_{max} , T_{max} et SSC ou AUC [28].

3.1.2.2. La bioéquivalence

Selon l'article L5121-1 du code de la santé publique 2005 : (deux médicaments sont dit bioéquivalents lorsque l'on n'observe pas de différence significative entre leurs

biodisponibilités) donc, La Bioéquivalence est l'absence d'une différence significative de la biodisponibilité d'un principe actif à partir d'une forme pharmaceutique équivalente, administrée à la même dose dans des conditions similaires au cours d'une étude appropriée [28].

3.1.2.2.1. Résumé du déroulement d'une étude de bioéquivalence

Les études bioéquivalence sont menées selon les Directives Européennes et, comme pour toute étude clinique, les règles générales de Bonne Pratiques Cliniques doivent être respectées. Le choix des sujets, la randomisation, les critères de jugement avec les bornes, les différents temps et les conditions de prélèvement ou de conservation des échantillons, la durée de l'étude doivent être strictement précisés avant le début de l'étude. La méthode de dosage des échantillons doit être sensible, reproductible et préalablement validée.

Un essai de bioéquivalence est en général mené selon un plan croisé à deux séquences de deux périodes, c'est-à-dire que chaque sujet reçoit dans un ordre aléatoire chacun des deux médicaments à comparer. Une seule dose de chaque médicament est administrée lors de chaque séquence à chacun des sujets. Une période de wash-out (intervalle libre sans traitement) d'au moins cinq fois la demi-vie d'élimination doit être observée entre les deux administrations. Toutes les sources de variabilité sont minimisées pour essayer d'isoler au maximum le paramètre étudié. Par conséquent, le groupe de sujets doit être homogène (âge, sexe, ratio, poids). D'autre part, les conditions d'administration du médicament et de prélèvement des échantillons sanguins, la prise d'aliments et de lipides, les heures de levée et de coucher sont strictement standardisées [9].

3.1.2.2.2. Bioéquivalence entre princeps et générique

La bioéquivalence du générique par rapport à son princeps est démontrée si les valeurs exprimant la quantité et la vitesse de passage du principe actif (PA) au niveau systémique (AUC, C max, T max) ne diffèrent pas plus de 20 à 25 %.

En effet, il est nécessaire d'évaluer l'intervalle de confiance à 90 % du rapport des moyennes (molécule testée / molécule de référence) pour les paramètres étudiés (AUC et C

max). Selon les règles européennes actuellement en vigueur, l'intervalle de confiance à 90 % pour AUC et C max doit se trouver entre les limites de 80 % et 125% (Figure 8) [9].

$$0,80 < (\text{AUC Générique}) / (\text{AUC Princeps}) < 1,25$$

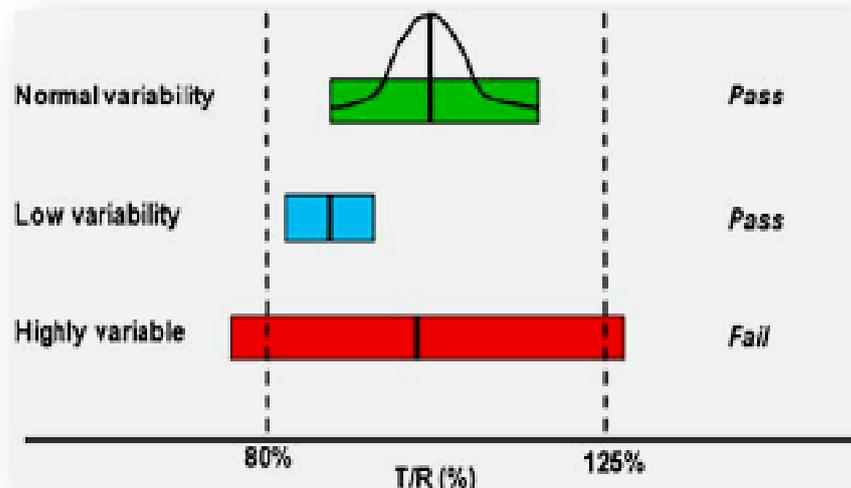


Figure 8 : Test de bioéquivalence

Tableau 3:Résumé des caractéristiques de bioéquivalence entre princeps et générique [9].

	Princeps	Générique
Principe actif	Référence	Identique
Forme galénique	Référence	Similaire
Dose/unité de prise	Référence	Identique
Excipients	éventuellement différents	
(AUC, C max, T max)	Référence	similaire ± 20 %

3.1.2.2.3. Situations nécessitant une étude de bioéquivalence

Sur un plan général pour toutes les formes galéniques et voies d'administration, mais non obligatoire pour :

- Les solutions orales (solutions sirops etc.). sauf s'il y a des excipients qui peuvent modifier l'absorption.
- Les formes parentérales (intraveineuse, sous-cutanée, intramusculaire) contenant le même principe et à la même concentration molaire et si ils contiennent les mêmes excipients que l'innovateur.
- Des formes en poudre destinées à être administrées en solution après reconstitution
- Les produits sous forme gazeuse.
- Les formes destinées à la voie oculaire et O.R.L. en solution aqueuse avec le même principe actif et les mêmes excipients. Un risque cependant d'influence de certains tampons et d'agents épaississants.
- Les produits à usage topique en solution aqueuse et contenant le même principe actif et les mêmes excipients en concentration comparable.
- Les produits en solution destinés à l'inhalation par nébulisations ou sous forme de spray nasal, à condition d'être administrés avec le même système, et qu'elles contiennent le même principe et les mêmes excipients en concentration comparable [28].

3.2. Distribution

La distribution est la répartition du principe actif du médicament depuis son entrée dans la circulation générale jusqu'à son arrivée au site d'activité. Le principe actif se présente sous deux formes dans le plasma : une forme libre active, qui permet au principe actif de diffuser librement et de rejoindre l'organe cible où il exercera son action, une forme liée aux protéines plasmatiques, sous laquelle le principe actif est incapable de se diffuser, donc d'atteindre son site d'action. Les médicaments acides se lient principalement à l'albumine, et les médicaments basiques, à l'acide Alphaglycoprotéique.

3.2.1. Vitesse de distribution

La vitesse de distribution varie à la fois suivant le taux de fixation protéique et la facilité de diffusion tissulaire.

- **Le taux de fixation protéique** dépend de la concentration du médicament, de son affinité pour les sites de liaisons sur les protéines plasmatiques et du nombre total de sites de liaison, l'inactivité de la forme liée n'est que temporaire car les formes liée et libre sont en

équilibre réversible. Au fur et à mesure de la disparition de la forme libre (par diffusion vers les tissus ou élimination), il y a passage de la forme liée vers la forme libre.

médicament libre + protéine plasmatique \leftrightarrow médicament lié à la protéine

- **La diffusion tissulaire** désigne le passage du médicament du sang vers les tissus par les mêmes mécanismes que ceux de l'absorption, c'est-à-dire vers son point d'activité ; elle se fait plus aisément, donc plus rapidement, dans les tissus bien vascularisés comme le cœur ou le foie [33].

3.2.2. Facteurs physiopathologiques modifiant la distribution [27]

- Facteurs vasculaires :
 - Débits sanguins locaux
 - Perméabilité endothéliale (secteur interstitiel)
- Volumes liquidiens : âge (nourrisson \neq enfant \neq adulte), état d'hydratation,
- Proportion masse maigre –tissu adipeux : âge, obésité.
- Hémodynamique
 - Insuffisance cardiaque chronique
 - Etat de choc
- Protéines plasmatiques : (diminution de l'albumine : âge (NN), grossesse, dénutrition, syndrome néphrotique, cirrhose, grands brûlés)
- Interactions médicamenteuses.

3.2.3. Evaluation de la distribution: volume apparent de distribution Vd

V d : volume non physiologique (théorique, fictif) dans lequel le médicament devrait se répartir pour obtenir une concentration similaire à celle du plasma.

$V d = \text{Dose} / \text{Concentration plasmatique}$ [27].

Si le principe actif a une forte fixation tissulaire : La concentration plasmatique sera faible et le volume de distribution sera grand. (Et réciproquement) [26].

Exemple : On administre 28 mg d'un médicament à un patient de 70 kg soit 0,4 mg/kg (ou 400 µg/kg) et on mesure une C₀ de 10 µg/l.

$$V_d = 400/10 = 40 \text{ l/kg. [34]}$$

V_d : par l'Utilisation de la clairance (Cl) et de la constante d'élimination (k_e)

$$V_d = D / (AUC \times k_e)$$

$$[Cl = k_e \times V_d], [Cl = D/AUC]. [27]$$

- V_d < 20 L : la substance reste dans le sang.
- V_d entre 20 et 40 L: la substance se distribue dans le sang et le liquide intercellulaire.
- V_d > 40 L : la fixation tissulaire est importante.

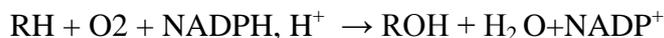
3.3. Métabolisme (Biotransformation)

C'est la transformation du médicament, par réaction enzymatique, en un (des) composé(s) actif(s) ou inactif(s) au plan pharmacologique, les Sites du métabolisme sont fréquents : Intestin, peau, poumons, reins Mais surtout le foie, car :

- Flux sanguin très important.
- Nombreuses enzymes impliquées dans la transformation des médicaments (cytochrome P450, enzyme d'oxydation, hydroxylation.....).

Exemple

Réaction catalysée par cytochrome P450 :



RH : Médicament.

ROH : Métabolite

III.3.1. Types de réaction de métabolisme

Nous avons deux (2) types :

- **Réactions de phase I :** sont des réactions de fonctionnalisation, elles ont comme but de créer ou de libérer des fonctions polaires à fin d'augmenter l'hydrophilie de la molécule,

c'est-à-dire, augmenter sa solubilité au milieu aqueux pour faciliter son élimination. On classe dans cette catégorie les réactions d'oxydation, de réduction, d'hydrolyse...

- **Réactions de phase 2 :** sont des réactions de conjugaison consiste à transférer une biomolécule sur une fonction polaire de la molécule médicamenteuse déjà existante ou créée par la phase 1 (Glucuro, sulfoconjugaison, acétylation...., interviennent souvent après phase I, donnent composés hydrosolubles éliminés par la bile ou l'urine) [30].

3.4. Elimination

C'est l'excrétion du principe actif et/ou de son (ses) métabolite à l'extérieur de l'organisme. Elimination = Métabolisme + Excrétion [27].

3.4.1. Les voies d'élimination principales sont

3.4.1.1. Elimination rénale

La plupart dans les urines, sous forme inchangée ou sous forme de produits de dégradation [30]. Nous avons (filtration glomérulaire, réabsorption tubulaire, et la sécrétion tubulaire.)

Filtration glomérulaire :

- Passive (entre espaces intercellulaires).
- Pour les molécules de petit poids moléculaire (passe si $PM < 5000$ Da).
- Dans le sens du gradient de concentration (sous forme libre).
- Pas de phénomène de saturation ni de compétition.
- Médicament hydrosoluble.

Réabsorption tubulaire :

- Concerne les molécules non-ionisée au pH de l'urine (variable: 5 à 8).
- Réabsorption dans le sens du gradient de concentration.

Sécrétion tubulaire : [26]

- Active (consomme de l'énergie).
- Utilise un transporteur: possibilité de saturation et de compétition.
- Peut aller contre le gradient de concentration.

3.4.1.2. Elimination hépatique

(Métabolisme hépatique donne dérivé conjugué, éliminé dans la bile)[30]:

- Molécules non éliminables par le rein (grosses molécules, molécules non hydrosolubles,... etc.)
- Elimination intestinale avec possibilité de cycle entéro-hépatique.

3.4.1.3. Autres voies : respiratoire, mammaire, salive, sperme, cheveux..... [26]

Organes qui font :

- Biotransformation : (foie ++, intestin, peau)
- Excrétion du médicament sous forme inchangée : (rein ++, larmes, air expiré, sueur...) [27].

3.4.2. Notion de la clairance

C'est la capacité globale de l'organisme à éliminer un médicament. Elle traduit le volume de plasma totalement épuré par unité de temps (m L/min) [27].

$$CL = DOSE_{iv} / AUC_{iv}$$

$$CL = F \times DOSE_{orale} / AUC_{orale} [30]$$

La clairance totale égale la somme de la clairance de chaque organe; la clairance d'un organe : capacité d'un organe à extraire un médicament d'un volume sanguin par unité de temps : Clairance hépatique (CL H) et Clairance rénale (CL R) [27].

$$CL H = CL_{met} + CL_{bile}$$

CL met dépend de la CL intrinsèque (CL int) et fraction libre :

- CL int : capacité des systèmes enzymatiques du foie à métaboliser le médicament.
- Fixation protéique (seule la fraction libre peut être captée par le foie).

CL bile : capacité du système biliaire à éliminer le médicament pour grosses molécules, transporteurs.

$$CL R = CL_{filtration} + CL_{sécrétion} - CL_{réabsorption} [30].$$

3.4.3. Demi-vie d'élimination d'un médicament :

Le temps nécessaire pour diviser par 2 les concentrations plasmatiques lorsque l'équilibre de distribution est atteint [31]. Elle est calculée à partir des concentrations sanguines mesurées pendant la phase d'élimination : $K_e = (\ln C_1 - \ln C_2) / (t_2 - t_1)$

$$\text{Donc : } k_e = \ln(C_1/C_2) / (t_2 - t_1)$$

$$\text{Or pour } t_{1/2} : C_2 = 1/2 C_1$$

$$\text{Donc on obtient : } K_e = \ln 2 / t_{1/2}$$

$$\text{Soit : } t_{1/2} = 0,693 / k_e$$

$t_{1/2}$ dépend de la clairance et du volume de distribution :

$$t_{1/2} = 0,693 / K_e \quad \text{Et} \quad Cl = V_d \times K_e$$

$$\text{Donc : } t_{1/2} = 0,693 \times V_d / Cl.$$

$t_{1/2}$ permet de déterminer le temps nécessaire pour atteindre l'équilibre (qui égale à $5 t_{1/2}$), c'est-à-dire, après 5 demi-vie le produit est considéré comme totalement éliminé [27], ça lors d'une perfusion ou de prises répétées [31].

Une Demi-vie courte: < 4h, une Demi-vie moyenne: entre 4 et 12h, une Demi-vie longue: > 12h.

Tableau 4 : demi-vie en pratique [27]

Demi-vie	Dose éliminée
$1t_{1/2}$	50% dose éliminée
$2t_{1/2}$	75% dose éliminée
$3t_{1/2}$	87.5% dose éliminée
$4t_{1/2}$	90% dose éliminée
$5t_{1/2}$	97% dose éliminée
$6t_{1/2}$	99% dose éliminée

3.4.4. Notion de suivi thérapeutique pharmacologique

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) repose sur la mesure de la concentration sanguine ou plasmatique d'un médicament administré à un patient donné dans le but d'adapter individuellement la posologie.

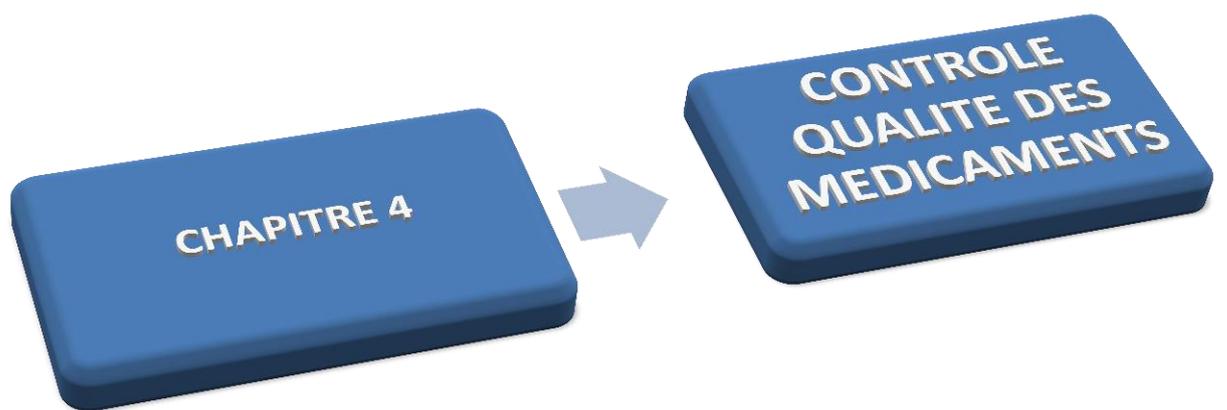
Cette approche repose sur le principe que, pour certains médicaments, la relation concentration réponse est meilleure que la relation dose-réponse car la concentration obtenue chez un sujet donné pour une dose donnée n'est pas prévisible en raison d'une variabilité pharmacocinétique interindividuelle importante.

L'objectif du STP est de contrôler que le paramètre pharmacocinétique mesuré (C_{min} , C_{max} ou AUC) se trouve dans la zone thérapeutique recommandée pour éviter le risque accru d'effets indésirables (si concentration supérieure à la borne supérieure de la zone) ou pour éviter le risque d'inefficacité (si concentration inférieure à la borne inférieure de la zone). La zone thérapeutique recommandée définie pour chaque paramètre (C_{min} , C_{max}) est la zone où la majorité des patients sont bien équilibrés [32].

Conclusion

La pharmacocinétique sert en pratique à la détermination de la posologie et le rythme d'administration, aussi pour éviter les interactions potentielles avec les médicaments éventuellement associés, adapter la posologie selon certaines pathologies, l'âge ... , et le choix de médicament en fonction des traitements associés, de la rapidité d'action souhaitée (demi-vie...), du rythme d'administration souhaité (observance) et du patient (âge, pathologies ... etc).

REVUE BIBLIORAPHIQUE



Introduction

L'industrie pharmaceutique est dans le monde entier un élément important dans le système de la santé, son activité et ses produits sont soumis aux lois, et aux règlements qui s'appliquent à la mise au point, à la fabrication, et au contrôle qualité. Les produits pharmaceutiques indépendamment de leur forme galénique, leur processus de fabrication, leur formulation et leur voie d'administration doivent respecter les exigences de base pour assurer la sécurité, la qualité, l'efficacité et la stabilité, comme une bonne observance, un procédé de fabrication efficace reproductible, économique avec une bonne stratégie de contrôle, et en amélioration continue pour assurer une qualité constante dans le temps.

Dans tous les domaines d'analyse les méthodes analytiques fiables sont requises pour assurer la conformité avec les réglementations nationales et internationales. Par conséquent, il est reconnu partout dans le monde qu'un laboratoire doit prendre des dispositions appropriées pour garantir qu'il est en mesure de fournir des données du niveau de qualité requis. De telles dispositions comprennent:

- L'utilisation de méthodes analytiques validées
- L'utilisation de procédures de contrôle qualité
- La participation à des programmes d'essai d'aptitude technique
- L'obtention d'une accréditation selon une norme internationale, généralement l'ISO17025 [20].

4.1. Définitions

4.1.1. La qualité

Selon l'ISO la qualité est l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites. La qualité est une notion relative: jamais "élevée" ou "basse" dans un sens absolu, mais plutôt adéquate ou inadéquate en termes de la mesure dans laquelle un produit, ou un procédé, est conforme aux prescriptions fixées d'avance par un objectif ou par un client, l'importance est de savoir comment l'obtenir. La conformité à l'attente du client s'obtient par la satisfaction de 3 exigences :

- Les caractéristiques du produit ou du service.

- Le prix.
- Le délai acceptable (car un produit qui n'est pas disponible n'existe pas et ne saurait donc être conforme à un besoin).

Pour satisfaire ces trois exigences les entreprises disposent de plusieurs méthodes et c'est par là qu'elles vont se différencier les unes des autres [20].

4.1.2. Le contrôle qualité

ICH a défini le contrôle qualité comme les techniques opérationnelles et les activités menées au sein du système d'assurance qualité afin de vérifier que les exigences de la qualité ont été remplies. L'ISO 9000 précise que le contrôle qualité fait partie intégrante de la gestion de la qualité axée sur la satisfaction des exigences. Le contrôle qualité prévient les changements qui sont appliqués à la qualité, et empêche ceux indésirables qui touchent à la qualité du produit. Le contrôle qualité consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies. Il s'agit souvent de la vérification de la conformité à des exigences figurant dans le dossier d'AMM ou à la pharmacopée. Le contrôle qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique, il garantit que les essais nécessaires et pertinents sont effectivement réalisées et que les produits ne sont pas mis sur le marché qu'après que leur qualité soit jugée satisfaisante [20].

4.2. Réglementation

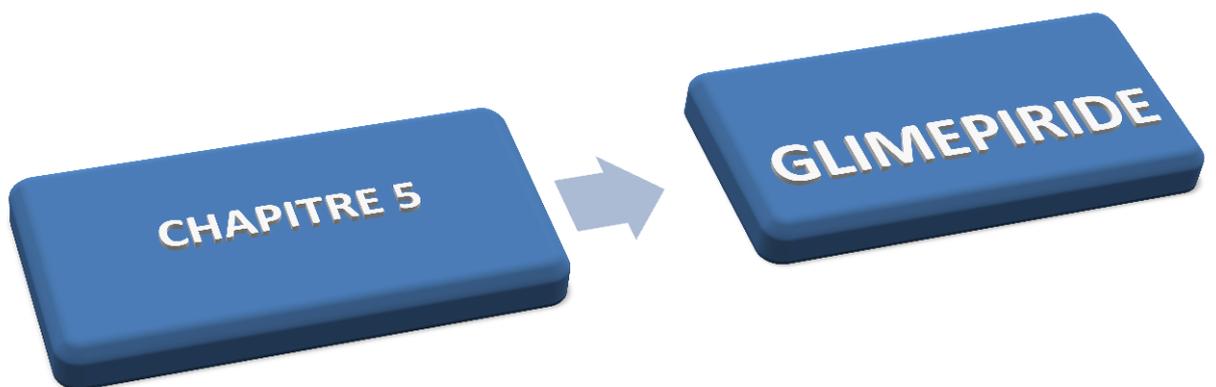
Les industries chimiques et pharmaceutiques sont soumises à des réglementations très strictes, en raison des risques inhérents à leurs activités sur leurs plans de fabrication et dans leurs laboratoires de recherche. Des réglementations supplémentaires sont appliquées aux industries pharmaceutiques parce que leurs produits sont destinés à un usage direct et généralisé par le public, donc il est extrêmement important que l'innocuité, l'efficacité, et la qualité des produits soient garanties. Il existe deux types de réglementation ceux qui sont légaux et nécessaires pour fournir une licence de fabrication par exemple, les principes des bonnes pratiques de fabrication issus de la FDA (Food and Drug Administration), et ceux qui sont volontaires, mais doivent être mise en place afin de satisfaire les exigences du consommateur par un service ou produit de qualité comme l'ISO 9001: cette norme porte avant tout sur le management de la qualité, pour des installations réalisant de la production ou

assurant des services, et pour les analyses chimiques. L'ISO 17025(1999): cette norme traitant la compétence technique des laboratoires pour effectuer des analyses et des étalonnages spécifiques. De plus il existe des approches de management de la qualité totale en vue d'une assurance qualité qui mettent l'accent sur la recherche d'une amélioration permanente (la nouvelle norme ISO 9001: 2000 insiste sur cet aspect, ainsi que les lignes directrices Q (9,10) de l'ICH) [20].

Conclusion

Le contrôle de qualité pharmaceutique se réfère à la somme de toutes les procédures prises pour assurer l'identité et la pureté d'un produit pharmaceutique particulier. Le contrôle de qualité pharmaceutique est une opération essentielle de l'industrie pharmaceutique. Les médicaments doivent être commercialisés en tant que formulations sûres et thérapeutiquement actives dont les performances sont constantes et prévisibles. De nouveaux et meilleurs agents médicinaux sont produits à un rythme accéléré. Le contrôle de la qualité pharmaceutique aide à s'assurer que le produit répond aux normes de qualité et de sécurité. Le contrôle de la qualité est effectué en impliquant de nombreuses méthodes qui aident à améliorer le processus et la productivité.

REVUE BIBLIORAPHIQUE



Introduction

Le Glimépiride (Glimepiridum, Glimepiride ou Glimépiride), est un agent hypoglycémiant du groupe Sulfamide et de la famille des Sulfonylurées, c'est la substance active du médicament Amarel, un antidiabétique oral à effet Insulinosécrétagogue utilisé dans le traitement diabète non insulino-dépendant (type 2). Chez l'adulte, comme pour les autres antidiabétiques oraux, il est prescrit lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seules ne sont pas suffisantes pour rétablir l'équilibre glycémique.

La posologie initiale de Glimépiride est de 1 mg par jour, soit 1 comprimé à 1 mg par jour. Elle dépend des résultats de la glycémie et de la glycosurie. Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien. Elle aller jusqu'à 6 mg et parfois 8 mg par jour [35].

Le diabète est un trouble chronique de l'assimilation, de l'utilisation et du stockage des sucres apportés par l'alimentation. Cela se traduit par un taux de glucose dans le sang élevé = hyperglycémie (supérieure ou égale à 1,26 g/l). L'hormone qui régule le taux de glucose naturellement dans le sang c'est l'insuline, son action est hypoglycémiante c'est-à-dire diminue la glycémie, elle inhibe la production hépatique du glucose, et elle favorise également, son utilisation périphérique par le muscle et le tissu adipeux. Il existe essentiellement deux types de diabète :

- **Le Diabète de type 1** : est une maladie auto-immune (anciennement connu sous le nom de diabète insulino-dépendant ou juvénile) caractérisé par une carence totale de la production d'insuline et exigeant une administration quotidienne de cette dernière. Les causes exactes de son apparition ne sont pas connues, dans la plupart des cas les cellules bêta du pancréas sont détruites par le système immunitaire et en l'état actuel des connaissances ce diabète n'est pas évitable. Environ 10% des personnes diabétiques sont de type 1, et c'est pour cela le traitement de ce type de diabète exige utilisation de l'insuline elle-même.
- **Le Diabète de type 2** : est une maladie chronique définie comme une affection métabolique qui apparait lorsque le pancréas ne produit plus suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise plus correctement celle qu'il produit : la déficience sécrétoire et les anomalies de l'action de l'insuline sur les tissus cibles (muscles et tissu adipeux)

peuvent être associées. ce type de diabète caractérisé par l'association d'une Insulinorésistance (insuline agit mal) et d'une Insulinopénie (le pancréas fabrique toujours de l'insuline mais pas assez, par rapport à la glycémie), le DT2 anciennement dénommé diabète non insulino-dépendant ou diabète de la maturité, résulte lui d'un défaut de l'action physiologique de l'insuline, qui va conduire après plusieurs années d'évolution à une Insulinopénie progressive et inéluctable, Le traitement de ce type de diabète exige l'utilisation des antidiabétiques oraux.

Dans ce chapitre, on va donner des informations sur un antidiabétique oral appartient aux sulfamides hypoglycémisants Insulinosécréteurs, dirigé vers le traitement de diabète type 2, qui est le Glimépiride.

5.1. Structure du Glimépiride, et formule chimique, formule moléculaire et masse moléculaire, propriété physico-chimique

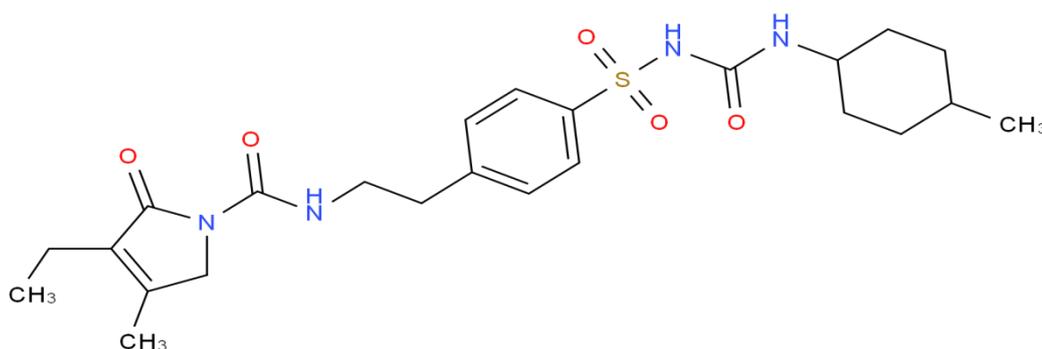


Figure 9 : Structure du Glimépiride

- Formule chimique :

Selon la dénomination commune internationale (DCI), le Glimépiride est le :

1-[[p-[2-(3-éthyl-4-méthyl-2-oxo-3-pyrroline-1-carboxamido)éthyl]phényl]sulfonyl]-3-(trans-4-méthylcyclohexyl)urée.

- Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₄H₃₄N₄O₅S 490,62
- Propriétés physico-chimiques :

Le Glimépiride est une poudre cristalline, blanche à blanc jaunâtre, inodore ou presque inodore.

Le Glimépiride est pratiquement insoluble dans l'eau [36], soluble dans le

Diméthylformamide, peu soluble dans le chlorure de méthylène et très peu soluble dans le Méthanol.

- Valeur pKa : $6,2 \pm 0,1$ à 37 °C.
- Point de fusion : 207 °C. [36]

Le Glimépiride présente le phénomène du polymorphisme. Le polymorphisme est défini comme étant la possibilité qu'ont certaines molécules d'exister sous au moins deux structures cristallines distinctes. Dans le domaine pharmaceutique, le polymorphisme concerne plus de 80% des molécules de principe actif [35].

5.2. Propriétés pharmacologiques

5.2.1. Propriétés pharmacodynamiques

Le Glimépiride est un sulfamide hypoglycémiant appartenant à la classe des Sulfonylurées. Il est utilisé dans le diabète sucré non-insulino-dépendant. Il agit principalement en stimulant la libération d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans pancréatiques. Comme les autres Sulfonylurées, cet effet repose sur une augmentation de la réponse de ces cellules au stimulus physiologique dû au glucose. de plus, le Glimépiride, comme d'autres Sulfonylurées, semble exercer d'importants effets extrapancréatiques.

5.2.1.1. Effets sur la libération d'insuline (mode d'action)

Les Sulfonylurées régulent la sécrétion d'insuline en fermant les canaux potassiques dépendants de l'ATP au niveau de la membrane de la cellule bêta, après avoir fixées sur des récepteurs membranaires spécifiques(SUR1). La fermeture de ces canaux potassiques induit une dépolarisation de la membrane, entraînant une augmentation de l'entrée de calcium dans la cellule (par ouverture des canaux calciques). L'augmentation de la concentration du calcium intracellulaire stimule la libération d'insuline par exocytose. Le Glimépiride se lie (avec un renouvellement rapide) à une protéine membranaire de la cellule bêta. Cependant la protéine de liaison, associée aux canaux potassiques dépendants de l'ATP est différente de celle des autres Sulfonylurées [37], efficacité hypoglycémiante des sulfamides dépend donc de la capacité résiduelle du pancréas à sécréter de l'insuline [38].

5.2.1.2. Effets extra-pancréatiques

Les effets extra-pancréatiques sont une amélioration de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline ainsi qu'une diminution de la captation d'insuline par le foie. La captation du glucose sanguin par les myocytes et les adipocytes se fait par l'intermédiaire de protéines de transport membranaires localisées dans les membranes cellulaires.

Le Glimépiride augmente très rapidement le nombre de transporteurs actifs dans les membranes des cellules musculaires et adipeuses, stimulant ainsi la captation du glucose.

Le Glimépiride augmente l'activité de la phospholipase C spécifique du glycosyl-phosphatidylinositol, cette augmentation pourrait être en rapport avec la lipogenèse et la glycogénogenèse induite par le médicament dans les cellules adipeuses et musculaires isolées. Le Glimépiride inhibe la production hépatique de glucose en augmentant la concentration intracellulaire de fructose 2,6-diphosphate, qui à son tour inhibe la néoglucogénèse [37].

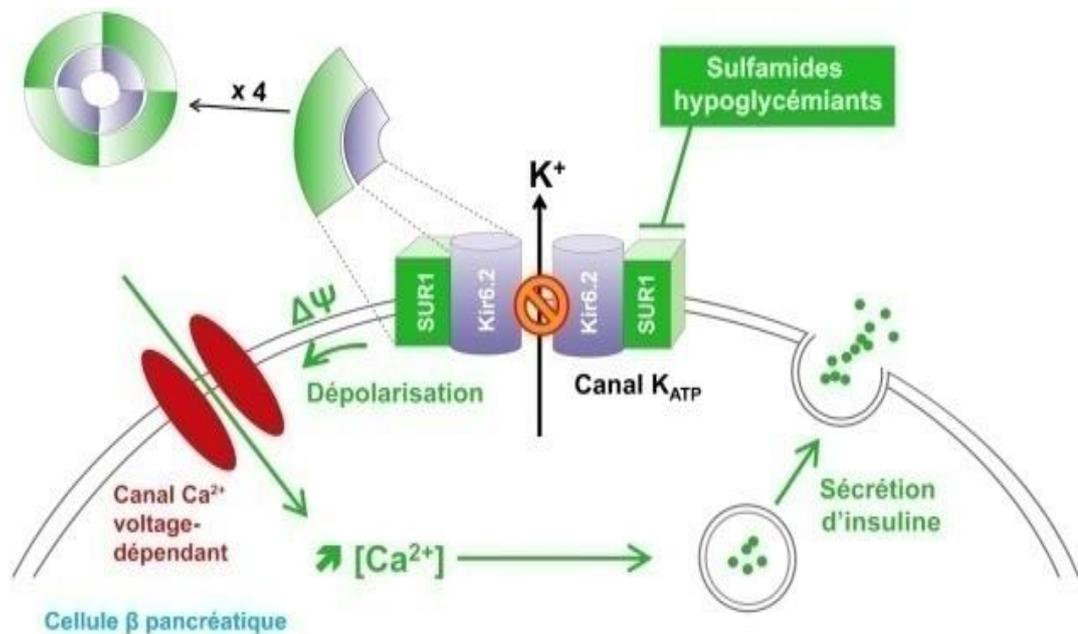


Figure 10 : Mode d'action des sulfamides hypoglycémifiants

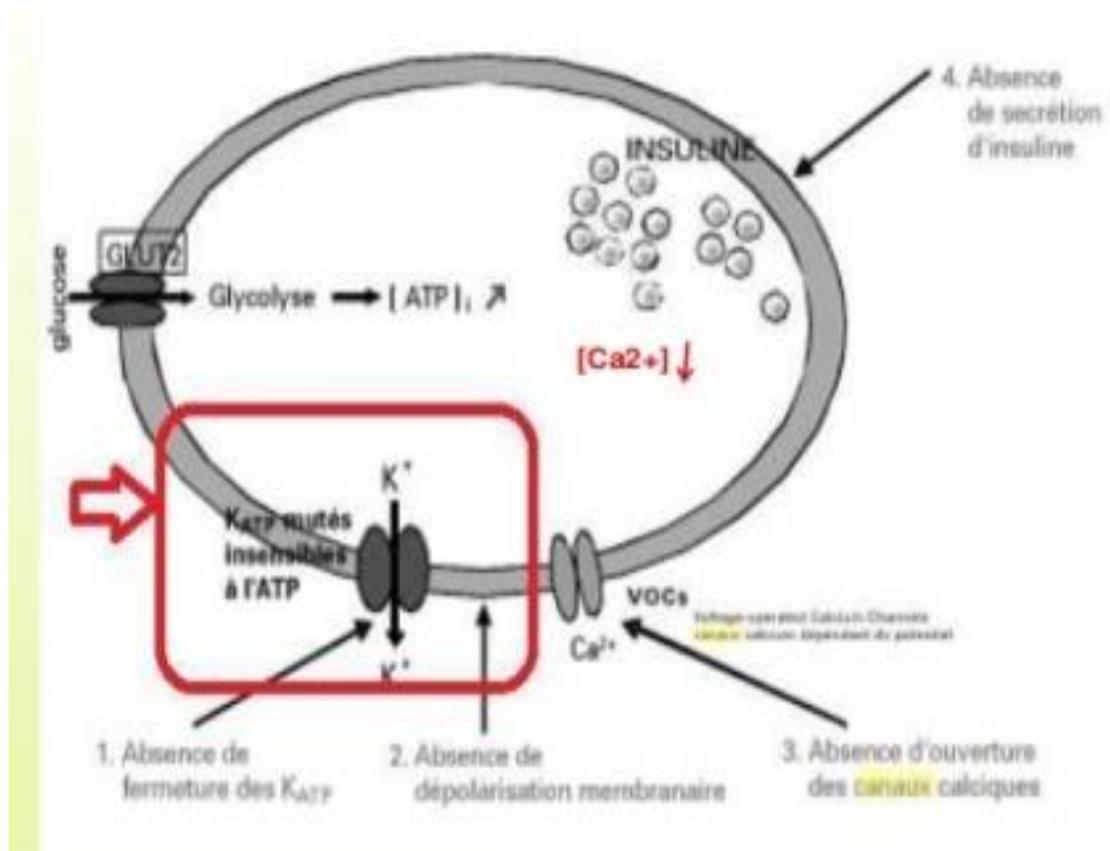


Figure 11 : Absence de sécrétion d'insuline au niveau des cellules β -pancréatiques suites à la mutation du canal potassique

5.2.2. Propriétés pharmacocinétiques

5.2.2.1. Absorption

La biodisponibilité du Glimépiride est totale dans l'appareil gastro-intestinal.

La prise d'aliments ne modifie pas l'absorption de manière significative, seule la vitesse d'absorption est légèrement ralentie. La concentration plasmatique maximale (C max) est atteinte environ 2h30 après la prise (en moyenne 0,3 $\mu\text{g/ml}$ après administration répétée d'une dose journalière de 4 mg). Il existe une relation linéaire entre la dose administrée, la valeur du C max et l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (AUC).

5.2.2.2. Distribution

Le Glimépiride a un volume de distribution très faible (environ 8,8 l) comparable à celui de l'albumine, une fixation aux protéines plasmatiques importante (> 99%) ainsi qu'une clairance faible (approximativement 48 ml/min). Chez l'animal, le Glimépiride est retrouvé dans le lait maternel. Le Glimépiride franchit la barrière placentaire, le passage de la barrière hémato-encéphalique est faible.

5.2.2.3. Biotransformation et élimination

En cas d'administrations répétées, la demi-vie d'élimination est de 5 à 8 heures. Cependant, à très fortes doses, des demi-vies légèrement plus longues ont été observées. Après administration de Glimépiride radiomarqué, 58 % de la radioactivité est retrouvé dans les urines et 35 % dans les fèces. Les urines ne contiennent aucune trace de produit initial. Deux métabolites, probablement issus du métabolisme hépatique (l'enzyme principale étant le CYP2C9), ont été identifiés à la fois dans les urines et dans les fèces. Il s'agit d'un dérivé hydroxy et d'un dérivé carboxy du Glimépiride. Après administration orale de Glimépiride, les demi-vies terminales d'élimination des deux métabolites sont comprises respectivement entre 3 et 6 heures, et 5 et 6 heures [37].

5.3. Contre-indications

- Ne prenez jamais AMAREL et informez votre médecin :
- Si vous êtes allergique : au Glimépiride, ou aux autres Sulfonylurées.
- Si vous avez un diabète insulino-dépendant (diabète de type 1).
- En cas de décompensation Acido-Cétosique (complication du diabète lorsque votre taux d'acide dans le sang est augmenté et vous pouvez présenter certains des signes suivants : fatigue, sensation de malaise (nausées), urines fréquentes et raideur musculaire).
- En cas de coma diabétique.
- Si vous avez une maladie grave des reins.
- Si vous avez une maladie grave du foie [39].
- Grossesse ou allaitement [36].

Si vous présentez l'une des situations évoquées ci-dessus, ne prenez pas ce médicament.

En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre AMAREL [39].

5.4. Considération posologique et Posologie

La posologie d'AMAREL dépend de vos besoins et est déterminée par votre médecin en fonction des résultats des analyses sanguine et urinaire (taux de sucre) [39]. donc, On doit mesurer périodiquement la glycémie à jeun et le taux d'HbA1c chez chaque patient pour déterminer la dose minimale efficace, pour déceler un échec primaire - c'est-à-dire, un abaissement insuffisant de la glycémie en dépit de l'administration de la dose maximale recommandée –(il n'y a pas de réponse initiale au traitement oral chez un diabétique) et pour déceler un échec secondaire – c'est-à-dire une perte de l'équilibre glycémique après une période initiale de stabilisation(lorsque le contrôle glycémique est insuffisant après une réponse initiale suffisante au moins pendant 2 ans et plus).

Le dosage de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) doit faire partie intégrante de la surveillance de la réponse thérapeutique.

Un traitement de courte durée par AMARYL (Glimépiride) peut être suffisant pour corriger les déséquilibres glycémiques temporaires chez les patients qui parviennent habituellement à bien maîtriser leur glycémie par l'alimentation et l'exercice [36].

Il est essentiel que : Ne prenez pas plus de comprimés que ce que vous a prescrit votre médecin, généralement :

- La posologie usuelle initiale est de 1 comprimé d'AMAREL 1mg, comprimé une fois par jour, Si cette posologie permet un bon contrôle, elle doit être utilisée en traitement d'entretien.
- Si nécessaire, votre médecin peut augmenter la dose après une à deux semaines de traitement [39].
- La dose maximale recommandée est de 8 mg d'AMAREL par jour [36].

5.5. Effets indésirables

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

- Informez immédiatement votre médecin si vous avez l'un des symptômes suivants :
 - Réactions allergiques (y compris inflammation des vaisseaux sanguins, souvent avec une éruption cutanée) qui peuvent s'aggraver avec difficultés respiratoires, chute de la tension artérielle voire choc.
 - Troubles au niveau du foie incluant couleur jaune de la peau et des yeux (jaunisse), trouble de la circulation de la bile (cholestase), inflammation du foie (hépatite) ou mauvais fonctionnement du foie.
 - Allergie cutanée (hypersensibilité) telle que démangeaisons, rougeurs, urticaire et augmentation de la sensibilité au soleil. Certaines réactions allergiques légères peuvent s'aggraver.
 - Hypoglycémie sévère (abaissement anormal de la glycémie à un niveau inférieur à 0,5 g/l) avec perte de connaissance, convulsions ou coma.

Certains patients, au cours de leur traitement par AMAREL, ont présenté les effets indésirables suivants :

- **Effets indésirables rares** (Peuvent affecter 1 personne sur 1 000 au maximum)
 - Taux de sucre dans le sang plus bas que la normale (hypoglycémie).
 - Diminution du nombre des cellules du sang :
 - Plaquettes (majoration du risque de saignement ou d'hématomes).
 - Globules blancs (risque d'infection plus probable).
 - Globules rouges (pouvant entraîner une pâleur, une fatigue ou un essoufflement).
 - Ces troubles s'améliorent généralement après l'arrêt d'AMAREL.
- **Effets indésirables très rares** (peuvent affecter 1 personne sur 10 000 au maximum)
 - Réactions allergiques (y compris inflammation des vaisseaux sanguins, souvent avec une éruption cutanée) qui peuvent s'aggraver avec difficultés respiratoires, chute de la tension artérielle voire choc. Si vous présentez un de ces symptômes, avertissez immédiatement votre médecin.
 - Troubles au niveau du foie incluant couleur jaune de la peau et des yeux (jaunisse), trouble de la circulation de la bile (cholestase), inflammation du foie (hépatite) ou mauvais fonctionnement du foie.

Si vous présentez un de ces symptômes, avertissez immédiatement votre médecin.

- Nausées, vomissements, diarrhée, lourdeurs d'estomac ou sensation de gonflement, douleurs abdominales.
- Diminution du sodium dans le sang (détectée lors de l'analyse de sang) [39].

5.6. Points forts

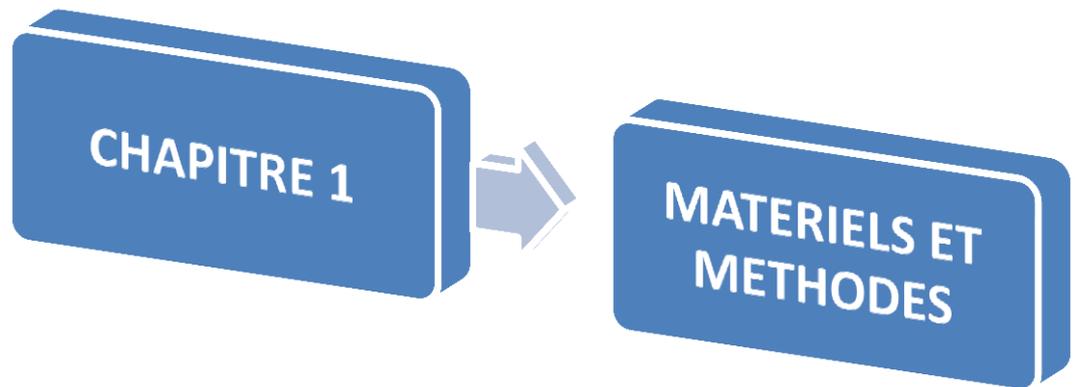
- Les Sulfonylurées corrigent le déficit de L'insulinosécrétion en potentialisant la réponse Insulinosécrétoire au glucose.
- Les Sulfonylurées ont, parmi les antidiabétiques oraux, l'efficacité la plus grande pour réduire l'HbA1c (hémoglobine Glycosylée) à long terme (baisse de 1 à 1,5 %).
- Les Sulfonylurées les plus récentes à libération modifiée offrent le meilleur rapport efficacité/sécurité, notamment en termes hypoglycémique et pondéral.
- Les Sulfonylurées avec la metformine [40] (cette dernière, elle n'a pas d'action sur la sécrétion d'insuline, voire elle diminue la production hépatique du glucose, et elle augmente la sensibilité périphérique à l'insuline (muscle, adipocytes..))[41].

Sont les seuls antidiabétiques oraux qui ont fait la preuve de leur efficacité pour réduire à long terme les complications micro et Macrovasculaires du diabète et la mortalité [40].

Conclusion

Le Glimépiride est une Sulfonylurée de deuxième génération qui peut être utilisée en monothérapie ou en association avec d'autres Antihyperglycémiant, y compris l'insuline. C'est le seul SU actuellement recommandé pour l'utilisation de l'insuline. L'innocuité et l'efficacité du Glimépiride ont été confirmées dans diverses études contrôlées et sont associées à un risque plus faible d'hypoglycémie et de prise de poids par rapport aux autres SUs. Le Glimépiride est efficace pour réduire les niveaux de glycémie à jeun, de glycémie postprandiale et d'HbA1c et constitue une option de traitement utile et rentable pour la gestion du diabète de type 2.

PARTIE EXPERIMENTALE



1.1. MATÉRIELS

1.1.1. GLIMEPIRIDE (MATIERE PREMIERE)

Nous avons travaillé avec : *GLIMEPIRIDE LDM*[®] 2 mg de pureté 101.44% et de teneur en eau 0.3%.

PRINCEPSAMAREL[®] 2 mg de pureté de 101.44% et de teneur eau 0.3%.

Pour GLIMEPIRIDE LDM[®]2 mg :

- Dénomination de la spécialité pharmaceutique : GLIMEPIRIDE LDM[®] 2 mg
- Dénomination Commune Internationale (DCI) : GLIMEPIRIDE
- Forme pharmaceutique : Comprimé sécable.
- Voie d'administration : Orale
- Dosage : 2 mg
- Présentation : Boite de 30 comprimés, Etui de 2 blisters, Chaque blister contient 15 comprimés sécables.

1.1.2. Réactifs

Dans ce travail, nous avons utilisé :

- Acide chlorhydrique HCl à 37%.
- Phosphate monopotassique KH₂PO₄.
- Phosphate disodique Na₂HPO₄.
- Chlorure de sodium NaCl.
- Hydroxyde de sodium NaOH.
- Eau purifiée.
- L'acide Ortho-phosphorique H₃ PO₄.
- Acétonitrile C₂H₃N.
- Acétate de sodium C₂H₃NaO₂.
- Acide acétique CH₃ COOH.

1.1.3. Verrerie

- Un bécher.
- Des tubes à essai.
- Une poire pour pipeter.
- Une éprouvette graduées à 1000ml, 250ml, 100ml.
- Une éprouvette graduées à 1000ml, 250ml, 100ml.
- Des seringues à 10ml et filtres seringues (0.45 μ m).
- Des fioles jaugées à : 25ml, 50ml, 2000ml, 100ml.
- Un filtre à membrane 0.45 μ m.
- Un papier filtre Whatman N°41.
- Récipient de 10L.
- Des pipettes à : 10ml, 5ml.
- Un erlenmeyer à : 2000ml, 5000ml, 1000ml.
- Flacons.

1.1.4. Appareillage

Nous avons utilisé comme appareillage :

- Une balance de précision (Mettertoledo AG/ MS304S-01).
- Un PH-mètre(Mettertoledo).
- Un bain à ultrason (Fisher Brand® FB/15066-S300).
- Un dissolutest (pharmatest / PTWS1220) à palette dont :
 - Vitesse de rotation : 75rpm
 - Milieu de dissolution : tampon pH= 7.4, tampon pH= 1.2 ; tampon pH=4.5, tampon pH=6.8.
 - Volume : 900 ml.
 - Température de l'essai : 37 \pm 0,5°C.
 - Durée de l'essai : 90 minutes (pour chaque tampon).
- HPLC/Détecteur UV/V (Waters / 2695), dont les conditions chromatographiques :
 - Colonne : ODS(C-18), 250mm X 4.6mm, 5 μ m.
 - Température : Ambiante (25°C).
 - Débit : 1.0 ml/minute.

- Volume Injecté : 20 μ l.
- Longueur d'onde : 228 nm.

1.2. Méthodes

2.2.1. Essais de dissolution

- **Préparation des tampons (milieu de dissolution)**

Nous avons travaillé dans différents milieux de dissolution [tampon HCL pH 1.2, tampon acétate pH 4.5, tampon phosphate pH 6.8, tampon de dihydrogène phosphate de sodium pH 7.4 (milieu de dissolution officiel de médicament)].

- **Tampon pH 1.2**

Mélanger 250ml d'une solution de chlorure de sodium 0.2M avec 425ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0.2M, et compléter à 1000ml avec de l'eau purifiée.

La préparation préalable des solutions intermédiaires entrant dans la composition du tampon :

- **Acide chlorhydrique 0.2M** : diluer 16.42ml d'acide chlorhydrique 37% dans 600ml d'eau purifiée, puis compléter à 1000 ml avec le même solvant.
- **Chlorure de sodium 0.2M** : dissoudre 11.69g de chlorure de sodium dans l'eau purifiée et compléter à 1000ml avec le même solvant.

- **Tampon pH 4.5**

Mélanger 2.99g d'acétate de sodium et 14ml de solution d'acide acétique 2N, puis compléter à 1000ml avec l'eau purifiée.

La préparation préalable des solutions intermédiaires entrant dans la composition du tampon :

- **Acide acétique glacial 2M** : dissoudre 120g (126.18ml) d'acide acétique glacial dans 600ml d'eau purifiée, agiter puis compléter à 1000ml avec le même solvant.

- **Tampon pH 6.8**

Mélanger 250ml d'une solution de phosphate monopotassique 0.2M avec 112ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 0.2M, puis compléter à 1000ml avec l'eau purifiée.

La préparation préalable des solutions intermédiaires entrant dans la composition du tampon :

- **Phosphate monopotassique 0.2M** : dissoudre 27.22g de phosphate monopotassique dans 1000ml d'eau purifiée.

- **Hydroxyde de sodium 0.2M** : dissoudre 8g d'hydroxyde de sodium dans 1000ml d'eau purifiée.

- **Tampon pH 7.4**

Dissolvez 0.6g de **phosphate monopotassique** et 6.4g de **phosphate disodique** et 5.85g de **chlorure de sodium** dans l'eau purifiée. Compléter à 1000ml avec l'eau purifiée. ajuster le pH si nécessaire avec l'**acide chlorhydrique 1M** ou l'**hydroxyde de sodium 1M**.

- **Préparation des solutions essais de dissolution**

Test réalisé sur 12 comprimé LDM + 12 comprimé PRINCEPS (pour chaque milieu de dissolution)

- Placer un comprimé dans chaque des 12 récipients de dissolution qui contiennent 900ml de solution tampon.
- Au temps de 5min, 10min, 15min, 20min, 30min, 45min, 60min, 90min, de la durée d'essai, Nous prélevons une quantité de **10ml** de chaque récipient.
- Filtrer à travers un papier filtre Whatman N°4.
- Filtrer le filtrat à travers un filtre à membrane 0.45 µm.

- **Préparation de solution standard**

- Dans une fiole jaugée de 100ml, introduire 22mg de glimépiride standard.
- Ajouter 70ml de la phase mobile.
- Placer dans bain à ultrason jusqu'à dissolution complète.
- Compléter au volume avec la phase mobile.
- Diluer 10ml de cette solution dans 100ml de la phase mobile.
- Diluer 10ml de la solution obtenue dans 100ml du milieu de dissolution.
- Filtrer à travers un filtre à membrane 0.45 µm.

$$C \text{ glimépiride} = 2.2 \mu\text{g/ml.}$$

- **Préparation de la phase mobile**

- Effectuer un mélange de 40% solution tampon et de 60% Acétonitrile.
- Ajuster le pH à 3.0 par l'acide Ortho-phosphorique(H₃PO₄) dégazé.

1.2.2. Analyse par HPLC

Les solutions obtenues (essais et standard) sont analysées par HPLC à une longueur d'onde de 228nm. le résultat final de cet analyse, c'est l'aire moyenne du pic de Glimépiride dans la solution (essai ou standard).

2.2.3. Calcul

$$\%D \text{ Glimépiride} = \frac{Ae}{As} \times \frac{Ps}{100} \times \frac{10}{100} \times \frac{10}{100} \times \frac{900}{1} \times \frac{Ts}{100} \times \frac{(100-Pd)}{100} \times \frac{100}{2.0}$$

Avec :

- **Ae** : Aire moyenne du pic de Glimépiride dans la solution **Essai**.
- **As** : Aire moyenne du pic de Glimépiride dans la solution **Standard**.
- **Ps** : Masse (**Poids**) du **Standard**.
- **Ts** : Teneur (titre) de Glimépiride **Standard** non anhydre.
- **Pd** : Perte à la **dessiccation** du **Standard**.

- **La formule du passage de P% vers Q% :(P% et Q% les deux sont des pourcentages de dissolution) :**

- Pour le temps de prélèvement 5min, (à chaque milieu de dissolution, pour tous les comprimés (génériques ou princeps)) :

$$P\%(5min) = Q\%.$$

- Pour le temps de prélèvement 10min, (à chaque milieu de dissolution, pour tous les comprimés (génériques ou princeps)) :

$$Q\% = P\%(10min) + (10 / 900 \times (P\% \text{ de } 5min)).$$

- Pour le temps de prélèvement 15min, (à chaque milieu de dissolution, pour tous les comprimés (génériques ou princeps)) :

$$Q\% = P\%(15min) + (10/900 \times (P\% \text{ de } 5min + P\% \text{ de } 10min)).$$

- Pour le temps de prélèvement 20min, (à chaque milieu de dissolution, pour tous les comprimés (génériques ou princeps)) :

$$Q\% = P\%(20min) + \left(\frac{10}{900} \times (P\% \text{ de } 5min + P\% \text{ de } 10min + P\% \text{ de } 15min) \right).$$

- Pour le temps de prélèvement 30min, (à chaque milieu de dissolution, pour tous les comprimés (génériques ou princeps)) :

$$Q\% = P\%(30min) + \left(\frac{10}{900} X (P\% \text{ de } 5min + P\% \text{ de } 10min + P\% \text{ de } 15min + P\% \text{ de } 20min) \right).$$

- Pour le temps de prélèvement 45min, (à chaque milieu de dissolution, pour tous les comprimés (génériques ou princeps)) :

$$Q\% = P\%(45min) + \left(\frac{10}{900} X (P\% \text{ de } 5min + P\% \text{ de } 10min + P\% \text{ de } 15min + P\% \text{ de } 20min + P\% \text{ de } 30min) \right).$$

- Pour le temps de prélèvement 60min, (à chaque milieu de dissolution, pour tous les comprimés (génériques ou princeps)) :

$$Q\% = P\%(60min) + \left(\frac{10}{900} X (P\% \text{ de } 5min + P\% \text{ de } 10min + P\% \text{ de } 15min + P\% \text{ de } 20min + P\% \text{ de } 30min + P\% \text{ de } 45min) \right).$$

- Pour le temps de prélèvement 90min, (à chaque milieu de dissolution, pour tous les comprimés (génériques ou princeps)) :

$$Q\% = P\%(90min) + \left(\frac{10}{900} X (P\% \text{ de } 5min + P\% \text{ de } 10min + P\% \text{ de } 15min + P\% \text{ de } 20min + P\% \text{ de } 30min + P\% \text{ de } 45min + P\% \text{ de } 60min) \right).$$

- **Facteur de similarité f2 (si nécessaire)**

$$f_2 = 50 X \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0,5} X 100 \right\}$$

Rt : Moyenne des pourcentages dissous du produit référence.

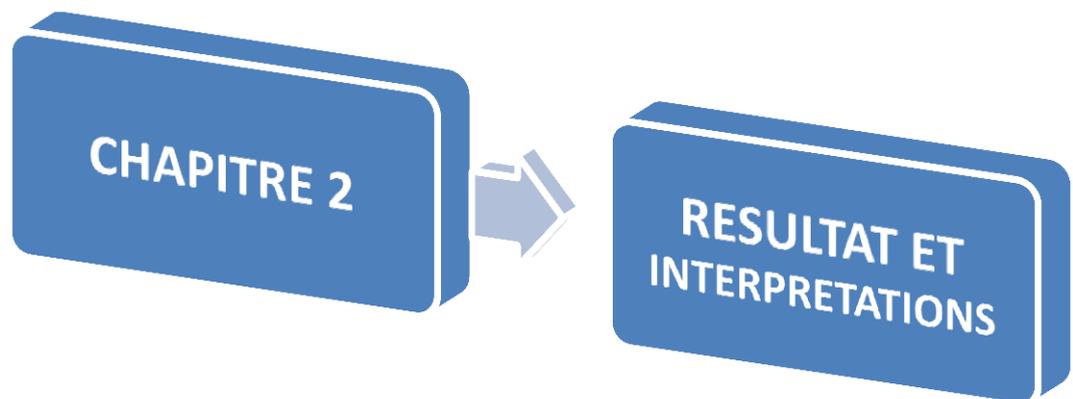
Tt : Moyenne des pourcentages dissous du produit test.

1.2.4. Méthodologies

Le profil de dissolution comparative est réalisé selon les étapes suivantes :

- Dans chaque milieu, lancer la dissolution sur 12 unités pour le produit testé (générique) et 12 unités pour le produit de référence (princeps).
- Au minimum 03 temps de prélèvements sont effectués pour chaque produit.
- Calculer le pourcentage de dissolution pour chaque temps de prélèvement, les moyennes de 12 unités sont utilisées pour la comparaison.
- Calculer le RSD% de dissolution (Relative Standard Déviation) :
 - Le RSD% doit être ≤ 20 % pour le premier prélèvement et les points avec une libération inférieure à 85%.
 - Le RSD% doit être ≤ 10 % pour les autres points.
- Si 85% du principe actif est libéré en moins de 15 min pour les deux produits, les profils sont considérés comme étant similaires, sinon le facteur de similarité f2 doit être calculé.
- La norme du facteur de similarité : [50-100] %.

PARTIE EXPERIMENTALE



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

• **Les résultats obtenus pour le milieu tampon pH=1.2**

Le Tableau 5 et 6 résument les résultats de la dissolution des vingt quatre comprimés étudiés aux différents temps et selon les conditions de dissolution décrites dans la monographie de la Ph. Eur (12 LDM, 12 PRINCEPS) pour le médicament Glimépiride, chaque valeur représente le pourcentage de dissolution d'un comprimé dans un temps. Nous prenons la moyenne de pourcentages de dissolution de 12 comprimés dans chaque temps pour produit LDM ou PRINCEPS (Tableau 7), afin de tracer le profils de dissolution (Figure 12).

Tableau 5: Résultats du test de dissolution de 12 comprimés LDM aux différents temps de prélèvement exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=1.2

LDM	temps(min)							
	5	10	15	20	30	45	60	90
CP 1	39,70	61,87	73,43	80,21	88,32	93,01	96,24	96,05
CP 2	42,42	62,01	74,41	77,81	85,17	92,23	92,38	94,04
CP 3	39,46	59,62	70,77	78,30	86,08	90,39	92,63	94,62
CP 4	46,52	65,30	74,67	80,93	87,89	92,07	94,15	95,54
CP 5	47,99	64,41	74,60	80,68	88,44	91,71	93,63	96,19
CP 6	48,09	65,33	74,96	78,51	85,98	89,29	92,01	94,21
CP 7	37,23	64,05	69,45	74,49	81,64	86,45	90,31	90,38
CP 8	38,34	61,62	69,65	76,14	84,30	87,75	90,16	91,49
CP 9	41,13	62,99	72,29	76,96	83,42	89,97	89,11	91,43
CP 10	45,49	63,16	71,13	77,08	82,29	87,07	89,10	91,41
CP 11	47,61	64,63	73,42	78,20	83,73	87,61	91,34	92,44
CP 12	47,71	65,42	73,05	77,80	84,89	89,22	91,12	95,34
MOY	43,47	63,37	72,65	78,09	85,18	89,73	91,85	93,60
MIN	37,23	59,62	69,45	74,49	81,64	86,45	89,10	90,38
MAX	48,09	65,42	74,96	80,93	88,44	93,01	96,24	96,19
ET	4,18	1,82	1,97	1,88	2,26	2,21	2,13	2,06
RSD	9,62	2,87	2,72	2,40	2,65	2,46	2,31	2,20

Tableau 6 : Résultats du test de dissolution de 12 comprimés PRINCEPS aux différents temps de prélèvement exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=1.2

PRINCEPS	temps(min)							
	5	10	15	20	30	45	60	90
CP 1	54,62	77,11	85,31	86,98	93,17	95,34	101,34	99,08
CP 2	52,77	72,29	78,28	81,80	90,27	90,23	92,26	93,91
CP 3	57,46	74,70	83,60	83,87	88,61	91,94	93,27	93,51
CP 4	59,14	73,54	78,87	82,93	86,69	90,02	92,07	93,23
CP 5	62,69	75,55	81,13	85,38	90,62	92,95	93,91	97,35
CP 6	63,68	75,88	80,68	84,49	89,56	92,20	93,12	95,60
CP 7	56,34	71,27	78,85	81,04	84,18	88,02	95,25	94,08
CP 8	54,27	69,07	77,49	79,27	84,41	89,12	90,44	91,84
CP 9	55,58	69,37	76,62	77,38	82,74	86,97	89,54	90,34
CP 10	57,53	70,54	77,53	79,09	84,49	95,07	90,97	91,58
CP 11	61,05	72,61	79,84	80,83	85,23	88,91	91,49	92,41
CP 12	58,99	117,84	76,30	78,34	83,01	86,71	88,73	90,32
MOY	57,84	76,65	79,54	81,78	86,91	90,62	92,70	93,61
MIN	52,77	69,07	76,30	77,38	82,74	86,71	88,73	90,32
MAX	63,68	117,84	85,31	86,98	93,17	95,34	101,34	99,08
E T	3,40	13,22	2,76	3,00	3,43	2,90	3,29	2,67
RSD	5,88	17,25	3,46	3,67	3,94	3,20	3,55	2,85

Tableau 7 : le pourcentage moyen de dissolution libéré de 12 comprimés pour LDM et PRINCEPS aux différents temps de prélèvement et le facteur de similarité F2 entre comprimés LDM et PRINCEPS dans le milieu tampon pH=1.2

temps(min)	% moyen de dissolution libéré		F2(facteur de similarité)
	LDM	PRINCEPS	
5	43,47	57,84	56,09
10	63,37	76,65	
15	72,65	79,54	
20	78,09	81,78	
30	85,18	86,91	
45	89,73	90,62	
60	91,85	92,70	
90	93,60	93,61	

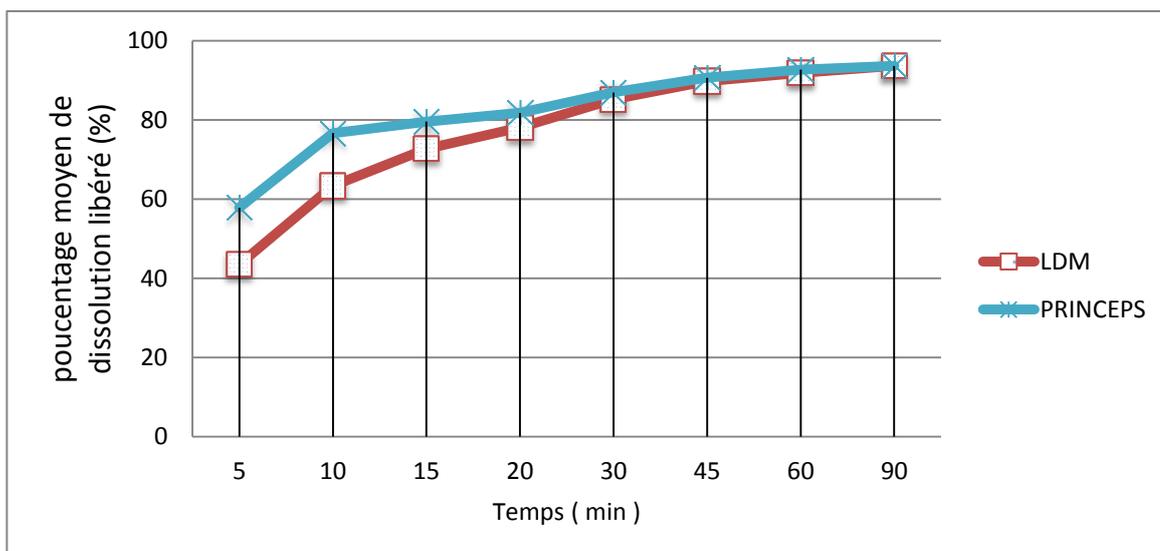


Figure 12 : profil de dissolution des comprimés LDM et PRINCEPS dans le milieu tampon pH=1.2

- **Interprétation des résultats du tampon pH=1.2**

Le pourcentage moyen de dissolution libéré du produit LDM et PRINCEPS en moins 15 min est inférieur à 85%, ça nécessite que le facteur de similarité F2 doit être calculé, et après avoir calculé ce facteur-là selon la méthode du « fit factor »(Tableau 7), Nous avons trouvé F2 est supérieur à 50 ($F2 > 50$) et, il est conforme à la norme de la Ph. Eur: [50-100]%, donc d'après ce résultat nous pouvons conclure que le produit LDM est similaire au PRINCEPS dans ce milieu de dissolution.

- **Les résultats obtenus pour le milieu tampon pH=4.5**

Le Tableau 8 et 9 résument les résultats de la dissolution des vingt quatre comprimés étudiés aux différents temps et selon les conditions de dissolution décrites dans la monographie de la Ph. Eur (12 LDM, 12 PRINCEPS) pour le médicament Glimépiride, chaque valeur représente le pourcentage de dissolution d'un comprimé dans un temps. Nous prenons la moyenne de pourcentages de dissolution de 12 comprimés dans chaque temps pour produit LDM ou PRINCEPS (Tableau 10), afin de tracer le profils de dissolution (Figure 13).

Tableau 8 : Résultats du test de dissolution de 12 comprimés LDM aux différents temps de prélèvement exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon

pH=4.5

LDM	temps(min)							
	5	10	15	20	30	45	60	90
cp 1	52,18	75,67	84,47	84,06	91,88	95,60	96,60	97,73
cp 2	53,17	74,70	83,12	84,93	91,05	95,15	96,29	97,47
cp 3	57,01	78,36	86,35	88,18	93,99	97,65	98,90	99,70
cp 4	54,32	76,01	82,48	85,33	90,85	94,24	95,85	96,36
cp 5	56,83	77,46	85,25	86,56	92,44	95,50	96,84	97,62
cp 6	61,78	79,75	88,98	88,88	94,32	97,81	99,41	99,93
cp 7	49,18	70,68	82,24	87,95	94,53	94,64	96,57	97,60
cp 8	56,12	73,24	83,70	89,21	96,07	95,01	97,57	97,22
cp 9	60,87	75,89	86,13	90,79	95,42	95,97	97,17	97,96
cp 10	55,99	73,07	83,55	89,11	94,44	94,26	95,59	95,65
cp 11	59,09	76,86	88,02	92,69	97,84	98,56	99,89	100,35
cp 12	58,01	75,36	85,17	89,15	94,07	95,27	96,08	96,44
MOY	56,21	75,59	84,95	88,07	93,91	95,80	97,23	97,84
MIN	49,18	70,68	82,24	84,06	90,85	94,24	95,59	95,65
MAX	61,78	79,75	88,98	92,69	97,84	98,56	99,89	100,35
ET	3,62	2,47	2,12	2,50	2,07	1,44	1,43	1,47
RSD	6,43	3,27	2,50	2,84	2,20	1,50	1,47	1,50

Tableau 9 : Résultats du test de dissolution de 12 comprimés PRINCEPS aux différents temps de prélèvement exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=4.5

PRINCEPS	temps(min)							
	5	10	15	20	30	45	60	90
cp 1	60,35	83,27	92,45	95,94	98,62	104,79	105,87	102,49
cp 2	67,12	85,04	93,46	97,87	100,57	105,14	104,06	103,71
cp 3	72,16	84,31	90,62	95,40	97,83	102,60	101,97	101,14
cp 4	69,86	87,74	93,36	97,97	100,10	104,05	102,63	102,81
cp 5	66,24	83,57	90,91	96,45	99,46	103,90	103,08	102,28
cp 6	67,73	82,13	89,76	94,47	96,90	102,25	100,57	100,39
cp 7	57,03	80,68	89,65	93,48	97,80	99,45	100,39	101,30
cp 8	52,78	73,57	83,40	88,02	93,06	95,97	96,80	97,42
cp 9	51,94	74,26	84,72	89,60	95,40	97,43	98,43	98,47
cp 10	51,56	74,23	84,47	88,87	94,65	97,04	97,86	98,16
cp 11	53,40	75,93	85,04	90,24	94,85	96,91	97,75	98,87
cp 12	58,61	76,53	85,48	89,47	93,84	97,28	97,27	98,57
MOY	60,73	80,11	88,61	93,15	96,92	100,57	100,56	100,47
MIN	51,56	73,57	83,40	88,02	93,06	95,97	96,80	97,42
MAX	72,16	87,74	93,46	97,97	100,57	105,14	105,87	103,71
ET	7,57	4,94	3,75	3,70	2,53	3,54	2,98	2,12
RSD	12,47	6,17	4,23	3,97	2,61	3,52	2,96	2,11

Tableau 10 : le pourcentage moyen de dissolution libéré de 12 comprimés pour LDM et PRINCEPS aux différents temps de prélèvement et le facteur de similarité F2 entre comprimés LDM et PRINCEPS dans le milieu tampon pH=4.5

Temps(min)	% moyen de dissolution libéré		F2(facteur de similarité)
	LDM	PRINCEPS	
5	56,21	60,73	69,09
10	75,59	80,11	
15	84,95	88,61	
20	88,07	93,15	
30	93,91	96,92	
45	95,80	100,57	
60	97,23	100,56	
90	97,84	100,47	

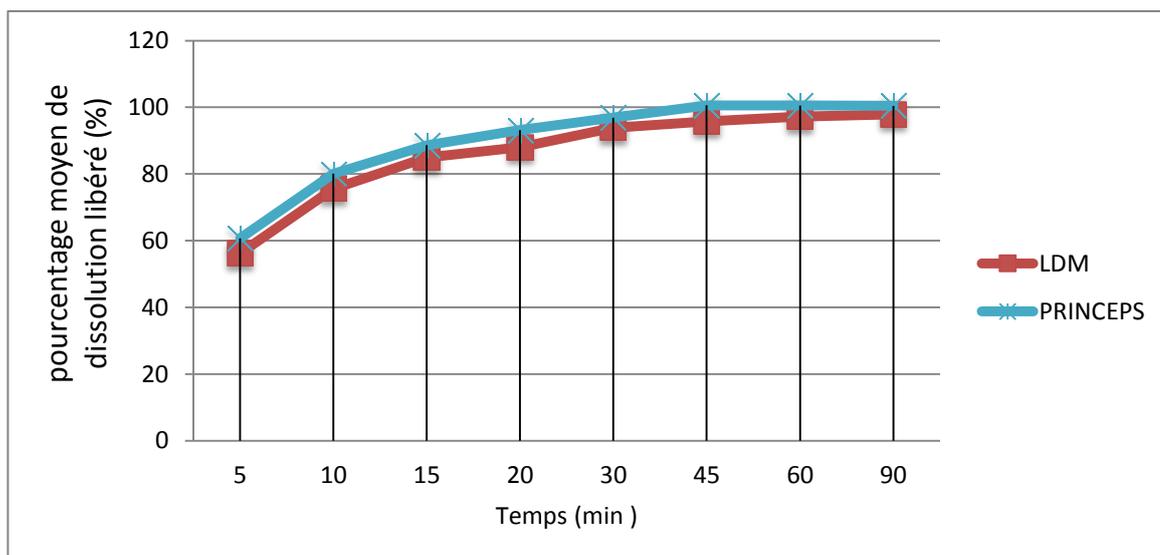


Figure 13 : profil de dissolution des comprimés LDM et PRINCEPS dans le milieu tampon pH=4.5

- **Interprétation des résultats du tampon pH=4.5**

Le pourcentage moyen de dissolution libéré du produit LDM et PRINCEPS en moins 15 min est inférieur à 85%, ça nécessite que le facteur de similarité F2 doit être calculé, et après avoir calculé ce facteur-là selon la méthode du « fit factor » (Tableau 10), Nous avons trouvé F2 est supérieur à 50 ($F2 > 50$) et, il est conforme à la norme de la Ph. Eur: [50-100]%, donc d'après ce résultat nous pouvons conclure que le produit LDM est similaire au PRINCEPS dans ce milieu de dissolution .

- **Les résultats obtenus pour le milieu tampon pH=6.8**

Le Tableau 11 et 12 résument les résultats de la dissolution des vingt quatre comprimés étudiés aux différents temps et selon les conditions de dissolution décrites dans la monographie de la Ph. Eur (12 LDM ,12 PRINCEPS) pour le médicament Glimépiride, chaque valeur représente le pourcentage de dissolution d'un comprimé dans un temps. Nous prenons la moyenne de pourcentages de dissolution de 12 comprimés dans chaque temps pour produit LDM ou PRINCEPS (Tableau 13), afin de tracer le profils de dissolution (Figure 14).

Tableau 11 : Résultats du test de dissolution de 12 comprimés LDM aux différents temps de prélèvement exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon

pH=6.8

LDM	temps(min)							
	5	10	15	20	30	45	60	90
cp 1	79,53	107,07	78,67	108,17	109,90	111,06	110,51	110,51
cp 2	87,43	107,84	109,32	100,04	111,08	112,21	112,48	111,14
cp 3	85,02	102,83	106,00	105,61	107,56	108,24	105,86	107,14
cp 4	84,12	105,66	109,09	108,59	109,51	111,14	111,03	112,60
cp 5	87,54	109,82	110,07	108,04	110,90	112,90	111,37	111,02
cp 6	86,17	104,46	106,77	107,74	107,79	108,19	108,23	108,00
cp 7	90,52	106,07	102,02	110,43	110,94	112,81	112,65	112,39
cp 8	91,38	109,33	112,96	112,80	113,43	115,23	112,79	114,88
cp 9	94,11	105,94	110,43	109,79	109,46	110,65	109,32	109,71
cp 10	82,03	104,69	107,22	105,53	108,70	108,16	108,98	108,76
cp 11	90,85	106,37	109,87	111,36	112,47	115,60	112,76	112,83
cp 12	94,52	104,95	107,49	105,31	107,77	108,67	108,94	107,91
MOY	87,77	106,25	105,83	107,78	109,96	111,24	110,41	110,57
MIN	79,53	102,83	78,67	100,04	107,56	108,16	105,86	107,14
MAX	94,52	109,82	112,96	112,80	113,43	115,60	112,79	114,88
ET	4,68	2,02	8,98	3,38	1,88	2,63	2,19	2,36
RSD	5,33	1,90	8,48	3,14	1,71	2,36	1,98	2,13

Tableau 12 : Résultats du test de dissolution de 12 comprimés PRINCEPS aux différents temps de prélèvement exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=6.8

RRINCEPS	temps(min)							
	5	10	15	20	30	45	60	90
cp 1	66,37	84,82	87,39	92,23	96,87	95,21	98,96	100,30
cp 2	70,00	85,54	88,26	92,04	96,01	97,29	98,90	100,18
cp 3	72,57	87,30	89,08	93,33	97,08	98,16	100,01	101,12
cp 4	70,27	87,02	89,83	92,83	98,10	98,99	100,76	101,33
cp 5	71,44	86,16	89,21	91,95	95,96	97,64	100,62	97,01
cp 6	74,19	86,35	88,65	91,87	94,89	96,68	99,72	99,98
cp 7	54,98	79,50	87,83	88,75	94,59	97,67	100,63	101,18
cp 8	47,84	81,08	87,75	90,65	93,37	93,86	99,16	100,05
cp 9	57,18	81,56	88,04	90,93	92,91	96,55	99,28	102,29
cp 10	53,51	83,00	88,66	92,05	94,33	97,08	99,22	99,37
cp 11	64,82	82,67	87,65	89,72	92,27	94,71	96,97	98,07
cp 12	75,88	87,11	89,01	92,16	94,85	98,26	98,93	99,64
MOY	64,92	84,34	88,45	91,54	95,10	96,84	99,43	100,04
MIN	47,84	79,50	87,39	88,75	92,27	93,86	96,97	97,01
MAX	75,88	87,30	89,83	93,33	98,10	98,99	100,76	102,29
E T	9,27	2,68	0,75	1,31	1,77	1,54	1,04	1,44
RSD	14,27	3,18	0,85	1,43	1,86	1,59	1,05	1,44

Tableau 13 : le pourcentage moyen de dissolution libéré de 12 comprimés pour LDM et PRINCEPS aux différents temps de prélèvement dans le milieu tampon pH=6.8

temps(min)	% moyen de dissolution libéré	
	LDM	PRINCEPS
5	87,77	64,92
10	106,25	84,34
15	105,83	88,45
20	107,78	91,54
30	109,96	95,10
45	111,24	96,84
60	110,41	99,43
90	110,57	100,04

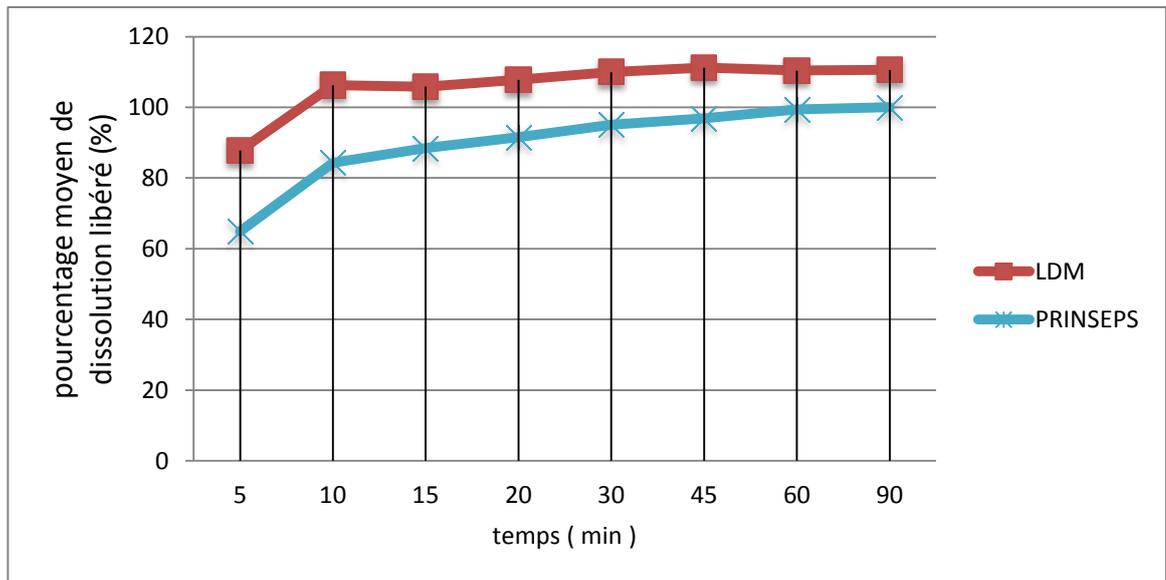


Figure 14 : profil de dissolution des comprimés LDM et PRINCEPS dans le milieu tampon pH=6.8

- **Interprétation des résultats du tampon pH=6.8**

Tant que Le pourcentage moyen de dissolution libéré du produit LDM et PRINCEPS en moins 15 min est supérieur à 85%, Nous pouvons directement considérer que le profil de dissolution LDM est similaire au profil de dissolution PRINCEPS dans ce milieu de dissolution selon la norme de la Ph. Eur, et il n'est pas nécessaire de calculer le facteur de similarité F2.

- **Les résultats obtenus pour le milieu tampon pH=7.4 (le milieu officiel de médicament)**

Le Tableau 14 et 15 résument les résultats de la dissolution des vingt quatre comprimés étudiés aux différents temps et selon les conditions de dissolution décrites dans la monographie de la Ph. Eur (12 LDM, 12 PRINCEPS) pour le médicament Glimépiride, chaque valeur représente le pourcentage de dissolution d'un comprimé dans un temps. Nous prenons la moyenne de pourcentages de dissolution de 12 comprimés dans chaque temps pour produit LDM ou PRINCEPS (Tableau 16), afin de tracer le profils de dissolution (Figure 15).

Tableau 14 : Résultats du test de dissolution de 12 comprimés LDM aux différents temps de prélèvement exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon

pH=7.4

LDM	temps(min)							
	5	10	15	20	30	45	60	90
cp 1	52,18	75,67	84,47	84,06	91,88	95,60	96,60	97,73
cp 2	53,17	74,70	83,12	84,93	91,05	95,15	96,29	97,47
cp 3	57,01	78,36	86,35	88,18	93,99	97,65	98,90	99,70
cp 4	54,32	76,01	82,48	85,33	90,85	94,24	95,85	96,36
cp 5	56,83	77,46	85,25	86,56	92,44	95,50	96,84	97,62
cp 6	61,78	79,75	88,98	88,88	94,32	97,81	99,41	99,93
cp 7	49,18	70,68	82,24	87,95	94,53	94,64	96,57	97,60
cp 8	56,12	73,24	83,70	89,21	96,07	95,01	97,57	97,22
cp 9	60,87	75,89	86,13	90,79	95,42	95,97	97,17	97,96
cp 10	55,99	73,07	83,55	89,11	94,44	94,26	95,59	95,65
cp 11	59,09	76,86	88,02	92,69	97,84	98,56	99,89	100,35
cp 12	58,01	75,36	85,17	89,15	94,07	95,27	96,08	96,44
MOY	56,21	75,59	84,95	88,07	93,91	95,80	97,23	97,84
MIN	49,18	70,68	82,24	84,06	90,85	94,24	95,59	95,65
MAX	61,78	79,75	88,98	92,69	97,84	98,56	99,89	100,35
E T	3,62	2,47	2,12	2,50	2,07	1,44	1,43	1,47
RSD	6,43	3,27	2,50	2,84	2,20	1,50	1,47	1,50

Tableau 15 : Résultats du test de dissolution de 12 comprimés PRINCEPS aux différents temps de prélèvement exprimés en pourcentage de dissolution dans le milieu tampon pH=7.4

PRINCEPS	temps(min)							
	5	10	15	20	30	45	60	90
cp 1	60,35	83,27	92,45	95,94	98,62	104,79	105,87	102,49
cp 2	67,12	85,04	93,46	97,87	100,57	105,14	104,06	103,71
cp 3	72,16	84,31	90,62	95,40	97,83	102,60	101,97	101,14
cp 4	69,86	87,74	93,36	97,97	100,10	104,05	102,63	102,81
cp 5	66,24	83,57	90,91	96,45	99,46	103,90	103,08	102,28
cp 6	67,73	82,13	89,76	94,47	96,90	102,25	100,57	100,39
cp 7	57,03	80,68	89,65	93,48	97,80	99,45	100,39	101,30
cp 8	52,78	73,57	83,40	88,02	93,06	95,97	96,80	97,42
cp 9	51,94	74,26	84,72	89,60	95,40	97,43	98,43	98,47
cp 10	51,56	74,23	84,47	88,87	94,65	97,04	97,86	98,16
cp 11	53,40	75,93	85,04	90,24	94,85	96,91	97,75	98,87
cp 12	58,61	76,53	85,48	89,47	93,84	97,28	97,27	98,57
MOY	60,73	80,11	88,61	93,15	96,92	100,57	100,56	100,47
MIN	51,56	73,57	83,40	88,02	93,06	95,97	96,80	97,42
MAX	72,16	87,74	93,46	97,97	100,57	105,14	105,87	103,71
ET	7,57	4,94	3,75	3,70	2,53	3,54	2,98	2,12
RSD	12,47	6,17	4,23	3,97	2,61	3,52	2,96	2,11

Tableau 16 : le pourcentage moyen de dissolution libéré de 12 comprimés pour LDM et PRINCEPS aux différents temps de prélèvement dans le milieu tampon pH=7.4

temps/min	% moyen de dissolution libérée	
	LDM	PRINCEPS
5	78,38	81,62
10	91,91	98,72
15	95,18	102,53
20	97,18	104,20
30	99,17	103,61
45	100,37	102,16
60	99,45	101,68
90	99,89	103,81

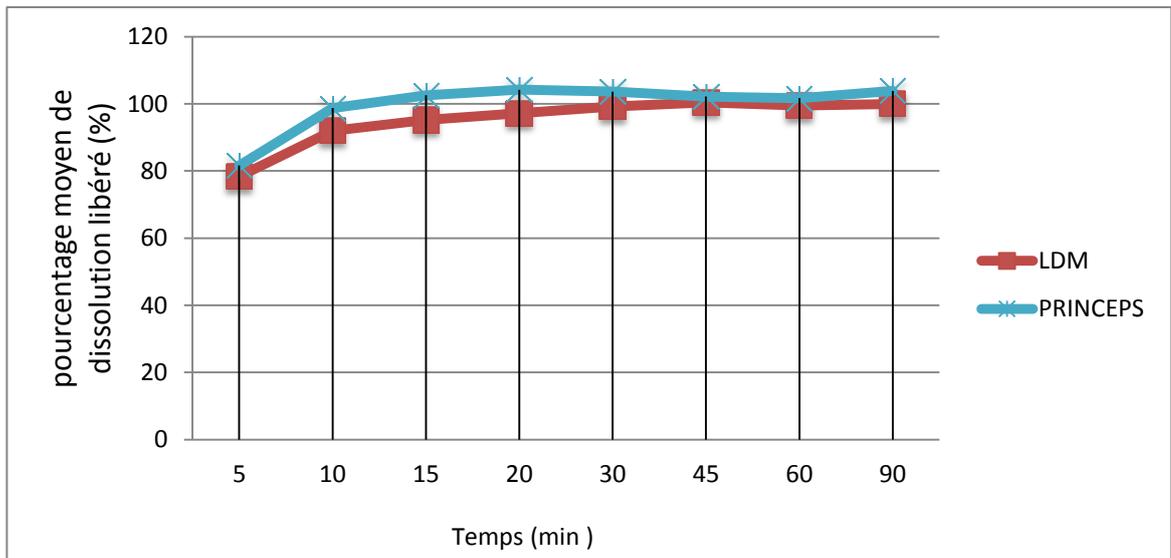


Figure 15 : profil de dissolution des comprimés LDM et PRINCEPS dans le milieu tampon pH=7.4

- **Interprétation des résultats du tampon pH=7.4**

Tant que Le pourcentage moyen de dissolution libéré du produit LDM et PRINCEPS en moins 15min est supérieur à 85%, nous pouvons directement considérer que le profil de dissolution LDM est similaire au profil de dissolution PRINCEPS dans ce milieu de dissolution selon la norme de la Ph. Eur, et il n'est pas nécessaire de calculer le facteur de similarité F2.

Conclusion :

Dans les résultats obtenus, le profil des comprimés LDM, sont superposables au profil des comprimés princeps. Mais le profil de dissolution à lui seul ne nous a pas permis de trancher quant à la similarité entre les profils, le calcul de F2 nous a permis de trancher sur la conformité des différents génériques LDM par rapport au princeps ($F2 > 50$): nous pouvons dire que les produits LDM et PRINCEPS pour le médicament Glimépiride sont similaires ou Si 85% du principe actif est libéré en moins de 15 min pour les deux produits, les profils sont considérés comme étant similaires.

CONCLUSION

GÉNÉRALE

Conclusion :

Dans ce travail nous s'intéressons à la cinétique de dissolution du médicament Glimépiride qui est utilisé principalement pour traiter le diabète (type 2). Pour tester la qualité physico-chimique d'un médicament, plusieurs tests doivent être effectués, parmi ces derniers le test de dissolution. Où la comparaison de profils de dissolution entre princeps et générique est un test incontournable dans l'évaluation de la qualité et l'efficacité des médicaments, car il fournit une idée sur le comportement du produit in vivo à savoir du taux de libération du principe actif à partir de sa forme galénique.

Nous avons présenté à travers les cinq chapitres les points suivants: des généralités sur les médicaments, les techniques d'analyse utilisées, le devenir d'un médicament, son contrôle de qualité ainsi qu'une présentation du médicament Glimépiride.

Les tests de dissolution in vitro traitent non seulement des questions de contrôle de la qualité des formes pharmaceutiques, mais en plus joue un rôle important dans l'orientation du développement de nouveaux produits. Ils sont utilisés aujourd'hui dans une grande variété d'applications pour aider à identifier les formulations qui produiront les meilleurs résultats dans les études cliniques, pour évaluer la reproductibilité de la formulation et pour aider à déterminer la bioéquivalence.

Pour effectuer une comparaison entre le princeps et ses génériques à base de Glimépiride 2mg, il est nécessaire de connaître la vitesse de dissolution, ainsi que le taux de principe actif dissous dans un temps et vitesse de rotation des palettes. La comparaison des profils de dissolution se fait sur deux produits « référence » et « test » qui doivent être analysés dans les mêmes conditions. Les profils doivent inclure au minimum trois points dans le temps (sans compter le zéro). Ces points dans le temps doivent être les mêmes pour le produit « référence » et le produit « test ». Les intervalles de prélèvements doivent être rapprochés (exemple : 5, 10, 15, 30, minutes). L'inclusion du temps 15 min est d'une grande importance pour la comparaison des profils car elle permet de savoir si le produit a une dissolution très rapide ou non. Selon les recommandations de la pharmacopée européenne (Ph, Eu), nous avons utilisé la méthode de Fit Factor par le calcul de facteur de similarité f_2 en vue d'apprécier leur biodisponibilité in vitro.

L'analyse des résultats et des courbes représentant la cinétique de dissolution des comprimés dosés à 2mg de Glimépiride dans les deux milieux tampon pH 6.8 et 7.4 montre une libération supérieure à 85% du principe actif en moins de 15 minutes pour le produit test et référence: (105.83% et 88.45%), (95.18% et 102.53%) respectivement, plus de 85% du principe actif en moins de 15 minutes. Donc nous pouvons conclure que le générique étudié est similaire au princeps et il n'est donc pas nécessaire de calculer le facteur de similarité F2.

Tandis qu'aux autres milieux; tampon pH 1.2 et 4.5 ont eu libération inférieure à 85% du principe actif en moins de 15 minutes pour le produit test : (84.95%) au tampon pH 4.5 et une libération inférieure à 85% du principe actif en moins de 15 minutes pour le produit test et référence: (72.65% et 79.54%) au tampon pH 1.2 ; et donc le facteur de similarité F2 doit être calculé, et après avoir calculé ce facteur de similarité F2, il nous a montré que sa valeur était entre [50-100] % pour les deux tampons : tampon pH 1.2 est [56.09] % et le tampon pH 4.5 est [69.09] %, donc nous pouvons conclure que le générique étudié est similaire au princeps avec le profil des génériques, est superposable au profil du princeps.

Une différence significative par comparaison au produit de référence, signifie une modification de la cinétique d'absorption, Par ailleurs bien que les biodisponibilités soient les mêmes in vitro, ceci ne permet pas de conclure à une bioéquivalence des deux produits, mais tout simplement qu'ils sont équivalents du point de vue chimique et pharmaceutique et ceci par rapport aux conditions de dissolution utilisées, Pour une approche réelle de la biodisponibilité biologique, c'est seulement l'étude in vivo qui permet de conclure que les deux produits sont « bioéquivalents ».

RÉFÉRENCES

- [1] **Berreni A., Cornaire G. et Carcassonne C.H. (2017)**. Pharmacologie, historique et généralité. Cours, ET SIEGE GCS GAPM, 6,7.
- [2] **Dangoumau J. (2006)**. Pharmacologie générale. Université Victor Segalen-Bordeaux 2, Département de pharmacologie, ISBN 2-909176-24-X, 1-3.
- [3] Article.L.5111-1 du code de santé public. Modifié par Loi n°2007-248 du 26 février 2007 - art. 3 JORF 27 février 2007.
- [4] **Bogaert M. et Chevalier P. (2009)**.Equivalence clinique des génériques. Minerval, 8(5), 53.
- [5] **Ba A., Bauer M., HamdaniH., DelaTorre N.,Videau J.Y.et Yameogo O. (2005)**. Etude du comportement en dissolution de différents comprimés générique de Glibenclamide comparativement au produit princeps. STP pharma pratiques, 15(3), 213-230.
- [6] **Abelli C., Andriollo O., Machuron L., Videau J.Y., Vennat B. et Ouget M.P. (2001)**. Equivalence pharmaceutique des médicaments essentiels génériques. STP pharma pratiques, 11(2), 89-101.
- [7] **Markus J.P., Cristol D., Peigné J. et Sprungard S. (2005)**. Code de la santé public. 19ème édition, édition Dalloz, paris.
- [8] **Denis S. (2005)**. Pharmacologie B.P. 4ème édition. Wolters Kluwers, 8-25.
- [9] **Ostan I. (2009)**. Perception du médicament générique dix ans après le droit de substitution : enquête auprès de pharmaciens d'officine et de patients en Haute-Garonne. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université Toulouse (3)- Paul Sabatier, faculté des sciences pharmaceutiques, 15-18.
- [10] **Equipe d'Economie Solidaire (1 juin2011)**.<http://www.economiesolidaire.com/2011/06/01/medicaments-generiques-avantages-et-inconvenients/>, (consulté le 20/04/2018)
- [11] **A.N.S.M.P.S (14/12/2012)**. Médicament générique: lever l'opacité. http://ansm.sante.fr/content/download/45182/586051/version/1/file/QR_Generiques-Lever-l-opacite_Decembre2012.pdf. (Consulté le 15/04/2018), 7.
- [12] **Leclerc J., Blais C., Guenette L. et poirier P. (2016)**.Médicaments génériques et Médicaments originaux. Pharmacovigilance 2-ACFA, 13(5), 40.

- [13] Pharmaciens Sans Frontières. (2004). Notions de base sur les médicaments. Rapport : Comité - International Unité Pharmaceutique, 5-6.
- [14] **Collignon A.** et **Farinotti R.** (2007). Médicaments. martinebeljean-leymarie, christiandoutremepuich, 3^{ème} édition, 66.
- [15] **Cynthia K.B., Hitesh P.C., Beverly N., Robert A.R.D., Brian R.R.** et **Pankaj A.S.** (2004). Acceptable Analytical Practices for Dissolution Testing of Poorly Soluble Compound. *Pharmaceutical Technology*. 255, 56-65.
- [16] **Lukas G.** (1996). Critical manufacturing parameters influencing dissolution. *Drug Information Journal*. 30, 1091-1104.
- [17] **Venkatramana M.R., Sanghvi R.** et **Haijian Z.** (2009). Developingsolide oral dosage forms “pharmaceutical theory and practice”. Edition 1.
- [18] **Jones D.** (2008). Fast track-Pharmaceutics-dosage form and design. Published by the Pharmaceutical Press edition, 24-28.
- [19] **Hauschke D., Steinijans V.** et **Pigeot I.** (2007). Bioequivalence studies in drug developpement-methods and applications-edition. 295-320.
- [20] **Ridouan K.** (2010). Application de certaines approches statistiques au transfert de la cinetique de dissolution cas du diclofénac sodique. Thèse de doctorat en pharmacie,. Université Mohammed V, Faculté de Médecine et de Pharmacie rabat, 9-28.
- [21] **AlainL.H., Denis B.** et **Chaumeil J.C.** (2009). Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Elsevier / Masson, 9^{ème} édition, 378-382.
- [22] **RosettoY.** (1998). Pharmacotechnie industrielle (PHI41). IMT édition GREPTC. 26-25.
- [23] HPLC Principe et appareillage-Ressources pédagogiques - Biochimie et Bio moléculaire. Académie de Rouen.<http://biotech.spip.ac-rouen.fr/spip.php?article9>(Consulté le 15/04/2018)
- [24] **Mathieu N.** (2008). Interactions Médicamenteuses : de la théorie à la réalité. Thèse de doctorat d'état en pharmacie, Université Henri Poincaré Nancy1, faculté de pharmacie, 23.
- [25] **Loichot C.** et **Grima M.** (2004). Résorption-Absorption. Cours, Pharmacologie générale DCEM1, Faculté de médecine de Strasbourg, 3.

- [26] **Mireille C.R.** Cour : Devenir du médicament dans l'organisme et Bases de pharmacocinétique. Laboratoire de Pharmacologie Clinique et de Toxicologie, <https://www.ufr2.free.fr/d1/03.pharmacocinetique.pdf>. (Consulté le 16/04/2018).
- [27] **Evelyne J.A. (2011)**. Pharmacocinétique des médicaments ADME. Cours, Service de pharmacologie clinique pédiatrique et pharmacogénétique hôpital Robert Debré, 7-8.
- [28] **Aiache J.M.** La bioéquivalence en France : Ses atouts, sa mise en place, ses difficultés et les limites de son application. Présentation, Université d'auvergne Clermont–Ferrant, faculté de pharmacie, 9-10.
- [29] **Lechat P. (2006)**. Pharmacologie. Cours, Université pierre et marie curie, Faculté de médecine, 65.
- [30] **Frantz F.,Cochin N. (2014)**. Pharmacocinétique Principe et pratique, Cours, DIU infirmiers et TEC en recherche Clinique, 45.
- [31]**Laffont C. (2011)**. Introduction à la pharmacocinétique. école nationale vétérinaire, INP Toulouse, 27, 78, 80.
- [32] **Loichot C. et Grima M. (2005)**. Pharmacocinétique-Données complémentaires. Pharmacologie Générale. Cours, Faculté de Médecine de Strasbourg, 10-11.
- [33] **Cloutier B. et Ménard N. (2005)**. Pharma-Fiches. 4ème édition, Montréal, Gaëtan Morin, 26-27.
- [34] **Loichot C. et Grima M. (2005)**. Distribution. Pharmacologie Générale. Cours, Faculté de Médecine de Strasbourg, 3.
- [35] **Ouazouaz M. (2014)**. Etude d'un produit pharmaceutique, médicament générique à usage humain. Thèse de Doctorat 3ème Cycle (LMD) en biochimie, Faculté des sciences, Université Badji-Mokhtar, Annaba, 13-14.
- [36] Sanofi-aventis Canada Inc. Version s-a 5.0 datée du 23 décembre 2016.2905 Place Louis R-Renaud, laval (Québec) H7V OA3, Monographie de produit, ^{pf}AMARYL[®] (glimépiride), 04, 16, 17, 25.
- [37] Annexe I : Resume des Caracteristiques du Produit « glimépiride ». CIS : 6 598 864 5 M000/1005/004, 05-06. <http://www.ema.europa.eu> , (Consulté le 28/04/2018)

[38] **Monassier L. (2013)**. Traitements Antibiotiques du Diabète de type 2. Cours, DCEM3 – Pharmacologie, Chap 18, Université de Strasbourg, 6.

[39] Annexe IIIB. Notice : Information De L'utilisateur. AMAREL 2 mg, comprimé Glimépiride. CIS : 6 598 864 5 M000/1005/004, 14-17-18. <http://www.ema.europa.eu>, (Consulté le 28/04/2018)

[40] **Guillausseau P.J. (2011)**. Sulfamides hypoglycémiants et apparentés et leur utilisation. Revue Générale. Service de Médecine B, Hôpital Lariboisière, Paris, 5.

[41] **Mouchard C. Pharmacocinetique**. Présentation, <http://docplayer.fr/55217503-Pharmacocinetique.html> , (Consulté le 13/4/2018).



ANNEXES

Annexe 1 :

HbA1c : L'hémoglobine glyquée HbA1c est le paramètre de référence pour le suivi de l'équilibre glycémique des patients atteints du diabète de type 2.

C'est un marqueur rétrospectif de l'équilibre glycémique: il reflète le niveau de la glycémie sur les 120 jours précédents, correspondant à la durée de vie des globules rouges, l'HbA1c est la fraction la plus abondante (80%) et la mieux caractérisée de l'hémoglobine glyquée, elle résulte de la fixation non enzymatique, lente et irréversible de glucose (ou d'autres oses) sur l'hémoglobine pendant toute la durée de vie des hématies. Lors de la formation de l'hémoglobine glyquée, Le glucose se fixe sur l'extrémité N-terminale des chaînes beta de l'hémoglobine AO (extrémité N-terminale d'une valine d'une chaîne beta de globine pour l'HbA1c), son taux est directement proportionnel à la concentration de glucose dans le sang et il est indépendant des variations journalières de la glycémie et il n'est pas affecté par l'exercice physique ni par le jeûne.

En raison du renouvellement permanent de la population des hématies, le dosage de l'HbA1c sur un prélèvement sanguin effectué à un moment donné fournit une intégration de l'équilibre glycémique global sur une période de 2 à 3 mois qui précède la prise de sang. En effet les taux plasmatiques de glucose les plus récents influencent plus fortement le taux d'HbA1c et ainsi les glycémies des 30 derniers jours avant son dosage sont responsables de 50% de sa valeur, alors que les taux de glucose datant des 90 à 120 jours précédents ne sont responsables que de 10% de sa valeur. Aujourd'hui les méthodes de dosage de l'hémoglobine glyquée sont spécifiques de l'HbA1c, le résultat est exprimé en pourcentage d'hémoglobine totale mais aussi plus récemment en mmol par mole d'hémoglobine. Ce dosage s'effectue par HPLC (chromatographie en phase liquide haute pression) qui est aujourd'hui la méthode de référence, D'un point de vue pratique le dosage de l'HbA1c doit être effectué tous les trimestres pour donner le reflet de l'équilibre glycémique sur la période normalement couverte par le dosage.

Chez les sujets diabétiques le lien entre le taux d'HbA1c et les complications cliniques du diabète (cardiovasculaires, microvasculaires) a été établi notamment grâce aux études prospectives telles que l'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), Cette étude portant sur des patients diabétiques de type 2 a montré qu'une élévation de 1% du taux d'HbA1c est associée à augmentation de 21% des décès cardiovasculaires et de 37% des

complications micro vasculaires, ces données établies à la fin des années 90, ont ensuite été confirmées dans d'autres travaux comme l'étude de Selvin qui met en évidence une augmentation de 18% des événements cardiovasculaires pour un point d'HbA1c.

Annexe 2 :

Pharmacopée européenne : La pharmacopée européenne (Ph. Eur.) est un recueil de normes communes, à l'échelle européenne, destinées au contrôle de la qualité des médicaments à usage humain ou vétérinaire et des substances qui entrent dans leur composition. Son objectif est d'assurer à tous les patients, sur l'ensemble du continent européen, l'accès à des médicaments de même niveau de qualité.

Annexe 3 :

Condition sink : Signifie, pour une forme galénique placée dans un milieu donné, que la concentration en substance active dans ce milieu n'est pas supérieure à 20-30 % (selon les auteurs) de sa solubilité (la limite pour la condition perfectsink est 10 %). Le respect de cette condition permet de minimiser l'effet de ralentissement qu'aurait une saturation du milieu (diminution du gradient de concentration) sur la dissolution et la libération de la substance active. L'objectif est d'éviter que les conditions, in vitro, soient différentes de celles intervenant in vivo (par exemple après une administration par voie orale), où l'effet de saturation est empêché par l'absorption de la substance active.

Pour un test de dissolution de comprimé, les conditions sink permettent de s'assurer que la partie dissoute du comprimé n'aura pas d'effet sur la vitesse de dissolution du reste du comprimé. In vivo, les mêmes raisons sont applicables. Si on s'approche de la saturation, le médicament se dissout moins vite et le principe actif n'est pas absorbé correctement.

.

Annexe 4 :

Index thérapeutique: Se définit, pour une substance, comme le rapport de sa dose toxique à sa dose thérapeutique. Une substance est, relativement, d'autant plus sûre que son index thérapeutique est plus bas.

Annexe 5 :

Désintégrant : Adjuvant aux formules de produits pharmaceutiques pour favoriser leur désagrégation et la libération du principe actif.

Annexe 6 :

Liant: Est un produit qui sert à agglomérer en masse solide, des particules solides sous forme de poudre ou de granulats.

Annexe 7 :

Lubrifiant : Substance interposée entre deux surfaces en mouvement relatif afin d'en réduire le frottement ou l'usure, ils peuvent se classer en produits gazeux, liquides, semi solides ou plastiques, et solides.

Annexe 8 :

La metformine : C'est un antidiabétique oral n'entraîne pas d'hypoglycémie contrairement aux sulfamides hypoglycémiantes. Elle a un effet neutre -voire bénéfique- sur le poids. Une légère perte de poids peut être observée par les troubles digestifs générés. L'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) a mis en évidence *des effets protecteurs du système cardiovasculaire* chez des patients diabétiques obèses traités en première intention avec la metformine. Il s'agit de la seule molécule antidiabétique possédant cet effet favorable.

Annexe 9 :

Profil de dissolution comparatif : C'est une étude de comparaison in vitro de la similarité de dissolution à différents points de temps et à différents pH de milieux simulant le tractus digestifs : (pH =1.2 ; pH =4.5 ; pH =6.8) ainsi que le milieu officiel du médicament (comprimé ou gélule), par rapport au produit de référence (princeps).

Annexe 10 :

Pharmacodynamique : Biométrie des interactions entre les médicaments et ses cibles d'action (ce que le médicament fait à l'organisme).

Annexe 11 :

Milieu PH=1,2

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
5 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	143743	22,2	0,3	101,44	56477	39,70	39,70	43,47	37,23	48,09	4,18	9,62
CP2	143743	22,2	0,3	101,44	60347	42,42	42,42					
CP3	143743	22,2	0,3	101,44	56146	39,46	39,46					
CP4	143743	22,2	0,3	101,44	66189	46,52	46,52					
CP5	143743	22,2	0,3	101,44	68269	47,99	47,99					
CP6	143743	22,2	0,3	101,44	68418	48,09	48,09					
CP7	143743	22,2	0,3	101,44	52966	37,23	37,23					
CP8	143743	22,2	0,3	101,44	54547	38,34	38,34					
CP9	143743	22,2	0,3	101,44	58515	41,13	41,13					
CP10	143743	22,2	0,3	101,44	64717	45,49	45,49					
CP11	143743	22,2	0,3	101,44	67730	47,61	47,61					
CP12	143743	22,2	0,3	101,44	67884	47,71	47,71					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
10 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	143743	22,2	0,3	101,44	87390	61,42	61,87	63,37	59,62	65,4	1,8	2,9
CP2	143743	22,2	0,3	101,44	87545	61,53	62,01					
CP3	143743	22,2	0,3	101,44	84197	59,18	59,62					
CP4	143743	22,2	0,3	101,44	92165	64,78	65,30					
CP5	143743	22,2	0,3	101,44	90875	63,87	64,41					
CP6	143743	22,2	0,3	101,44	92191	64,80	65,33					
CP7	143743	22,2	0,3	101,44	90532	63,63	64,05					
CP8	143743	22,2	0,3	101,44	87060	61,19	61,62					
CP9	143743	22,2	0,3	101,44	88961	62,53	62,99					
CP10	143743	22,2	0,3	101,44	89144	62,66	63,16					
CP11	143743	22,2	0,3	101,44	91194	64,10	64,63					
CP12	143743	22,2	0,3	101,44	92319	64,89	65,42					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
15min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	143743	22,2	0,3	101,44	102875	72,31	73,43	72,65	69,45	74,957	1,974	2,717
CP2	143743	22,2	0,3	101,44	104221	73,26	74,41					
CP3	143743	22,2	0,3	101,44	99126	69,67	70,77					
CP4	143743	22,2	0,3	101,44	104469	73,43	74,67					
CP5	143743	22,2	0,3	101,44	104360	73,35	74,60					
CP6	143743	22,2	0,3	101,44	104858	73,70	74,96					
CP7	143743	22,2	0,3	101,44	97217	68,33	69,45					
CP8	143743	22,2	0,3	101,44	97512	68,54	69,65					
CP9	143743	22,2	0,3	101,44	101204	71,13	72,29					
CP10	143743	22,2	0,3	101,44	99491	69,93	71,13					
CP11	143743	22,2	0,3	101,44	102684	72,17	73,42					
CP12	143743	22,2	0,3	101,44	102146	71,80	73,05					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
20 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	143743	22,2	0,3	101,44	111377	78,29	80,21	78,09	74,49	80,93	1,88	2,40
CP2	143743	22,2	0,3	101,44	107907	75,85	77,81					
CP3	143743	22,2	0,3	101,44	108742	76,43	78,30					
CP4	143743	22,2	0,3	101,44	112223	78,88	80,93					
CP5	143743	22,2	0,3	101,44	111857	78,62	80,68					
CP6	143743	22,2	0,3	101,44	108745	76,44	78,51					
CP7	143743	22,2	0,3	101,44	103303	72,61	74,49					
CP8	143743	22,2	0,3	101,44	105668	74,27	76,14					
CP9	143743	22,2	0,3	101,44	106734	75,02	76,96					
CP10	143743	22,2	0,3	101,44	106843	75,10	77,08					
CP11	143743	22,2	0,3	101,44	108353	76,16	78,20					
CP12	143743	22,2	0,3	101,44	107765	75,75	77,80					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
30 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	143743	22,2	0,3	101,44	121669	85,52	88,32	85,18	81,64	88,44	2,26	2,65
CP2	143743	22,2	0,3	101,44	117173	82,36	85,17					
CP3	143743	22,2	0,3	101,44	118602	83,36	86,08					
CP4	143743	22,2	0,3	101,44	120870	84,96	87,89					
CP5	143743	22,2	0,3	101,44	121654	85,51	88,44					
CP6	143743	22,2	0,3	101,44	118170	83,06	85,98					
CP7	143743	22,2	0,3	101,44	112324	78,95	81,64					
CP8	143743	22,2	0,3	101,44	116108	81,61	84,30					
CP9	143743	22,2	0,3	101,44	114733	80,64	83,42					
CP10	143743	22,2	0,3	101,44	113069	79,47	82,29					
CP11	143743	22,2	0,3	101,44	115006	80,84	83,73					
CP12	143743	22,2	0,3	101,44	116666	82,00	84,89					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
45 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	143743	22,2	0,3	101,44	126991	89,26	93,01	89,73	86,45	93,01	2,21	2,46
CP2	143743	22,2	0,3	101,44	125921	88,51	92,23					
CP3	143743	22,2	0,3	101,44	123409	86,74	90,39					
CP4	143743	22,2	0,3	101,44	125478	88,20	92,07					
CP5	143743	22,2	0,3	101,44	124949	87,82	91,71					
CP6	143743	22,2	0,3	101,44	121567	85,45	89,29					
CP7	143743	22,2	0,3	101,44	117930	82,89	86,45					
CP8	143743	22,2	0,3	101,44	119728	84,15	87,75					
CP9	143743	22,2	0,3	101,44	122774	86,30	89,97					
CP10	143743	22,2	0,3	101,44	118613	83,37	87,07					
CP11	143743	22,2	0,3	101,44	119262	83,83	87,61					
CP12	143743	22,2	0,3	101,44	121521	85,42	89,22					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
60 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	143743	22,2	0,3	101,44	130175	91,50	96,24	91,85	89,10	96,24	2,13	2,31
CP2	143743	22,2	0,3	101,44	124731	87,67	92,38					
CP3	143743	22,2	0,3	101,44	125224	88,02	92,63					
CP4	143743	22,2	0,3	101,44	127050	89,30	94,15					
CP5	143743	22,2	0,3	101,44	126296	88,77	93,63					
CP6	143743	22,2	0,3	101,44	124083	87,22	92,01					
CP7	143743	22,2	0,3	101,44	122098	85,82	90,31					
CP8	143743	22,2	0,3	101,44	121815	85,62	90,16					
CP9	143743	22,2	0,3	101,44	120190	84,48	89,11					
CP10	143743	22,2	0,3	101,44	120192	84,48	89,10					
CP11	143743	22,2	0,3	101,44	123234	86,62	91,34					
CP12	143743	22,2	0,3	101,44	122879	86,37	91,12					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
90 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	143743	22,2	0,3	101,44	128459	90,29	96,05	93,60	90,38	96,19	2,06	2,20
CP2	143743	22,2	0,3	101,44	125701	88,35	94,04					
CP3	143743	22,2	0,3	101,44	126671	89,03	94,62					
CP4	143743	22,2	0,3	101,44	127614	89,70	95,54					
CP5	143743	22,2	0,3	101,44	128538	90,35	96,19					
CP6	143743	22,2	0,3	101,44	125840	88,45	94,21					
CP7	143743	22,2	0,3	101,44	120853	84,95	90,38					
CP8	143743	22,2	0,3	101,44	122363	86,01	91,49					
CP9	143743	22,2	0,3	101,44	122154	85,86	91,43					
CP10	143743	22,2	0,3	101,44	122140	85,85	91,41					
CP11	143743	22,2	0,3	101,44	123431	86,76	92,44					
CP12	143743	22,2	0,3	101,44	127515	89,63	95,34					

dissolution glimépiride 2 mg princeps												
5 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	143307	22,2	0,3	101,44	77471	54,62	54,62	57,84	52,77	63,68	3,40	5,88
CP2	143307	22,2	0,3	101,44	74854	52,77	52,77					
CP3	143307	22,2	0,3	101,44	81507	57,46	57,46					
CP4	143307	22,2	0,3	101,44	83883	59,14	59,14					
CP5	143307	22,2	0,3	101,44	88917	62,69	62,69					
CP6	143307	22,2	0,3	101,44	90323	63,68	63,68					
CP7	143307	22,2	0,3	101,44	79911	56,34	56,34					
CP8	143307	22,2	0,3	101,44	76976	54,27	54,27					
CP9	143307	22,2	0,3	101,44	78832	55,58	55,58					
CP10	143307	22,2	0,3	101,44	81596	57,53	57,53					
CP11	143307	22,2	0,3	101,44	86591	61,05	61,05					
CP12	143307	22,2	0,3	101,44	83673	58,99	58,99					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
10 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	143307	22,2	0,3	101,44	108511	76,50	77,11	76,65	69,07	117,84	13,22	17,25
CP2	143307	22,2	0,3	101,44	101709	71,71	72,29					
CP3	143307	22,2	0,3	101,44	105049	74,06	74,70					
CP4	143307	22,2	0,3	101,44	103381	72,89	73,54					
CP5	143307	22,2	0,3	101,44	106165	74,85	75,55					
CP6	143307	22,2	0,3	101,44	106627	75,17	75,88					
CP7	143307	22,2	0,3	101,44	100207	70,65	71,27					
CP8	143307	22,2	0,3	101,44	97107	68,46	69,07					
CP9	143307	22,2	0,3	101,44	97521	68,75	69,37					
CP10	143307	22,2	0,3	101,44	99150	69,90	70,54					
CP11	143307	22,2	0,3	101,44	102028	71,93	72,61					
CP12	143307	22,2	0,3	101,44	166210	117,18	117,84					

dissolution glimépiride 2 mg princeps												
15 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	143307	22,2	0,3	101,44	118942	83,86	85,31	79,54	76,30	85,31	2,76	3,46
CP2	143307	22,2	0,3	101,44	109067	76,89	78,28					
CP3	143307	22,2	0,3	101,44	116508	82,14	83,60					
CP4	143307	22,2	0,3	101,44	109792	77,41	78,87					
CP5	143307	22,2	0,3	101,44	112907	79,60	81,13					
CP6	143307	22,2	0,3	101,44	112246	79,14	80,68					
CP7	143307	22,2	0,3	101,44	109834	77,44	78,85					
CP8	143307	22,2	0,3	101,44	107980	76,13	77,49					
CP9	143307	22,2	0,3	101,44	106718	75,24	76,62					
CP10	143307	22,2	0,3	101,44	107962	76,12	77,53					
CP11	143307	22,2	0,3	101,44	111149	78,36	79,84					
CP12	143307	22,2	0,3	101,44	105454	74,35	76,30					

dissolution glimépiride 2 mg princeps												
20 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	143307	22,2	0,3	101,44	119988	84,59	86,98	81,78	77,38	86,98	3,00	3,67
CP2	143307	22,2	0,3	101,44	112852	79,56	81,80					
CP3	143307	22,2	0,3	101,44	115592	81,49	83,87					
CP4	143307	22,2	0,3	101,44	114326	80,60	82,93					
CP5	143307	22,2	0,3	101,44	117678	82,97	85,38					
CP6	143307	22,2	0,3	101,44	116409	82,07	84,49					
CP7	143307	22,2	0,3	101,44	111719	78,76	81,04					
CP8	143307	22,2	0,3	101,44	109302	77,06	79,27					
CP9	143307	22,2	0,3	101,44	106614	75,17	77,38					
CP10	143307	22,2	0,3	101,44	108973	76,83	79,09					
CP11	143307	22,2	0,3	101,44	111313	78,48	80,83					
CP12	143307	22,2	0,3	101,44	107165	75,55	78,34					

dissolution glimépiride 2 mg princeps												
30 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	143307	22,2	0,3	101,44	127428	89,84	93,17	86,91	82,74	93,17	3,43	3,94
CP2	143307	22,2	0,3	101,44	123611	87,15	90,27					
CP3	143307	22,2	0,3	101,44	121026	85,33	88,61					
CP4	143307	22,2	0,3	101,44	118394	83,47	86,69					
CP5	143307	22,2	0,3	101,44	123809	87,29	90,62					
CP6	143307	22,2	0,3	101,44	122296	86,22	89,56					
CP7	143307	22,2	0,3	101,44	114939	81,03	84,18					
CP8	143307	22,2	0,3	101,44	115377	81,34	84,41					
CP9	143307	22,2	0,3	101,44	113024	79,68	82,74					
CP10	143307	22,2	0,3	101,44	115424	81,38	84,49					
CP11	143307	22,2	0,3	101,44	116319	82,01	85,23					
CP12	143307	22,2	0,3	101,44	112600	79,39	83,01					

dissolution glimépiride 2 mg princeps												
45 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	143307	22,2	0,3	101,44	129088	91,01	95,34	90,62	86,71	95,34	2,90	3,20
CP2	143307	22,2	0,3	101,44	122186	86,14	90,23					
CP3	143307	22,2	0,3	101,44	124405	87,71	91,94					
CP4	143307	22,2	0,3	101,44	121798	85,87	90,02					
CP5	143307	22,2	0,3	101,44	125734	88,65	92,95					
CP6	143307	22,2	0,3	101,44	124684	87,90	92,20					
CP7	143307	22,2	0,3	101,44	119114	83,98	88,02					
CP8	143307	22,2	0,3	101,44	120780	85,15	89,12					
CP9	143307	22,2	0,3	101,44	117769	83,03	86,97					
CP10	143307	22,2	0,3	101,44	129147	91,05	95,07					
CP11	143307	22,2	0,3	101,44	120256	84,78	88,91					
CP12	143307	22,2	0,3	101,44	116599	82,20	86,71					

dissolution glimépiride 2 mg LI principes												
60 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	143307	22,2	0,3	101,44	136167	96,00	101,34	92,70	88,73	101,34	3,29	3,55
CP2	143307	22,2	0,3	101,44	123698	87,21	92,26					
CP3	143307	22,2	0,3	101,44	124916	88,07	93,27					
CP4	143307	22,2	0,3	101,44	123349	86,96	92,07					
CP5	143307	22,2	0,3	101,44	125701	88,62	93,91					
CP6	143307	22,2	0,3	101,44	124604	87,85	93,12					
CP7	143307	22,2	0,3	101,44	128039	90,27	95,25					
CP8	143307	22,2	0,3	101,44	121309	85,53	90,44					
CP9	143307	22,2	0,3	101,44	120112	84,68	89,54					
CP10	143307	22,2	0,3	101,44	121889	85,93	90,97					
CP11	143307	22,2	0,3	101,44	122568	86,41	91,49					
CP12	143307	22,2	0,3	101,44	118174	83,32	88,73					

dissolution glimépiride 2 mg principes												
90 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	143307	22,2	0,3	101,44	131447	92,67	99,08	93,61	90,32	99,08	2,67	2,85
CP2	143307	22,2	0,3	101,44	124674	87,90	93,91					
CP3	143307	22,2	0,3	101,44	123870	87,33	93,51					
CP4	143307	22,2	0,3	101,44	123630	87,16	93,23					
CP5	143307	22,2	0,3	101,44	129183	91,08	97,35					
CP6	143307	22,2	0,3	101,44	126746	89,36	95,60					
CP7	143307	22,2	0,3	101,44	124956	88,10	94,08					
CP8	143307	22,2	0,3	101,44	121942	85,97	91,84					
CP9	143307	22,2	0,3	101,44	119906	84,54	90,34					
CP10	143307	22,2	0,3	101,44	121408	85,60	91,58					
CP11	143307	22,2	0,3	101,44	122522	86,38	92,41					
CP12	143307	22,2	0,3	101,44	119110	83,98	90,32					

Annexe 12 :

Milieu PH = 6,8

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
5min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	132538	22,1	0,3	101,4	104800	79,53	79,53	87,77	79,53	94,52	4,68	5,33
CP2	132538	22,1	0,3	101,4	115208	87,43	87,43					
CP3	132538	22,1	0,3	101,4	112037	85,02	85,02					
CP4	132538	22,1	0,3	101,4	110847	84,12	84,12					
CP5	132538	22,1	0,3	101,4	115353	87,54	87,54					
CP6	132538	22,1	0,3	101,4	113556	86,17	86,17					
CP7	132538	22,1	0,3	101,4	119288	90,52	90,52					
CP8	132538	22,1	0,3	101,4	120414	91,38	91,38					
CP9	132538	22,1	0,3	101,4	124016	94,11	94,11					
CP10	132538	22,1	0,3	101,4	108089	82,03	82,03					
CP11	132538	22,1	0,3	101,4	119714	90,85	90,85					
CP12	132538	22,1	0,3	101,4	124558	94,52	94,52					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
10min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	132538	22,1	0,3	101,4	139921	106,18	107,07	106,25	102,83	109,82	2,02	1,90
CP2	132538	22,1	0,3	101,4	140827	106,87	107,84					
CP3	132538	22,1	0,3	101,4	134262	101,89	102,83					
CP4	132538	22,1	0,3	101,4	138001	104,73	105,66					
CP5	132538	22,1	0,3	101,4	143431	108,85	109,82					
CP6	132538	22,1	0,3	101,4	136394	103,51	104,46					
CP7	132538	22,1	0,3	101,4	138450	105,07	106,07					
CP8	132538	22,1	0,3	101,4	142737	108,32	109,33					
CP9	132538	22,1	0,3	101,4	138221	104,89	105,94					
CP10	132538	22,1	0,3	101,4	136751	103,78	104,69					
CP11	132538	22,1	0,3	101,4	138843	105,36	106,37					
CP12	132538	22,1	0,3	101,4	136907	103,89	104,95					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
15 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	132538	22,1	0,3	101,4	100947	76,61	78,67	105,83	78,67	112,96	8,98	8,48
CP2	132538	22,1	0,3	101,4	141206	107,16	109,32					
CP3	132538	22,1	0,3	101,4	136946	103,92	106,00					
CP4	132538	22,1	0,3	101,4	140992	106,99	109,09					
CP5	132538	22,1	0,3	101,4	142163	107,88	110,07					
CP6	132538	22,1	0,3	101,4	137915	104,66	106,77					
CP7	132538	22,1	0,3	101,4	131573	99,85	102,02					
CP8	132538	22,1	0,3	101,4	145934	110,75	112,96					
CP9	132538	22,1	0,3	101,4	142600	108,22	110,43					
CP10	132538	22,1	0,3	101,4	138572	105,16	107,22					
CP11	132538	22,1	0,3	101,4	141902	107,69	109,87					
CP12	132538	22,1	0,3	101,4	138745	105,29	107,49					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
20 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	132538	22,1	0,3	101,4	138702	105,26	108,17	107,78	100,04	112,80	3,38	3,14
CP2	132538	22,1	0,3	101,4	127412	96,69	100,04					
CP3	132538	22,1	0,3	101,4	134906	102,38	105,61					
CP4	132538	22,1	0,3	101,4	138762	105,30	108,59					
CP5	132538	22,1	0,3	101,4	137918	104,66	108,04					
CP6	132538	22,1	0,3	101,4	137664	104,47	107,74					
CP7	132538	22,1	0,3	101,4	141190	107,15	110,43					
CP8	132538	22,1	0,3	101,4	144091	109,35	112,80					
CP9	132538	22,1	0,3	101,4	140176	106,38	109,79					
CP10	132538	22,1	0,3	101,4	134797	102,29	105,53					
CP11	132538	22,1	0,3	101,4	142300	107,99	111,36					
CP12	132538	22,1	0,3	101,4	134323	101,93	105,31					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
30 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	132538	22,1	0,3	101,4	139437	105,81	109,90	109,96	107,56	113,43	1,88	1,71
CP2	132538	22,1	0,3	101,4	140544	106,65	111,08					
CP3	132538	22,1	0,3	101,4	135978	103,19	107,56					
CP4	132538	22,1	0,3	101,4	138428	105,05	109,51					
CP5	132538	22,1	0,3	101,4	140155	106,36	110,90					
CP6	132538	22,1	0,3	101,4	136199	103,36	107,79					
CP7	132538	22,1	0,3	101,4	140298	106,47	110,94					
CP8	132538	22,1	0,3	101,4	143320	108,76	113,43					
CP9	132538	22,1	0,3	101,4	138179	104,86	109,46					
CP10	132538	22,1	0,3	101,4	137476	104,33	108,70					
CP11	132538	22,1	0,3	101,4	142171	107,89	112,47					
CP12	132538	22,1	0,3	101,4	136072	103,26	107,77					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
45 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	132538	22,1	0,3	101,4	139414	105,80	111,06	111,24	108,16	115,60	2,63	2,36
CP2	132538	22,1	0,3	101,4	140476	106,60	112,21					
CP3	132538	22,1	0,3	101,4	135364	102,72	108,24					
CP4	132538	22,1	0,3	101,4	139040	105,51	111,14					
CP5	132538	22,1	0,3	101,4	141224	107,17	112,90					
CP6	132538	22,1	0,3	101,4	135218	102,61	108,19					
CP7	132538	22,1	0,3	101,4	141207	107,16	112,81					
CP8	132538	22,1	0,3	101,4	144108	109,36	115,23					
CP9	132538	22,1	0,3	101,4	138213	104,89	110,65					
CP10	132538	22,1	0,3	101,4	135236	102,63	108,16					
CP11	132538	22,1	0,3	101,4	144715	109,82	115,60					
CP12	132538	22,1	0,3	101,4	135743	103,01	108,67					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
60 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	132538	22,1	0,3	101,4	137139	104,07	110,51	110,41	105,86	112,79	2,19	1,98
CP2	132538	22,1	0,3	101,4	139271	105,69	112,48					
CP3	132538	22,1	0,3	101,4	130722	99,20	105,86					
CP4	132538	22,1	0,3	101,4	137354	104,23	111,03					
CP5	132538	22,1	0,3	101,4	137637	104,45	111,37					
CP6	132538	22,1	0,3	101,4	133769	101,51	108,23					
CP7	132538	22,1	0,3	101,4	139425	105,81	112,65					
CP8	132538	22,1	0,3	101,4	139290	105,70	112,79					
CP9	132538	22,1	0,3	101,4	134930	102,39	109,32					
CP10	132538	22,1	0,3	101,4	134819	102,31	108,98					
CP11	132538	22,1	0,3	101,4	139376	105,77	112,76					
CP12	132538	22,1	0,3	101,4	134598	102,14	108,94					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
90 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	132538	22,1	0,3	101,4	135615	102,91	110,51	110,57	107,14	114,88	2,36	2,13
CP2	132538	22,1	0,3	101,4	135953	103,17	111,14					
CP3	132538	22,1	0,3	101,4	130957	99,38	107,14					
CP4	132538	22,1	0,3	101,4	137889	104,64	112,60					
CP5	132538	22,1	0,3	101,4	135650	102,94	111,02					
CP6	132538	22,1	0,3	101,4	131979	100,16	108,00					
CP7	132538	22,1	0,3	101,4	137528	104,37	112,39					
CP8	132538	22,1	0,3	101,4	140489	106,61	114,88					
CP9	132538	22,1	0,3	101,4	133941	101,64	109,71					
CP10	132538	22,1	0,3	101,4	133033	100,96	108,76					
CP11	132538	22,1	0,3	101,4	137911	104,66	112,83					
CP12	132538	22,1	0,3	101,4	131745	99,98	107,91					

dissolution glimépiride 2 mg princeps												
5 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	132538	22,1	0,3	101,4	87460	66,37	66,37	64,92	47,84	75,88	9,27	14,27
CP2	132538	22,1	0,3	101,4	92241	70,00	70,00					
CP3	132538	22,1	0,3	101,4	95633	72,57	72,57					
CP4	132538	22,1	0,3	101,4	92594	70,27	70,27					
CP5	132538	22,1	0,3	101,4	94142	71,44	71,44					
CP6	132538	22,1	0,3	101,4	97758	74,19	74,19					
CP7	132538	22,1	0,3	101,4	72450	54,98	54,98					
CP8	132538	22,1	0,3	101,4	63043	47,84	47,84					
CP9	132538	22,1	0,3	101,4	75344	57,18	57,18					
CP10	132538	22,1	0,3	101,4	70507	53,51	53,51					
CP11	132538	22,1	0,3	101,4	85417	64,82	64,82					
CP12	132538	22,1	0,3	101,4	99997	75,88	75,88					

dissolution glimépiride 2 mg princeps												
10 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	132538	22,1	0,3	101,4	110796	84,08	84,82	84,34	79,50	87,30	2,68	3,18
CP2	132538	22,1	0,3	101,4	111698	84,76	85,54					
CP3	132538	22,1	0,3	101,4	113979	86,50	87,30					
CP4	132538	22,1	0,3	101,4	113646	86,24	87,02					
CP5	132538	22,1	0,3	101,4	112491	85,37	86,16					
CP6	132538	22,1	0,3	101,4	112702	85,53	86,35					
CP7	132538	22,1	0,3	101,4	103960	78,89	79,50					
CP8	132538	22,1	0,3	101,4	106147	80,55	81,08					
CP9	132538	22,1	0,3	101,4	106643	80,93	81,56					
CP10	132538	22,1	0,3	101,4	108583	82,40	83,00					
CP11	132538	22,1	0,3	101,4	107988	81,95	82,67					
CP12	132538	22,1	0,3	101,4	113677	86,27	87,11					

dissolution glimépiride 2 mg princeps												
15 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	132538	22,1	0,3	101,4	112955	85,72	87,39	88,45	87,39	89,83	0,75	0,85
CP2	132538	22,1	0,3	101,4	114044	86,54	88,26					
CP3	132538	22,1	0,3	101,4	115061	87,32	89,08					
CP4	132538	22,1	0,3	101,4	116085	88,09	89,83					
CP5	132538	22,1	0,3	101,4	115265	87,47	89,21					
CP6	132538	22,1	0,3	101,4	114480	86,88	88,65					
CP7	132538	22,1	0,3	101,4	113778	86,34	87,83					
CP8	132538	22,1	0,3	101,4	113748	86,32	87,75					
CP9	132538	22,1	0,3	101,4	113990	86,50	88,04					
CP10	132538	22,1	0,3	101,4	114846	87,15	88,66					
CP11	132538	22,1	0,3	101,4	113347	86,02	87,65					
CP12	132538	22,1	0,3	101,4	114916	87,21	89,01					

dissolution glimépiride 2 mg princeps												
20 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	132538	22,1	0,3	101,4	118078	89,61	92,23	91,54	88,75	93,33	1,31	1,43
CP2	132538	22,1	0,3	101,4	117751	89,36	92,04					
CP3	132538	22,1	0,3	101,4	119377	90,59	93,33					
CP4	132538	22,1	0,3	101,4	118749	90,12	92,83					
CP5	132538	22,1	0,3	101,4	117586	89,23	91,95					
CP6	132538	22,1	0,3	101,4	117456	89,13	91,87					
CP7	132538	22,1	0,3	101,4	113725	86,30	88,75					
CP8	132538	22,1	0,3	101,4	116316	88,27	90,65					
CP9	132538	22,1	0,3	101,4	116535	88,44	90,93					
CP10	132538	22,1	0,3	101,4	118033	89,57	92,05					
CP11	132538	22,1	0,3	101,4	114826	87,14	89,72					
CP12	132538	22,1	0,3	101,4	117788	89,39	92,16					

dissolution glimépiride 2 mg princeps												
30 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	132538	22,1	0,3	101,4	122874	93,25	96,87	95,10	92,27	98,10	1,77	1,86
CP2	132538	22,1	0,3	101,4	121676	92,34	96,01					
CP3	132538	22,1	0,3	101,4	122993	93,34	97,08					
CP4	132538	22,1	0,3	101,4	124376	94,39	98,10					
CP5	132538	22,1	0,3	101,4	121568	92,25	95,96					
CP6	132538	22,1	0,3	101,4	120129	91,16	94,89					
CP7	132538	22,1	0,3	101,4	120154	91,18	94,59					
CP8	132538	22,1	0,3	101,4	118596	90,00	93,37					
CP9	132538	22,1	0,3	101,4	117842	89,43	92,91					
CP10	132538	22,1	0,3	101,4	119729	90,86	94,33					
CP11	132538	22,1	0,3	101,4	116907	88,72	92,27					
CP12	132538	22,1	0,3	101,4	120030	91,09	94,85					

dissolution glimépiride 2 mg princeps												
45 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	132538	22,1	0,3	101,4	119327	90,55	95,21	96,84	93,86	98,99	1,54	1,59
CP2	132538	22,1	0,3	101,4	122011	92,59	97,29					
CP3	132538	22,1	0,3	101,4	123051	93,38	98,16					
CP4	132538	22,1	0,3	101,4	124157	94,22	98,99					
CP5	132538	22,1	0,3	101,4	122435	92,91	97,64					
CP6	132538	22,1	0,3	101,4	121151	91,94	96,68					
CP7	132538	22,1	0,3	101,4	122881	93,25	97,67					
CP8	132538	22,1	0,3	101,4	117935	89,50	93,86					
CP9	132538	22,1	0,3	101,4	121339	92,08	96,55					
CP10	132538	22,1	0,3	101,4	122016	92,59	97,08					
CP11	132538	22,1	0,3	101,4	118818	90,17	94,71					
CP12	132538	22,1	0,3	101,4	123192	93,49	98,26					

dissolution glimépiride 2 mg princeps												
60 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	132538	22,1	0,3	101,4	122938	93,29	98,96	99,43	96,97	100,76	1,04	1,05
CP2	132538	22,1	0,3	101,4	122779	93,17	98,90					
CP3	132538	22,1	0,3	101,4	124122	94,19	100,01					
CP4	132538	22,1	0,3	101,4	125116	94,95	100,76					
CP5	132538	22,1	0,3	101,4	125003	94,86	100,62					
CP6	132538	22,1	0,3	101,4	123803	93,95	99,72					
CP7	132538	22,1	0,3	101,4	125417	95,18	100,63					
CP8	132538	22,1	0,3	101,4	123597	93,79	99,16					
CP9	132538	22,1	0,3	101,4	123588	93,79	99,28					
CP10	132538	22,1	0,3	101,4	123483	93,71	99,22					
CP11	132538	22,1	0,3	101,4	120484	91,43	96,97					
CP12	132538	22,1	0,3	101,4	122700	93,11	98,93					

dissolution glimépiride 2 mg princeps												
90 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	132538	22,1	0,3	101,4	123343	93,60	100,30	100,04	97,01	102,29	1,44	1,44
CP2	132538	22,1	0,3	101,4	123092	93,41	100,18					
CP3	132538	22,1	0,3	101,4	124198	94,25	101,12					
CP4	132538	22,1	0,3	101,4	124480	94,46	101,33					
CP5	132538	22,1	0,3	101,4	118853	90,19	97,01					
CP6	132538	22,1	0,3	101,4	122777	93,17	99,98					
CP7	132538	22,1	0,3	101,4	124742	94,66	101,18					
CP8	132538	22,1	0,3	101,4	123407	93,65	100,05					
CP9	132538	22,1	0,3	101,4	126176	95,75	102,29					
CP10	132538	22,1	0,3	101,4	122307	92,82	99,37					
CP11	132538	22,1	0,3	101,4	120595	91,52	98,07					
CP12	132538	22,1	0,3	101,4	122275	92,79	99,64					

Annexe 13 :

milieu PH = 7,4

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
05 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	131812	22,2	0,3	101,4	81057	62,13	62,13	78,38	62,13	95,76	8,40	10,72
CP2	131812	22,2	0,3	101,4	93637	71,77	71,77					
CP3	131812	22,2	0,3	101,4	92368	70,80	70,80					
CP4	131812	22,2	0,3	101,4	103337	79,21	79,21					
CP5	131812	22,2	0,3	101,4	103342	79,21	79,21					
CP6	131812	22,2	0,3	101,4	107573	82,46	82,46					
CP7	131812	22,2	0,3	101,4	95324	73,07	73,07					
CP8	131812	22,2	0,3	101,4	102203	78,34	78,34					
CP9	131812	22,2	0,3	101,4	104644	80,21	80,21					
CP10	131812	22,2	0,3	101,4	124927	95,76	95,76					
CP11	131812	22,2	0,3	101,4	110247	84,50	84,50					
CP12	131812	22,2	0,3	101,4	108468	83,14	83,14					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
10 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	131812	22,2	0,3	101,4	113556	87,04	87,73	91,91	84,35	103,51	4,76	5,18
CP2	131812	22,2	0,3	101,4	113792	87,22	88,02					
CP3	131812	22,2	0,3	101,4	109018	83,56	84,35					
CP4	131812	22,2	0,3	101,4	119179	91,35	92,23					
CP5	131812	22,2	0,3	101,4	118091	90,52	91,40					
CP6	131812	22,2	0,3	101,4	121758	93,33	94,24					
CP7	131812	22,2	0,3	101,4	115967	88,89	89,70					
CP8	131812	22,2	0,3	101,4	117620	90,16	91,03					
CP9	131812	22,2	0,3	101,4	122281	93,73	94,62					
CP10	131812	22,2	0,3	101,4	133658	102,45	103,51					
CP11	131812	22,2	0,3	101,4	121889	93,43	94,37					
CP12	131812	22,2	0,3	101,4	118466	90,80	91,73					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
15 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	131812	22,2	0,3	101,44	120557	92,41	94,06	95,18	90,04	101,38	2,69	2,82
CP2	131812	22,2	0,3	101,44	121178	92,88	94,65					
CP3	131812	22,2	0,3	101,44	115233	88,33	90,04					
CP4	131812	22,2	0,3	101,44	121564	93,18	95,07					
CP5	131812	22,2	0,3	101,44	120935	92,70	94,58					
CP6	131812	22,2	0,3	101,44	123957	95,01	96,97					
CP7	131812	22,2	0,3	101,44	120667	92,49	94,29					
CP8	131812	22,2	0,3	101,44	121068	92,80	94,67					
CP9	131812	22,2	0,3	101,44	124871	95,71	97,65					
CP10	131812	22,2	0,3	101,44	129396	99,18	101,38					
CP11	131812	22,2	0,3	101,44	121448	93,09	95,07					
CP12	131812	22,2	0,3	101,44	119707	91,76	93,69					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
20min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	131812	22,2	0,3	101,44	122604	93,98	96,66	97,18	93,99	99,95	1,97	2,03
CP2	131812	22,2	0,3	101,44	124875	95,72	98,52					
CP3	131812	22,2	0,3	101,44	119109	91,30	93,99					
CP4	131812	22,2	0,3	101,44	124498	95,43	98,36					
CP5	131812	22,2	0,3	101,44	124311	95,28	98,20					
CP6	131812	22,2	0,3	101,44	125683	96,34	99,35					
CP7	131812	22,2	0,3	101,44	121832	93,38	96,21					
CP8	131812	22,2	0,3	101,44	120620	92,46	95,36					
CP9	131812	22,2	0,3	101,44	126486	96,95	99,95					
CP10	131812	22,2	0,3	101,44	124421	95,37	98,67					
CP11	131812	22,2	0,3	101,44	122204	93,67	96,68					
CP12	131812	22,2	0,3	101,44	119021	91,23	94,18					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
30 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	131812	22,2	0,3	101,44	127722	97,90	101,63	99,17	95,69	102,78	2,15	2,17
CP2	131812	22,2	0,3	101,44	125625	96,29	100,15					
CP3	131812	22,2	0,3	101,44	121060	92,79	96,50					
CP4	131812	22,2	0,3	101,44	125160	95,94	99,93					
CP5	131812	22,2	0,3	101,44	124953	95,78	99,75					
CP6	131812	22,2	0,3	101,44	126303	96,81	100,89					
CP7	131812	22,2	0,3	101,44	121771	93,34	97,20					
CP8	131812	22,2	0,3	101,44	123978	95,03	98,96					
CP9	131812	22,2	0,3	101,44	128779	98,71	102,78					
CP10	131812	22,2	0,3	101,44	121158	92,87	97,23					
CP11	131812	22,2	0,3	101,44	124218	95,21	99,27					
CP12	131812	22,2	0,3	101,44	119660	91,72	95,69					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
45 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	131812	22,2	0,3	101,44	129040	98,91	103,73	100,37	88,75	104,93	4,31	4,29
CP2	131812	22,2	0,3	101,44	128941	98,83	103,77					
CP3	131812	22,2	0,3	101,44	121551	93,17	97,91					
CP4	131812	22,2	0,3	101,44	128017	98,13	103,18					
CP5	131812	22,2	0,3	101,44	126407	96,89	101,93					
CP6	131812	22,2	0,3	101,44	125705	96,35	101,51					
CP7	131812	22,2	0,3	101,44	122305	93,75	98,65					
CP8	131812	22,2	0,3	101,44	124794	95,66	100,64					
CP9	131812	22,2	0,3	101,44	130143	99,76	104,93					
CP10	131812	22,2	0,3	101,44	108745	83,35	88,75					
CP11	131812	22,2	0,3	101,44	125322	96,06	101,17					
CP12	131812	22,2	0,3	101,44	121734	93,31	98,29					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
60 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	131812	22,2	0,3	101,44	124775	95,64	101,56	99,45	78,53	106,39	7,09	7,13
CP2	131812	22,2	0,3	101,44	127638	97,84	103,87					
CP3	131812	22,2	0,3	101,44	123191	94,43	100,20					
CP4	131812	22,2	0,3	101,44	127152	97,46	103,61					
CP5	131812	22,2	0,3	101,44	123715	94,83	100,94					
CP6	131812	22,2	0,3	101,44	125402	96,12	102,35					
CP7	131812	22,2	0,3	101,44	121203	92,90	98,85					
CP8	131812	22,2	0,3	101,44	120887	92,66	98,71					
CP9	131812	22,2	0,3	101,44	130611	100,11	106,39					
CP10	131812	22,2	0,3	101,44	94203	72,21	78,53					
CP11	131812	22,2	0,3	101,44	124746	95,62	101,80					
CP12	131812	22,2	0,3	101,44	118199	90,60	96,62					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
90 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	131812	22,2	0,3	101,44	127306	97,58	104,56	99,89	72,66	105,01	8,80	8,81
CP2	131812	22,2	0,3	101,44	127715	97,89	105,01					
CP3	131812	22,2	0,3	101,44	122736	94,08	100,90					
CP4	131812	22,2	0,3	101,44	126690	97,11	104,34					
CP5	131812	22,2	0,3	101,44	123222	94,45	101,62					
CP6	131812	22,2	0,3	101,44	125574	96,25	103,55					
CP7	131812	22,2	0,3	101,44	122248	93,70	100,68					
CP8	131812	22,2	0,3	101,44	122501	93,90	100,98					
CP9	131812	22,2	0,3	101,44	126832	97,22	104,61					
CP10	131812	22,2	0,3	101,44	85502	65,54	72,66					
CP11	131812	22,2	0,3	101,44	122216	93,68	100,92					
CP12	131812	22,2	0,3	101,44	119878	91,89	98,92					

dissolution glimépiride 2 mg princeps												
5 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	131812	22,2	0,3	101,44	100383	76,94	76,94	81,62	69,18	89,45	5,65	6,93
CP2	131812	22,2	0,3	101,44	103095	79,02	79,02					
CP3	131812	22,2	0,3	101,44	108025	82,80	82,80					
CP4	131812	22,2	0,3	101,44	107145	82,13	82,13					
CP5	131812	22,2	0,3	101,44	116693	89,45	89,45					
CP6	131812	22,2	0,3	101,44	113752	87,19	87,19					
CP7	131812	22,2	0,3	101,44	90252	69,18	69,18					
CP8	131812	22,2	0,3	101,44	100274	76,86	76,86					
CP9	131812	22,2	0,3	101,44	103614	79,42	79,42					
CP10	131812	22,2	0,3	101,44	110065	84,37	84,37					
CP11	131812	22,2	0,3	101,44	111653	85,58	85,58					
CP12	131812	22,2	0,3	101,44	112824	86,48	86,48					

dissolution glimépiride 2 mg princeps												
10 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	131812	22,2	0,3	101,44	126658	97,08	97,94	98,72	95,76	101,91	2,15	2,18
CP2	131812	22,2	0,3	101,44	123789	94,88	95,76					
CP3	131812	22,2	0,3	101,44	124234	95,23	96,15					
CP4	131812	22,2	0,3	101,44	125370	96,10	97,01					
CP5	131812	22,2	0,3	101,44	130724	100,20	101,19					
CP6	131812	22,2	0,3	101,44	127654	97,85	98,82					
CP7	131812	22,2	0,3	101,44	129735	99,44	100,21					
CP8	131812	22,2	0,3	101,44	124851	95,70	96,55					
CP9	131812	22,2	0,3	101,44	126453	96,93	97,81					
CP10	131812	22,2	0,3	101,44	129175	99,01	99,95					
CP11	131812	22,2	0,3	101,44	130904	100,34	101,29					
CP12	131812	22,2	0,3	101,44	131698	100,95	101,91					

dissolution glimépiride 2 mg princeps												
15 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	131812	22,2	0,3	101,44	132645	101,67	103,61	102,53	99,62	104,89	1,76	1,72
CP2	131812	22,2	0,3	101,44	130024	99,66	101,60					
CP3	131812	22,2	0,3	101,44	127390	97,65	99,62					
CP4	131812	22,2	0,3	101,44	130842	100,29	102,27					
CP5	131812	22,2	0,3	101,44	133595	102,40	104,51					
CP6	131812	22,2	0,3	101,44	128961	98,85	100,91					
CP7	131812	22,2	0,3	101,44	134396	103,02	104,89					
CP8	131812	22,2	0,3	101,44	130458	100,00	101,91					
CP9	131812	22,2	0,3	101,44	128340	98,37	100,33					
CP10	131812	22,2	0,3	101,44	133713	102,49	104,53					
CP11	131812	22,2	0,3	101,44	130675	100,16	102,23					
CP12	131812	22,2	0,3	101,44	132937	101,90	103,98					

dissolution glimépiride 2 mg princeps												
20 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	131812	22,2	0,3	101,44	132102	101,26	104,32	104,20	101,34	109,11	2,45	2,35
CP2	131812	22,2	0,3	101,44	128995	98,88	101,91					
CP3	131812	22,2	0,3	101,44	128215	98,28	101,34					
CP4	131812	22,2	0,3	101,44	130283	99,86	102,96					
CP5	131812	22,2	0,3	101,44	137618	105,48	108,73					
CP6	131812	22,2	0,3	101,44	130939	100,37	103,52					
CP7	131812	22,2	0,3	101,44	138415	106,10	109,11					
CP8	131812	22,2	0,3	101,44	129007	98,88	101,91					
CP9	131812	22,2	0,3	101,44	130956	100,38	103,43					
CP10	131812	22,2	0,3	101,44	132082	101,24	104,42					
CP11	131812	22,2	0,3	101,44	131826	101,05	104,22					
CP12	131812	22,2	0,3	101,44	132208	101,34	104,55					

dissolution glimépiride 2 mg princeps												
30 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	131812	22,2	0,3	101,44	133275	102,16	106,34	103,61	100,06	107,24	2,08	2,00
CP2	131812	22,2	0,3	101,44	130118	99,74	103,87					
CP3	131812	22,2	0,3	101,44	130009	99,65	103,81					
CP4	131812	22,2	0,3	101,44	128391	98,41	102,62					
CP5	131812	22,2	0,3	101,44	134149	102,83	107,24					
CP6	131812	22,2	0,3	101,44	128605	98,58	102,85					
CP7	131812	22,2	0,3	101,44	132398	101,48	105,68					
CP8	131812	22,2	0,3	101,44	125156	95,93	100,06					
CP9	131812	22,2	0,3	101,44	128099	98,19	102,36					
CP10	131812	22,2	0,3	101,44	128774	98,71	103,01					
CP11	131812	22,2	0,3	101,44	126422	96,90	101,20					
CP12	131812	22,2	0,3	101,44	130330	99,90	104,24					

dissolution glimépiride 2 mg princeps												
45 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	131812	22,2	0,3	101,44	128865	98,78	104,10	102,16	98,31	104,98	2,00	1,96
CP2	131812	22,2	0,3	101,44	128700	98,65	103,90					
CP3	131812	22,2	0,3	101,44	127245	97,53	102,80					
CP4	131812	22,2	0,3	101,44	127874	98,02	103,31					
CP5	131812	22,2	0,3	101,44	129708	99,42	104,98					
CP6	131812	22,2	0,3	101,44	126863	97,24	102,61					
CP7	131812	22,2	0,3	101,44	121305	92,98	98,31					
CP8	131812	22,2	0,3	101,44	122459	93,87	99,06					
CP9	131812	22,2	0,3	101,44	125086	95,88	101,14					
CP10	131812	22,2	0,3	101,44	125074	95,87	101,27					
CP11	131812	22,2	0,3	101,44	125453	96,16	101,54					
CP12	131812	22,2	0,3	101,44	127220	97,51	102,97					

dissolution glimépiride 2 mg princeps												
60 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	131812	22,2	0,3	101,44	129276	99,09	105,51	101,68	93,53	106,59	3,38	3,33
CP2	131812	22,2	0,3	101,44	124975	95,79	102,14					
CP3	131812	22,2	0,3	101,44	124516	95,44	101,79					
CP4	131812	22,2	0,3	101,44	126653	97,08	103,47					
CP5	131812	22,2	0,3	101,44	130368	99,93	106,59					
CP6	131812	22,2	0,3	101,44	126564	97,01	103,46					
CP7	131812	22,2	0,3	101,44	125859	96,47	102,83					
CP8	131812	22,2	0,3	101,44	120604	92,44	98,68					
CP9	131812	22,2	0,3	101,44	122292	93,74	100,06					
CP10	131812	22,2	0,3	101,44	122750	94,09	100,55					
CP11	131812	22,2	0,3	101,44	113613	87,08	93,53					
CP12	131812	22,2	0,3	101,44	123993	95,04	101,58					

dissolution glimépiride 2 mg princeps												
90 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	131812	22,2	0,3	101,44	125597	96,27	103,79	103,81	101,26	107,96	1,96	1,89
CP2	131812	22,2	0,3	101,44	127953	98,08	105,48					
CP3	131812	22,2	0,3	101,44	122552	93,94	101,34					
CP4	131812	22,2	0,3	101,44	126067	96,63	104,1					
CP5	131812	22,2	0,3	101,44	130709	100,19	107,96					
CP6	131812	22,2	0,3	101,44	126739	97,15	104,67					
CP7	131812	22,2	0,3	101,44	127827	97,98	105,41					
CP8	131812	22,2	0,3	101,44	123884	94,96	102,22					
CP9	131812	22,2	0,3	101,44	122494	93,89	101,26					
CP10	131812	22,2	0,3	101,44	125300	96,04	103,55					
CP11	131812	22,2	0,3	101,44	123250	94,47	101,89					
CP12	131812	22,2	0,3	101,44	125848	96,46	104,05					

Annexe 14 :

Milieu PH = 4,5

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
5 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	120513	22	0,3	101,44	62801	52,18	52,18	56,21	49,18	61,78	3,62	6,43
CP2	120513	22	0,3	101,44	64002	53,17	53,17					
CP3	120513	22	0,3	101,44	68623	57,01	57,01					
CP4	120513	22	0,3	101,44	65378	54,32	54,32					
CP5	120513	22	0,3	101,44	68408	56,83	56,83					
CP6	120513	22	0,3	101,44	74363	61,78	61,78					
CP7	120513	22	0,3	101,44	59200	49,18	49,18					
CP8	120513	22	0,3	101,44	67548	56,12	56,12					
CP9	120513	22	0,3	101,44	73261	60,87	60,87					
CP10	120513	22	0,3	101,44	67395	55,99	55,99					
CP11	120513	22	0,3	101,44	71121	59,09	59,09					
CP12	120513	22	0,3	101,44	69824	58,01	58,01					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
10 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	120513	22	0,3	101,44	90379	75,09	75,67	75,59	70,68	79,75	2,47	3,27
CP2	120513	22	0,3	101,44	89195	74,10	74,70					
CP3	120513	22	0,3	101,44	93555	77,73	78,36					
CP4	120513	22	0,3	101,44	90764	75,41	76,01					
CP5	120513	22	0,3	101,44	92471	76,83	77,46					
CP6	120513	22	0,3	101,44	95158	79,06	79,75					
CP7	120513	22	0,3	101,44	84411	70,13	70,68					
CP8	120513	22	0,3	101,44	87409	72,62	73,24					
CP9	120513	22	0,3	101,44	90535	75,22	75,89					
CP10	120513	22	0,3	101,44	87196	72,44	73,07					
CP11	120513	22	0,3	101,44	91720	76,20	76,86					
CP12	120513	22	0,3	101,44	89930	74,72	75,36					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
15min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	120513	22	0,3	101,44	99974	83,06	84,47	84,95	82,24	88,98	2,12	2,50
CP2	120513	22	0,3	101,44	98346	81,71	83,12					
CP3	120513	22	0,3	101,44	102126	84,85	86,35					
CP4	120513	22	0,3	101,44	97538	81,04	82,48					
CP5	120513	22	0,3	101,44	100823	83,77	85,25					
CP6	120513	22	0,3	101,44	105210	87,41	88,98					
CP7	120513	22	0,3	101,44	97394	80,92	82,24					
CP8	120513	22	0,3	101,44	99022	82,27	83,70					
CP9	120513	22	0,3	101,44	101855	84,62	86,13					
CP10	120513	22	0,3	101,44	98848	82,12	83,55					
CP11	120513	22	0,3	101,44	104133	86,52	88,02					
CP12	120513	22	0,3	101,44	100734	83,69	85,17					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
20 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	120513	22	0,3	101,44	98359	81,72	84,06	88,07	84,06	92,69	2,50	2,84
CP2	120513	22	0,3	101,44	99430	82,61	84,93					
CP3	120513	22	0,3	101,44	103196	85,74	88,18					
CP4	120513	22	0,3	101,44	99888	82,99	85,33					
CP5	120513	22	0,3	101,44	101279	84,14	86,56					
CP6	120513	22	0,3	101,44	103930	86,35	88,88					
CP7	120513	22	0,3	101,44	103177	85,72	87,95					
CP8	120513	22	0,3	101,44	104560	86,87	89,21					
CP9	120513	22	0,3	101,44	106325	88,34	90,79					
CP10	120513	22	0,3	101,44	104439	86,77	89,11					
CP11	120513	22	0,3	101,44	108596	90,22	92,69					
CP12	120513	22	0,3	101,44	104404	86,74	89,15					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
30 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	120513	22	0,3	101,44	106684	88,63	91,88	93,91	90,85	97,84	2,07	2,20
CP2	120513	22	0,3	101,44	105689	87,81	91,05					
CP3	120513	22	0,3	101,44	109052	90,60	93,99					
CP4	120513	22	0,3	101,44	105416	87,58	90,85					
CP5	120513	22	0,3	101,44	107228	89,09	92,44					
CP6	120513	22	0,3	101,44	109314	90,82	94,32					
CP7	120513	22	0,3	101,44	109959	91,36	94,53					
CP8	120513	22	0,3	101,44	111645	92,76	96,07					
CP9	120513	22	0,3	101,44	110722	91,99	95,42					
CP10	120513	22	0,3	101,44	109695	91,14	94,44					
CP11	120513	22	0,3	101,44	113590	94,37	97,84					
CP12	120513	22	0,3	101,44	109166	90,70	94,07					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
45 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	120513	22	0,3	101,44	109975	91,37	95,60	95,80	94,24	98,56	1,44	1,50
CP2	120513	22	0,3	101,44	109456	90,94	95,15					
CP3	120513	22	0,3	101,44	112234	93,25	97,65					
CP4	120513	22	0,3	101,44	108328	90,00	94,24					
CP5	120513	22	0,3	101,44	109723	91,16	95,50					
CP6	120513	22	0,3	101,44	112301	93,30	97,81					
CP7	120513	22	0,3	101,44	108865	90,45	94,64					
CP8	120513	22	0,3	101,44	109136	90,67	95,01					
CP9	120513	22	0,3	101,44	110151	91,52	95,97					
CP10	120513	22	0,3	101,44	108261	89,95	94,26					
CP11	120513	22	0,3	101,44	113196	94,05	98,56					
CP12	120513	22	0,3	101,44	109401	90,89	95,27					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
60 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	120513	22	0,3	101,44	109956	91,35	96,60	97,23	95,59	99,89	1,43	1,47
CP2	120513	22	0,3	101,44	109602	91,06	96,29					
CP3	120513	22	0,3	101,44	112502	93,47	98,90					
CP4	120513	22	0,3	101,44	109070	90,62	95,85					
CP5	120513	22	0,3	101,44	110115	91,49	96,84					
CP6	120513	22	0,3	101,44	112980	93,87	99,41					
CP7	120513	22	0,3	101,44	109983	91,38	96,57					
CP8	120513	22	0,3	101,44	110998	92,22	97,57					
CP9	120513	22	0,3	101,44	110373	91,70	97,17					
CP10	120513	22	0,3	101,44	108661	90,28	95,59					
CP11	120513	22	0,3	101,44	113542	94,33	99,89					
CP12	120513	22	0,3	101,44	109165	90,70	96,08					

dissolution glimépiride 2 mg LDM												
90 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	120513	22	0,3	101,44	110102	91,47	97,73	97,84	95,65	100,35	1,47	1,50
CP2	120513	22	0,3	101,44	109813	91,23	97,47					
CP3	120513	22	0,3	101,44	112215	93,23	99,70					
CP4	120513	22	0,3	101,44	108462	90,11	96,36					
CP5	120513	22	0,3	101,44	109830	91,25	97,62					
CP6	120513	22	0,3	101,44	112355	93,35	99,93					
CP7	120513	22	0,3	101,44	110000	91,39	97,60					
CP8	120513	22	0,3	101,44	109344	90,84	97,22					
CP9	120513	22	0,3	101,44	110096	91,47	97,96					
CP10	120513	22	0,3	101,44	107518	89,33	95,65					
CP11	120513	22	0,3	101,44	112830	93,74	100,35					
CP12	120513	22	0,3	101,44	108386	90,05	96,44					

dissolution glimépiride 2 mg lprinceps												
5 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	120513	22	0,3	101,44	72637	60,35	60,35	60,73	51,56	72,16	7,57	12,47
CP2	120513	22	0,3	101,44	80784	67,12	67,12					
CP3	120513	22	0,3	101,44	86851	72,16	72,16					
CP4	120513	22	0,3	101,44	84090	69,86	69,86					
CP5	120513	22	0,3	101,44	79728	66,24	66,24					
CP6	120513	22	0,3	101,44	81522	67,73	67,73					
CP7	120513	22	0,3	101,44	68647	57,03	57,03					
CP8	120513	22	0,3	101,44	63533	52,78	52,78					
CP9	120513	22	0,3	101,44	62512	51,94	51,94					
CP10	120513	22	0,3	101,44	62064	51,56	51,56					
CP11	120513	22	0,3	101,44	64271	53,40	53,40					
CP12	120513	22	0,3	101,44	70541	58,61	58,61					

dissolution glimépiride 2 mg lprinceps												
10 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	120513	22	0,3	101,44	99423	82,60	83,27	80,11	73,57	87,74	4,94	6,17
CP2	120513	22	0,3	101,44	101459	84,29	85,04					
CP3	120513	22	0,3	101,44	100517	83,51	84,31					
CP4	120513	22	0,3	101,44	104671	86,96	87,74					
CP5	120513	22	0,3	101,44	99704	82,84	83,57					
CP6	120513	22	0,3	101,44	97943	81,37	82,13					
CP7	120513	22	0,3	101,44	96342	80,04	80,68					
CP8	120513	22	0,3	101,44	87840	72,98	73,57					
CP9	120513	22	0,3	101,44	88689	73,68	74,26					
CP10	120513	22	0,3	101,44	88662	73,66	74,23					
CP11	120513	22	0,3	101,44	90679	75,34	75,93					
CP12	120513	22	0,3	101,44	91333	75,88	76,53					

dissolution glimépiride 2 mg lprinceps												
15 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	120513	22	0,3	101,44	109365	90,86	92,45	88,61	83,40	93,46	3,75	4,23
CP2	120513	22	0,3	101,44	110470	91,78	93,46					
CP3	120513	22	0,3	101,44	106991	88,89	90,62					
CP4	120513	22	0,3	101,44	110275	91,62	93,36					
CP5	120513	22	0,3	101,44	107423	89,25	90,91					
CP6	120513	22	0,3	101,44	106050	88,11	89,76					
CP7	120513	22	0,3	101,44	106068	88,12	89,65					
CP8	120513	22	0,3	101,44	98698	82,00	83,40					
CP9	120513	22	0,3	101,44	100292	83,32	84,72					
CP10	120513	22	0,3	101,44	99994	83,08	84,47					
CP11	120513	22	0,3	101,44	100630	83,61	85,04					
CP12	120513	22	0,3	101,44	101088	83,99	85,48					

dissolution glimépiride 2 mg lprinceps												
20 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	120513	22	0,3	101,44	112354	93,35	95,94	93,15	88,02	97,97	3,70	3,97
CP2	120513	22	0,3	101,44	114545	95,17	97,87					
CP3	120513	22	0,3	101,44	111560	92,69	95,40					
CP4	120513	22	0,3	101,44	114593	95,21	97,97					
CP5	120513	22	0,3	101,44	112904	93,80	96,45					
CP6	120513	22	0,3	101,44	110540	91,84	94,47					
CP7	120513	22	0,3	101,44	109503	90,98	93,48					
CP8	120513	22	0,3	101,44	103161	85,71	88,02					
CP9	120513	22	0,3	101,44	105048	87,28	89,60					
CP10	120513	22	0,3	101,44	104178	86,55	88,87					
CP11	120513	22	0,3	101,44	105781	87,88	90,24					
CP12	120513	22	0,3	101,44	104762	87,04	89,47					

dissolution glimépiride 2 mg lprinceps												
30 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	120513	22	0,3	101,44	114331	94,99	98,62	96,92	93,06	100,57	2,53	2,61
CP2	120513	22	0,3	101,44	116521	96,81	100,57					
CP3	120513	22	0,3	101,44	113236	94,08	97,83					
CP4	120513	22	0,3	101,44	115893	96,29	100,10					
CP5	120513	22	0,3	101,44	115274	95,77	99,46					
CP6	120513	22	0,3	101,44	112227	93,24	96,90					
CP7	120513	22	0,3	101,44	113486	94,29	97,80					
CP8	120513	22	0,3	101,44	108080	89,79	93,06					
CP9	120513	22	0,3	101,44	110864	92,11	95,40					
CP10	120513	22	0,3	101,44	109982	91,37	94,65					
CP11	120513	22	0,3	101,44	110148	91,51	94,85					
CP12	120513	22	0,3	101,44	108860	90,44	93,84					

dissolution glimépiride 2 mg lprinceps												
45 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	120513	22	0,3	101,44	120479	100,10	104,79	100,57	95,97	105,14	3,54	3,52
CP2	120513	22	0,3	101,44	120730	100,30	105,14					
CP3	120513	22	0,3	101,44	117722	97,81	102,60					
CP4	120513	22	0,3	101,44	119356	99,16	104,05					
CP5	120513	22	0,3	101,44	119333	99,14	103,90					
CP6	120513	22	0,3	101,44	117424	97,56	102,25					
CP7	120513	22	0,3	101,44	114212	94,89	99,45					
CP8	120513	22	0,3	101,44	110383	91,71	95,97					
CP9	120513	22	0,3	101,44	112074	93,11	97,43					
CP10	120513	22	0,3	101,44	111633	92,75	97,04					
CP11	120513	22	0,3	101,44	111410	92,56	96,91					
CP12	120513	22	0,3	101,44	111799	92,88	97,28					

dissolution glimépiride 2 mg lprinceps												
60 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	120513	22	0,3	101,44	120439	100,06	105,87	100,56	96,80	105,87	2,98	2,96
CP2	120513	22	0,3	101,44	118091	98,11	104,06					
CP3	120513	22	0,3	101,44	115657	96,09	101,97					
CP4	120513	22	0,3	101,44	116319	96,64	102,63					
CP5	120513	22	0,3	101,44	117023	97,22	103,08					
CP6	120513	22	0,3	101,44	114103	94,80	100,57					
CP7	120513	22	0,3	101,44	114073	94,77	100,39					
CP8	120513	22	0,3	101,44	110165	91,53	96,80					
CP9	120513	22	0,3	101,44	112032	93,08	98,43					
CP10	120513	22	0,3	101,44	111384	92,54	97,86					
CP11	120513	22	0,3	101,44	111175	92,37	97,75					
CP12	120513	22	0,3	101,44	110544	91,84	97,27					

dissolution glimépiride 2 mg lprinceps												
90 min	A std	std W	LOD	T std	A Ess	p%	Q	MOY	MIN	MAX	ecart type	RSD%
CP1	120513	22	0,3	101,44	115037	95,57	102,49	100,47	97,42	103,71	2,12	2,11
CP2	120513	22	0,3	101,44	116353	96,67	103,71					
CP3	120513	22	0,3	101,44	113370	94,19	101,14					
CP4	120513	22	0,3	101,44	115242	95,75	102,81					
CP5	120513	22	0,3	101,44	114758	95,34	102,28					
CP6	120513	22	0,3	101,44	112616	93,56	100,39					
CP7	120513	22	0,3	101,44	113901	94,63	101,30					
CP8	120513	22	0,3	101,44	109679	91,12	97,42					
CP9	120513	22	0,3	101,44	110834	92,08	98,47					
CP10	120513	22	0,3	101,44	110511	91,81	98,16					
CP11	120513	22	0,3	101,44	111288	92,46	98,87					
CP12	120513	22	0,3	101,44	110879	92,12	98,57					

Noms et Prénoms :

Mr. MOUDJARI Mohamed

Mr. LALLOUCHE Hamza

Date de soutenance : 28 juin 2018**Thème : Cinétique de dissolution d'un médicament : Comparaison des profils entre princeps et générique****Résumé :**

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

Dans notre travail, nous avons effectué selon les recommandations de la pharmacopée Européenne (Ph,Eur) une étude comparative des profils de dissolution du Princeps (Amaryl) comprimé dosé à 2 mg de Glimépiride, et son Générique, en utilisant la méthode du « fit factor », ou par la comparaison directement des profils de dissolution (pourcentage de dissolution supérieur à 85%), nous ont permis de conclure que les génériques sont similaires au princeps. Mais pour l'instant on ne peut discuter de la bioéquivalence de ces médicaments génériques sans passer par les études cliniques.

Mot clés : Dissolution, Médicament générique, Médicament princeps, Glimépiride, Bioéquivalence, Biodisponibilité.**Laboratoires :**

Laboratoire de Diagnostic Magrébins (LDM)

Président de jury: Mr. KACEM CHAOUCHE Norednine**Rapporteur:** Mr. DAAS Mohamed Skander**Examineur:** Mr. ADJEROUD Moussa**Maitre de stage:** Mme. BENCHAIB Feriel**Prof. UFM. Constantine 1.****MAA. UFM. Constantine 1.****MAA. UFM. Constantine 1.****Responsable contrôle qualité LDM**