

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



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



Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master Professionnalisant

Filière : Sciences biologiques, Spécialité: Bioindustrie, Analyse et Contrôle

Par : BENTOBBAL Nesrine

BELLARA Maria

Thème

**Etude comparative de la cinétique de dissolution de deux
médicaments générique et princeps :**

Cas d'AMISULPRIDE 200 mg et SOLIAN 200 mg.

Jury d'évaluation:

Président de jury: Pr. KACEM CHAUCHE Noreddine

Rapporteur : Dr. NEMOUCHI Sara

Examinatrice : Dr. GHERBOUDJ Ouissem

Responsable de stage : Mme. BENCHAIB Ferial

Prof .Univ.Constantine 1.

MCB.Univ.Constantine 1.

MCB.Univ.Constantine 1.

Responsable contrôle qualité LDM.

ANNEE UNIVERSITAIRE: 2019-2020

Remerciement



Nous souhaitons tout d'abord remercier Dieu le tout puissant d'être avec nous et de nous avoir donné le courage et la volonté pour achever notre travail.

Nous tenons également à remercier nos parents et nos frères qui nous ont soutenus, encouragé et aidé.

Ce manuscrit est le résultat d'un travail réalisé au sein du laboratoire (LDM) dans le cadre d'un mémoire de master spécialisé en Bioindustrie Analyse et Contrôle (BAC).

*Nous exprimons notre reconnaissance aux membres du jury : le chef du département **Mr Kacem Chaouèche Noredine** professeur à l'université **MENTOURI CONSTANTINE** pour sa disponibilité, son encouragement, il a su stimuler notre volonté et planter en nous l'amour pour cette spécialité, ainsi que **Mme GHERBOUDJ Ouissem** et tout les professeurs de l'université Mentouri qui nous ont enseigné et fourni les outils nécessaires à la réussite de nos études universitaires.*

*On désire aussi remercier le responsable de l'industrie pharmaceutique LDM **Mme BENCHAIB Ferial** qui nous a ouvert ses portes et mis à notre disposition tout ce dont nous avons besoins pour réaliser notre stage dans de bonnes conditions. Ainsi que toute l'équipe du laboratoire d'analyses et de contrôles de qualité.*

*Nos remerciements à notre encadreur **Mme NEMOUCHI Sara** pour avoir relu et corrigé notre mémoire, ses conseils de rédaction ont été précieux.*

Un merci à nos amis, collègues et proches qui nous ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de notre démarche.

Table des matières

Remerciements	
Table des matières	
Liste des Figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Glossaire	

1-Introduction

2- Revue Bibliographique

2.1- Généralités sur les médicaments.....	2
2.1.1-Définition du médicament.....	2
2.1.2- Composition du médicament.....	2
2.1.2.1-Principe actif.....	2
2.1.2.2-Excipient.....	2
a- Diluants.....	2
b-Délitant ou désagréant.....	3
c- Liants ou agglutinants.....	3
d- Lubrifiants.....	3
2.1.3-L'origine des médicaments.....	3
2.1.3.1- Origine végétale.....	3
2.1.3.2-Origine animale.....	4
2.1.3.3- Origine synthétique.....	4
2.1.3.4- Origine biogénétique.....	4
2.1.3.5-Origine Microbiologique.....	4

2.1.3.6-Origine Minérale.....	4
2.1.3.7- Origine Biotechnologique.....	4
2.1.4- Les différents types de médicaments.....	5
2.1.4.1-Préparations magistrales.....	5
2.1.4.2-Préparations officinales.....	5
2.1.4.3-Préparations hospitalières.....	5
2.1.4.4- Médicaments essentiels.....	5
2.1.4.5- Spécialités pharmaceutiques	5
a- Médicaments princeps.....	5
b- Médicaments génériques.....	6
2.1-Types des médicaments génériques.....	6
2.2- Caractéristiques des médicaments génériques /princeps.....	7
2.1.5.-Développement d'un médicament.....	8
2.1.6- Classification des médicaments.....	8
2.1.6.1-Système classification biopharmaceutique (BCS).....	8
2.1.7-Dénomination des médicaments.....	9
2.1.7.1- Dénomination commune internationale (DCI).....	9
2.1.7.2-Nom commercial.....	9
2.1.7.3-Nom chimique.....	9
2.1.8-Différentes formes de médicaments.....	9
2.1.8.1-Les formes solides.....	10
2.1.8.2-Formes semi solides.....	10
2.1.8.3-Formes liquides.....	10

2.1.9-Voies d'administrations.....	10
2.1.9.1- Voie générale ou voie systémique	11
2.1.9.2-Voies locales.....	11
2.1.10-Devenir du médicament dans l'organisme.....	12
2.2- Etude de dissolution	12
2.2.1-Essai d'équivalence thérapeutique in vivo	13
2.2.1.1-Biodisponibilité.....	13
2.2.1.2-Bioéquivalence.....	14
2.2.2-Essai d'équivalence thérapeutique in vitro.....	14
2.2.2.1-Facteurs intervenant dans la dissolution.....	14
2.2.2.2-Facteurs liés aux propriétés physicochimiques de la molécule.....	14
2.2.2.3- Facteurs qui influencent la vitesse de dissolution.....	15
2.2.2.4- Facteurs liés à la formulation.....	15
2.2.3-Mécanisme de la dissolution.....	16
2.2.4- Formes de libération des médicaments.....	16
2.2.5- Importance des essais de dissolution.....	17
2.2.5.1- Importance des essais de dissolution in vitro.....	17
2.2.5.2-Importance des essais de dissolution dans le processus de mise au point du médicament.....	18
2.2.6- Profil de dissolution.....	19
2.2.7-Contrôle qualité et réglementation pharmaceutique.....	19
2.2.7.1-Définition de la qualité.....	20
2.2.7.2-Concepts liés à la qualité pharmaceutique.....	20

a-L'assurance qualité.....	20
b -Manuel assurance qualité.....	20
c-Bonnes pratiques de fabrication (BPF).....	20
d-Normes ISO.....	21
e-Contrôle qualité.....	22
f-Gestion du risque qualité.....	22
2.2.7.3-Stratégie de contrôle.....	22
2.2.7.4-Critères d'acceptation.....	23
2.2.7.5-Procédure d'enregistrement d'un médicament en ALGERIE.....	23
2.2.7.6- Stabilité du médicament.....	24
2.2.8-L'Amisulpride 200mg.....	24
2.2.8.1 -Composition du produit.....	25
2.2.8.2 -Propriétés physiques et chimiques de l'amisulpride.....	25
a-Propriétés pharmacodynamiques.....	26
b-Mécanisme d'action.....	26
2.2.8.3-Propriétés pharmacocinétiques.....	26
a-Absorption.....	26
b-Distribution.....	26
c-Biotransformation.....	26
d-Élimination.....	27
2.2.9-Outils d'analyse utilisés dans les essais de dissolution.....	27
2.2.9.1-Spectroscopie d'absorption dans l'UV visible.....	27
a- Principe.....	27

2.2.9.2-Dissolutest.....	28
a- Caractéristiques idéales d'un appareil de dissolution.....	28
b- Types de dissolutest.....	29

3- Matériel et Méthodes

3.1-Matériels.....	30
3.1.1-Réactifs.....	30
3.1.2-Verrerie.....	30
3.1.3-Appareillage.....	31
3.2-Méthodes.....	31
3.2.1-Préparation des milieux tampons (milieu de dissolution).....	31
3.2.1.1-Tampon Hcl pH 1.2.....	31
3.2.1.2-Tampon Acétate pH 4.5.....	32
3.2.1.3-Tampon Phosphate pH 6.8.....	32
3.3-Protocole de l'étude de la dissolution.....	33
3.3.1-Conditions opératoires.....	33
3.3.2-Mode opératoire.....	33
3.3.3- Préparation de la solution standard (STD) d'Amisulpride 200 mg.....	36
3.3.4-Procédure de lecture.....	37
3.3.4.1-Séquence de lecture.....	37
3.3.4.2-Conformité du système.....	37
3.4- Formules de calculs.....	37
3.4.1-Calcul d'une simple dissolution.....	37

3.4.2- Calcul du profil de dissolution%.....	38
3.4.3- Critères d'acceptations.....	39

4-Résultats et Discussions

4.1-Résultats obtenus pour le milieu tampon pH=1.2.....	40
4.1.1- Interprétation des résultats du tampon pH=1.2.....	43
4.2- Résultats obtenus pour le milieu tampon pH=4.5.....	43
4.2.1- Interprétation des résultats du tampon pH=4.5.....	46
4.3- Résultats obtenus pour le milieu tampon pH=6.8.....	47
4.3.1- Interprétation des résultats du tampon pH=6.8.....	49
4.4-Conclusion.....	49

5 - Conclusion et perspectives

6 -Références

7- Résumé

8- Annexes

Liste des Figures

Figure 01 : les types des médicaments génériques.....	6
Figure 02 : développement d'un médicament.....	8
Figure 03 : Représentation des classes de molécules selon le BCS.....	9
Figure 04 : Les différentes voies d'administration des médicaments.....	10
Figure 05 : devenir du médicament dans l'organisme.....	12
Figure 06 : Processus de dissolution du principe actif.....	16
Figure 07 : système assurance qualité.....	21
Figure 08 : Amisulpride /SOLIAN 200mg.....	24
Figure 09 : principe du spectrophotomètre.....	28
Figure 10 : sinker de dissolution.....	33
Figure 11 : Appareil de dissolution in vitro (pharma test PTWS).....	34
Figure 12 : introduction du volume dans les récipients.....	34
Figure 13 : lancement de dissolution.....	35
Figure 14 : Comprimé princeps en cours d'analyse.....	35
Figure 15 : Les échantillons prélevés.....	35
Figure 16 : filtre seringue 0.45 µm.....	35
Figure 17 : filtration des échantillons à l'aide d'un filtre seringue.....	36
Figure 18 : Appareil spectrophotomètre à UV-visible.....	36
Figure 19 : Agitation dans un bain ultrason.....	36
Figure 20 : profil de dissolution du générique dans le milieu tampon pH= 1.2.....	42

Figure 21 : profil de dissolution du princeps dans le milieu tampon pH= 1.2.....	42
Figure 22 : profil de dissolution des comprimés LDM et PRINCEPS dans le milieu tampon pH=1.2.....	43
Figure 23 : profil de dissolution du générique dans le milieu tampon pH= 4.5.....	45
Figure 24 : profil de dissolution du princeps dans le milieu tampon pH= 4.5.....	45
Figure 25 : profil de dissolution des comprimés LDM et PRINCEPS dans le milieu tampon pH=4.5.....	46
Figure 26 : profil de dissolution du générique dans le milieu tampon pH= 6.8.....	48
Figure 27 : profil de dissolution du princeps dans le milieu tampon pH= 6.8.....	48
Figure 28 : profil de dissolution des comprimés LDM et PRINCEPS dans le milieu tampon pH=6.8.....	49

Liste des Tableaux

Tableau 01 : Les différences et similarités entre les médicaments princeps et génériques.....	7
Tableau02 : Les formes galéniques et leurs voies d'administrations.....	11
Tableau 03 : La variation de la disponibilité en fonction de la voie d'administration et la formulation pharmaceutique.....	13
Tableau 04 : Les formes de libération des médicaments.....	17
Tableau05 : La composition qualitative et quantitative du produit princeps et son générique.....	25
Tableau06 : Propriété physique et Chimique de l'Amisulpride.....	25
Tableau 07 : Principales conditions opératoires.....	33
Tableau 08 : Séquence de lecture des échantillons par UV-Visible.....	37
Tableau 09 : Les Résultats du test de dissolution de 24 comprimés AMISULPRIDE LDM et SOLIAN aux différents temps de prélèvement exprimés en % de dissolution dans le milieu tampon Ph 1.2.....	41
Tableau 10: Tableau comparatif des profils de dissolution de l'AMISULPRIDE LDM® 200mg et du SOLIAN 200mg dans le milieu à pH=1.2.....	42
Tableau 11 : Résultats du test de dissolution de 24 comprimés AMISULPRIDE LDM et SOLIAN aux différents temps de prélèvement exprimés en % de dissolution dans le milieu tampon Ph 4.5.....	44
Tableau 12: Tableau comparatif des profils de dissolution de l'AMISULPRIDE LDM® 200mg et du SOLIAN 200mg dans le milieu à pH=4.5.....	45
Tableau 13: Résultats du test de dissolution de 24 comprimés Amisulpride et Solian aux différents temps de prélèvement exprimés en % de dissolution dans le milieu tampon Ph 6.8.....	47
Tableau 14 : Tableau comparatif des profils de dissolution de l'AMISULPRIDE LDM® 200mg et du SOLIAN 200mg dans le milieu à pH=6.8.....	48

Liste des abréviations

- + AMM : Autorisation de mise sur marché
- + BCS : Système de Classification Biopharmaceutique
- + BPF : Bonne Pratique de Fabrication
- + Cp : comprimé
- + Cmax : concentration maximale
- + DCI: Dénomination commune Internationale
- + F :Fraction biodisponible
- + FDA: Food and drug Administration
- + HPLC: high Performance Liquid Chromatography
- + ICH: International Conference of harmonization
- + ISO : international organisation for standardization
- + LNCPP: Le laboratoire nationale de contrôle es produits pharmaceutiques
- + LDM : Laboratoire de Diagnostic Maghrébin
- + LP: libération prolongée
- + Min : minimal
- + Max : maximal
- + MSPRH: Ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière
- + OMS : organisation mondiale de santé
- + PA : Principe Actif
- + SAR: structure –activity-relationship
- + STD: standards
- + USP: united States pharmacopeia
- + UV: Ultra violet
- + rpm : rotation par minute
- + RSD :Relative Standard Deviation
- + Tmax : temps maximale

Glossaire

✚ **Conditions 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 perfect sink est 10 %). L'objectif est d'éviter que les conditions, in vitro, soient différentes de celles utilisées 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 conditions sont applicables. Si on s'approche de la saturation, le médicament se dissout moins vite et le principe actif n'est pas absorbé correctement.

✚ **Dissolution** : la dissolution d'un médicament est rapide lorsque la quantité du principe actif libérée pendant 30 min n'est pas inférieure à 85% avec l'appareil I de l'USP à 100 tr/min (ou l'appareil II à 50 tr/min) dans un volume de 900ml.

✚ **Dosage par l'UV** : Le dosage spectrophotométrique comporte en général une comparaison entre la densité optique d'une solution contenant la substance à examiner et celle d'une solution contenant la Substance de référence. Il existe une relation entre la quantité de la lumière absorbée et la Concentration de la substance en solution appelée la loi de Beer-Lambert.

$$A = \text{Log} (I_0/I) = \epsilon lC.$$

A : Absorbance ou densité optique.

I_0 : Intensité du rayonnement incident.

I : Intensité du rayonnement après la traversée de l'échantillon.

ϵ : Coefficient d'absorption à une longueur d'onde.

l : longueur du trajet optique dans la (l'épaisseur de la cuve).

C : Concentration de la solution à analyser.

✚ **Loi d'absorption de la lumière - loi de B er-Lambert**

Soit une lumière monochromatique traversant une solution absorbante de concentration contenue dans une cuve d'épaisseur l .

Une partie de ce rayonnement sera absorbée par l'échantillon et une partie sera transmise.

✚ **LNCPP** : est un établissement public à caractère administratif, doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière, placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé selon le décret exécutif n  93-140 du 14 juin 1993 portant création, organisation et fonctionnement du Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques.

Il a pour mission principale le contrôle de la qualité et expertise des produits pharmaceutiques qui comprennent les médicaments, les réactifs biologiques, les produits galéniques, et tout autre produits nécessaires à la médecine humaine (article 169 de la loi N  85-05 du 16/02/1985).

✚ **Perméabilité** : Une substance médicamenteuse est considérée à haute perméabilité quand L 'absorption de la dose administrée chez l'homme est supérieure à 90%.

✚ **Solubilité** : Une substance médicamenteuse est considérée à haute solubilité si la plus grande dose est soluble dans 250ml d'un milieu aqueux et dans un intervalle de pH de 1 à 8.

✚ **La pharmacodynamique** : La pharmacodynamie étudie l'action exercée par un médicament sur l'organisme humain et décrit les propriétés d'un médicament tel que les effets thérapeutiques (soulager la douleur ou diminuer la tension artérielle), le lieu où le médicament agit dans l'organisme (site d'activité).

✚ **Pharmacopée** : La Pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (  usage humain et vétérinaire) voire leur contenant, les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle, L'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies.

- ✚ **RSD** : En théorie des probabilités et statistiques, le coefficient de variation également nommé écart type relatif, est une mesure de dispersion relative et souvent exprimé en pourcentage.
- ✚ **Spectre d'absorption** : Un spectre UV-Visible est la trace de l'absorbance en fonction de la longueur d'onde (En nm). La bande d'absorption est caractérisée par sa position en longueur d'onde (λ_{max}) et par son intensité reliée au coefficient d'extinction molaire ϵ_{max} ($A = \epsilon l C$) ; la valeur de ϵ peut indiquer si la transition est permise ou interdite.

Introduction

Introduction

1-Introduction

Le secteur de la santé publique est particulièrement complexe et délicat. Il se présente comme un système composé de plusieurs volets interactifs. Le médicament constitue à ce titre le volet le plus appréciable. Pour assurer sa qualité et son efficacité chaque médicament fabriqué dans l'industrie doit subir différents tests de contrôle qualité durant les étapes de fabrication.

Un médicament est une molécule douée de propriétés thérapeutiques destinée à l'usage de la médecine humaine et animale. La fabrication et le contrôle d'un médicament sont régis par une réglementation rigoureuse et par conséquent l'industrie pharmaceutique doit assurer une qualité optimale des produits qu'elle met sur le marché. On peut distinguer différents types de médicaments selon plusieurs critères entre autres le princeps et le générique **(1)**.

Un médicament générique est un produit identique au médicament d'origine, mais produit et vendu sous sa dénomination commune internationale ou sous un nouveau nom commercial. L'étude de la qualité des médicaments génériques est basée sur des contrôles comparatifs avec le médicament d'origine et un même groupe générique. Le programme de contrôle mis en place assure la qualité physicochimique et microbiologique des spécialités génériques, ainsi que leurs matières premières **(2)**.

L'étude comparative effectuée entre le médicament générique et le princeps est un élément important pour le contrôle qualité et l'évaluation des performances des produits médicamenteux. Elle permet d'assurer que les médicaments génériques ne diffèrent pas des médicaments princeps dans leur « efficacité et leur sécurité » et que leur substitution à ceux-ci n'entraîne pas de risque pour les patients **(3)**.

L'étude de la qualité des médicaments génériques se déroule en plusieurs étapes. Ces dernières doivent être réalisées dans un laboratoire de contrôle qualité au sein de l'industrie pharmaceutique. Ce laboratoire doit être doté de moyens humains et matériels pour assurer un rôle technique, d'une part, puisque le personnel doit procéder à des tests chimiques, physiques et biologiques pointus permettant de se prononcer sur la qualité du produit ; et réglementaire d'autre part, car cette activité est encadrée par une réglementation nationale et internationale **(4)**.

Introduction

Afin d'assurer la qualité de ses produits l'industrie pharmaceutique met en place toute une série d'analyses, vérification de la stabilité du médicament, validation des méthodes d'analyse, de la teneur en principe actif dans les étapes intermédiaires de la production et enfin la cinétique de dissolution d'un princeps et son générique qui s'impose tout au long du processus de mise au point des médicaments galéniques (5).

La cinétique de dissolution d'un princeps et son générique est un paramètre important dans le processus d'enregistrement du médicament. Le dossier d'enregistrement assure une compétitivité au sein du marché pharmaceutique et sur lequel il ne peut être mis qu'après avoir obtenu l'aval des autorités sanitaires: l'autorisation de mise sur le marché « AMM » (6).

L'étude de dissolution *in vitro* démontre l'équivalence de deux médicaments multi sources et vérifie l'uniformité du procédé de fabrication d'un lot à l'autre après la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché. Ce test sert aussi à vérifier que l'efficacité du médicament reste constante au cours du stockage. Elle est également utile pour contrôler différentes caractéristiques de la préparation et détecter les changements physiques dans un ingrédient pharmaceutique actif (IPA) (7).

Parmi les industries pharmaceutiques qui s'intéressent à la réalisation de ce test, on cite le laboratoire de diagnostic maghrébin(LDM) mandaté pour les analyses pharmaceutiques à CONSTANTINE, 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.

Notre travail de fin d'étude a été réalisé au sein de LDM tout en respectant les normes et les exigences réglementaires. Ce travail constitue principalement une étude comparative des profils de dissolution du princeps (SOLIAN) comprimé sécable dosé à 200mg et son générique (Amisulpride) 200 mg.

AMISULPRIDE est la substance active du médicament (SOLIAN) qui est préconisée pour le traitement de la schizophrénie. Face à l'importante utilisation de ces médicaments génériques et à la fatalité 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

Introduction

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 en vue d'apprécier leur biodisponibilité in vitro qui est associée à une technique spectrophotométrie UV-visible.

A cet effet, nous avons entrepris de répartir notre travail en deux parties, la première évoque la pharmacologie générale, contrôle qualité et réglementation pharmaceutique, essai de dissolution et les techniques d'analyse.

Ensuite une partie expérimentale visant à la comparaison des profils de dissolution d'AMISULPRIDE 200mg (produit princeps et produit générique) dans les trois milieux tampon à pH différents. Cette étude est réalisée en s'appuyant sur la pharmacopée européenne 9.2^{ème} édition et le dossier technique. Dans les parties suivantes on découvrira comment contribue le laboratoire de contrôle dans la garantie de la qualité d'un générique fabriqué en Algérie.

**Revue
Bibliographique**

2 – Revue bibliographique

2.1- Généralités sur les 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, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique (8).

2.1.2- composition des médicaments

Un médicament est composé d'un ou de plusieurs principes actifs et une partie inactive faite d'un ou de plusieurs excipients (9).

2.1.2.1- Principe actif

C'est la molécule active qui possède un effet thérapeutique connue pour prévenir ou guérir une maladie (10).

2.1.2.2- Excipient

Une substance ou mélange de substance inactive par rapport au principe actif, elle est incorporée afin de faciliter l'administration, la conservation ou l'absorption par l'organisme (11). L'excipient permet de modifier le goût, l'odeur du médicament, moduler la vitesse de libération du principe actif vers l'organisme, aussi améliore la conservation du médicament et donne une forme galénique au médicament : comprimé, poudre, sirop (12).

Néanmoins certains peuvent entraîner des réactions allergiques ou des intolérances individuelles : il s'agit des excipients à effet notoire, ils n'ont pas de propriétés pharmacologiques et ne doivent pas interagir avec le principe actif (13).

Parmi ces excipients on peut citer :

a- Diluants

Ces produits sont ajoutés quand la quantité du 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 (13).

b- Délitant ou désagrégeant

Le but des désagrégeant est le délitement du comprimé et la libération du principe actif dans le tube digestif par exemple la cellulose, et l'amidon. Les délitant se gonflent dans l'eau et favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé et l'écartement des granulés. La désintégration augmente la surface de contact entre le milieu de dissolution et le comprimé et par conséquent elle augmente la vitesse de dissolution (13).

c- Liants ou agglutinants

Les liants favorisent l'adhésion des particules entre elles et augmentent 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 (13).

d- Lubrifiants

Ce sont des substances qui jouent un triple rôle : l'amélioration de la fluidité du granulé pour un meilleur remplissage de la chambre de compression, une meilleure régularité du poids, facilite l'absorption du comprimé. Et donner un bel aspect brillant et non poussiéreux, par exemple (amidons, poudres de silice (talc), acide stéarique, cires, silicones, stéarate de magnésium) (13).

2.1.3-L'origine des médicaments

Les médicaments peuvent être obtenus de sources très diverses :

2.1.3.1- Origine végétale

C'est la source la plus ancienne, le principe actif d'origine végétale compose la phytothérapie (14).

Il est classique de distinguer parmi les produits végétaux :

- Les alcaloïdes : tels que la quinine, strychnine morphine.
- Les glycosides : ils contiennent des sucres dans leurs structures chimiques, tels que la digitoxine (14).

2.1.3.2-Origine animale

Le principe actif d'origine animale compose l'opothérapie qui est une ancienne thérapie utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques comme le venin de serpent qui a une action rapide sur le système nerveux et sanguin (15).

2.1.3.3- Origine synthétique

La principale source de production des médicaments modernes, ce sont généralement des molécules complexes obtenues soit par Synthèse totale ou héli-synthèses (14).

2.1.3.4- Origine biogénétique

Les méthodes de génie génétiques sont les dernières venues parmi les méthodes d'obtention des médicaments, elles permettent de fabriquer par les cellules vivantes procaryotes ou eucaryotes des substances naturelles polypeptidiques présentant toutes les caractéristiques de leur modèle humain. La production de masse de ces protéines parfaitement définies a permis d'obtenir de nouveaux médicaments tels que : Hormones, Facteurs de croissances (14).

2.1.3.5-Origine Microbiologique

Sont des produits élaborés par les micro-organismes cultivés en milieu liquide. Comme les vaccins obtenus à partir de bactéries ou de virus atténués ou tués (15).

2.1.3.6-Origine Minérale

Sont souvent des produits minéraux naturels employés comme principes actifs ou excipients de médicaments qui ont un emploi très ancien et actuellement limité .Tels que l'argile qui aide à cautériser les plaies .Le bicarbonate de sodium comme correcteur de pH pour l'acidité gastrique. Et l'oxyde de zinc et sulfate de cuivre : antiseptiques (11).

2.1.3.7- Origine Biotechnologique

Les micro-organismes sont cultivés pour la production de molécules identiques à celles produites par l'homme par des techniques de génie génétique, tel que l'insuline. Et l'hormone de croissance (15).

2.1.4-Les différents types de médicaments

2.1.4.1-Préparations magistrales

Médicaments préparés extemporanément en pharmacie selon une prescription effectuée par un médecin pour un patient déterminé (16).

2.1.4.2-Préparations officinales

Même type de préparation mais effectuées en pharmacie de ville (officine) pour des patients ambulatoires (16).

2.1.4.3-Préparations hospitalières

Préparations effectuées dans une Pharmacie à Usage Intérieur (Pharmacie Hospitalière), sur prescription médicale selon les indications de la pharmacopée, en l'absence de spécialité pharmaceutique existante ou adaptée, destinées à un ou plusieurs patients de l'établissement(16).

2.1.4.4-Médicaments essentiels

Selon l'OMS ce sont des médicaments qui répondent aux besoins de santé prioritaires d'une population. Ils devraient être disponibles en permanence dans le cadre de systèmes de santé opérationnels, en quantité suffisante, sous la forme galénique qui convient, avec une qualité assurée et à un prix abordable au niveau individuel comme à celui de la communauté (17).

2.1.4.5-Spécialités pharmaceutiques

Ce sont les formules actuelles les plus courantes. Ce sont des médicaments préparés à l'avance par l'industrie pharmaceutique sous un conditionnement particulier et caractérisés par une dénomination spéciale (16).

a-Médicaments princeps

C'est un médicament qui incorpore pour la première fois un principe actif qui a été isolé ou synthétisé par un laboratoire pharmaceutique (médicament original). Il est protégé par un brevet d'une durée variable de (l'ordre de dix ans) qui assure au laboratoire qui l'a déposé l'exclusivité de son exploitation et sa commercialisation (18).

b -Médicaments génériques

Selon Le code de santé publique 2005, on désigne par produit pharmaceutique générique, toute spécialité dont la composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s) est essentiellement similaire à un produit pharmaceutique déjà commercialisé sur le territoire national, il est présenté sous la même forme pharmaceutique et que, lorsque nécessaire, la bioéquivalence avec le premier produit a été démontré par des études appropriées de biodisponibilité (19).

2.1-Types des médicaments génériques

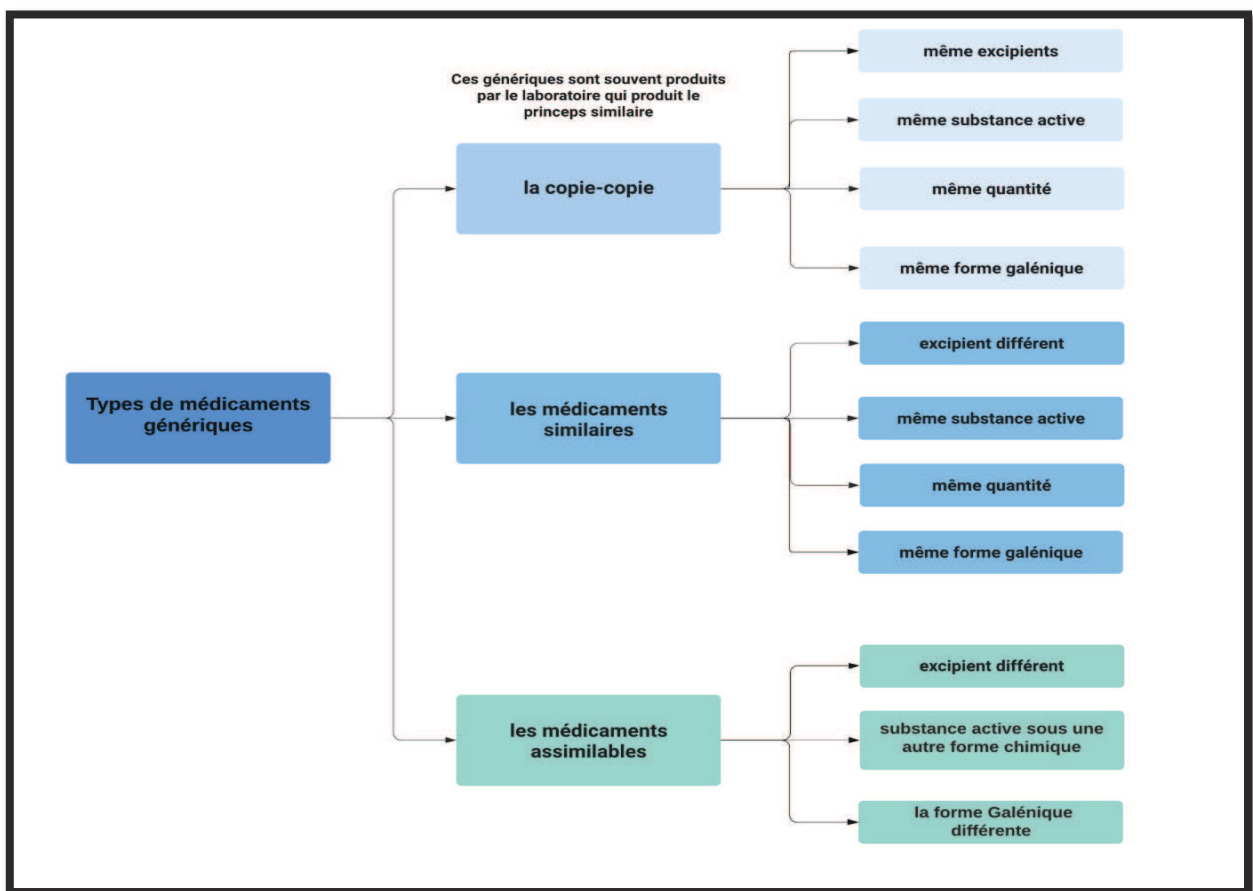


Figure 1 : les types des médicaments génériques (20).

Revue Bibliographique

2.2-Caractéristiques des médicaments génériques /princeps

Tableau 1 : les différences et similarités entre les médicaments princeps et génériques (21)

Similarités	Différences
<p>-la même biodisponibilité c'est-à-dire les mêmes vitesses et taux d'absorption du PA dans l'organisme.</p> <p>-La même composition qualitative et quantitative en principe actif.</p> <p>-Le profil de qualité, sécurité et efficacité du médicament.</p> <p>Son comportement dans l'organisme : son absorption, sa concentration plasmatique et son élimination.</p> <p>-La même dénomination commune de la substance active inscrite sur la boîte.</p> <p>-Le même dosage.</p> <p>-Le même circuit de notification des effets indésirables.</p> <p>- les inspections des activités de pharmacovigilance</p> <p>- le contrôle des produits finis</p> <p>-Répondre aux mêmes normes annoncées par L'OMS.</p> <p>-Les mêmes procédures d'obtention de l'AMM.</p>	<p>-Le prix du générique est moins cher que le princeps.</p> <p>- Le nom de marque.</p> <p>- La présentation.</p> <p>- Le laboratoire pharmaceutique qui commercialise le médicament.</p> <p>- Les excipients.</p> <p>- Les inspections par l'ANSM des essais de bioéquivalence sont spécifiques aux médicaments génériques.</p> <p>-le brevet est spécifique aux autorités qui ont découvert le médicament pendant (15-20ans).</p>

2.1.5-Développement d'un médicament

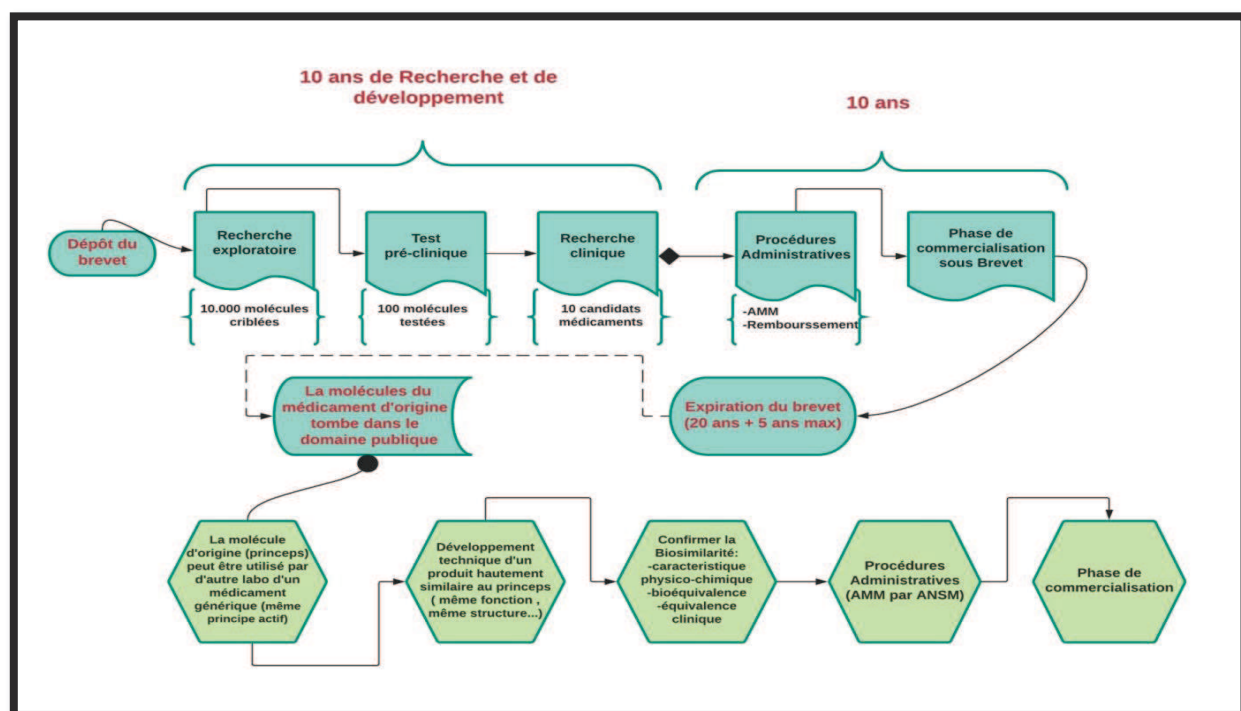


Figure 2 : développement d'un médicament (22).

2.1.6- Classification des médicaments

2.1.6.1-Système classification biopharmaceutique (BCS)

Il s'agit d'une classification des substances actives en fonction de leur solubilité aqueuse et de leur absorption intestinale (23) (figure 03).

Les molécules de classe I leur biodisponibilité est uniquement dépendante du temps mis pour qu'elles atteignent les sites d'absorption appropriés dans le tractus gastro-intestinal(24).

Les molécules de classe II leur absorption par voie orale va dépendre de la solubilité du PA et de sa vitesse de dissolution(24).

Les molécules de classe III, la biodisponibilité par voie orale de ces médicaments sera limitée par les propriétés barrière du tractus gastro-intestinal (24).

Les molécules de classe IV sont à la fois peu perméables et insolubles (24).

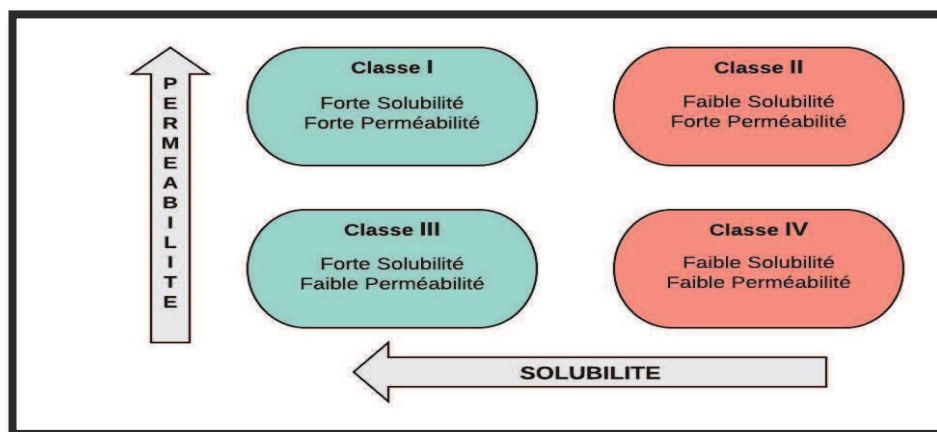


Figure 03: Représentation des classes de molécules selon le BCS (24).

2.1.7-Dénomination des médicaments

2.1.7.1- Dénomination commune internationale (DCI)

Les dénominations communes internationales (DCI) identifient les substances pharmaceutiques ou les principes actifs pharmaceutiques. Chaque DCI est une appellation unique reconnue au niveau de l'organisation mondiale de santé (OMS) (14).

2.1.7.2-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. Ces noms sont réservés et ne peuvent être repris par d'autres. Ils peuvent varier d'un pays à l'autre (25).

2.1.7.3-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 (14).

2.1.8- Différentes formes de médicaments

La forme galénique correspond à la forme sous laquelle le médicament se présente (comprimé, gélule, sirop, etc.) (26). Le but de ces formes est que la substance active du médicament atteigne l'organe visé de manière efficace (27).

2.1.8.1- Formes solides

Des préparations de formes et d'aspects variables destinées à administration orale équivalent à une dose (unité de prise) qui peut contenir une ou plusieurs substances actives et maintient une meilleure conservation par exemple (Comprimés, Capsules, Granule) (28).

2.1.8.2- Formes semi solides

Les préparations semi-solides pour application cutanée sont des préparations formulées en vue d'une libération locale ou transdermique des substances actives, ou pour leur action émolliente ou protectrice par exemple (Gel, Pâte, Pommade) (29).

2.1.8.3- Formes liquides

Les médicaments sous forme liquide, à l'exception des ampoules buvables, ont une présentation multi dose, c'est à dire qu'il est nécessaire d'utiliser un instrument de mesure pour préparer la dose à administrer et ils sont plus adaptés aux enfants par exemple (Collyre, Émulsion buvable, Sirop) (30).

2.1.9-Voies d'administrations

La voie d'administration indique la façon dont le médicament est administré au malade et définit le mode d'acheminement du principe actif à son lieu d'action (figure 4) (Annexe 1).

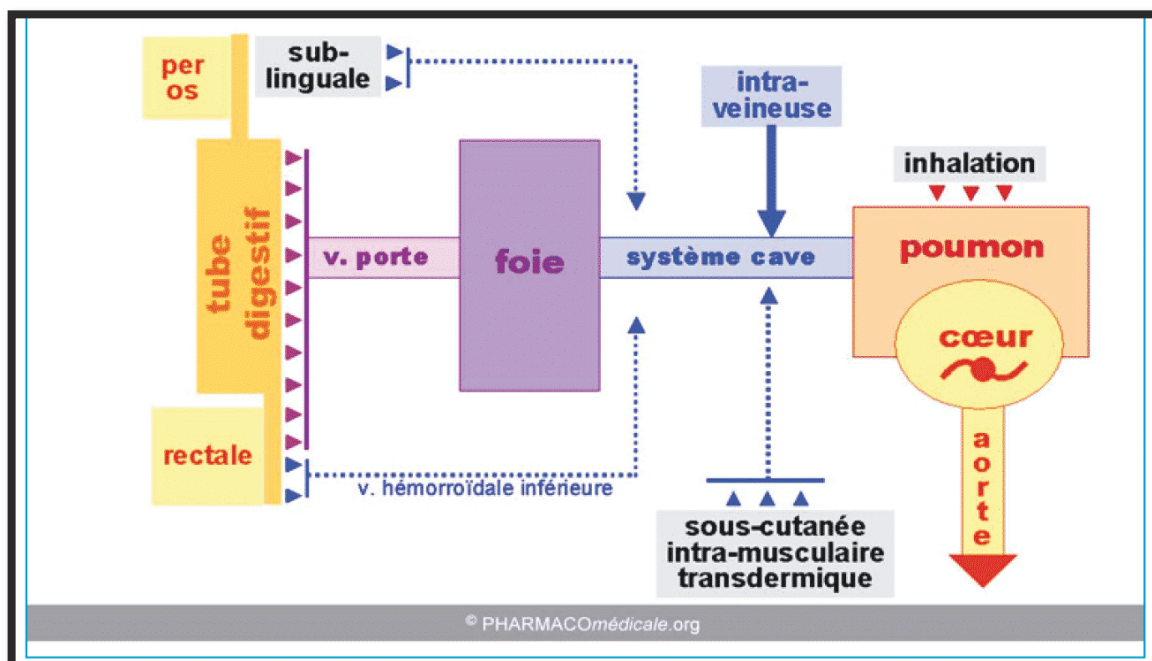


Figure 04 : Les différentes voies d'administration des médicaments (31).

Revue Bibliographique

Le choix de la voie d'administration se fait selon :

- **Critères physiopathologiques**

Âge du patient (enfants, personnes âgées), acceptabilité et observance (forme bien acceptée et avec le moins de prise possible), pathologie associée (vomissement, diarrhée...) (30).

- **Coût du traitement**

Généralement la voie orale est moins chère que les voies parentérales (matériel de préparation et d'injection, temps infirmier, coût du médicament, hospitalisation (30).

On distingue la voie générale et la voie locale :







2.1.9.1- Voie générale ou voie systémique

Le principe actif (PA) emprunte la circulation sanguine pour atteindre son site d'action (24).

2.1.9.2- Voies locales

Le médicament est directement appliqué sur son lieu d'action, exerce son effet pharmacologique sur le site précis de l'affection. Le but de la voie locale est de limiter la diffusion du PA à partir de son lieu d'administration permettant un minimum d'effets indésirables (32).

Tableau02 : les formes galéniques et leurs voies d'administrations (32).

<u>Orales</u>	<u>Dermiques</u>	<u>Injectables</u>	<u>Inhalées</u>	<u>Rectales</u>	<u>Transdermique</u>
- gélule - comprimé - sirop	- Pommade - Crème - gel	- Solution - Poudre (lyophilisat)	L'aérosol	Suppositoire	Le patch
					

2.1.10- Devenir du médicament dans l'organisme

La pharmacocinétique c'est une étude des concentrations des médicaments dans les liquides biologiques (10). C'est l'étude du devenir du médicament dans l'organisme en fonction du temps entre l'administration du médicament et son action sur le récepteur de l'organe cible permettant d'obtenir la réponse pharmacologique recherchée survient un certain nombre d'événements regroupé sous le terme pharmacocinétique (33).

Classiquement la pharmacocinétique d'un médicament est divisée en quatre étapes : l'absorption, la distribution, la biotransformation, l'élimination (34).

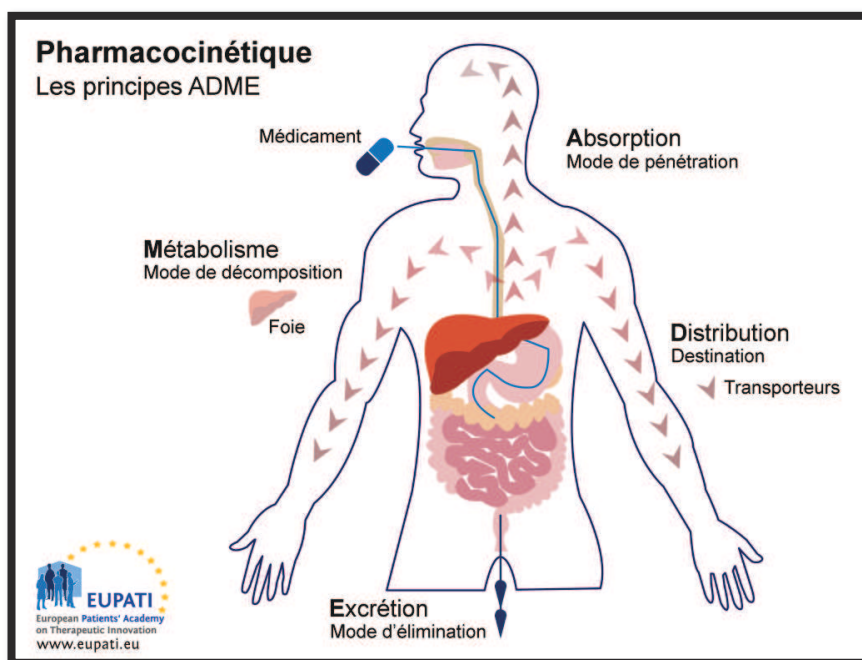


Figure 05 : devenir du médicament dans l'organisme (34).

2.2- Etude de dissolution

L'étude de dissolution se présente en deux volets essentiels : les essais in vivo qui se partagent en trois essais pharmaceutiques :

- Étude de bioéquivalence.
- Essais cliniques.
- Essais pharmacodynamiques.

Ainsi que les essais in vitro qui se présente sous forme d'essai de dissolution.

Revue Bibliographique

2.2.1-Essai d'équivalence thérapeutique in vivo

Ce 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. (35)

2.2.1.1-Biodisponibilité

La preuve de l'efficacité du médicament générique est apportée dans le dossier biopharmaceutique par les données de biodisponibilité du médicament générique par rapport au médicament de référence (36).

La biodisponibilité est caractérisée par des données de pharmacocinétique c'est-à-dire par la quantité relative du principe actif absorbé à partir d'une forme pharmaceutique, qui atteint la circulation systémique et la vitesse à laquelle se produit ce phénomène (37). Ainsi pour les médicaments génériques, il faut démontrer que la biodisponibilité du médicament générique est équivalente à celle du médicament de référence (38).

La biodisponibilité est un paramètre pharmacocinétique très important dans le choix d'une voie d'administration, d'une forme pharmaceutique et d'un médicament de substitution (37).

Tableau 03: la variation de la disponibilité en fonction de la voie d'administration et la formulation pharmaceutique (39).

La biodisponibilité absolue	La biodisponibilité relative
C'est le rapport de la quantité absorbée par une voie d'administration donnée à celle obtenue par voie intra veineuse.	Elle permet de comparer entre elles deux formes du médicament administrées par la même voie La comparaison porte alors sur les 3 paramètres : F, C max et T max.

La fraction biodisponible est exprimée par le facteur F : C'est un pourcentage pouvant varier de 0 à 100%.

Le facteur vitesse est apprécié par la concentration maximale (Cmax) atteinte et le délai (Tmax) d'obtention de cette concentration maximale.

2.2.1.2-Bioéquivalence

Selon l'article L5121-1 du code de la santé publique 2005 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 ainsi que son efficacité thérapeutique (38).

2.2.2-Essai d'équivalence thérapeutique *in vitro*

La dissolution *in vitro* est un test pharmaco-technique (40). Ce test est destiné à déterminer la vitesse de libération du principe actif et le temps que met toute autre forme galénique pour passer de sa forme compactée à l'état en solution en utilisant un appareil approprié (le dissolutest). Les formes pharmaceutiques concernées par les essais de dissolution sont les formes orales solides (libération immédiate ou modifiée), les dispositifs transdermiques, les microparticules injectables, les capsules molles, suppositoires et ovules (41).

Le passage en solution est apprécié par le dosage du principe actif dans des échantillons prélevés du milieu de dissolution à intervalles de temps différents (42).

2.2.2.1-Facteurs intervenant dans la dissolution

La vitesse de dissolution et la libération du principe actif des comprimés sont influencées par diverses propriétés, notamment, la structure morphologique des comprimés, les propriétés de la pellicule gélifiée en cours de dissolution, la valeur du pH du milieu pendant la dissolution etc. Une fois qu'un médicament est formé, ses propriétés de dissolution ont un effet direct sur son absorption par l'organisme (43).

2.2.2.2-Facteurs liés aux propriétés physicochimiques de la molécule

Les propriétés d'un médicament sont un facteur important dans l'activité thérapeutique car ce dernier doit, pour atteindre son site d'action, emprunter différentes voies dans l'organisme dont la nature peut être soit lipidique soit aqueuse et le pH change selon le milieu (43).

La solubilité d'un médicament dépend aussi bien de sa structure que du solvant. C'est pourquoi, dans la conception des médicaments, des études SAR sont menées afin de pourvoir ces médicaments de la solubilité idéale qui conduira à une activité optimale (44).

Les facteurs qui influencent la solubilité feront l'objet des points suivants :

a- Nature chimique de la molécule

La solubilité est dépend 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) (45).

b-pH du milieu de dissolution

Dans un milieu aqueux la solubilité d'un composé est dépend 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. (45).

c- 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. (45)

2.2.2.3- Facteurs qui influencent la vitesse de dissolution

La vitesse de dissolution d'une substance solide est directement proportionnelle à sa solubilité dans le milieu de dissolution. (45).

1-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 (45).

2-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. (45).

2.2.2.4- 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. Entre autre (diluants ; délitant ou désintégrant ; liants ou agglutinants ; lubrifiant) (45).

2.2.3-Mécanisme de la dissolution

La dissolution d'une forme pharmaceutique implique au moins deux Étapes consécutives. Premièrement la libération du principe actif de la forme galénique (Désintégration) après La destruction de sa structure qui conduit à la formation de granulés qui se désagrègent à leur tour pour former une poudre fine qui se dissout dans le sang ou les autres liquides biologiques conduisant à leur absorption, suivie par la dissolution (solubilisation des particules libérées dans le milieu de dissolution) (46).

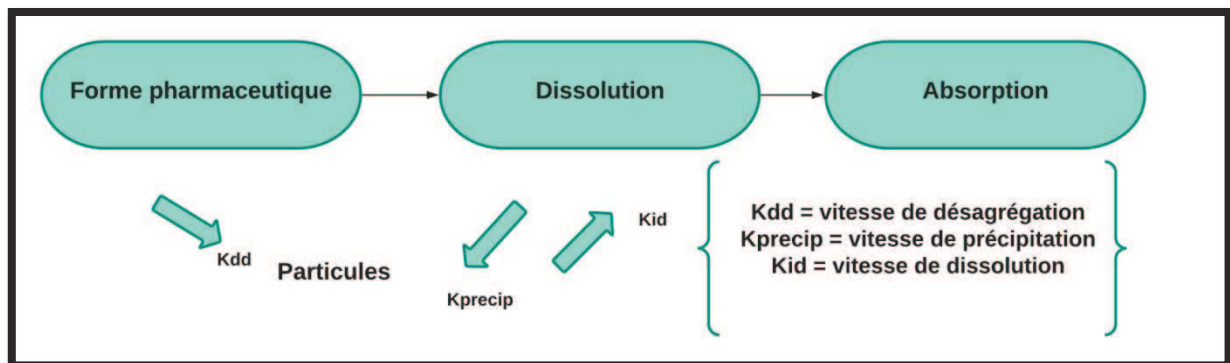


Figure 06 : Le processus de dissolution du principe actif (46).

La vitesse globale de dissolution dépend de la plus lente de ces deux étapes (figure 06). 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 (46).

2.2.4- Formes de libération des médicaments

Les formes pharmaceutiques destinées à la voie orale sont multiples et ont des caractéristiques variées. Connaître leurs différences permet de mieux les comprendre et de les manipuler correctement(47).

Selon la vitesse et/ou le site de libération de la substance active, les formes pharmaceutiques peuvent être classées en formes : accélérée, ralentie (ou différée) ou prolongée grâce à des procédés technologiques ou une formulation particulière (47).

Revue Bibliographique

Tableau 04: les formes de libération des médicaments (48).

Les formes de libération	Intérêt
La libération accélérée	Elle permet une absorption sans délai du principe actif. Elle est utile pour une action pharmacologique rapide.
La Libération prolongée	Elle signifie que le PA est libéré de sa forme galénique sur une période de temps plus ou moins étendue. Le but est d'obtenir des taux plasmatiques constants ou de réduire la fréquence d'administration pour les PA de durée d'action brève dont on souhaite une action Prolongée.
Libération différée ou ralentie	La libération différée signifie que le principe actif est libéré de sa forme galénique à un moment ou un lieu différent par rapport à une forme conventionnelle, par exemple dans l'intestin au lieu de l'estomac.

2.2.5-Importance des essais de dissolution

2.2.5.1- Importance des essais de dissolution *in vitro*

La dissolution est utilisée comme un outil pour identifier les facteurs qui influencent le profil de dissolution (la Biodisponibilité) dans un temps précis. Ensuite, les tests de dissolution *in vitro* sont utilisés comme outil de contrôle qualité afin de vérifier que les différents lots fabriqués pour une même formule, lors de la transposition industrielle, ont bien la même cinétique de dissolution *in vitro*, et qu'il ya pas de variation importante entre les lots, déterminer la conformité des formes pharmaceutiques aux exigences de dissolution. Enfin la dissolution *in vitro* peut être utilisée pour démontrer la bioéquivalence entre médicament générique et la spécialité de référence (37).

2.2.5.2-Importance des essais de dissolution dans le processus de mise au point du médicament

Les essais de dissolution sont utilisés tout au long du processus de mise au point du médicament et constituent une exigence pour toutes les formes galéniques orales en phase solide dans le cadre des essais de libération et de stabilité du produit. Il s'agit d'un test analytique essentiel utilisé pour détecter les changements physiques dans un ingrédient pharmaceutique actif (IPA) (38).

Ainsi, L'essai de dissolution a un rôle crucial dans les différentes étapes de formulation ainsi que la qualité du produit.

a-En pré formulation :

L'étude de la dissolution d'une substance pure (principe actif) dans un ou plusieurs milieux donnés permet de :

- Déceler les problèmes que pourra poser une molécule nouvelle pour son utilisation future.
- Comparer les différents lots de matières premières fournis et de réaliser un triage entre plusieurs molécules.
- Demander une modification chimique ou physique du principe actif pour augmenter ou retarder la vitesse de dissolution (35).

b-En développement ou formulation:

L'étude permet :

- D'étudier l'influence de plusieurs paramètres de formulation, à savoir :
 - La nature et la quantité de l'excipient.
 - La taille du grain ou la force de compression.
 - Le mode de fabrication.
- D'optimiser et de prévoir la meilleure formulation.
- De s'assurer que la libération du PA est complète à partir de la forme galénique (35).

c-En contrôle de routine :

- Contrôler la qualité des formes pharmaceutiques solides.
- Démontrer la reproductibilité du procédé et la conformité du produit fini avec les lots précédant et inter lots (35).

2.2.6-Profil de dissolution

C'est une étude de comparaison in vitro pour estimer la quantité de principe actif libéré à partir d'une forme galénique dans des conditions reproduisant les conditions physiologiques (49). Elle assure la similarité de dissolution en fonction du temps et à différents pH de milieu simulant le tractus digestifs (pH 1.2, pH 4.5, pH 6.8) ainsi que le milieu officiel (le milieu officiel est indiqué dans le protocole dont le médicament a une libération optimale du PA) du médicament (comprimé ou gélule) par rapport au produit de référence (princeps) (45).

Cette comparaison peut être réalisée sur un autre milieu, si un justificatif scientifique est établi (45).

Les échantillons doivent être prélevés à un nombre suffisant d'intervalles pour caractériser complètement le profil de dissolution du médicament, par exemple à 5, 10, 15, 20, 30, 45 et 60 minutes. Un minimum de 12 unités de dosage de chaque produit (générique et princeps) doit être évalué (45).

Les résultats seront exprimés sous forme de courbes représentant les cinétiques de dissolution des deux produits (princeps et générique) en fonction du temps, permettant ainsi leur comparaison (45).

2.2.7-Contrôle qualité et réglementation pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique a pour but de produire un médicament de qualité, assurer l'identité et la pureté d'un produit pharmaceutique particulier. Les médicaments doivent être commercialisés en tant que formulations sûres et thérapeutiquement actives dont les performances sont constantes et prévisibles.

La qualité pharmaceutique aide à s'assurer que le produit répond aux normes réglementaires et de sécurité et cela passe par des études cliniques et précliniques poussées, une production maîtrisée pour obtenir une balance bénéfique / risque suffisante pour satisfaire le patient. Il est possible de décrire un médicament de qualité quand il est:

Revue Bibliographique

- Efficace: effet thérapeutique requis et suffisant
- Sûr: la santé du patient ne doit pas être mise en jeu.
- Contrôlé par un système qualité: qui garantit sa reproductibilité (50).

Les industries 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. Il existe deux types de réglementation celle qui sont légales et nécessaires pour fournir une licence de fabrication par exemple, les principes des bonnes pratiques de fabrication issus de la FDA; et celle qui sont volontaires par un service ou produit de qualité selon les normes de normalisation ISO (49).

2.2.7.1-Définition de la qualité

Selon la norme ISO 8402 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 (51). L'instrument de mesure de la qualité des produits pharmaceutiques est le laboratoire de contrôle en termes d'assurance, par le biais d'évaluations statistiques (19).

2.2.7.2- Concepts liés à la qualité pharmaceutique

a-L'assurance qualité

L'assurance Qualité est un outil de gestion qui couvre l'ensemble de tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de haute qualité et efficace (52).

b-Manuel assurance qualité

Le manuel d'assurance qualité est un document énonçant la politique qualité et décrivant l'ensemble des procédures et autres composants organisationnels du système qualité dans le Laboratoire afin d'assurer la conformité des services aux exigences des clients et aux exigences légales et réglementaires (53).

c- Bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des Éléments de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur Emploi. Elles regroupent un

ensemble de directives ou recommandations à utiliser au mieux dans chaque situation particulière. L'objectif des BPF est de reproduire la qualité du produit telle qu'elle est décrite dans le dossier d'AMM (47).

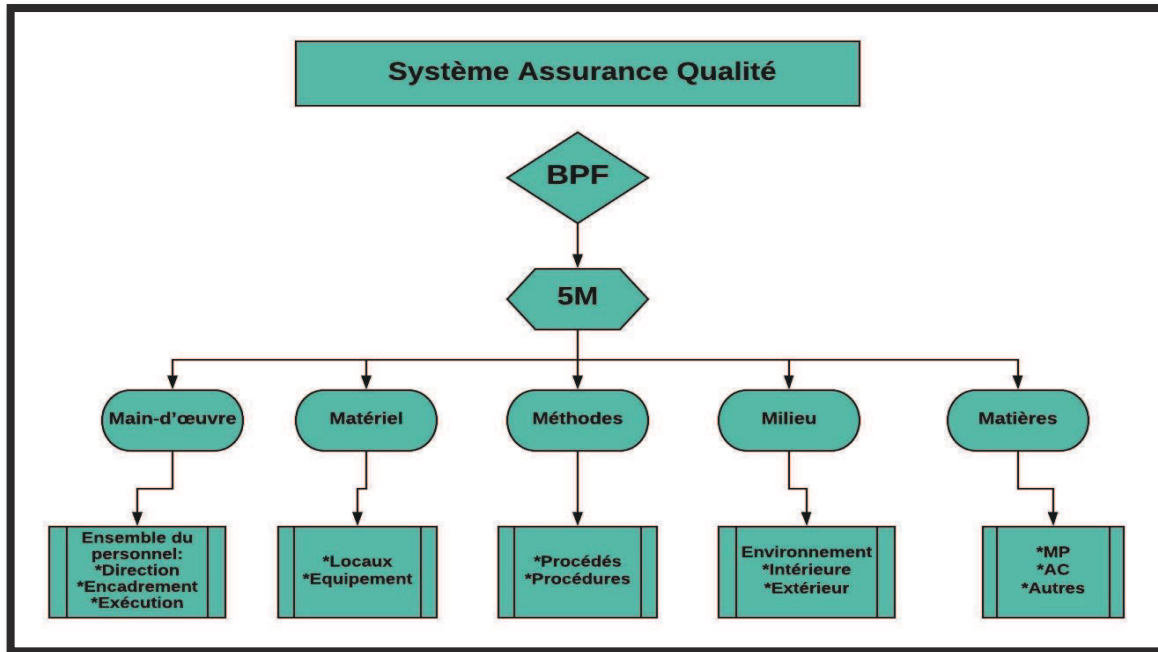


Figure 07 : système assurance qualité (52).

d- Normes ISO

Les normes sont des accords documentés contenant des spécifications techniques ou autres critères précis destinés à être utilisés systématiquement en tant que règles, lignes directrices ou définitions de caractéristiques pour assurer que des matériaux, produits, processus et services sont aptes à leur emploi (54).

L'organisation internationale de normalisation (ISO) est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation de quelques 130 pays, à raison d'un organisme par pays créé en 1947. Elle a pour mission de favoriser le développement de la normalisation et des activités connexes dans le monde, en vue de faciliter entre les nations les échanges de biens et de services et de développer la coopération dans les domaines intellectuel, scientifique, technique et économique. Les travaux de l'ISO aboutissent à des accords internationaux qui sont publiés sous la forme de Normes internationales (54).

Par exemple :

L'ISO 9001 qui portent avant tout sur le management de la qualité alors que l'ISO 17025 (1999) traite la compétence technique des laboratoires pour effectuer des analyses et des étalonnages spécifiques (54).

e- Contrôle qualité

Le Contrôle Qualité est le volet de gestion de la qualité qui concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. (55)

f- Gestion du risque qualité

C'est un processus systématique pour l'évaluation, la maîtrise, la communication et l'examen des risques en matière de qualité d'une substance active ou d'un médicament tout au long de son cycle de vie (56).

2.2.7.3-Stratégie de contrôle

Un panel de contrôles préétablis, basé sur les connaissances acquises sur le produit et le procédé, qui garantit la performance du procédé et la qualité du produit.

Les contrôles peuvent inclure les paramètres et attributs liées :

- À la substance active, aux matières premières et aux composants du produit
- Aux contrôles en cours de fabrication.
- Aux spécifications du produit fini.
- Ainsi qu'aux méthodes associées et à la fréquence de surveillance et de contrôle (ICH) (56).

2.2.7.4-Critères d'acceptation

Selon la pharmacopée, il existe des limites numériques, fourchettes, ou autres mesures adaptées pour l'acceptation des résultats des contrôles et assurer la conformité du produit l'analyste doit les suivre pendant l'analyse des résultats (19).

2.2.7.5-Procédure d'enregistrement d'un médicament en ALGERIE

Pour les médicaments génériques, chaque produit candidat à l'enregistrement doit être soumis

À une étude de bioéquivalence, prouvant que le produit en question est similaire au produit de référence (19).

Ainsi, d'autres paramètres analytiques sont nécessaires pour accomplir le dossier d'enregistrement parmi eux, la validation des méthodes analytiques, l'analyse des étapes intermédiaires de production et produit fini et la stabilité de trois lots pendant 3 mois dans des conditions réelles et accélérées.

Toute démarche de mise au point d'un médicament débouche vers la constitution du dossier d'AMM qui est le premier document légal permettant la commercialisation du produit et il garantit que le médicament possède un profil de qualité, de sécurité et d'efficacité satisfaisantes (57).

Cette décision est délivrée pour une durée de cinq années renouvelable par période quinquennale Jusqu'à présent la DE était délivrée par le Ministère de la Santé par MSPRH en coordination avec le LNCPP permettant ainsi une révision et une actualisation des données scientifiques et techniques (58).

Une fois les essais concluants, le fabricant dépose auprès de l'autorité compétente, un dossier comportant ces parties :

- Pharmaceutique (galénique et analytique).
- Toxicologique.
- Pharmacologique (58).

Après dépôt du dossier, le Ministre de la Santé se prononce dans un délai de 120 jours à compter de la date du dépôt du dossier scientifique et technique. Dans des cas exceptionnels, ce délai peut être prolongé pour une période de 90 jours (58).

2.2.7.6-Stabilité du médicament

La stabilité des médicaments est l'un des aspects les plus importants de la qualité. Ainsi, avant d'être commercialisés, tous les médicaments sont soumis à des essais de stabilité dans des conditions standardisées et internationalement reconnues. La durée et les conditions de conservation sont fixées en fonction des résultats de ces essais (59).

Cette stabilité démontrée par les industriels dans le cadre du dossier (AMM) doit être assurée car la sécurité d'un médicament peut être altérée par des problèmes d'instabilité (60). Et selon ICH la stabilité d'un médicament est définie comme son aptitude à conserver ses propriétés dans les limites spécifiées pendant toute sa durée de validité et pendant son utilisation par le patient (61).

2.2.8-L'AMISULPRIDE 200mg

L'amisulpride est un antipsychotique de la classe des Benzamides substitués (62).

Ce médicament est utilisé pour traiter les personnes souffrant de schizophrénie. La schizophrénie est une maladie mentale caractérisée par certains troubles psychiques et du comportement, comme par exemple des hallucinations ou de l'agitation(63).

Ce médicament se présente sous forme de comprimé sécable dans une boîte de 20, 30, 60, 100 ou 150 comprimés (64).



Figure 08: AMISULPRIDE /SOLIAN (200mg) (65).

Revue Bibliographique

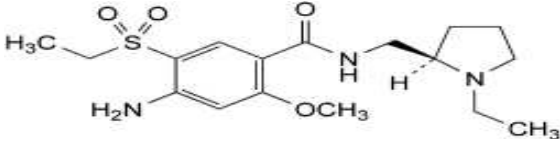
2.2.8.1-Composition du produit

Tableau 05 : La composition qualitative et quantitative du produit princeps et son générique(65).

	Princeps	Générique
Dosage :	SOLIAN 200 mg	L'Amisulpride LDM® 200mg
Principe actif :	Amisulpride	Amisulpride
Excipients :	Carboxyméthylamidon sodique (type A) lactose monohydraté, cellulose microcristalline hypromellose, stéarate de magnésium	Amidon de maïs, méthylcellulose (E461) lactose monohydraté stéarate de magnésium silice colloïdale anhydre
Excipients à effet notoire :	lactose monohydraté	lactose monohydraté

2.2.8.2- Propriété physique et Chimique de l'Amisulpride

Tableau 06 : propriété physique et Chimique de l'Amisulpride (65).

La formule chimique	4-Amino- <i>N</i> -[[<i>(2RS)</i> -1-éthylpyrrolidin-2-yl] méthyl-5-(éthylsulfonyl)-2-méthoxybenzamide.
Teneur	99,0 à 101,0 % (substance desséchée).
Formule brute	$C_{17}H_{27}N_3O_4S$
Aspect	poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche
Solubilité	pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'éthanol
T° de fusion	environ 126 °C.
La structure de l'Amisulpride	

2.2.8.3-Propriétés pharmacodynamiques

a-Mécanisme d'action

Son profil pharmacodynamique se caractérise par une affinité sélective et prédominante sur les récepteurs Dopaminergiques D2 et D3 du système limbique (62).

L'amisulpride n'a pas d'affinité pour les récepteurs sérotoninergiques ni pour d'autres neurorécepteurs de type histaminique, cholinergique et adrénergique(62).

A fortes doses, l'amisulpride bloque préférentiellement les neurones dopaminergiques du système mésolimbique comparé à ceux du système striatal. (62).

A faibles doses, l'amisulpride bloque préférentiellement les récepteurs présynoptiques dopaminergiques D2 et D3, ce qui pourrait expliquer son action sur les symptômes négatifs. (62).

2.2.8.4-Propriétés pharmacocinétiques

a-Absorption

Chez l'homme, l'amisulpride présente deux pics d'absorption. Un premier atteint rapidement une heure après la prise et un second atteint trois ou quatre heures après l'administration.

Les taux plasmatiques correspondants sont respectivement de 39 ± 3 et 54 ± 4 ng/ml après l'administration d'une dose de 50 mg (66).

b-Distribution

Le volume de distribution est de 5,8 l/kg. Le taux de fixation aux protéines est faible (16 %) et ne laisse pas envisager d'interactions médicamenteuses, au niveau de la fixation aux protéines plasmatiques. La biodisponibilité absolue est de 48 %. (66).

c-Biotransformation

L'amisulpride est faiblement métabolisé, deux métabolites inactifs ont été identifiés et représentent 4 % de la quantité totale éliminée (66).

Après administration répétée, l'amisulpride ne s'accumule pas et les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés(66).

d-Elimination

La demi-vie d'élimination est d'environ 12 heures après une administration orale. L'amisulpride est éliminée sous forme inchangée dans les urines. 50 % de la dose administrée par voie I.V. est éliminée dans les urines, principalement au cours des premières 24 heures (90 % de l'excrétion urinaire). La clairance rénale est de l'ordre de 330 ml/min(66).

2.2.9- Outils d'analyse utilisés dans les essais de dissolution

2.2.9.1-Spectroscopie d'absorption dans l'UV visible

La spectroscopie UV visible est la plus ancienne et la plus utilisée des méthodes d'analyse dans les laboratoires .Elle permet notamment des applications quantitatives par application de la loi de BEER LAMBERT(67).

La spectroscopie d'absorption dans l'UV et le visible est une méthode très commune dans les Laboratoires. Elle est basée sur la propriété des molécules d'absorber des radiations lumineuses de longueur d'ondes déterminée (67).

Le domaine UV-visible s'étend environ de 800 à 10 nm :

- Visible: de 800 nm (rouge) à 400nm (indigo).
- Proche –UV: de 400 nm à 200 nm.
- UV-lointain: de 200nm à 10 nm (67).

a-Principe

Dans une molécule les transitions électroniques UV visibles mettent en jeu les énergies les plus importantes de la chimie (166 à 665 kJ/mol) (67).

L'absorption de photons se traduit par des transitions d'électrons engagés dans les orbitales moléculaires d'une orbitale moléculaire fondamentale occupée à une orbitale moléculaire excitée vacante (67).

La matière absorbe alors un photon dont l'énergie correspond à la différence d'énergie entre Ces niveaux fondamentaux et excités, cette énergie est détectée et amplifiée ensuite afficher dans un écran bronché (figure 9).

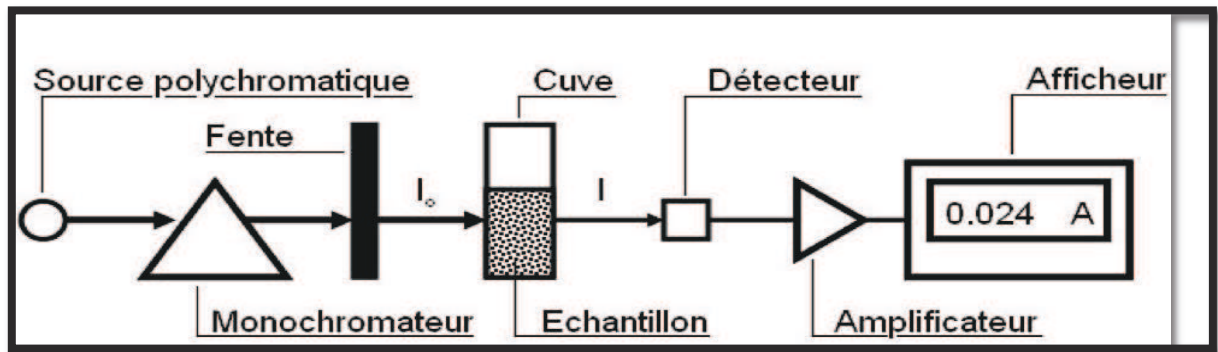


Figure 09: principe du spectrophotomètre (68) .

2.2.9.2- Dissolutest

Le dissolutest est un appareil utilisé pour réaliser le test de dissolution in vitro des formes pharmaceutiques orales solides (45).

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 (45).

La mise au point de la méthode repose essentiellement sur la variation des trois paramètres probablement cités :

- La vitesse d'agitation (50,75 ,100 rpm)
- Le volume de milieux mis en œuvre.
- La durée de l'essai (45).

a-Caractéristiques idéales d'un appareil de dissolution

- Simple, facile à manipuler et utilisable dans différentes conditions.
- Composants spécifiques et reproductibles.
- Sensibles pour détecter des modifications de procédés et des différences entre les formulations.
- Conditions SINK maintenues.
- Permet l'étude des différentes formes orales solides (40).

b- Types de dissolutest

Les autorités d'enregistrement ont progressivement standardisé quatre appareils:

Appareil 1: palette tournante.

Appareil 2: panier tournant.

Appareil 3: la cellule à flux continu **(40)**. **(Annexe 3)**

Matériel et méthodes

Matériels et Méthodes

Ce travail a pour but de démontrer que la biodisponibilité de l'AMISULPRIDE LDM[®] 200 mg comprimés sécables fabriqués au niveau de LDM est comparable avec le princeps SOLIAN[®] 200 mg par l'essai de dissolution in-vitro. Tout en respectant les normes et les exigences réglementaires.

La dissolution in-vitro comparative avec le princeps est réalisée avec un seul lot dans trois différents milieux :

- Tampon pH 1.2
- Tampon pH 4.5
- Tampon pH 6.8

3- Matériel et Méthodes

3.1-Matériels

3.1.1-Réactifs

Dans ce travail, nous avons utilisé :

- Acide chlorhydrique HCl à 37%.
- Phosphate monopotassique KH₂PO₄.
- Chlorure de sodium NaCl.
- Hydroxyde de sodium NaOH.
- Eau purifiée.
- Acide acétique CH₃COOH.

3.1.2-Verrerie

- Des tubes à essai.
- Une éprouvette graduée à 1000 ml, 250ml.
- Des fioles jaugées 100 ml.
- Des seringues à 10ml.
- Un filtre à membrane 0.45µm.
- Récipient de 30L.

3.1.3-Appareillage

Nous avons utilisé comme appareillage :

- une balance de précision.
- Un bain à ultrason
- Un dissolutest (pharma test PTWS)
- Haute chimique
- Un agitateur magnétique.
- Spectrophotométrie UV-Visible

3.2 Méthodes

Selon les recommandations de l'OMS, la comparaison des profils de dissolution de l'AMISULPRIDE dans les trois milieux à pH Différents est réalisée par une technique Spectrophotométrie UV-Visible.

3.2.1-Préparation des milieux tampons (milieu de dissolution)

La dissolution in-vitro comparative avec le princeps est réalisée avec un seul lot dans trois différents milieux :

- Tampon pH 1.2
- Tampon pH 4.5
- Tampon pH 6.8

- **Remarque :**

Il n'est pas nécessaire d'effectuer cette étude dans le Milieu utilisé par le contrôle qualité (car ce dernier a un pH de 1.2).

3.2.1.1 Tampon Hcl 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.

Matériels et Méthodes

- **Chlorure de sodium 0.2M** : dissoudre **11.69g** de chlorure de sodium dans l'eau purifiée et compléter à **1000ml** avec le même solvant.

- **Les calculs utilisés :**

1) Le calcul du Vr

$$V_r = \frac{C \times M \times 100 \times V_n}{d \times P \times \rho}$$

Vr = le volume d'HCL nécessaire pour le milieu.

C : la concentration d'HCL

M : la masse molaire d'HCL

d : la densité d'HCL

P : la pureté d'HCL

ρ (H₂O) : la masse volumique de l'eau 1Kg/L

Vn : volume nécessaire pour 24 comprimés

2) le volume du milieu nécessaire pour 24 comprimés :

$$900 \times 24 = 21900 \text{ ml} = 21.6 \text{ L} \approx 30 \text{ L}$$

3.2.1.2-Tampon Acétate 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.

3.2.1.3-Tampon Phosphate 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.

3.3-Protocole de l'étude de la dissolution

3.3.1.-Conditions opératoires :

Tableau 07: les principales conditions opératoires.

Type d'agitation	Appareil à palettes
Milieu de dissolution	Acide chlorhydrique 0,1 M
Vitesse de rotation	50rpm±2 rpm.
Volume du milieu	900ml
Température	Bain d'eau avec thermostat (37±0.5°C)
Temps d'analyse	45min
Longueur d'onde	$\lambda = 280\text{nm}$

Il faudrait savoir que certains comprimés peuvent flotter lors de leur dissolution, ce qui peut fausser les résultats, pour ce genre de comprimés, nous utilisons ce qu'on appelle des sinkers (**figure10**) pour éviter la mobilité afin de réduire la variabilité des résultats de dissolution.

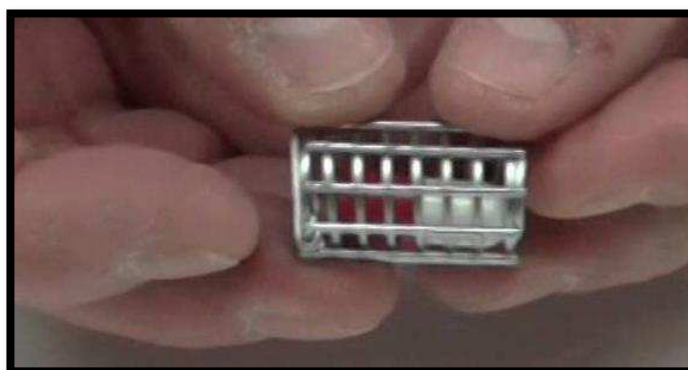


Figure 10 : sinker de dissolution.

3.3.2-Mode opératoire

Le profil de dissolution est réalisé pour le produit test que pour le produit de référence, les essais de dissolution ont été réalisés dans un dissolutest PHARMA TEST PTWS (**figure11**) selon les étapes suivantes :



Figure 11 : Appareil de dissolution in vitro (pharma test PTWS).

- Introduire le volume indiqué du milieu de dissolution dans le récipient du dissolutes (900ml) et l'équilibrer à une température de $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ (**figure 12**).



Figure 12 : introduction du volume dans les récipients.

- Placer les unités à Examiner dans l'appareil tout en plaçant une unité du produit dans chaque panier
- Lancer la dissolution en introduisant les comprimés un à un de façon à les immerger dans le milieu de dissolution (**figure 13**); 12 comprimés pour le produit testé LDM en premier temps et 12 comprimés PRINCEPS en deuxième temps (**figure 14**).

Matériels et Méthodes



Figure 13 : lancement de dissolution



Figure 14: Comprimé princeps en cours d'analyse

- L'amisulpride 200 mg a une forme à libération immédiate, donc les temps des prélèvements (5min ,10min, 15min) sont utilisés pour chaque produit (pour le profil au minimum 3 temps sont utilisés).
- Après avoir prélevé approximativement **10ml** de chaque récipient après **45 min** (figure 15). Laisser refroidir puis diluer pour avoir une solution ayant une concentration de **0.011 mg/mL**, les échantillons (essais) sont filtrés à l'aide d'un filtre de porosité appropriée (figure 16) afin de retenir les particules non dissoutes dans des tubes à essai (figure 17) dans des cuves pour le spectrophotomètre à UV visible (figure 18).
- Calcul du pourcentage de dissolution pour chaque temps de prélèvement.
- Calcul le RSD% de dissolution (Relative Standard Déviation).

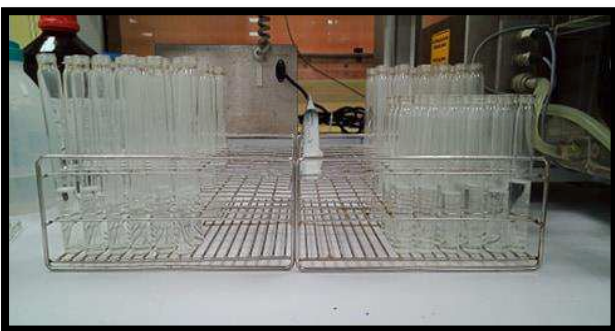


Figure 15: Les échantillons prélevés



Figure 16 : filtre seringue 0.45 µm



Figure 17 : filtration des échantillons à l'aide d'un filtre seringue



Figure 18 : appareil spectrophotomètre à UV-visible

3.3.3- Préparation des solutions standard (STD) d'Amisulpride 200 mg

À partir de l'AMISULPRIDE 200mg on prépare les trois solutions standard ayant une concentration de **0.011 mg/mL** pour les trois différents milieux (Tampon pH 1.2, Tampon pH 4.5, Tampon pH 6.8) de la même façon :

- Dans une fiole jaugée de 100ml, introduire 44mg Amisulpride standard + 1ml MeOH (méthanol)
- Ajouter 60ml de milieu de dissolution (Tampon pH 1.2, Tampon pH 4.5, Tampon pH 6.8), mettre dans un bain ultrason jusqu'à dissolution (**figure 19**)



Figure 19: Agitation dans un bain ultrason

Matériels et Méthodes

- Compléter au volume avec le milieu de dissolution
- Diluer 1ml dans 50ml du milieu de dissolution
- Filtrer par un filtre seringue de 0,45µm

3.3.4-Procédure De lecture

Mesurer l'absorbance de la solution standard et les solutions essais en utilisant le milieu de dissolution comme blanc sur un trajet optique de **1cm à 280nm**.

3.3.4.1-Séquence de lecture :

Tableau 08 : Séquence de lecture des échantillons par UV-Visible.

N°	Injection	Nombre d'injections
1.	Blanc	1
2.	STD	5
3.	Essai	1

3.3.4.2-Conformité du système :

Enregistrer les absorbances et déterminer le paramètre suivant :

- RSD% des 5 lectures standard $\leq 2\%$.

3.4- Formules de calculs

3.4.1-Calcul d'une simple dissolution :

Le Calcul de la teneur d'Amisulpride libérée selon la formule suivante :

$$\text{Amisulpride}(\%) = \frac{Abs_e}{Abs_s} \times \frac{C_s}{C_e} \times \frac{100 - LOD}{100} \times \frac{T_s}{100} \times \frac{100}{TC}$$

Dans laquelle :

Abs_e : Absorbance de l'Amisulpride dans la solution Essai.

Abs_s: Moyenne des absorbances de l'Amisulpride dans la solution Standard.

C_s : Concentration de la solution standard (**mg/mL**).

C_e : Concentration de la solution Essai (**mg/mL**).

LOD : Teneur en eau de l'Amisulpride standard.

T_s : Titre de l'Amisulpride standard (**% m/m**) sur sa base anhydre.

TC : Teneur théorique d'Amisulpride par comprimé (**mg**)

Norme : Q=70%, (Q+5 \geq 75) après 45min.

3.4.2- Calcul du profil de dissolution% :

➤ **Formule générale :**

$$Q\%_n = P\%_n \times \left[1 - \left(n \times \frac{V_0}{900} \right) \right] + \left[\frac{10}{900} \times \left(\sum_{n=1}^{n-1} P\% \right) \right]$$

- $P\%_n \times \left[1 - \left(n \times \frac{V_0}{900} \right) \right]$: Correction du volume.
- $\left[\frac{10}{900} \times \left(\sum_{n=1}^{n-1} P\% \right) \right]$: Correction du % de dissolution.
- $\left(\sum_{n=1}^{n-1} P\% \right)$: La somme des P% des prélèvements des temps précédents.
- n : Nombre de prélèvement.
- V_0 : Volume prélevé a chaque temps.
- 900 : Volume initial dans le récipient.

➤ **Calcul du taux de dissolution (Q%) dans les différent temps :**

- **T₁ (5min)** $P\%_1 = Q\%_1$
- **T₂ (10min)** $Q\%_2 = P\%_2 \times \left[1 - \left(1 \times \frac{10}{900} \right) \right] + \left[\frac{10}{900} \times (P\%_{01}) \right]$
- **T₃ (15min)** $Q\%_3 = P\%_3 \times \left[1 - \left(2 \times \frac{10}{900} \right) \right] + \left[\frac{10}{900} \times (P\%_{01} + P\%_{02}) \right]$
- **T₄ (20min)** $Q\%_4 = P\%_4 \times \left[1 - \left(3 \times \frac{10}{900} \right) \right] + \left[\frac{10}{900} \times (P\%_{01} + P\%_{02} + P\%_{03}) \right]$

➤ **Calcul du Facteur de similarité f_2 (si nécessaire) :**

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

- Rt : Moyenne des pourcentages dissous du produit référence.
- Tt : Moyenne des pourcentages dissous du produit test.
- n : Nombre de prélèvement.

La norme du facteur de similarité : [50 – 100]%

➤ **Calcul du coefficient de variation (RSD%) :**

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

- σ : écart type
- μ : la moyenne des Q%

3.4.3- Critères d'acceptations :

- Les moyennes des 12 unités sont utilisées pour la comparaison :
 - Le RSD% doit être $\leq 20\%$ pour le premier prélèvement (5min)
 - Le RSD% doit être $\leq 10\%$ pour les autres points. (10, 15 et 20min)
- Les normes du RSD% citées précédemment peuvent être changées, si un justificatif scientifique est établi (ce justificatif peut être fait sur base de la littérature)
- Dans le cas des produits LP (libération prolongée) les points de prélèvement sont bien définis selon le protocole de produit fini en ajoutant des points de prélèvement intermédiaire entre un point et un autre.
- Si 85% du principe actif est libéré en moins de 15 min pour les deux produits, les profils sont considérés similaires, sinon le facteur de similitude f_2 est calculé.
- La norme pour le facteur de similitude est de 50-100%.
- Si $f_2 \geq 50$, il sera conclu que le profil de dissolution du produit testé est similaire à celui du produit de référence.
- Si $f_2 < 50$, il sera conclu que le profil de dissolution du produit testé est non similaire à celui du produit de référence.

Résultats et Discussions

4-Résultats et Discussions

Dans l'industrie pharmaceutique, le profil de dissolution est un outil très important pour le développement des médicaments génériques et pour le contrôle de qualité.

Au cours du développement d'un nouveau produit, les résultats de l'étude comparative des profils de dissolution des génériques peuvent être utilisés comme un guide vers une optimisation de la formulation, permettent de comparer les différentes formulations, évaluer la stabilité du produit, établir la corrélation in vitro in vivo, et évaluer la nécessité des études de bioéquivalence

4.1-Résultats obtenus pour le milieu tampon pH=1.2

- Le Tableau suivant résume les résultats de la dissolution des 24 comprimés étudiés aux différents temps (12 LDM, 12 PRINCEPS) pour le médicament Amisulpride 200mg (**Tableau 09**).

- 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 les profils de dissolution (**Figure 20**) et (**Figure 21**) et leur comparaison (**Figure22**)

Résultats et Discussions

Tableau 09: Résultats du test de dissolution de 24 comprimés AMISULPRIDE LDM et SOLIAN aux différents temps de prélèvement exprimés en % de dissolution dans le milieu tampon Ph 1.2.

N° Cp	AMISULPRIDE LDM®				SOLIAN® (Princeps)			
	5 min	10 min	15 min	20 min	5 min	10 min	15 min	20 min
1	44,88	78,42	96,86	96,82	75,37	98,63	98,69	96,11
2	32,79	76,44	94,17	94,92	76,89	98,56	97,30	95,30
3	32,09	74,96	94,73	97,18	75,30	98,05	98,88	96,55
4	33,20	75,67	90,88	97,57	71,09	99,16	99,97	96,18
5	40,31	81,08	94,18	95,04	82,41	99,64	98,70	95,65
6	47,90	82,77	94,41	95,16	85,81	96,98	100,70	95,50
7	39,03	75,67	84,85	96,83	76,97	98,49	102,91	96,33
8	32,75	72,06	95,95	92,83	77,01	99,54	101,57	98,06
9	49,67	86,72	94,13	90,66	75,70	98,29	99,87	96,91
10	42,12	74,54	92,24	92,12	77,68	100,79	100,33	96,78
11	51,38	84,05	92,63	93,26	89,55	98,41	97,18	98,59
12	43,76	85,01	93,26	92,40	93,65	97,75	98,20	98,16
Moyenne %	40.82	78.95	93.19	94.57	79.79	98.69	99.52	96.68
Min %	32.09	72.06	84.85	90.66	71.09	96.98	97.18	95.30
Max %	51.38	86.72	96.86	97.57	93.65	100.79	102.91	98.59
Ecart type	6.97	4.80	3.07	2.28	6.68	0.99	1.70	1.08
RSD %	17.07	6.08	3.30	2.41	8.38	1.00	1.71	1.12
Norme RSD%	≤20	≤10	≤10	≤10	≤20	≤10	≤10	≤10

Résultats et Discussions

Tableau 10 : Tableau comparatif des profils de dissolution de l'AMISULPRIDE LDM® 200mg et du SOLIAN 200mg dans le milieu à pH=1.2

Temps (min)	% Dissolution (Générique)	% Dissolution (Princeps)
00 min	00.0 %	00.0%
5 min	40.82%	79.79%
10 min	78.95%	98.69%
15 min	93.19%	99.52%
20 min	94.57%	96.68%
f ₂	N'est pas calculée dans ce cas	

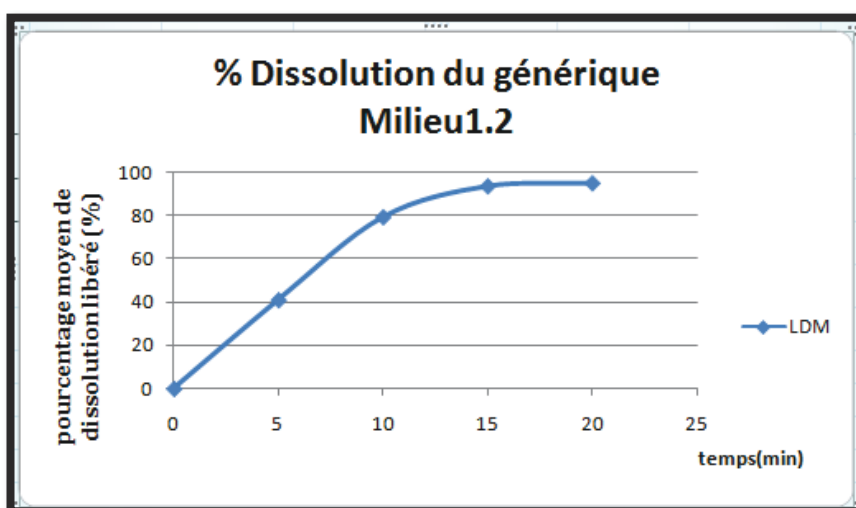


Figure 20 : profil de dissolution du générique dans le milieu tampon pH= 1.2

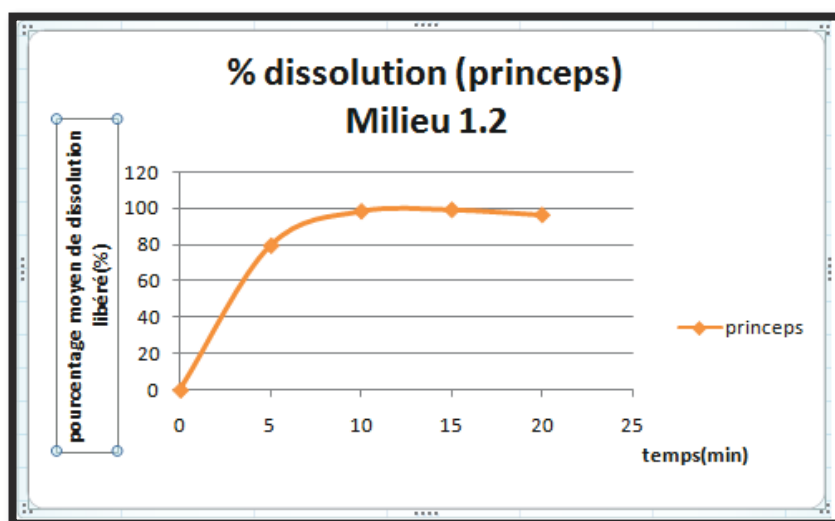


Figure 21: profil de dissolution du princeps dans le milieu tampon pH= 1.2

Résultats et Discussions

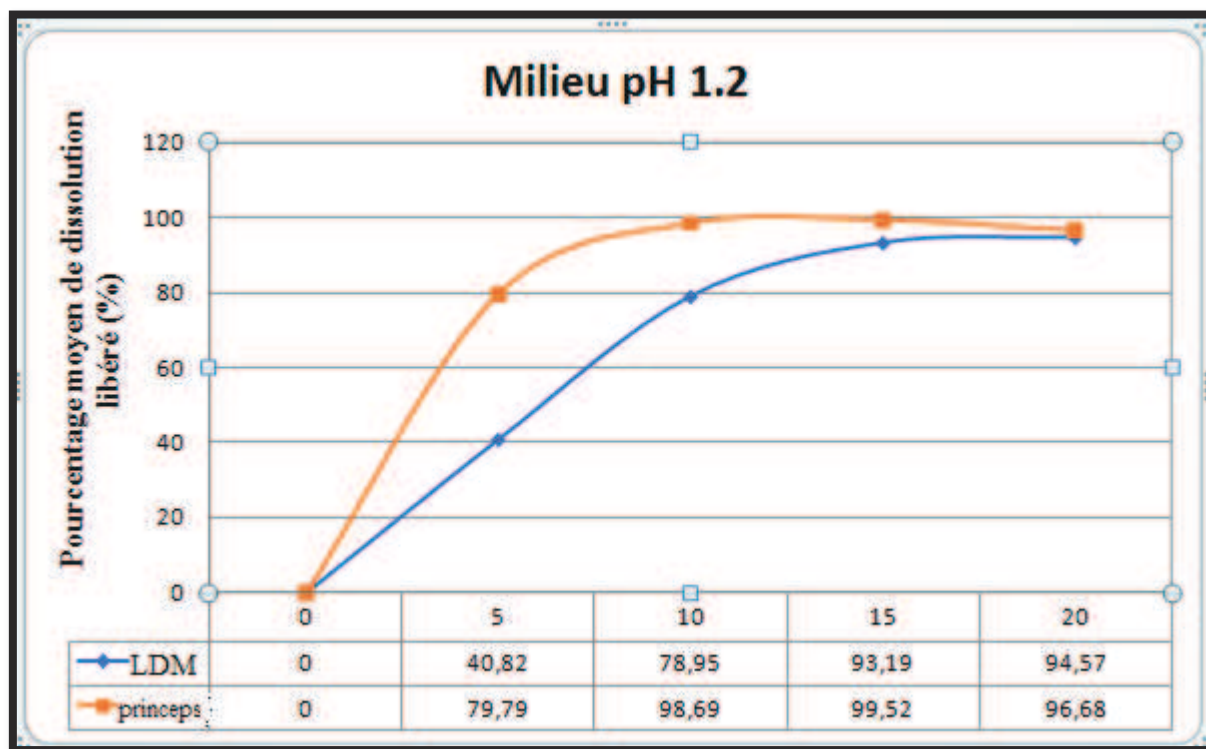


Figure 22 : profil de dissolution des comprimés LDM et PRINCEPS dans le milieu tampon pH=1.2

4.1.1- Interprétation des résultats du tampon pH=1.2

- ✓ **Pour le profil de dissolution du princeps** : en 5min le taux de dissolutions (vitesse de dissolution) est de **79.79%**, après 15min on observe une augmentation du pourcentage dissous de PA pour qu'il atteigne **99.52%**.
- ✓ **Pour le profil de dissolution du générique** : en 5min le taux de dissolutions est de **40.82%**, après 15min on observe une augmentation du pourcentage dissous de PA pour qu'il atteigne **93.19%**, et une légère augmentation du taux de **94.57%** en 20min.
- ✓ **Pour le profil de dissolution du princeps et son générique** : on observe que les taux de dissolutions de chacun de princeps et générique après 15 min sont presque identiques en prenant en considération l'erreur expérimentale.

4.2- Résultats obtenus pour le milieu tampon pH=4.5

- Le Tableau suivant résume les résultats de la dissolution des 24 comprimés étudiés aux différents temps (12 LDM, 12 PRINCEPS) pour le médicament Amisulpride 200mg (Tableau 11).

- Chaque valeur représente le pourcentage de dissolution d'un comprimé dans un temps.

Résultats et Discussions

- Nous prenons la moyenne de pourcentages de dissolution de 12 comprimés dans chaque temps pour produit LDM ou PRINCEPS (**Tableau 12**), afin de tracer les profils de dissolution (**Figure 23**) et (**Figure 24**) et leur comparaison (**Figure 25**).

Tableau 11: Résultats du test de dissolution de 24 comprimés AMISULPRIDE LDM et SOLIAN aux différents temps de prélèvement exprimés en % de dissolution dans le milieu tampon Ph 4.5

N° Cp	AMISULPRIDE LDM®			SOLIAN® (Princeps)		
	5 min	10 min	15 min	5 min	10 min	15 min
1	50,21	94,49	99,83	64,89	97,25	96,44
2	47,48	96,49	100,80	45,72	97,06	93,89
3	54,26	98,01	99,10	52,91	95,57	97,88
4	47,91	100,66	99,85	68,17	96,34	97,81
5	57,84	98,95	98,91	47,53	95,75	96,85
6	53,12	95,67	101,60	66,37	95,57	99,43
7	40,26	88,23	102,20	44,42	90,28	97,97
8	49,81	93,80	94,56	49,46	96,07	98,36
9	63,59	97,56	101,54	44,10	93,39	97,55
10	68,06	94,53	104,51	64,26	97,50	98,86
11	68,15	102,41	103,87	74,82	99,12	97,74
12	70,03	100,90	102,04	61,29	97,79	99,36
Moyenne %	55.89	96.81	100.73	57.00	95.97	97.68
Min%	40.26	88.23	94.56	44.10	90.28	93.89
Max%	70.03	102.41	104.51	74.82	99.12	99.43
Ecart type	9.63	3.86	2.61	10.78	2.30	1.49
RSD %	17.23	3.99	2.59	18.92	2.39	1.53
Norme RSD%	≤20	≤10	≤10	≤20	≤10	≤10

Résultats et Discussions

Tableau 12 : Tableau comparatif des profils de dissolution de l'AMISULPRIDE LDM® 200mg et du SOLIAN 200mg dans le milieu à pH=4.5

Temps (min)	% Dissolution (Générique)	% Dissolution (Princeps)
00 min	00.0 %	00.0%
5 min	55.89 %	57.00 %
10 min	96.81 %	95.97 %
15 min	100.73 %	97.68 %
f_2	N'est pas calculée dans ce cas	

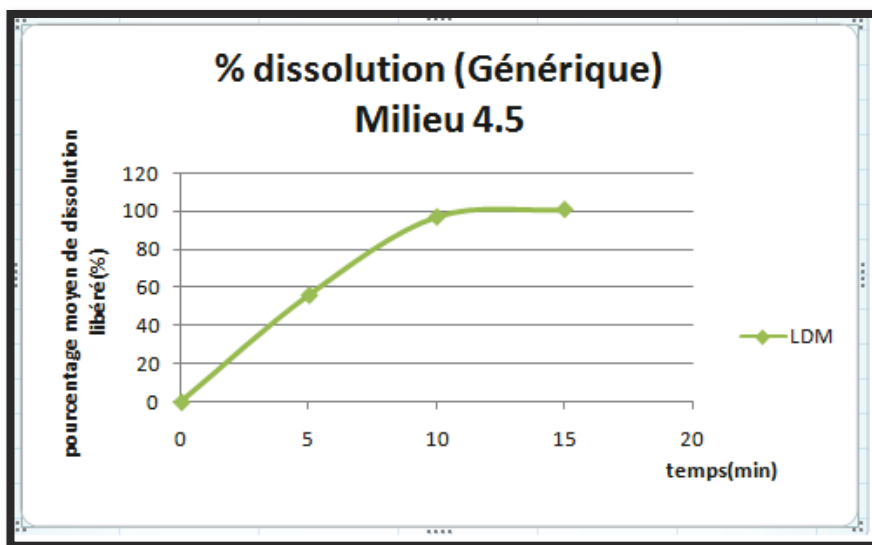


Figure 23 : profil de dissolution du générique dans le milieu tampon pH= 4.5

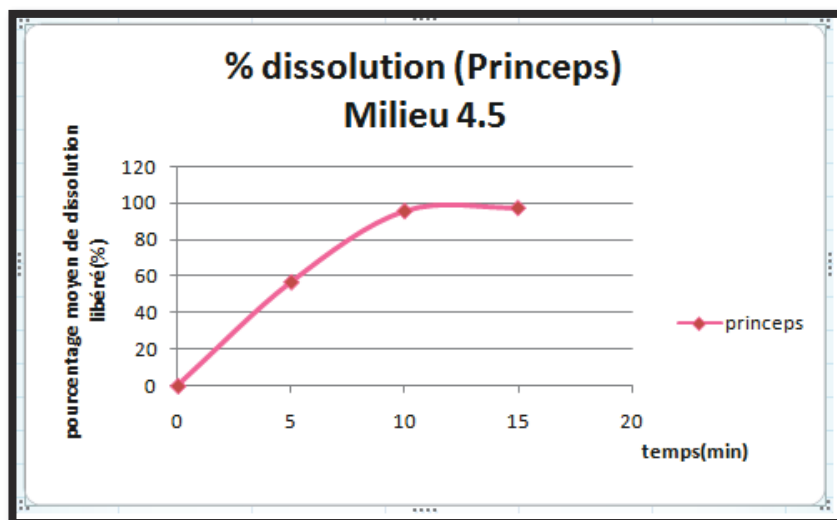


Figure 24: profil de dissolution du princeps dans le milieu tampon pH= 4.5

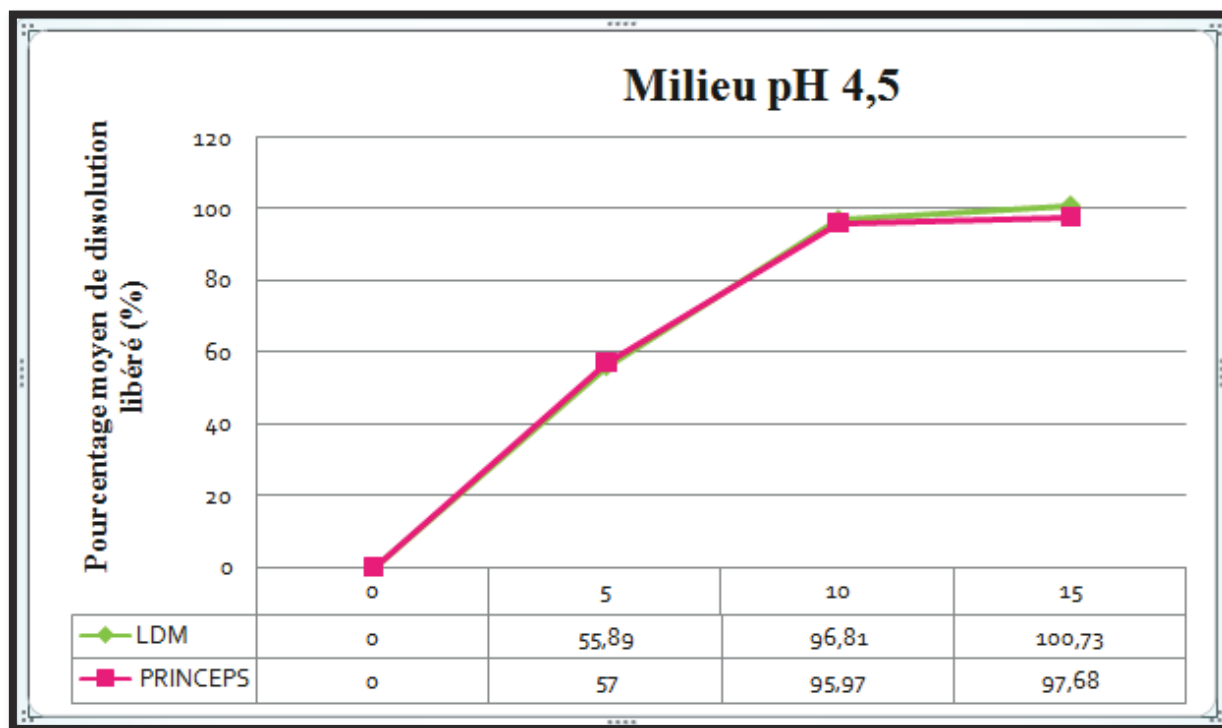


Figure 25 : profil de dissolution des comprimés LDM et PRINCEPS dans le milieu tampon pH=4.5

4.2.1- Interprétation des résultats du tampon pH=4.5

- ✓ **Pour le profil de dissolution du princeps** : en 5min le taux de dissolutions (vitesse de dissolution) est de **57.00 %**, après 10 min on observe une augmentation du pourcentage dissous de PA pour qu'il atteigne **95.97 %**, et une légère augmentation du taux de **97.68 %** en 15 min.
- ✓ **Pour le profil de dissolution du générique** : en 5min le taux de dissolutions est de **55.89 %**, après 10 min on observe une augmentation du pourcentage dissous de PA pour qu'il atteigne **96.81%**, et une légère augmentation du taux de **100.73 %** en 15 min.
- ✓ **Pour le profil de dissolution du princeps et son générique** : on observe que les taux de dissolutions de chacun de princeps et générique dans les différents points (temps) sont presque identique en prenant en considération l'erreur expérimentale.

Résultats et Discussions

4.3- Résultats obtenus pour le milieu tampon pH=6.8

Le Tableau suivant résume les résultats de la dissolution des 24 comprimés étudiés aux différents temps (12 LDM, 12 PRINCEPS) pour le médicament Amisulpride 200mg (**Tableau 13**) ; 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 14**), afin de tracer les profils de dissolution (**Figure 26**) et (**Figure 27**) et leur comparaison (**Figure 28**).

Tableau 13 : Résultats du test de dissolution de 24 comprimés Amisulpride et SOLIAN aux différents temps de prélèvement exprimés en % de dissolution dans le milieu tampon Ph 6.8

N° Cp	AMISULPRIDE LDM®			SOLIAN® (Princeps)		
	5 min	10 min	15 min	5 min	10 min	15 min
1	44,95	95,14	100,61	52,42	91,23	95,65
2	56,94	97,98	95,39	51,38	94,01	96,92
3	61,24	99,51	99,53	56,92	94,33	93,74
4	44,95	97,48	100,76	38,17	91,54	95,15
5	68,03	97,69	97,38	40,54	91,35	94,78
6	64,96	99,06	97,95	58,45	85,59	92,71
7	41,30	95,70	96,16	39,99	87,59	96,20
8	55,78	101,66	98,09	48,94	89,50	95,72
9	53,10	98,19	96,42	44,68	91,78	92,34
10	40,83	100,47	100,62	35,75	79,30	96,23
11	59,52	99,02	98,75	41,20	88,72	95,60
12	59,39	97,75	98,00	42,18	92,57	94,95
Moyenne %	54.25	98.30	98.30	45.88	89.79	95.00
Min%	40.83	95.14	95.39	35.75	79.30	92.34
Max%	68.03	101.66	100.76	58.45	94.33	96.92
Ecart type	9.24	1.83	1.81	7.54	4.17	1.41
RSD %	17.03	1.86	1.84	16.42	4.64	1.49
Norme RSD%	≤20	≤10	≤10	≤20	≤10	≤10

Résultats et Discussions

Tableau 14 : Tableau comparatif des profils de dissolution de l'AMISULPRIDE LDM® 200mg et du SOLIAN 200mg dans le milieu à pH=6.8

Temps (min)	% Dissolution (Générique)	% Dissolution (Princeps)
00 min	00.0 %	00.0%
5 min	54.25 %	45.88%
10 min	98.30%	89.79%
15 min	98.30%	95.00%
f_2	N'est pas calculée dans ce cas	

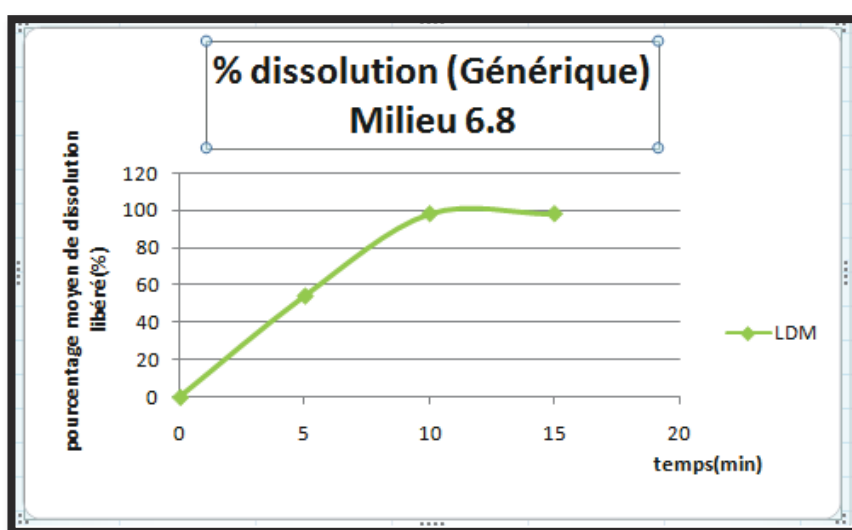


Figure 26 : profil de dissolution du générique dans le milieu tampon pH= 6.8

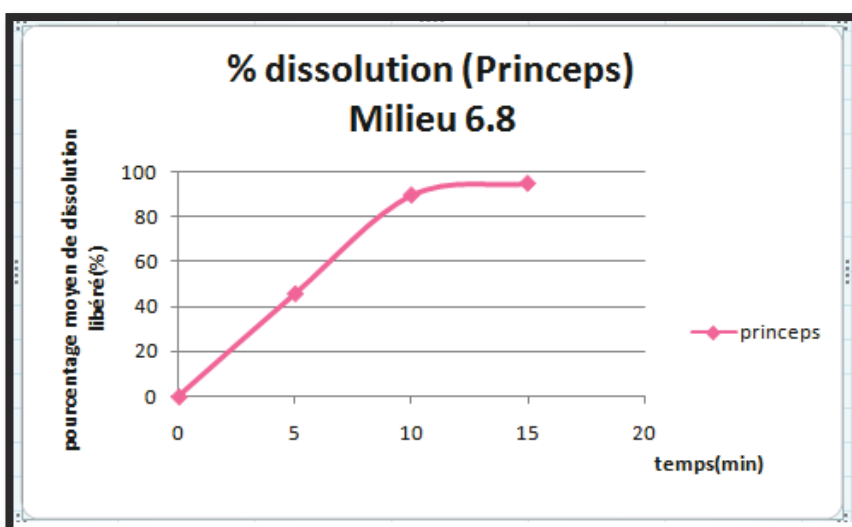


Figure 27 : profil de dissolution du princeps dans le milieu tampon pH= 6.8

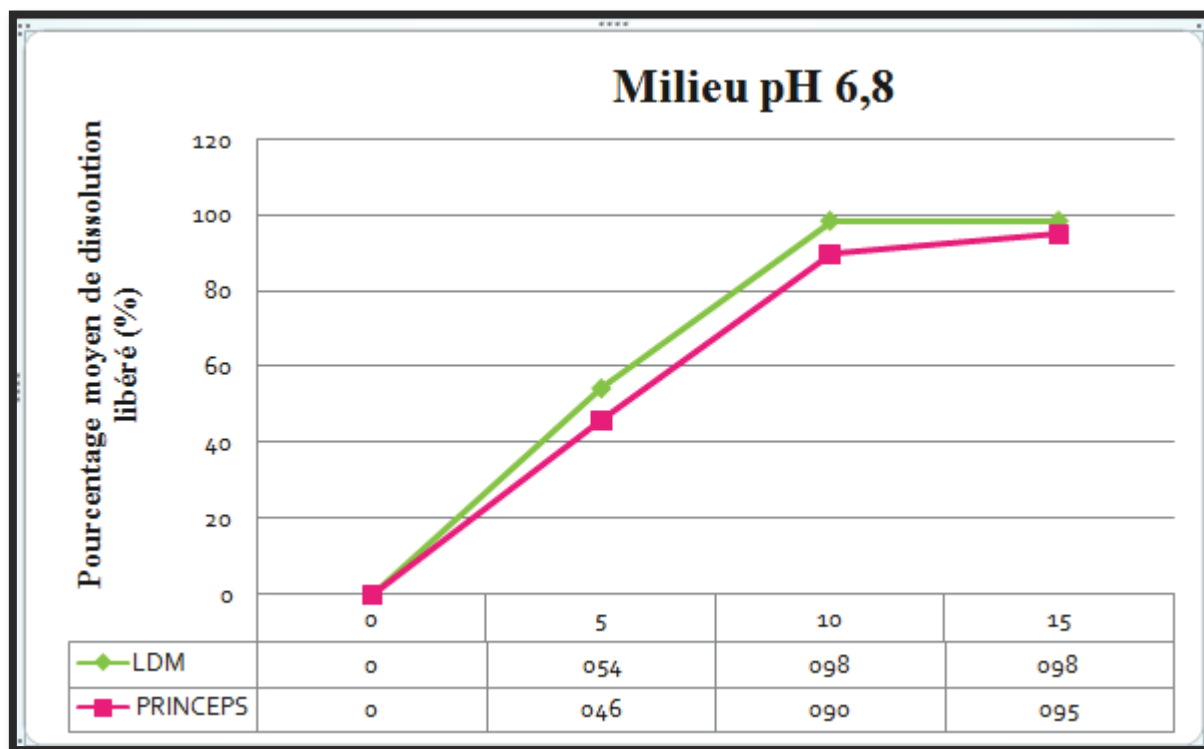


Figure 28 : profil de dissolution des comprimés LDM et PRINCEPS dans le milieu tampon pH=6.8

4.3.1- Interprétation des résultats du tampon pH=6.8

- ✓ **Pour le profil de dissolution du princeps** : en 5min le taux de dissolutions (vitesse de dissolution) est de **45.88%**, après 15min on observe une augmentation du pourcentage dissous de PA pour qu'il atteigne **99.52%**.
- ✓ **Pour le profil de dissolution du générique** : en 5min le taux de dissolutions est de **54.25%**, après 15min on observe une augmentation du pourcentage dissous de PA pour qu'il atteigne **98.30%**.
- ✓ **Pour le profil de dissolution du princeps et son générique** : on observe que les taux de dissolutions de chacun de princeps et générique après 15 min sont presque identiques en prenant en considération l'erreur expérimentale.

4.4-Conclusion

D'après les résultats obtenus à partir des trois milieux :

- Tous les coefficients de variation (RSD%) au premier point n'excèdent pas les **20%**.
- les données propres au produit soumis à l'essai et au produit de référence montrent une dissolution de plus de **85%** en 15 minutes.

Résultats et Discussions

- D'après Shargel et al, 2005 et selon les normes de l'USP (United States Pharmacopeia), la détermination de la classe de la vitesse de dissolution est :
Dissolution très rapide : si le taux de dissolution moyen est $\geq 85\%$ en 15min.

Donc on peut conclure que le générique étudié est similaire au princeps et il n'est donc pas nécessaire de calculer le facteur de similarité f_2 .

Conclusion

Conclusion et perspectives

5-Conclusion et perspectives

L'essai de dissolution reste un essai incontournable dans l'évaluation de la qualité des médicaments car il fournit une idée sur le comportement du produit in vivo à savoir la libération du principe actif à partir de sa forme galénique.

Cet essai a un rôle important dans le processus d'enregistrement du médicament et l'obtention de l'autorisation de mise sur marché (AMM), la fabrication et le contrôle qualité du produit fini.

Nous avons présenté à travers les six parties les points suivants: des généralités sur les médicaments, l'étude de dissolution in vitro et in vivo, les techniques d'analyse utilisées, son contrôle de qualité ainsi qu'une présentation du médicament Amisulpride 200mg.

Ce travail avait comme objectif la comparaison de la cinétique de dissolution entre un produit générique « AMISULPRIDE 200 mg » et son princeps (SOLIAN 200mg).

L'étude est faite au niveau du laboratoire de contrôle de qualité LDM nous à amené à montrer l'importance accordée à la cinétique de dissolution afin d'établir une similarité entre le médicament princeps et le médicament générique en suivant les normes de la pharmacopée pour assurer la qualité du médicament générique et leur effet thérapeutique.

La comparaison des profils de dissolution se fait sur deux produits «référence » et « test » qui doivent être analysés dans les mêmes conditions. Pour le profil au minimum 3 temps sont utilisés. L'inclusion du temps 15 min est d'une grande importance pour la comparaison des profils car il permet de savoir si le produit a une dissolution très rapide ou non.

L'analyse des résultats et des courbes représentant la cinétique de dissolution des comprimés dosés à 200 mg d'AMISULPRIDE dans les trois milieux tampon pH 1.2 ; 4.5 et 6.8 montre une libération supérieur à 85% du principe actif en 15 minutes pour le produit test et référence : (93.19%, 99.52%), (100.73 %, 97.68 %), (98.30 % , 95.00%).

Plus de 85% du principe actif en 15 minutes ; Donc on peut conclure que le générique étudié est similaire au princeps et il n'est donc pas nécessaire de calculer le facteur de similarité F_2 .

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 ». Toutefois, les tests in vitro ont l'avantage d'être répétés aisément pour affiner les résultats ou pour les reconstrôler, particulièrement pour les formes orales solides dont le succès galénique est délicatement acquis et ne peut être affirmé qu'à la suite des essais de dissolution.

Conclusion et perspectives

Dans la perspective d'enrichir et d'apporter plus de détails sur les résultats obtenus, il sera idéal de :

- Faire une analyse (HPLC)
- envisager des études in vivo pour démontrer la bioéquivalence.
- Obtenir une bonne corrélation entre les tests in vivo et in vitro pour permettre une meilleur approche en ce qui concerne la bioéquivalence des spécialités étudiées permettant ainsi une vision plus claire sur l'ensemble des facteurs pouvant entraîner une différence significative entre le princeps et son générique.

Références

Bibliographiques

6-Références Bibliographiques

- [1] **Le code de la Santé publique (article L.5111-1).**, La définition du médicament. (2018)
- [2] **Qu'est-ce qu'un médicament générique.** (2012) : <https://www.pharmacie.be/>
- [3] **Etienne Nouguez.**, Construire l'équivalence : le médicament générique. (2017) p : 9
- [4] **Armand V Feigenbaum.**, Total Quality Control. (1991)
- [5] **René Wicki.**, Contrôles de qualité des produits et tests de libération : <https://www.ufag-laboratorien.ch/>
- [6] **Miri Faïza.**, aspects technico-réglementaires du contrôle de qualité. (2014)
- [7] **L'Organisation mondiale de la Santé.**, Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques - Volume 1. (OMS, 1998)
- [8] **Philippe Lechat.**, Service de pharmacologie clinique. (2007) p : 18
- [9] **Composition des médicaments.**, (2019) : <https://pharmacomedicale.org/>
- [10] **Jacques, Dangoumau., Nicholas, Moore., Mathieu, Molimard ., Françoise, Haramburu., Ghada, Miremont-salame. et karine, Titier.** Pharmacologie générale. (2006)
p : 2-53
- [11] **Fatmi Sofiane.**, Procèdes pharmaceutiques. (2016) p : 7-5
- [12] **Rôle d'un excipient.**, (2020) : <http://webphysique.fr/>
- [13] **Julien.**, Excipients Pharmaceutiques.(2011)
- [14] **Yahia NAFTI.**, Généralités sur les médicaments.(2008)
- [15] **Jean-Pierre Chaubet.**, Les différentes origines des médicaments.(2014)
- [16] **Mbaye Diop.**, différentes catégories de médicaments.(2017) P : 4

- [17] **Organisation mondiale de la santé.**, Médicaments essentiels.(OMS,2011)
- [18] **Médicaments princeps et génériques.**,(2020) : <http://webphysique.fr/>
- [19] **Journal officiel de la république algérienne n°53.**, l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine art 4.(1992) p :1201
- [20] **Albert Ntiringaniza.**, Médicaments génériques.(2012) p :7
- [21] **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.**, Médicaments génériques.(ANSM, 2012) p : 7
- [22] **De la molécule au médicament.**,(2019) : <https://fr.gsk.com>
- [23] **Gordon L. Amidon.**, système classification biopharmaceutique (BCS). (1995)
- [24] **Représentation des classes de molécules selon le BCS.**, (2016) : <https://researchgate.net>
- [25] **Leclerc J., Blais C., Guenette L. et Poirier P.** Médicaments génériques et Médicaments originaux Pharmacovigilance. (2016) p : 40
- [26] **François Resplandy.**,forme de médicament.(2014)
- [27] **Les différentes formes de médicaments.**,(2019) : <https://www.ameli.fr/>
- [28] **Les médicaments sous forme de Solide.**,(2020) : <https://www.passeportsante.net/>
- [29] **Marie-alexandrine, Bolzinger., Stéphanie, Briançon., Yves, Chevalier.et François, Pue.** Formulation des systèmes pâteux ou préparations semi-solides.(2015)
- [30] **Thomas Boulanger.**, Les Formes Pharmaceutiques et les voies d'administration.(2014) p : 50
- [31] **Les différentes voies d'administration.**, (2019) : <https://pharmacomedicale.org/>
- [32] **Benaichouche K.**, Voies d'administration et formes pharmaceutiques.(2015)
- [33] **Pierre Allain.**, Pharmacocinétique le Devenir du médicament dans l'organisme. (2002)
- [34] **Pharmacocinétique les principes ADME.**, (2020) : <https://www.patientsacademy.eu/fr/>
- [35] **Abimbola Farinde.**, Pharmacodynamie. (2019)

- [36] **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.**, L'évaluation des médicaments génériques.(ANSM ,2017)
- [37] **Aissa Benmachiche.**, bioéquivalence. (2015) p : 8
- [38] **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.**, la biodisponibilité et la bioéquivalence.(ANSM,2016) p : 1
- [39] **Biodisponibilité.**, (2019) : <https://pharmacomedicale.org/>
- [40] **Laboratoire de pharmacie galénique.**, essais de dissolution et lyodisponibilité. p : 15
- [41] **Beyssac, E., Billon-chabaud, A., Gautier, H.et Wehrlé, P.** Formulation et technologie pharmaceutique. (2007) p : 8
- [42] **Leblanc, PP., Aiache, JM ., Besner, JG ., Buri, P., Lesne, M et al .** Traité de Biopharmacie et de Bioéquivalence 3ème édition. (1997)
- [43] **Les formulations (bio) pharmaceutiques dans la mise au point de médicaments.**, (2020) : <https://www.bruker.com/fr>
- [44] **Brice Maxime Nangmou .**, Relation structure-solubilité des médicaments. p : 2
- [45] **pharmacopée européenne 9.2.** (2017)
- [46] **Denis Wouessi djewe.**, Formes galéniques administrées par voies entérales chapitre 5.(2012)
- [47] **Hôpitaux universitaires de Genève .**, formes galéniques orales particulières.(2019) : <https://pharmacie.hug.ch/>
- [48] **Domitille Darnis.**, Les médicaments à libération modifiée. (2016)
- [49] **Food and Drug administration .**, Renonciation aux études in vivo de biodisponibilité et de bioéquivalence.(FDA , 2000)
- [50] **Laurent Buisine.**, la qualité et son management en industrie pharmaceutique.(2016) p :14
- [51] **Fanny Demay.**, Les différents concepts de la Qualité. (2017)
- [52] **Boudendoun. A.**, assurance qualité pharmaceutique & bpf. (2016) p : 15

- [53] **Aquilab laboratoire de biologie.**, manuel d'assurance qualité. (2016) p : 3
- [54] **Normes qualité et génie logiciel Norme ISO 9000.** (2000)
- [54] **Qualité - Environnement Sécurité – Performance.** (2017) : <https://www.liqsis.fr/>
- [55] **Laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques (Incpp).**, bonnes pratiques de laboratoire. (2010) p : 7
- [56] **Nadia Hammoumi.**, le système qualité pharmaceutique. (2014) p : 11
- [57] **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.**, L'AMM et le parcours du médicament. (2017) p : 4
- [58] **Conseil de la concurrence.**, étude sectorielle sur la concurrentiabilité du marché des médicaments à usage humain en Algérie. p : 26
- [59] **Julie Roux.**, Bonnes Pratiques de Distribution de la mise en place du transport dirigé à la validation du transport. (2015)
- [60] **Valérie Sautou.**, Risques d'instabilité physico chimiques et interactions contenant des préparations stériles. (2013) : <http://www.gerpac.eu>.
- [61] **Stabilité des médicaments en milieu pré-hospitalier.** (2004)
- [62] **Amisulpride.**, Mécanisme d'action. (2013) : <https://www.vidal.fr/>
- [63] **Base de données publique des médicaments.** (2020)
- [64] **Solian 200 mg** : <https://sante.lefigaro.fr/>
- [65] **laboratoire de diagnostic maghrébin.** (LDM ,2020)
- [66] **pharmacocinétique.**, amisulpride 200 mg Cp (Solian). (2020) : <https://www.vidal.fr/>
- [67] **Azouz Sara .**, cours chimie analytique université les frères Mentouri Constantine 1. (2019)
- [68] **Mina Ider.**, principe du spectrophotomètre UV-Visible. (2017)

Résumés

Résumé

7-Résumé

L'activité de l'industrie et du développement pharmaceutiques s'est amélioré depuis L'évolution des médicaments génériques dans le monde afin d'obtenir une action thérapeutique toujours identique avec un même produit pharmaceutique qui doit présenter des caractéristiques constantes et dans le respect de la réglementation strictement rigoureuse en vigueur pour assurer leur qualité et leur efficacité.

La cinétique de dissolution est un élément important pour le contrôle de qualité et l'évaluation des performances des produits médicamenteux ainsi que pour l'enregistrement du médicament et l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché du médicament. 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.

L'objectif réaliser au sein du laboratoire LDM consiste à effectué selon les recommandations de la pharmacopée Européenne une étude comparative des profils de dissolution du Princeps SOLIAN comprimé dosé à 200 mg, et son Générique Amisulpride 200mg dans les différents milieux pH=1.2 pH=4.5 et pH=6.8, en utilisant la méthode de la comparaison directe des profils de dissolution (pourcentage de dissolution supérieur à 85%). Cette étude nous a permis de conclure que l'Amisulpride 200 mg est similaire au princeps et présente de bonne qualité pharmaceutique mais pour l'instant on ne peut discuter de la bioéquivalence de ces médicaments génériques Sans passer par les études cliniques.

Mot clés : la cinétique de dissolution, médicament générique, médicament princeps, enregistrement du médicament, bioéquivalence, AMISULPRIDE 200mg, SOLIAN.

Abstract

Abstract

The activity of industry and pharmaceutical development has improved since the evolution of generic drugs in the world to obtain a therapeutic action that is always identical with the same pharmaceutical product which must have constant and perfectly defined characteristics, including regulations strictly rigorous to ensure their quality and efficiency. The kinetics of dissolution is an important element for quality control and evaluation of the performance of medicinal products as well as for the registration of the medicinal product and obtaining the marketing authorization of the drug. 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 dosage form. The objective of this job performed in the LDM laboratory is to perform according to the recommendations of the European Pharmacopoeia a comparative study of the dissolution profiles of Princeps SOLIAN tablet dosed at 200 mg and its Generic Amisulpride 200mg in the different media pH = 1.2 pH = 4.5 and pH = 6.8, using a direct comparison dissolution profiles (percentage dissolution greater than 85%). This study us allowed of conclude that Amisulpride 200 mg is similar to originator and considered to be of good pharmaceutical quality, but for the moment we cannot discuss the bioequivalence of these generic drugs without going through clinical studies.

Keywords: dissolution kinetics, generic drug, original drug, drug registration, bioequivalence, AMISULPRIDE 200mg, SOLIAN.

لقد تحسن نشاط الصناعة والتطوير الصيدلاني منذ تطور الأدوية الجينية في العالم من أجل الحصول على إجراء علاجي متطابق دائماً مع نفس المنتج الصيدلاني الذي يجب أن يكون له خصائص ثابتة ومحددة تماماً بما في ذلك لوائح صارمة لضمان الجودة والكفاءة .

إن حركية الذوبان مهمة لمراقبة الجودة وتقييم أداء المنتجات الدوائية وكذلك لتسجيل الدواء والحصول على ترخيص تسويقه . تكمن أهميته في الحقيقة أن الدواء قبل امتصاصه وقبل ان يصبح متاح في الدورة الدموية العامة يجب أن يتم إطلاقه أولاً من شكل جرعه .

يتمثل الهدف من هذا العمل الذي تم إجراؤه داخل مختبر LDM وفقاً لتوصيات دستور الأدوية الأوروبي في إجراء دراسة مقارنة حركية انحلال أقراص الدواء الابتدائي SOLIAN المكونة من جرعة 200 مغ و جنيسه Amisulpride 200 مغ في الوسائط المختلفة $pH=1.2$ $pH=4.5$ $pH=6.8$ باستخدام طريقة المقارنة المباشرة لملفات الانحلال (النسبة المئوية للذوبان أكبر من 85%).

سمحت لنا هذه الدراسة باستنتاج أن 200 مغ Amisulpride يمائل الدواء الأصلي SOLIAN ويعتبر ذو جودة صيدلانية جيدة ، ولكن في الوقت الحالي لا يمكننا مناقشة التكافؤ البيولوجي لهذه الأدوية الجينية دون الخضوع للدراسات السريرية.

الكلمات المفتاحية : حركية الذوبان ، الدواء الجيني ، الدواء الأصلي ، تسجيل الأدوية ، التكافؤ الحيوي ،

Amisulpride 200مغ .SOLIAN

Annexes

8- Annexes

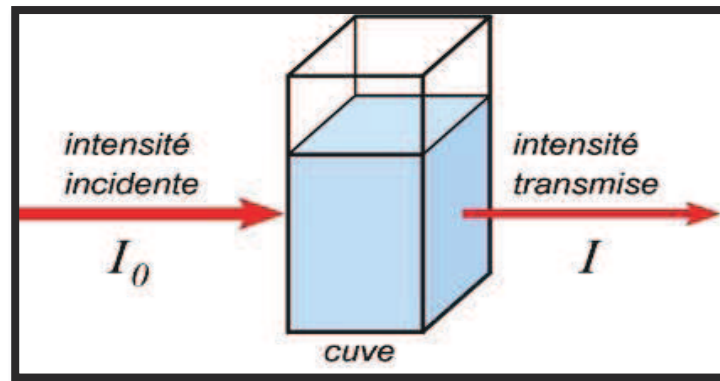
Annexes 1: les principales voies générales d'administration du médicament.

la voie intraveineuse (IV)	Le médicament est directement injecté dans la veine à l'aide d'une aiguille ou d'un cathéter.
la voie intramusculaire (IM)	Le médicament est injecté directement dans un muscle profond avec une aiguille longue. Le muscle étant richement vascularisé, le médicament va diffuser dans les vaisseaux sanguins et la circulation générale.
la voie sous-cutanée (SC)	Le médicament est injecté sous la peau dans le tissu conjonctif (ventre, épaule, cuisse) à l'aide d'une aiguille fine et courte. d'autres voies moins fréquemment utilisées : intra-dermique, intra-artérielle, intrarachidienne .
Voie intradermique (ID) :	injection dans l'épaisseur du derme. Action locale seulement utilisée pour tester les réactions immunologiques (tuberculine, test allergique).
Voie intra-artérielle (IA) :	administration dans une artère sous pression (produit de contraste).
Voie intrarachidienne (IR) ou intrathécale :	administration dans l'espace sous arachnoïdien où circule le LCR (rachianesthésie).
Voie intracardiaque (IC) :	injection directement dans le muscle cardiaque ou dans les cavités cardiaques

<p>Voie intra-articulaire :</p>	<p>administration dans une articulation (anti-inflammatoire)</p>
<p>Voie épidurale</p>	<p>administration dans l'espace épidural situé entre la dure mère et la paroi du canal rachidien (anesthésique).</p>
<p>La voie entérale (la voie digestive)</p>	<p>La voie perlinguale Le médicament est sucé ou se délite au contact de la salive (sans être avalé) et libère le PA qui est résorbé au travers de la muqueuse sublinguale très vascularisée.</p>
	<p>La voie orale Synonyme : voie buccale, <i>per os</i>, par la bouche Voie d'administration la plus utilisée car la plus physiologique, la plus facile d'accès, la plus pratique et la mieux acceptée.</p>
	<p>La voie rectale Le médicament, introduit par l'anus se retrouve dans le rectum et le PA est libéré de sa forme galénique par fusion ou dissolution. Il est résorbé à travers la muqueuse rectale et arrive dans la circulation sanguine par les veines hémorroïdaires. Les PA non résorbés exercent une action locale (anti-hémorroïdaire).</p>

<p align="center">Voie cutanée</p>	<p>Cette voie permet l'administration de médicaments sous forme d'aérosol pour une action locale. Le principe actif est résorbé rapidement par les muqueuses trachéales et bronchiques et permet le traitement d'urgence (salbutamol Ventoline* dans la crise d'asthme).</p>
<p align="center">Voie nasale et respiratoire</p>	<p>Directement déposé sur la muqueuse nasale, les médicaments agissent localement (antiseptiques, vasoconstricteurs, corticoïdes ...).</p>
<p align="center">Voie articulaire</p>	<p>Dans le traitement des affections locales, les médicaments utilisés renferment des antibiotiques, des antiparasitaires, des antifongiques, des hormones</p>
<p align="center">Voie oculaire</p>	<p>Le médicament (collyre ou pommade ophthalmique) libère le PA qui est résorbé par la cornée et/ou la conjonctive ou bien exerce un effet de surface.</p> <p>Le passage dans la voie générale est possible, surtout en cas d'altération de la cornée.</p>
<p align="center">Voie vaginale</p>	<p>Dans le traitement des affections locales, les médicaments utilisés renferment des antibiotiques, des antiparasitaires, des antifongiques, des hormones.</p>

Annexe 02 : le spectre d'absorption



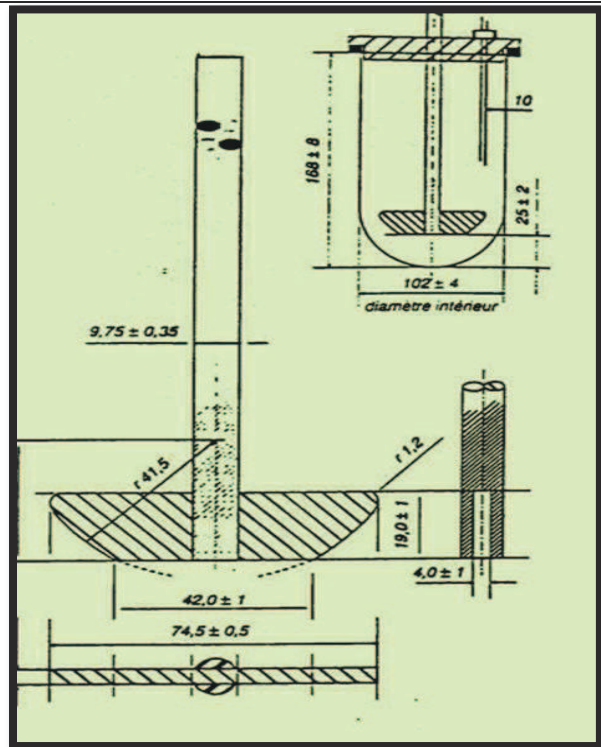
Annexe 03 : Les différents types de dissolutest.

Appareil à palettes tournantes :

-Récipient cylindrique muni d'un couvercle.

-Un agitateur constitué d'une tige qui se termine par le mobile tournant assurant l'agitation.

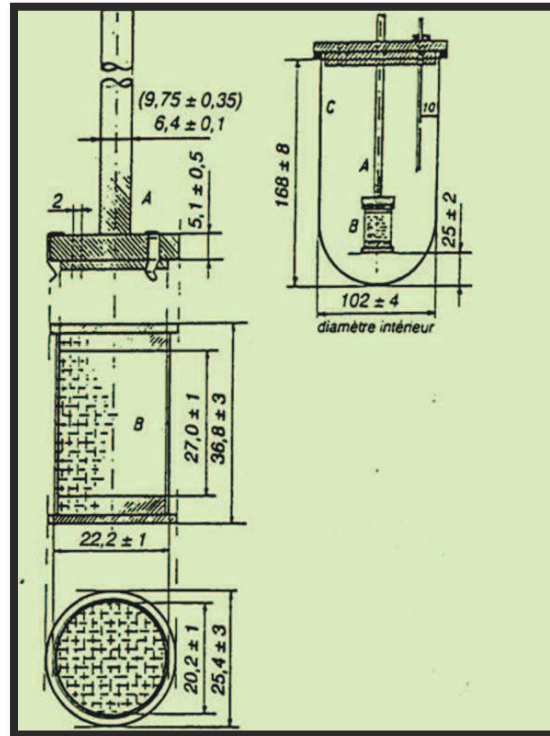
-Bain d'eau avec thermostat ($37 \pm 0.5^\circ\text{C}$)(35).



Appareil à panier tournant:

-Récipient identique à celui décrit pour l'appareil à palettes.

-Un agitateur constitué par une tige verticale à l'extrémité de laquelle est fixé un panier cylindrique .

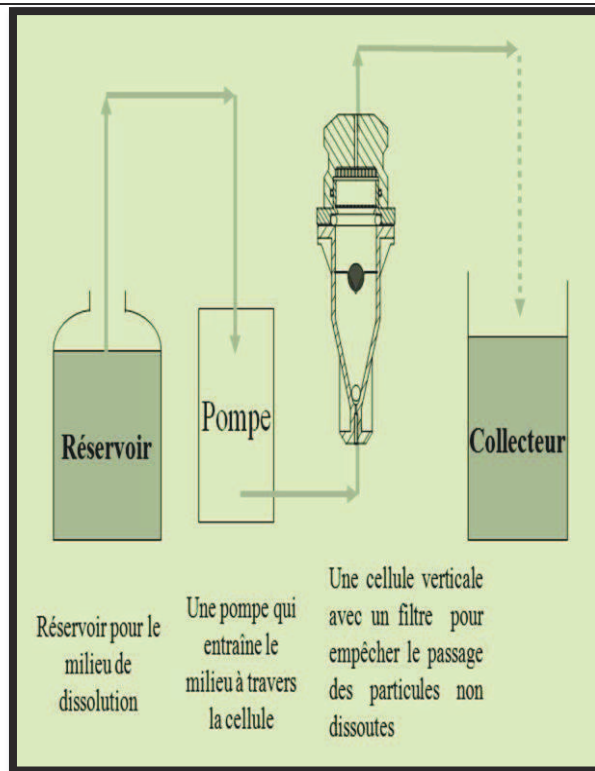


L'appareil à flux continu

La dissolution est assurée par le passage du milieu de dissolution par le renouvellement permanent de l'interface solide-liquide.

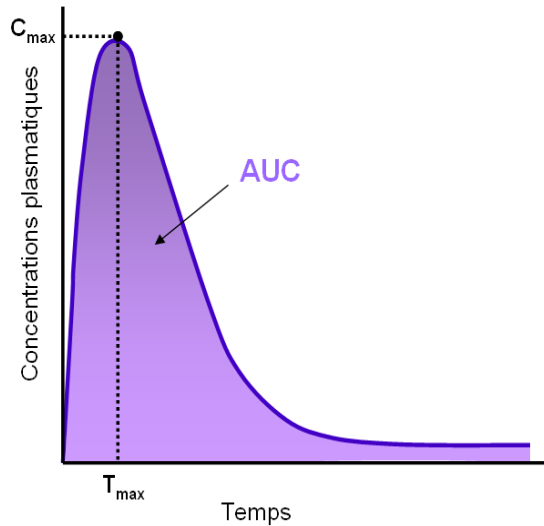
Le milieu chargé en principe actif est récupérer dans le collecteur.

Le système fonctionne en circuit ouvert, du solvant neuf est amené en permanence.



Annexe 04 : La concentration plasmatique d'une substance active en fonction du temps en cas de

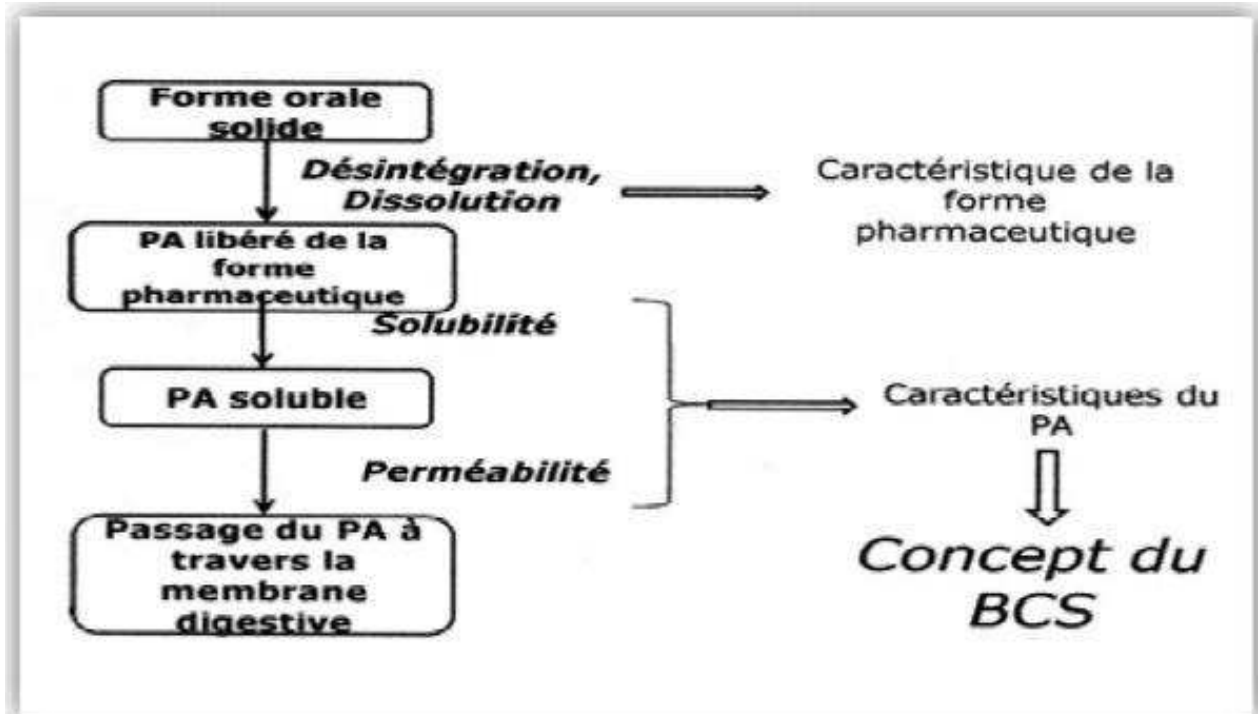
Bioéquivalence



La concentration plasmatique d'une substance active en fonction du temps

Cette courbe représente la concentration, autrement dit la proportion de la substance active dans le sang. Juste après administration, la concentration du médicament est faible, puis elle va augmenter pour atteindre la concentration maximale C_{max} au temps dit t_{max} . Enfin, la concentration va diminuer jusqu'à ce que la substance active disparaisse de l'organisme.

Annexe 05 : Le concept du système de la classification biopharmaceutique.



Noms et Prénoms :

Bentobbal Nesrine

Bellara Maria

Thème :**Etude comparative de la cinétique de dissolution de deux médicaments générique et princeps :****Cas d'AMISULPRIDE 200 mg et SOLIAN 200 mg.**

Résumé : L'activité de l'industrie et du développement pharmaceutiques s'est amélioré depuis l'évolution des médicaments génériques dans le monde afin d'obtenir une action thérapeutique toujours identique avec un même produit pharmaceutique qui doit présenter des caractéristiques constantes et dans le respect de la réglementation strictement rigoureuse en vigueur pour assurer leur qualité et leur efficacité. La cinétique de dissolution est un élément important pour le contrôle de qualité et l'évaluation des performances des produits médicamenteux ainsi que pour l'enregistrement du médicament et l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché du médicament. 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. L'objectif réaliser au sein du laboratoire LDM consiste à effectuée selon les recommandations de la pharmacopée Européenne une étude comparative des profils de dissolution du Princeps SOLIAN comprimé dosé à 200 mg, et son Générique Amisulpride 200mg dans les différents milieux pH=1.2 pH=4.5 et pH=6.8, en utilisant la méthode de la comparaison directe des profils de dissolution (pourcentage de dissolution supérieur à 85%). Cette étude nous a permis de conclure que l'Amisulpride 200 mg est similaire au princeps et présente de bonne qualité pharmaceutique mais pour l'instant on ne peut discuter de la bioéquivalence de ces médicaments génériques Sans passer par les études cliniques.

Mot clés : la cinétique de dissolution, médicament générique, médicament princeps, enregistrement du médicament, bioéquivalence, AMISULPRIDE 200mg, SOLIAN.

Laboratoires :

Laboratoire de Diagnostic Magrébins (LDM).

Président de jury : Pr. KACEM CHAUCHE Norednine**Rapporteur : Dr. NEMOUCHI Sara****Examinatrice : Dr. GHERBOUDJ Ouissem****Responsable de stage : Mme. BENCHAIB Ferial****Prof .Univ.Constantine 1.****MCB.Univ.Constantine 1.****MCB.Univ.Constantine 1.****Responsable contrôle qualité LDM**