

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Abderrahmane Mira de Bejaia



Faculté de Technologie
Département de Génie des Procédés



Mémoire de fin de cycle

En vue de l'obtention du diplôme Master II en Génie des Procédés

Option : Sciences et Technologie du Médicament

Thème

Etude comparative des profils de dissolution de la prednisone comprimé à 20 mg (princeps Cortancyl® et son générique)

Réalisé par :

M^r CHEMACHE Faouzi

M^{lle} KHARMENE Katia

Encadreurs :

M^{me} BOUCHAL Fatiha

M^{me} BEN AZIZ Ouarda

Membres de jury :

M^r REZGUI Farouk

M^{me} ACHAT Sabiha

M^{me} AYACHI Nabila

Président de jury

Examinatrice

Invitée

Promotion 2016

REMERCIEMENTS

Nos profonds remerciements au bon dieu qui a éclairé notre chemin et qui nous a donné la force, la volonté et le courage pour réaliser ce modeste travail.

Nos vifs remerciements s'adressent à Mr REZGUI Farouk d'avoir bien accepté de présider le jury.

Nos vifs remerciements s'adressent également à M^{me} ACHAT Sabiha d'avoir bien accepté d'examiner notre travail.

Nous tenons à remercier en premier lieu notre promotrice M^{lle} BOUCHAL.F qui a veillé sur la réalisation de ce travail du début jusqu'à la fin et l'aide qu'elle nous a apporté et pour son encouragement à finir notre travail.

Nous exprimons nos profonds remerciements à notre Co-promotrice M^{me} BEN AZIZ.O d'avoir encadré ce travail et pour son exigence intellectuelle, ses encouragements et surtout sa patience et sa disponibilité.

Un grand remerciement à tous les membres du laboratoire de pharmacie galénique du centre de recherche et de développement (CRD) du groupe Saidal particulièrement à M^{me} HADJI.F et Mr CHAKAL.Y qui nous ont beaucoup encouragé et aidé à finir notre travail.

Nos remerciements vont également au directeur de CRD Saidal qui nous a permis d'effectuer notre stage.

Nous exprimons aussi notre remerciement au chef du département Mr KETRANE.R, ainsi qu'à tous les enseignants qui ont contribué à notre formation et tous les membres du département de génie des procédés.

Enfin, à tous ceux qui nous ont aidés pour atteindre notre objectif

Dédicaces

Je remercie le bon dieu de m'avoir donné la volonté pour accomplir ce travail que je dédie tout d'abord

Aux deux êtres les plus chers au monde qui ne m'ont jamais cessé de témoigner leur affection et m'apporter leurs soutiens et encouragements depuis mon existence, mes très chers parents

A mes très chers frères : Djoudi, Abd allah, Zahir, Moustapha, Sofiane.

A mes très chères soeurs : Drifa et Habiba.

A ma tante Hourria qui m'a encouragé et donner son soutien d'avoir mon BAC.

A tout ma famille CHEMACHE et la famille de mon binôme.

A tous mes amis(es) qui m'ont aidé et donné de soutient : Koukou, Fares, Aissa, Amir, Sissi, Kati et Assia

A toute ma promotion science et technologie du médicament 2015/2016.

Faouzi

Dédicaces

*À mes parents et grand parents bien aimés,
Qui ont su me donner les ailes nécessaires
Pour réussir mon envol dans la vie.*

*En remerciement de ce beau geste,
Ce mémoire leur est dédié.*

A mes sœurs et mes frères

A toute ma famille et mes proches

A mon binôme et sa famille

A tous mes amies

A tous qui me sont chère

A tous ceux qui la science est un partage



SOMMAIRE

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale 01

PARTIE THEORIQUE

Chapitre I : Médicament Générique

I.1. Définition de médicament.....	3
I. 2. Composition de médicament.....	3
I. 2.1. Principe actif.....	3
I. 2.2. Excipient.....	3
I. 3. Critères de choix des excipients.....	6
I. 4. Types de médicaments.....	8
I. 4.1. Médicament princeps.....	8
I. 4.2. Médicament générique.....	8
I. 4.2.1. Types des génériques.....	8
I. 4.2.2. Intérêts d'un médicament générique.....	9
I. 4.2.3. Qualité d'un médicament générique.....	9
I. 5. Développement galénique d'un médicament.....	10
I. 5.1. Préformulation.....	11
I. 5.2. Formulation.....	11
I. 6. Procédure en Algérie: décision d'enregistrement.....	13
I. 7. Processus d'enregistrement en Algérie.....	13

I. 8.	Devenir du médicament dans l'organisme.....	15
I.9.	Biodisponibilité et bioéquivalence.....	17
I.9.1.	La biodisponibilité.....	17
I.9.1.1.	Définition.....	17
9.1.2.	Profil de biodisponibilité.....	18
9.1.3.	Intérêt de la notion de biodisponibilité.....	19
I.9.2	La bioéquivalence.....	20
I.10.1.	Définition.....	20
I.10.2.	Situations nécessitant une étude de bioéquivalence.....	21

Chapitre II : Prednisone

Introduction	22	
II.1.	La Prednisone.....	23
II.2.	Pharmacocinétique de la prédnisone.....	23
II.2.1.	Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières.....	24
II.3.	Pharmacodynamique.....	24
II.4.	Les propriétés physico-chimiques de prednisone.....	25
II.5.	Indications thérapeutiques.....	26
II.6.	Effets secondaires.....	27

Chapitre III : Dissolution

Introduction	28	
III. 1.	Définition.....	28
III. 2.	Mécanisme de la dissolution.....	28
III. 3.	Facteurs intervenant dans la dissolution.....	29
III.3.1.	Facteurs liés aux propriétés physicochimiques de la molécule....	29
III. 3.1.1.	Facteurs qui influencent la solubilité.....	29

III. 3.1.2. Facteurs qui influencent la vitesse de dissolution.....	30
III. 3.2. Facteurs liés à la formulation.....	33
III. 3.3. Facteurs liés aux processus de fabrication.....	34
III. 4. Essai de dissolution des formes solides.....	34
III. 4.1. Principe.....	34
III. 4.2. Conditions opératoires.....	35
III. 4.3. Milieux de dissolution.....	35
III. 5. Méthodes de dissolution.....	36
III. 5.1 Méthode à palette tournante.....	36
III. 5.2 Méthode à panier tournant.....	36
III. 5.3 Méthode à cellule à flux continu.....	36
III. 6. Comparaison des profils de dissolution in vitro.....	37

PARTIE PRATIQUE

Chapitre IV : Matériel et Méthodes

Introduction	39
IV.1. Appareillage.....	39
IV.2. Matériels et accessoires de laboratoire.....	40
IV.3. Matières premières.....	40
IV.4. Réactifs.....	42
IV.5. présentation de la spécialité de référence.....	42
IV.6. Méthodes.....	43
IV.6.1. Essai de dissolution.....	43
IV.6.2. Dosage du principe actif.....	45

Chapitre V : Résultats et discussion

V.1. Cinétique de dissolution dans l'eau distillée (1^{ière} partie).....	46
V.1.1. Princeps Cortancyl®, comprimé à 20mg.....	46
V.1.2. Générique Sidal (prédnisone, comprimé à 20 mg).....	47
V.1.3. Comparaison des profils de dissolution du Cortancyl® et son générique (milieu de dissolution : Eau distillée).....	48
V.2. Cinétique de dissolution dans les milieux tampons à différents pH (2^{ème} partie).....	49
V.2.1. Résultats obtenus pour de milieu tampon pH=1,2.....	49
V.2.2. Résultats obtenus pour de milieu tampon pH=4.5.....	49
V.2.3. Résultats obtenus pour de milieu tampon pH=6,8.....	49
V.2.4. Calcul le facteur de similarité (f2).....	53
V.2.5. Observations et interprétations des résultats.....	54

Conclusion générale.....	55
---------------------------------	-----------

Références bibliographiques

Annexes

Annexe 1 : Résultats du test de dissolution

Annexe 2 : Matériel utilisé

Liste des figures

Figure I.1 : Des différentes étapes du développement d'un médicament

Figure I.2 : Processus d'enregistrement d'un médicament en Algérie

Figure I.3 : Etapes de devenir de médicament dans l'organisme

Figure I.4 : Évolution de la concentration plasmatique en fonction du temps

Figure III.1 : Processus de dissolution d'un principe actif

Figure III.2.Processus de dissolution

Figure III.3 : Appareil à palette tournante et panier tournant

Figure III.4 : Appareil à flux continu

Figure IV.1 : Appareil de dissolution marque Pharmatest PWS300

Figure IV.2 : Spectrophotomètre UV-Visible marque Perkin Elmer

Figure V.1 : Profil de dissolution de chaque comprimé Cortancyl comprimé à 20 mg (Milieu de dissolution : Eau distillée)

Figure V.2 : Profil de dissolution de chaque comprimé du générique Sidal (prednisone à 20 mg) (Milieu de dissolution : Eau distillée)

Figure V.3 : Profils de dissolution du Cortancyl® 20 mg et son générique (Sidal) (Milieu de dissolution : Eau distillée)

Figure V.4 : Profils de dissolution de chaque comprimé du princeps Cortancyl® et du générique Sidal (Prednisone à 20 mg)

Figure V.5: Profils de dissolution du Cortancyl®, comprimé à 20 mg et du générique Sidal (prednisone, comprimé à 20 mg)

Liste des tableaux

Tableau. II.1: Les propriétés physico-chimiques de prednisone

Tableau .II.2 : Maladies traités par la prédnisone

Tableau III.1 : Exemples de milieux de dissolution

Tableau IV.2 : Excipients et leurs utilisation

Tableau IV.3: Présentation de la spécialité de référence Cortancyl®, comprimé à 20 mg

Tableau V.1 : Pourcentage de dissolution du Cortancyl, comprimé à 20 mg

Tableau V.2 : Pourcentage de dissolution générique (prédnisone, comprimé à 20 mg)

Tableau V.3 : Pourcentage de dissolution moyen du Cortancyl® et son générique

Tableau V.4 : Les valeurs moyennes du pourcentage de dissolution pour le générique et la référence dans les trois pH

Tableau V.5 : Résultats de calcul de facteur f2

Liste des abréviations

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

ANDA: Abreviated New Drug Application

AUC: area under the curve.

BCS : Système de Classification Biopharmaceutique

BPF: Bonnes Pratiques de Fabrication

C-R: Corticoïde – Récepteur

FDA : Food and Drug Administration

LNCPP : Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques

MSPRH : Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière

NEB : Nouvelle Entité Biologique)

NEC : Nouvelle Entité Chimique

OMS : organisation mondiale de la santé

OTC: Over The Counter

P.A: Principe actif

PEG: Polyéthylène glycol

USP: United States pharmacopeia and the national formulary.

UV-Visible :Ultra-violet Visible



INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

L'industrie pharmaceutique a longtemps été considérée comme un univers profitable et lucratif. Cependant, aujourd'hui, la mise au point de nouvelles molécules est de plus en plus difficile et de plus en plus rare. Ainsi, une firme pharmaceutique est capable de créer environ dix médicaments par an contre une trentaine dans les années soixante-dix. En parallèle, on voit apparaître au début des années quatre-vingt de nouvelles législations dans le monde permettant la mise en place de médicaments génériques sur le marché économique. Dès 1985, la commercialisation des premiers médicaments génériques a commencé aux Etats-Unis, en Belgique, ...etc. [1].

Un médicament générique est une copie d'un médicament princeps destinée à le substituer pour des raisons économiques dès lors que ce médicament princeps n'est plus protégé par un brevet *ou* un certificat complémentaire de protection. Il s'agit d'une spécialité interchangeable et donc elle doit démontrer la bioéquivalence avec la spécialité de référence.

Depuis plus de trente ans, les premières circulaires du ministère de la santé fixaient certes les procédures d'obtention de visa pour cette catégorie de médicaments, en se focalisant particulièrement sur les dossiers analytiques ou les tests de biodisponibilité plus *in vitro qu'in vivo*[2].

Le médicament obéit généralement à une réglementation contraignante et s'inscrit dans un circuit de fabrication et de mise à disposition des professionnels et des patients très encadrés et strictement surveillés.

Les tests pharmaco techniques occupent une place importante dans le contrôle de qualité des médicaments, ils assurent avec les tests physico-chimiques et biologiques, la qualité, l'efficacité et la sécurité de leurs utilisations.

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

Introduction générale

Par conséquent, les tests de dissolution *in vitro* traitent non seulement des questions de contrôle de la qualité des formes pharmaceutiques, mais jouent en plus un rôle important dans l'orientation du développement de nouveaux produits. Ils sont utilisés aujourd'hui dans une grande variété d'applications pour aider à identifier les formulations qui produiront les meilleurs résultats dans les études cliniques, pour évaluer la reproductibilité de la formulation et pour aider à déterminer la bioéquivalence. De plus, avec les développements récents de la réglementation, tel que le Système de Classification Biopharmaceutique (BCS), les tests peuvent dans certains cas être conçus pour déterminer si une version générique d'un médicament est approuvée ou non [2].

Pour effectuer une comparaison entre un princeps et ses génériques, il est nécessaire de connaître la vitesse de dissolution, ainsi que le taux de principe actif dissous dans un temps et à une vitesse de rotation donnée (palettes ou paniers).

Dans ce travail, nous avons effectué selon les recommandations de la pharmacopée Européenne, une étude comparative des profils de dissolution de la Prednisone comprimé sécable dosé à 20 mg « princeps et son générique » en utilisant la méthode «*Fit Factor*» par calcul des facteurs de différence f_1 et de similarité f_2 en vue d'apprécier leur biodisponibilité *in vitro* et par conséquent évaluer la qualité et l'efficacité des médicaments génériques avec le médicament de référence [2].

Dans la première partie, nous présenterons une revue bibliographique concernant les axes principaux de ce projet : médicament générique; prednisone et dissolution.

La deuxième partie est consacrée à l'expérimentation qui comporte deux chapitres : Matériel et méthodes et Résultats et discussion puis nous terminerons par une conclusion générale.



PARTIE THEORIQUE



CHAPITRE I
MEDICAMENT GENERIQUE

1. Définition de médicament

On entend par médicament « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques »[3].

2. Composition de médicament

Un médicament comprend un ou plusieurs principe(s) actif(s), responsable(s) de ses effets sur l'organisme humain et de un ou plusieurs excipients

2.1. Principe actif

Un médicament agit par un ou plusieurs constituants appelés principes actifs. Le principe actif (**P.A.**) est une substance douée de propriétés thérapeutiques, il est le support de l'activité pharmacologique [4].

Il existe deux catégories de principes actifs :

- Les substances obtenues par synthèse dont les caractéristiques chimiques sont bien définies (ex : acide acétylsalicylique, caféine, digitaline).
- Les substances extraites à partir des produits naturels : végétal, minéral, biologique

2.2. Excipient

La Pharmacopée Européenne définit un excipient comme « tout composant, autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur au(x) principe(s) actif(s), ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil pharmacocinétique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication ».

Les excipients sont donc des substances auxiliaires qui permettent la mise en forme du principe actif en médicament [5].

On distingue plusieurs types d'excipients tels que [6, 7,8] :

- **Diluants**

Ils ont un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour obtenir la masse de comprimé voulue. Ils se présentent le plus souvent sous forme de poudres. Ils peuvent être choisis en fonction de leurs propriétés secondaires : solubilité ou non dans l'eau, pouvoir absorbant ou adsorbant, qualité mécanique.

Quelques exemples de diluants : lactoses (pour compression directe ou pour granulation), amidons (blé, riz, maïs), carbonate de calcium, mannitol, sorbitol, cellulose microcristalline.

- **Liants ou agglutinants**

Leur rôle est de lier entre-elles les particules qui ne peuvent pas l'être sous la seule action de la pression. Leur utilisation permet donc de réduire la force de compression. Ils peuvent être utilisés à l'état sec ou sous forme de solutions ou de gels.

Quelques exemples de liants pour compression directe ou granulation sèche (utilisation à des taux de 5 à 20 %) : lactose atomisé, mannitol sorbitol, cellulose microcristalline, amidon de maïs modifié.

Quelques exemples de liants pour granulation humide (utilisation à des taux de 1 à 8 %) : povidone, dérivés de cellulose, gélatine, gomme, amidons de maïs.

- **Désintégrant ou désagrégeant**

Ils permettent la désagrégation de la forme galénique afin de favoriser la libération du principe actif dans l'organisme.

Quelques exemples de désintégrant (utilisation à des taux de 2 à 5 %) : amidons, carboxyméthylamidon, crospovidone, croscarmellose.

- **Régulateurs d'écoulement**

Ils améliorent la fluidité des grains ou des poudres.

Quelques exemples de régulateurs d'écoulement (utilisation à des taux de 0,25 à 2 %) : gel de silice, silice colloïdale, talc.

- **Lubrifiants**

Ils ont un triple rôle :

- Pouvoir glissant (ou glidant) qui améliore la fluidité et donc le remplissage des matrices,
- Pouvoir anti-adhérent qui diminue l'adhérence du mélange aux poinçons et à la matrice,
- Pouvoir antifriction qui réduit les frictions entre les particules et facilite l'éjection des comprimés.

Quelques exemples de lubrifiants (utilisation à des taux de 0,25 à 2 %) : talc, stéarate de magnésium, béhénate de glycérol, stéarylfumarate de sodium.

- **Colorants**

Ils ont pour but d'améliorer l'aspect ou la présentation d'un médicament, d'éviter la confusion entre deux dosages d'une même spécialité ou encore de donner une couleur correspondant au goût. Ils peuvent être naturels, synthétiques ou issus de minéraux inorganiques.

Quelques exemples de colorants : dioxyde de titane, oxydes de fer, jaune orangé.

- **Arômes**

Ils sont utilisés pour donner un goût agréable aux formes orales ou masquer le goût amer de certains principes actifs.

Quelques exemples d'arômes : menthe, agrumes, fruits rouges, vanille.

- **Edulcorants**

Ils masquent le mauvais goût des principes actifs. Ils ont un pouvoir sucrant ou rafraîchissant.

Ils sont souvent associés aux arômes.

Quelques exemples d'édulcorants : saccharose, aspartam, sorbitol, saccharinate de sodium, acésulfame de potassium.

- **Agents de pelliculage**

Les agents de pelliculage peuvent avoir plusieurs rôles : protéger le principe actif de l'environnement, le protéger des poussières lors du conditionnement, masquer un mauvais goût ou encore modifier la libération d'un principe actif.

Quelques exemples d'agents filmogènes : dérivés cellulosiques, métacrylates.

- **Mouillants**

Ils compensent les propriétés hydrophobes de certains principes actifs, améliorant ainsi leur vitesse de dissolution.

Quelques exemples d'agents mouillants : les polysorbates.

- **Stabilisants**

Leur rôle est d'assurer la stabilité du principe actif au cours du temps.

Quelques exemples de stabilisants : édétate disodique, acide tartrique.

- **Solvants**

Quelques exemples de solvants : eau purifiée, alcool isopropylique, alcool éthylique.

- **Conservateurs**

Ils ont un rôle de protection de la forme galénique tout au long de sa durée de conservation.

Quelques exemples de conservateurs : antioxydants.

3. Critères de choix des excipients [9].

Plusieurs paramètres entrent en considération lors du choix qualitatif des excipients ; à savoir :

- **Voie d'administration et forme galénique**

En fonction de la voie d'administration choisie, il est évident que les excipients utilisés seront différents, en termes de granulométrie mais également en termes de tolérance et de compatibilité avec l'organisme (exemple de la voie injectable). En ce qui concerne la forme galénique, les excipients varient en fonction du mode d'administration du médicament et de son lieu d'action.

- **Cinétique de libération du principe actif**

Le galéniste aura recours à des excipients différents selon qu'il mette au point une forme à libération immédiate, répétée, prolongée ou différée puisque le choix de l'excipient est un facteur conditionnant la vitesse de libération du principe actif.

- **Caractéristiques du principe actif**

Parmi les caractéristiques du principe actif, la granulométrie importe en premier lieu. En effet, il faut choisir des excipients dont la granulométrie est proche de celle du principe actif afin d'éviter autant que possible, tout problème de non homogénéité du mélange (par ségrégation des particules par exemple). L'aspect, la saveur et l'odeur du principe actif sont des paramètres qui conditionnent l'ajout ou non de certains excipients comme les colorants et/ou les correcteurs de goût.

- **Compatibilité principe actif/excipients**

Parmi les qualités que doit posséder une forme galénique, la stabilité dans le temps est primordiale. Par stabilité, on entend non seulement la stabilité chimique du principe actif au contact des excipients mais aussi la constance des propriétés pharmaco techniques. On rencontre deux types d'incompatibilités chimiques entre principe actif et excipients :

- Incompatibilités qui correspondent à des dégradations intrinsèques du principe actif, sans réaction chimique covalente directe avec les excipients, mais favorisées par les excipients (hydrolyse, réaction d'oxydation) ;
- Incompatibilités qui correspondent à des réactions covalentes entre le principe actif et les excipients.

Des études de compatibilité binaire principe actif-excipients devraient donc être menées au démarrage de chaque développement d'un médicament afin de s'assurer, au plus tôt, de l'absence d'incompatibilité entre le principe actif et les excipients choisis.

- **Procédé de fabrication**

Les comprimés peuvent être obtenus par deux grandes techniques : par compression directe ou par granulation, par voie humide ou par voie sèche. En fonction de la technique envisagée, les

caractéristiques des excipients utilisés seront différentes. Le choix du procédé de fabrication conditionne donc le choix des excipients, ou du moins le restreint.

- **Critère économique**

Le coût de revient des excipients est également un facteur pris en compte au moment de leur choix. Pour disposer d'un maximum de garantie et de sécurité concernant les excipients, il est préférable d'utiliser des produits de composition chimique connue, le choix s'oriente donc prioritairement vers les excipients disposant d'une monographie à la Pharmacopée. A l'issue de cette étape de préformulation, qui peut durer de trois (03) mois à un (01) an en fonction des difficultés rencontrées ainsi que des moyens mis en œuvre, une formule qualitative est proposée.

4. Types de médicaments

Il existe deux types de médicaments : médicament princeps et médicament générique

4.1. Médicament princeps

Un médicament « princeps » ou médicament d'origine, est un médicament découvert par un laboratoire qui garde l'exclusivité de sa commercialisation jusqu'à l'expiration du brevet (environ 20 ans d'exploitation). Lorsque ce dernier tombe dans le domaine public, les autres laboratoires ont le droit de produire un médicament identique à ce « princeps ». Fabriqué avec la même molécule active, ce médicament est appelé « générique » [2].

4.2. Médicament générique

Un médicament générique d'une spécialité de référence dite princeps, est un médicament qui a, la même composition qualitative en principe actif (PA), la même composition quantitative, la même forme pharmaceutique et qui montre une bioéquivalence avec cette spécialité de référence [10].

4.2.1. Types des génériques [2]

Il existe trois types de médicaments génériques : médicament copie-copie, médicament similaire et médicament assimilable.

- **Copie-copie**

Ce type de médicament est conforme au médicament original présentant la même molécule, la même quantité, la même forme galénique et les mêmes excipients. Il est souvent produit par le même laboratoire pharmaceutique.

- **Médicament similaire**

Pour ce médicament, l'excipient change sans affecter ni le principe actif, ni sa quantité, ni la forme galénique. Ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.

- **Médicament assimilable**

Pour ce type de médicament la forme galénique change (comprimé au lieu de gélule par exemple) et la forme chimique du principe actif change (un sel au lieu d'une base par exemple). Ces génériques doivent également prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.

4.2.2. Intérêts d'un médicament générique

Les intérêts d'un médicament générique peuvent être résumés comme suite :

- Economique, c'est le principal avantage des génériques vu leur prix moins cher que les médicaments princeps et sont susceptibles de faire réaliser de substantielles économies à l'assurance maladie ;
- Accessibilité financière pour la population ;
- Outil permettant la viabilité, l'efficacité et la réussite de la couverture médicale de base en cours dans notre pays ;
- Produit de rechange en cas de rupture des médicaments équivalents ;
- Permet de casser les situations de monopole détenu par certains laboratoires ;
- Création de postes de travail.

4.2.3. Qualité d'un médicament générique

La qualité d'un médicament générique est déterminée par trois critères [2]:

- La qualité de la matière première ;
- La stabilité du produit ;

- La bioéquivalence.

Les deux premiers critères sont mis en évidence par des contrôles physicochimiques, donc faciles à mettre en évidence. La bioéquivalence se rapporte indirectement à la notion de l'efficacité, c'est l'équivalence des biodisponibilités [2].

5. Développement galénique d'un médicament

Il existe différents types de développement galénique d'un médicament. En fonction du type de développement, la démarche ainsi que le temps nécessaire peuvent varier. Les principaux types de développements sont les suivants [11] :

- La formulation d'une NEC (Nouvelle Entité Chimique) ou d'une NEB (Nouvelle Entité Biologique). Il s'agit d'une molécule nouvelle qui vient d'être découverte et pour laquelle on n'a pas ou peu de recul ;
- La formulation d'une forme à libération modifiée d'une molécule déjà connue ;
- La formulation d'une nouvelle forme galénique d'une molécule déjà connue afin de compléter une gamme ;
- Le développement d'un médicament OTC ;
- Le développement d'un générique, dans ce cas, la molécule est connue et tombée dans le domaine public, le temps de développement sera donc plus court que celui d'une NEC ;
- Le développement inhérent à un transfert de site de production. Même si, dans ce cas de figure, on peut disposer de données sur le procédé de fabrication, il doit être adapté aux équipements et à la capacité de production du site receveur, c'est pourquoi le plus souvent, des essais à l'échelle pilote sont nécessaires.

L'objectif du développement pharmaceutique est la réalisation, dans les plus brefs délais, d'une forme pharmaceutique présentant les meilleures garanties possibles d'activité, de stabilité, d'acceptabilité et d'innocuité. A cet effet, la pré formulation et la formulation sont considérées comme deux(02) étapes importantes pour le développement d'un médicament.

5.1. Préformulation

- **Définition et objectif**

On définit la préformulation comme « l'étape de développement qui consiste à optimiser les performances d'une matière première (principe actif ou excipient) à travers la détermination des propriétés physiques et chimiques en vue de la formulation d'une forme stable, efficace et sûre ». Elle fait partie de la phase d'élaboration de la formule, elle est orientée vers l'amont, c'est-à-dire vers la caractérisation des matières premières et peut se diviser en deux séries d'études : la première porte sur le principe actif et la seconde sur le choix qualitatif des excipients. [12].

Ceci permet de déterminer les caractéristiques du principe actif susceptibles d'affecter la conception et la formulation du futur produit fini.

L'objectif des études de préformulation est donc de réunir les données nécessaires à un développement rationnel de la forme pharmaceutique souhaitée. Dès lors, il paraît évident que l'étude de formulation sera d'autant plus aisée et rapide qu'elle pourra s'appuyer sur une préformulation aussi précise et complète que possible. C'est en cela que réside l'intérêt fondamental des études de préformulation [13].

5.2. Formulation

La formulation est « l'art de sélectionner qualitativement et quantitativement les principes actifs et les excipients (nature, état physique, caractères organoleptiques, etc.) en fonction de la forme galénique et des opérations pharmaceutiques y conduisant ».

La formulation, à partir des acquis de la préformulation, va permettre de tester quantitativement la formule ainsi que le procédé de fabrication retenu. Cela demande dans un premier temps de réaliser des essais de faisabilité puis dans un deuxième temps d'optimiser un certain nombre de paramètres organoleptiques et pharmacotechniques [14].

Les choix effectués lors de la phase de formulation s'appuient sur les critères suivants [14] :

- Pharmacotechniques (faisabilité technique du procédé) ;
- Analytiques (stabilité du principe actif, teneur en principe actif, uniformité de teneur, profil de dissolution, teneur en produits de dégradation...)

- Microbiologiques dans certains cas (propreté microbienne, efficacité des conservateurs...).

Dans la figure I.1 suivante, on résume les principales étapes de développement d'un médicament [16]

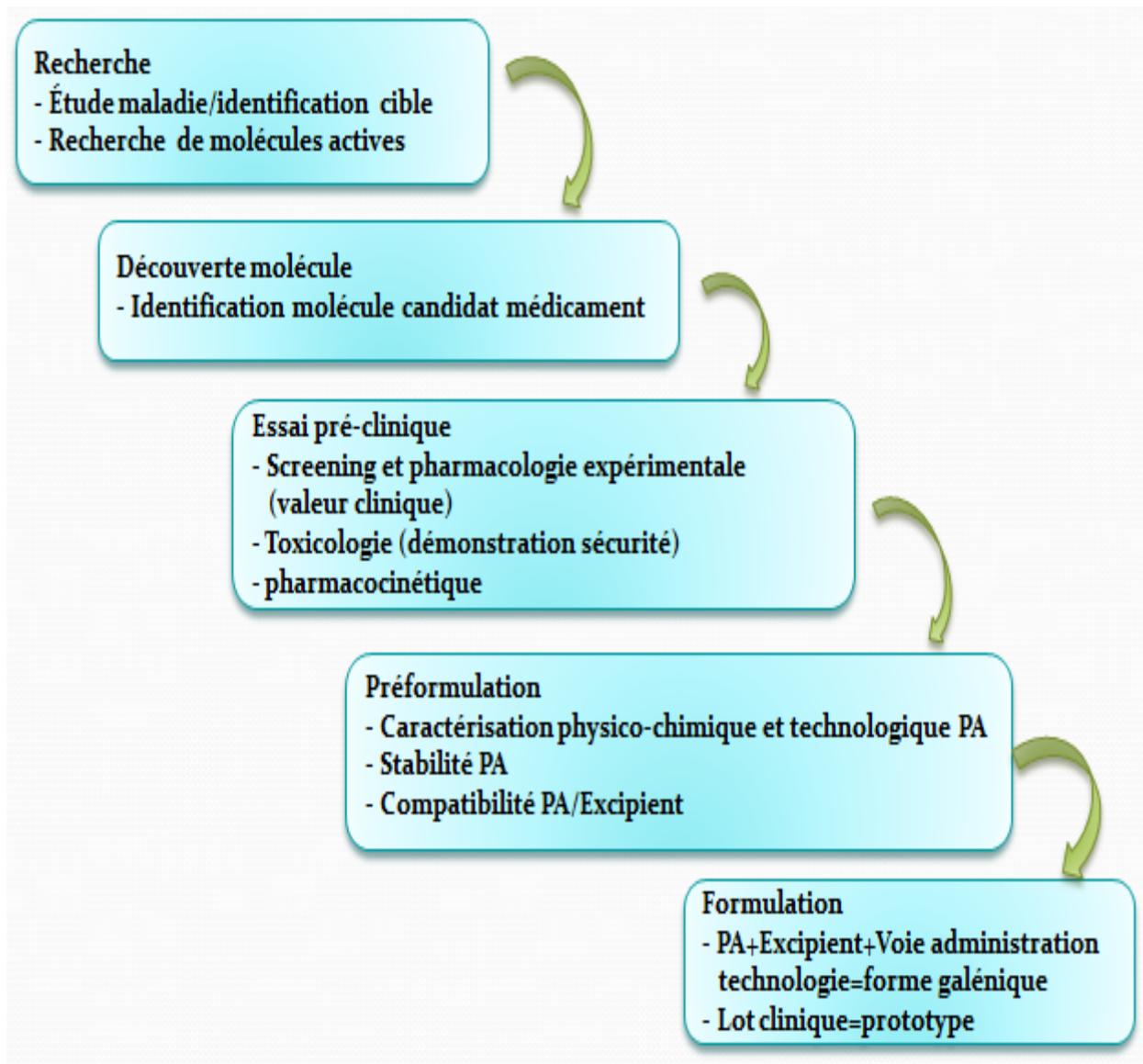


Figure I.1 : Des différentes étapes du développement d'un médicament [16]

6. Procédure en Algérie: décision d'enregistrement

La mise sur le marché d'un médicament en Algérie est conditionnée par une décision d'enregistrement dans la nomenclature nationale conformément aux articles 174,175 et 176 de la loi N°08-13 du 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi du N°85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et la promotion de la santé. Elle est accordée par le ministre de la santé après avis de la commission nationale de nomenclature [17].

Le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques a été désigné pour la première fois comme centre collaborateur de l'OMS pour la conformité des médicaments (CECOMED) en 2003, avec pour missions la formation pharmaceutique d'une part et l'expertise et le contrôle de qualité des médicaments d'autre part. Il a été redésigné comme tel en 2005, en 2009 (LNCPP, 2012) [17].

C'est pourquoi, en Algérie, le LNCPP est considéré comme laboratoire de référence en matière de contrôle de médicament, il procède au contrôle systématique de tous les lots de médicaments importés, et à la validation des laboratoires de contrôle dont doit disposer tout fabricant de médicaments en Algérie pour avoir ensuite le pouvoir de libérer chaque lot produit [17].

7. Processus d'enregistrement en Algérie

La demande d'enregistrement d'un médicament produit en Algérie est adressée à la direction de la pharmacie du MSPRH. Le ministère chargé de la santé par le biais de la direction de la pharmacie et du médicament est l'administration chargée du contrôle, dans un cadre réglementaire, régissant l'utilisation, la distribution et la production des médicaments. Elle est chargée en coordination avec le LNCPP de [17].

- L'évaluation des dossiers d'enregistrement et le contrôle des médicaments :
 - L'homologation des dispositifs médicaux ;
 - La révision et le renouvellement des décisions d'enregistrement.
- Le suivi du contrôle de la qualité (contrôle de chaque lot de produit pharmaceutique importé avant sa commercialisation)

- L'inspection des établissements de production pharmaceutique pour la délivrance des autorisations d'exploitation, ainsi que la validation des sites de production et des laboratoires de contrôle. Ce dernier élément représente un pré requis pour tout projet de fabrication. Cette décision est délivrée pour une durée de cinq années renouvelable, permettant ainsi une révision et une actualisation des données scientifiques et techniques.

La figure I.2 représente le processus d'enregistrement d'un médicament et ses principales étapes.

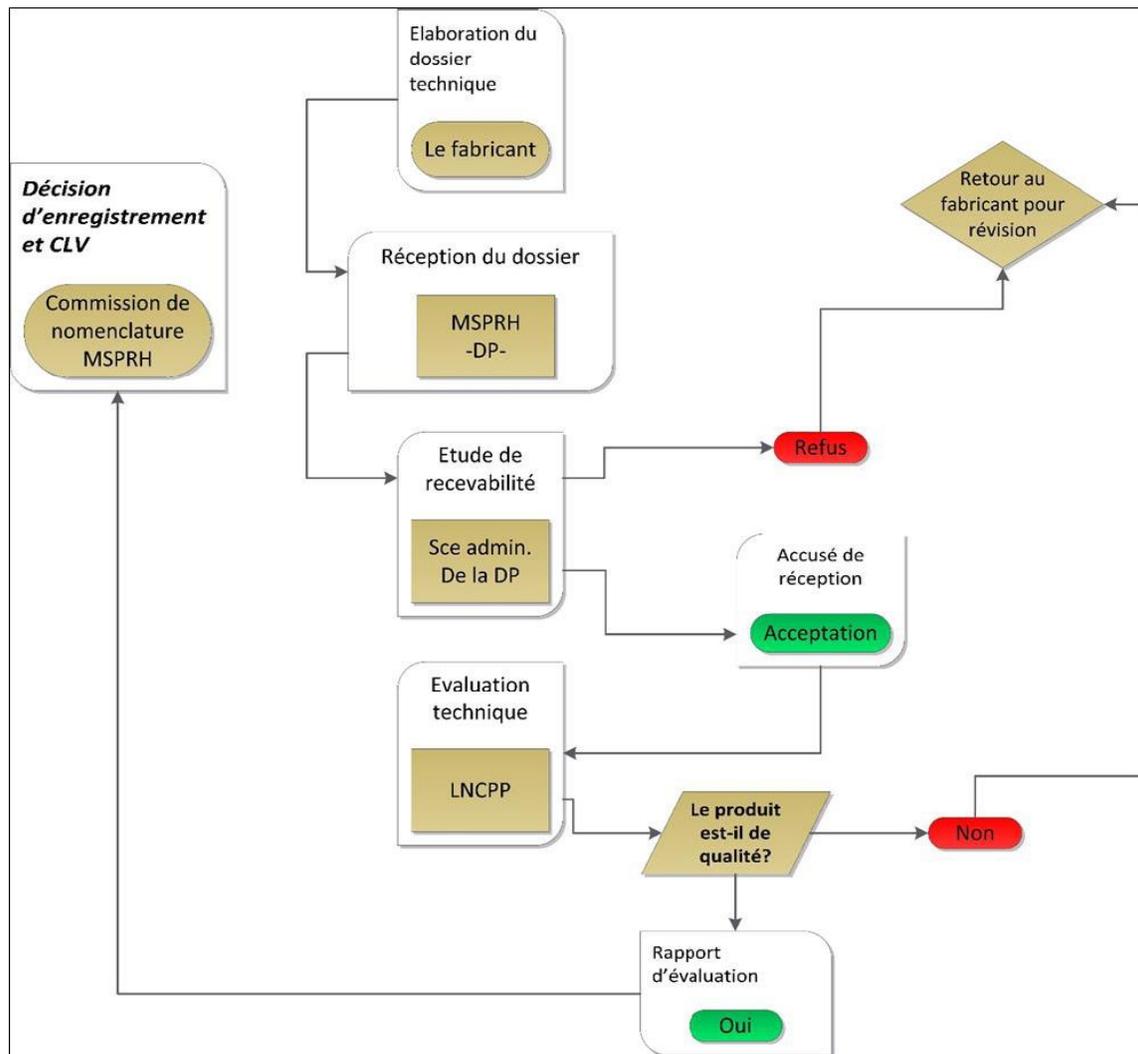


Figure I.2 : Processus d'enregistrement d'un médicament en Algérie [17]

8. Devenir du médicament dans l'organisme

La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir du médicament dans l'organisme. On peut schématiser la pharmacocinétique d'un médicament en quatre (04) grandes étapes [18] :

- **La résorption ou absorption :**

Le médicament après absorption se trouve dans les liquides extracellulaires dont le compartiment plasmatique qui est facilement accessible, permettant ainsi la mesure de la concentration plasmatique du médicament.

- **La distribution dans l'organisme :**

Une fois le compartiment plasmatique atteint, le médicament se distribue dans différents compartiments soit pour accéder à son récepteur et entraîner une réponse tissulaire, soit pour être métabolisé et ensuite éliminé, soit pour se fixer de manière non spécifique ou être stocké de manière prolongée dans des secteurs constituant un compartiment profond tel que la masse adipeuse.

- **Le métabolisme :**

Le métabolisme est la transformation par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs métabolites actifs ou inactifs. De nombreux organes peuvent réaliser ces transformations (rein, poumon, foie..). Le foie est le principal organe impliqué dans le métabolisme des médicaments. Le métabolisme est souvent la première étape de l'élimination d'un médicament de l'organisme.

- **L'élimination de l'organisme :**

Un médicament et/ou ses métabolites peuvent être éliminés par la sueur, la salive, la bile ou l'urine. Les principales voies d'élimination sont l'élimination rénale (urine) et l'élimination biliaire.

La figure I.3 suivante regroupe les différentes étapes de devenir médicament dans l'organisme

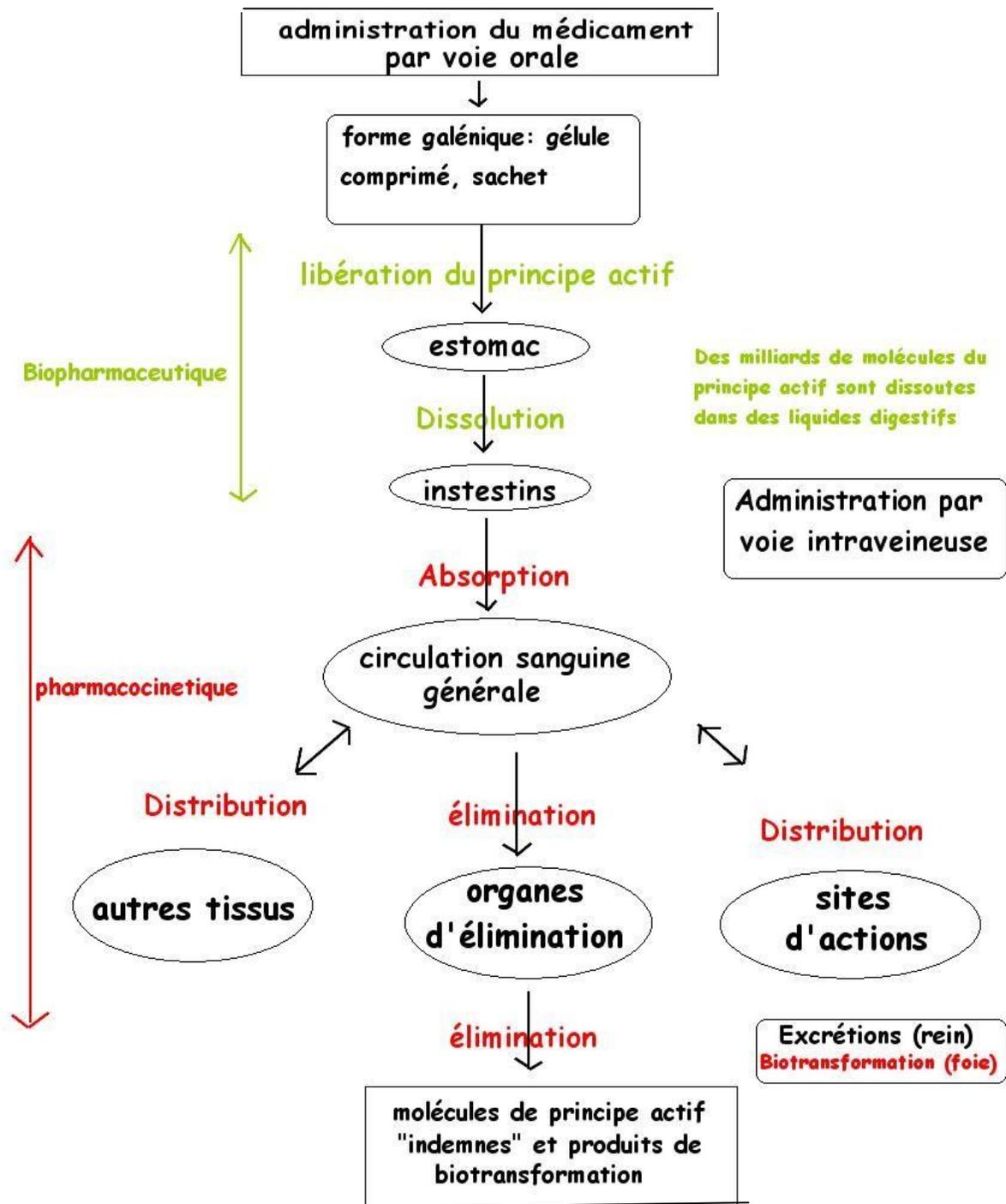


Figure I.3 : Etapes de devenir de médicament dans l'organisme

9. Biodisponibilité et bioéquivalence

9.1. La biodisponibilité

9.1.1. Définition :

La biodisponibilité se définit comme étant la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint. L'absorption digestive proprement dite, c'est-à-dire la quantité de principe actif atteignant la circulation systémique est difficile à mesurer puisque la circulation est porte d'accès peu aisé. L'approche de cette quantité disponible au niveau systémique se fait donc de manière indirecte à partir de la quantité de médicament dans le plasma prélevée au niveau périphérique, c'est à dire après le foie [19].

La quantité de médicament qui atteint la circulation générale (ou systémique) est fonction de la quantité absorbée par l'épithélium digestif (et donc de la dose administrée) mais également, d'autres processus d'élimination pré systémique :

- -Dégradation dans la lumière intestinale ;
- -Métabolisme au niveau des anthérocytes ;
- -Captage hépatique important au premier passage.

Lorsque le médicament à une forte affinité pour l'hépatocyte et les enzymes hépatiques, une fraction de la dose absorbée est captée lors du premier passage, c'est à dire avant même d'atteindre la circulation générale. La quantité de médicament retrouvée dans la circulation systémique est alors diminuée. C'est l'effet de premier passage hépatique.

Le facteur quantitatif (F) de la biodisponibilité ne peut être apprécié que par rapport à une forme de référence. On distingue ainsi : [19]

- La **biodisponibilité absolue** : une forme extravasculaire est comparée à la forme de référence qui est le médicament administré par voie intraveineuse puisque par définition toute la dose atteint la circulation générale.

- La **biodisponibilité relative** où la forme de référence est administrée par une autre voie que la voie intraveineuse. Cette forme de référence peut être administrée par la même voie que la forme à tester, mais il s'agit soit d'une autre forme galénique (solution aqueuse, suspension..) soit d'une autre formulation d'une forme commercialisée depuis longtemps (cas des génériques)

9.1.2. Profil de biodisponibilité

L'évaluation de la biodisponibilité à partir des données concernant la concentration plasmatique en fonction du temps comprend la détermination de la concentration maximale (ou pic) plasmatique du médicament, le temps nécessaire pour atteindre ce pic et la surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (Figure I.4).

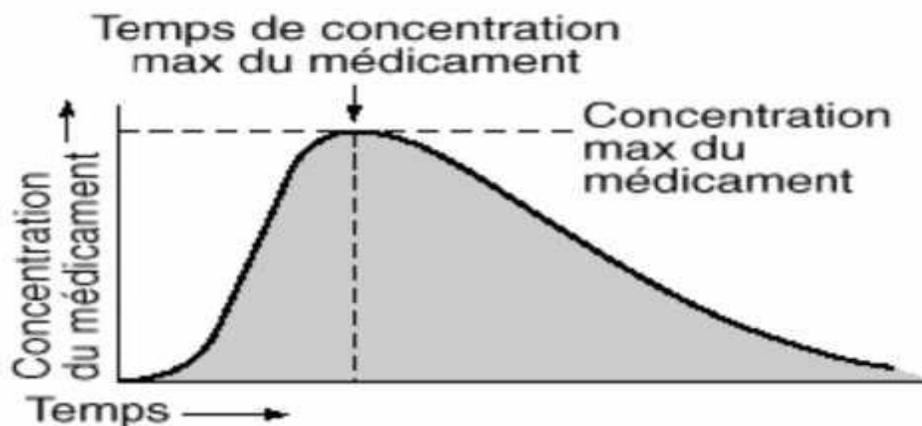


Figure I.4 : Évolution de la concentration plasmatique en fonction du temps

La concentration plasmatique d'un médicament augmente avec la vitesse et l'importance de son absorption; le pic est atteint lorsqu'il y a égalité entre la vitesse d'élimination du médicament et sa vitesse d'absorption. Les mesures de la biodisponibilité ne reposant que sur la concentration plasmatique maximale peuvent être erronées, l'élimination du médicament commençant dès sa pénétration dans le courant sanguin. L'index général de la vitesse d'absorption utilisé le plus largement est le « temps de pic; plus l'absorption est lente, plus le temps mis pour atteindre le pic est long.

Cependant, le temps de pic ne représente souvent pas une bonne mesure statistique, parce que c'est un paramètre de type discret qui dépend de la fréquence à laquelle on prélève les échantillons de sang et, dans le cas de concentrations relativement plates à proximité du pic, de la reproductibilité du dosage biochimique.[19,20]

La surface sous la courbe des concentrations (AUC) est le plus important des paramètres de biodisponibilité. Elle est directement proportionnelle à la quantité totale de médicament inchangé présente dans la circulation générale. Pour mesurer la courbe des concentrations avec précision, des prélèvements de sang fréquents sont nécessaires, en prélevant des échantillons pendant une durée suffisante pour observer une élimination pratiquement complète. Les produits médicamenteux peuvent être considérés comme bioéquivalents en quantité et en vitesse d'absorption si leurs courbes de concentrations plasmatiques sont pour l'essentiel superposables [20,21].

9.1.3. Intérêt de la notion de biodisponibilité [20].

- La biodisponibilité absolue est déterminée lors de l'étude d'un nouveau médicament. La détermination de la biodisponibilité relative est utilisée pour comparer des formes galéniques ; elle est obligatoire pour tout changement de formulation (changement d'excipient...) et avant commercialisation d'un médicament «générique».
- Il ne faut pas assimiler obligatoirement mauvaise biodisponibilité et faible efficacité. En effet, la mauvaise biodisponibilité peut provenir d'un captage hépatique au 1^{er} passage. Il est possible que ce captage aboutisse à la transformation du médicament en métabolite pharmacologiquement actif. Dans ces conditions, malgré une faible biodisponibilité, le médicament administré par voie orale pourrait être aussi actif que par voie intraveineuse.
- Par définition, les pro-drogues (précurseurs de médicament) ont une biodisponibilité nulle ou très faible puisqu'ils ne sont pas retrouvés dans la circulation générale : ils sont rapidement transformés en molécules responsables de l'activité.

Une faible biodisponibilité ne serait pas gênante en soi si elle était constante pour un même individu et entre les individus. Ceci n'est pas le cas dans la réalité. Plus la biodisponibilité d'un médicament est faible, plus ses variations auront d'effet sur son profil pharmacocinétique.

10. La bioéquivalence

10.1. Définition [20,21].

L'équivalence chimique se rapporte aux formes pharmaceutiques qui contiennent le même composé en quantité identique et satisfaisant aux normes officielles actuelles ; leurs ingrédients inactifs peuvent cependant être différents.

La bioéquivalence se rapporte à des équivalents chimiques qui, lorsqu'ils sont administrés au même individu selon le même schéma posologique, aboutissent à des concentrations équivalentes du médicament dans le sang et les tissus. L'équivalence thérapeutique est atteinte lorsque des produits pharmaceutiques, administrés au même individu selon le même schéma posologique, donnent essentiellement le même effet thérapeutique ou la même toxicité. Il est logique de s'attendre à ce que les préparations bioéquivalentes soient équivalentes du point de vue thérapeutique.

Une équivalence thérapeutique peut parfois être obtenue malgré des différences de biodisponibilité. Par conséquent, le taux thérapeutique (rapport entre dose max tolérée et dose minimale efficace) de la pénicilline est tellement large que des différences modérées de concentrations sanguines dues à des différences de biodisponibilité ne doivent affecter ni l'effet thérapeutique ni la sécurité. Par contre, des différences de biodisponibilité seraient importantes pour un médicament ayant une marge relativement faible entre taux thérapeutique et toxique.

La biodisponibilité est influencée aussi par les caractéristiques physiologiques du patient et par la présence de pathologies concomitantes.

La vitesse d'absorption est importante, parce que même quand un médicament est complètement absorbé, il peut l'être trop lentement pour produire suffisamment rapidement une concentration sanguine thérapeutique, ou bien si rapidement qu'il induira une intoxication en raison des concentrations élevées obtenues après chaque administration.

2- Situations nécessitant une étude de bioéquivalence

Les textes européens ne donnent pas de précision sur les situations qui obligent le demandeur à saisir l'enregistrement pour un médicament générique à partir d'une étude de bioéquivalence chez l'homme. Néanmoins, celle-ci paraît être obligatoire lorsque le demandeur modifie la composition qualitative en excipients, ainsi que le dosage du principe actif et/ou une amélioration galénique [21].

Selon la procédure « Abbreviated New Drug Application » (ANDA), les études in vivo sont obligatoires pour les versions de génériques apportant une modification telle qu'un changement de forme, de dosage, de voie d'administration, une amélioration dans l'efficacité, une indication nouvelle et les associations de médicaments. Cependant, et particulièrement pour les produits topiques les changements de couleurs, de forme galénique, de dosage, de conservateur ou de conditionnement, d'excipient et dans certaines limites d'emballage sont tolérées s'ils respectent les conditions de sécurité et ne modifient pas l'efficacité. De plus, il existe des substances pharmaceutiques qui sont exonérées de tests de bioéquivalence et dont la liste est à la disposition des industriels. Si un produit est dispensé de test de bioéquivalence, il peut bénéficier d'une ANDA initiale jusqu'à inspection. [20].



CHAPITRE II
PREDNISONNE

Introduction

L'inflammation ou réaction inflammatoire est la réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression d'origine physique, chimique ou biologique dans le but de maintenir son intégrité. L'inflammation est un processus habituellement bénéfique : son but est de mobiliser le système immunitaire afin d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, ou encore de régulations anormales du processus inflammatoire [21].

Les corticoïdes ont de puissantes propriétés anti-inflammatoires mais aussi anti-allergiques et immuno-modulatrices, expliquant leur utilisation dans de nombreuses pathologies. Les corticoïdes les plus utilisés sont la prednisone, la prednisolone, la méthylprednisolone.

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou (gluco) corticoïdes sont des dérivés synthétiques des hormones naturelles, cortisol et cortisone dont ils se distinguent par un pouvoir anti inflammatoires plus marqué et, à l'inverse, un moindre effet minéralocorticoïde [24].

Les glucocorticoïdes tels que la prednisone jouent un rôle clé dans le traitement de nombreux patients souffrant de pathologies inflammatoires et/ou auto-immunes [23].

II.1. La Prednisone

La prednisone (Cortancyl®) appartient à la famille des corticostéroïdes, des hormones stéroïdiennes produites par les glandes surrénales (petites glandes situées au niveau des reins). Elle a des propriétés antiallergiques et anti-inflammatoires, c'est pourquoi on l'utilise pour traiter des allergies, des maladies cutanées, l'asthme (crises sévères) et l'arthrite. Elle est aussi employée pour combattre des maladies immunologiques ou cancéreuses. [22]

La prednisone peut entraîner des troubles métaboliques, endocriniens ou digestifs, surtout en cas de traitement prolongé. Le traitement doit être arrêté de façon progressive pour éviter l'effet rebond (rechute de la maladie).

II.2. Pharmacocinétique de la prédnisone

Selon le système de classification biopharmaceutique (SCB), la prednisone appartient à la classe I Haute solubilité – Haute perméabilité :

- **Absorption**

La prednisone est résorbée rapidement et pratiquement complètement après l'administration orale. Elle est catabolisée rapidement dans le foie (réduction du groupe C-11-céto) en prednisolone biologiquement active. L'absorption initiale est influencée par la nourriture, mais pas la biodisponibilité globale en moyenne de 78%.

Les taux plasmatiques maximaux sont mesurés 1–2 heures après la prise orale; le maximum de l'action biologique est pourtant nettement retardé, en général de 4–8 heures [29].

- **Distribution**

La liaison réversible de la prednisone se déroule auprès de deux protéines plasmatiques, une globuline fixant les glucocorticoïdes et l'albumine.

La liaison aux protéines plasmatiques est normalement de 55–90%, le volume de distribution est de $0,97 \pm 0,11$ l/kg. La prednisone traverse autant la barrière hémato-encéphalique que placentaire et passe dans le lait maternel [29].

- **Métabolisme**

Avec une demie-vie biologique d'environ 60 minutes, la prednisone est catabolisée principalement dans le foie en prednisolone, forme biologiquement active (réduction du groupe C-11). La prednisolone est métabolisée dans pratiquement tous les tissus, mais en particulier dans le foie en métabolites biologiquement inactifs. Les métabolites sont en partie glucuronisés et sulfatés puis éliminés par voie rénale [29].

- **Elimination**

Le volume de distribution et la clairance plasmatique augmentent en présence d'une posologie élevée (normalement $3,6 \pm 0,8 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$). La demi-vie plasmatique (de la prednisolone) est de 2–4 heures pour une posologie habituelle, la demi-vie biologique est de 12–36 heures. 98% de la prednisolone sont éliminés par voie rénale; la 6-béta-hydroxyprednisolone est un métabolite non conjugué également éliminé par voie rénale.

Une diffusion tubulaire rétrograde de la prednisolone filtrée a probablement lieu en fonction du flux urinaire [29].

II.2.1. Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières

- Affections hépatiques sévères (p.ex. hépatite, cirrhose du foie): diminution de la clairance, augmentation de la demi-vie d'élimination. Lors d'affections hépatiques hypoalbuminémiques, la fraction libre et pharmacologiquement active peut augmenter de façon notable. En présence d'une fonction hépatique fortement compromise, la biodisponibilité de la prednisolone peut être diminuée,
- Affections rénales: diminution de la demi-vie plasmatique ;
- Grossesse: augmentation de la demi-vie plasmatique ;
- Nouveau-nés: clairance abaissée par rapport aux enfants plus âgés et aux adultes [29].

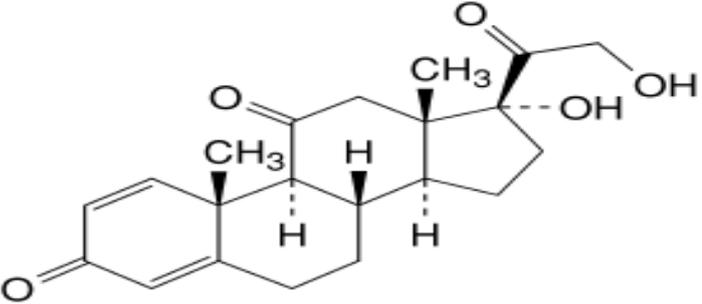
II.3. Pharmacodynamique

Classe pharmacothérapeutique : glucocorticoïde (code ATC : H02AB07 ; H : hormones systémiques non sexuelles). Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoïdes synthétiques, incluant cette spécialité, sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire. A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire. Leur effet métabolique et rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone

II.4. Les propriétés physico-chimiques de prednisone

Les principales propriétés physico-chimiques de prednisone sont regroupées dans le tableau suivant [25].

Tableau. II.1: Les propriétés physico-chimiques de la prednisone

Propriétés physico-chimiques	
Nom	17,21-Dihydroxypregna-1,4-diène-3, 11,20-trione
Structure chimique	
Forme chimique brute	$C_{21}H_{26}O_5$
Poids moléculaire	358,42 g/mol
Teneur	97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).
Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, elle est inodore et possède un arrière-goût amer persistant.
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.
Température de fusion	234 °C.
Conservation	A l'abri de la lumière.

II.5. Indications thérapeutiques

La prednisone est utilisée pour traiter de très nombreuses maladies allergiques, immunologiques ou cancéreuses. Néanmoins, la grande majorité des patients recevant de la prednisone sont traités pour des maladies pulmonaires ou rhumatologiques. Le tableau III.2 donne quelques exemples de quelques maladies traitées par la prednisone [27].

Tableau .II.2 : Maladies traitées par la prédnisone [27]

Type de maladie	Nom de maladie
Maladies pulmonaires	Asthme Broncho-pneumopathie chronique obstructive
Maladies rhumatologiques et/ou auto-immunes	Anémie hémolytique auto-immune Artérite de Takayasu Dermatomyosites et polymyosites Hépatites auto-immunes Lupus érythémateux disséminé Maladie de Horton
Allergie	Choc anaphylactique Œdème de Quincke Urticaire géant
Réactions inflammatoires sévères	hépatite alcoolique aiguë
Maladies générales	Traitement de fond des asthmes sévères Certains cancers Fibrose pulmonaire Certaines Leucémie Sarcoïdose Syndrome néphrotique

II.6. Effets secondaires

Les effets secondaires d'un traitement par la prednisone se rencontrent surtout en cas de traitement prolongé mais peuvent également, pour certains d'entre eux, apparaître dès les tout premiers jours du traitement. Les effets secondaires principaux sont [28].

- Troubles métaboliques : prise de poids, répartition anormale des graisses, rétention hydrosodée, hypokaliémie, alcalose métabolique, ostéoporose (par augmentation du métabolisme protéique dans les os), fractures, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, retard de cicatrisation, ostéo-nécrose, protéolyse, apparition de vergetures, hypertension artérielle.
- Troubles endocriniens : diabète, dérégulation de la synthèse naturelle de glucocorticoïdes à la fin du traitement, troubles du cycle menstruel (règles irrégulières),
- apparition (ou aggravation) d'une acné, pilosité excessive ou hypertrichose, fragilisation cutanée, ecchymoses, dyslipémie.
- Troubles digestifs : ulcère gastroduodéal (les glucocorticoïdes augmentent la sécrétion d'acide par l'estomac), hémorragie digestive, sur ulcère gastroduodéal, gastrite aiguë, entérite ou colite, pancréatite aiguë.
- Troubles psychiques : euphorie, excitation, confusion, dépression.
- Aggravation d'états infectieux : réveil du virus de la varicelle (d'où un zona), réveil de tuberculose, réveil de toxoplasmose, mauvaise lutte contre les états viraux en général (herpès, hépatite, etc.).



CHAPITRE III
DISSOLUTION

Introduction:

Pour que le principe actif soit absorbé, il faut qu'il soit en solution, c'est-à-dire, dispersé à l'état moléculaire dans un solvant qui est généralement aqueux. Cette mise en solution constitue l'étape de la dissolution qui est préalable à l'étape d'absorption [30].

La dissolution tient un très grand rôle dans la préparation de nombreuses formes pharmaceutiques et elle est d'une importance primordiale pour la biodisponibilité des médicaments quelle que soit la voie d'administration dans l'organisme [31].

Dans l'industrie pharmaceutique, l'essai de dissolution est un outil très important pour le développement des médicaments et pour le contrôle de qualité. Au cours du développement d'un nouveau produit, les résultats de la dissolution *in vitro* peuvent être utilisés comme un guide vers une optimisation de la formulation, permettent de comparer les différentes formulations, d'évaluer la stabilité du produit, d'établir la corrélation *in vitro in vivo*, et d'évaluer la nécessité des études de bioéquivalence [32.33].

1. Définition:

La dissolution est une opération qui consiste à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide. Elle conduit à une préparation homogène appelée solution qui est constituée par le soluté (ensemble des substances dissoutes) et par le solvant [34].

2. Mécanisme de la dissolution :

Le test de dissolution détermine la quantité cumulée du principe actif dissout en fonction du temps. La dissolution d'une forme pharmaceutique implique au moins deux étapes consécutives. Premièrement la libération du principe actif de la forme galénique (désintégration), suivie par la dissolution (solubilisation des particules libérées dans le milieu de dissolution) comme il est montré dans la figure III.1 [35].

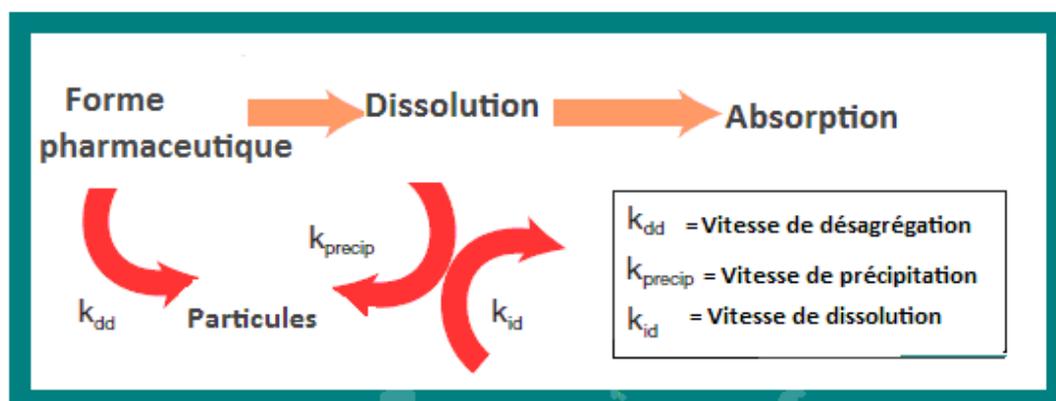


Figure III.1 : Processus de dissolution d'un principe actif

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

3. Facteurs intervenant dans la dissolution

3.1. Facteurs liés aux propriétés physicochimiques de la molécule

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

3.1.1. Facteurs qui influencent la solubilité

a. Nature chimique de la molécule

La solubilité est en fonction de la nature chimique du corps à dissoudre et de celle du solvant. On distingue la solubilité par ionisation (dissociation en ions) dans ce cas le pH du milieu est très important et la solubilité par polarité (affinités entre groupements fonctionnels du solvant et ceux du corps à dissoudre). Les substances riches en groupements hydrophiles se dissolvent surtout dans les solvants polaires (acide acétique, isopropanol, propanol, éthanol, méthanol, acide formique, eau), et les substances hydrophobes dans les solvants apolaires (hexane, benzène, toluène, chloroforme, diéther, acétate d'éthyle) [31].

b. pH du milieu de dissolution

Dans un milieu aqueux la solubilité d'un composé est en fonction de sa capacité à former des liaisons hydrogènes avec les molécules d'eau. Généralement la solubilité aqueuse est directement proportionnelle au nombre de liaisons d'hydrogène qui peuvent être formées avec les molécules d'eau. Les composés ionisables présentent une grande solubilité dans un milieu aqueux que les composés non ionisables. En conséquence, la vitesse de dissolution peut être affectée de façon marquée par le pH du solvant aqueux, les bases faibles se dissolvent plus lentement au pH basique tandis que les acides faibles se dissolvent plus rapidement au pH basique [36].

c. Température :

Selon l'équation III.1 de Stokes le coefficient de diffusion D d'une molécule en solution, dépend de la température T [38].

$$D = kT/6\eta\pi r \quad \text{III.1}$$

Avec :

K : Constante de Boltzmann ($k = 1,38 \cdot 10^{-23} \text{ J.K}^{-1}$) ;

H : Viscosité du milieu de dissolution (Pa.s);

r : Rayon de la molécule ;

($6\eta\pi r$) : Force de Stokes d'une molécule sphérique.

En conséquence la solubilité d'une molécule augmente avec la température. En général, une température de $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ est toujours maintenue au cours de la dissolution des médicaments.

d. Polymorphisme :

Le polymorphisme est l'aptitude d'une molécule à l'état solide à exister selon différentes structures cristallines, mais conduisant bien sûr au même état thermodynamique une fois dissoute. Le polymorphisme joue un rôle important dans la cinétique de dissolution. De nombreuses études ont montré que la forme amorphe d'un principe actif présente une plus grande solubilité et une vitesse de dissolution plus élevée par rapport à celles de la forme cristalline. Par exemple, il a été montré que dans un milieu acide (HCL 0,1N) à 25°C la forme amorphe de la novobiocine a une grande solubilité et une vitesse de dissolution plus élevée que celles de la forme cristalline. Ainsi la forme β -polymorphe du chloramphénicol a une grande solubilité et une meilleure biodisponibilité que les autres polymorphismes [37,38].

3.1.2. 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. Le cas le plus complexe est celui des produits cristallisés qui sont plus organisés que les produits amorphes. On distingue dans le cas des produits cristallisés une réaction de désorganisation à l'interface solide-liquide; et d'autre part une diffusion des molécules ou ions de la surface solide vers le milieu de dissolution [31].

La vitesse de dissolution peut être donnée par la formule de Noyes et Whitney telle qu'illustrée par l'équation III 2 [31, 32, 37,39].

$$\frac{dc}{dt} = KS (C_s - C_t) \quad \text{III.2}$$

Avec :

dc/dt: Vitesse de dissolution ;

S : Surface de contact solide liquide ;

Cs: Concentration à saturation du produit à dissoudre ;

Ct: Concentration de la solution à l'instant t ;

K: Constante de dissolution ;

(Cs - Ct): Gradient de concentration.

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

a. Taille des particules et la surface de contact

La taille des particules est inversement proportionnelle à la surface occupée par ces derniers ; au fur et à mesure que la taille des particules diminue la surface occupée par ces particules augmente. La vitesse de dissolution d'un médicament est directement proportionnelle à la surface de contact des particules avec le milieu de dissolution. On conclut que la forme géométrique de la particule affecte la surface de contact et donc la vitesse de dissolution [37].

b. 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 [31,38].

c. Viscosité du milieu de dissolution

Selon la loi de diffusion de Fick, la constante de dissolution est donnée par l'équation III.3 suivante [31,38] :

$$K = D/hV \quad \text{III.3}$$

Avec:

D : Coefficient de diffusion ;

H : Epaisseur de la couche de diffusion (figure III 2)

V : Volume du milieu de dissolution ;

K : Constante de la vitesse de dissolution.

Et sachant que dans l'équation III.1, le coefficient de diffusion est directement proportionnel à la température et inversement proportionnel à la viscosité. En conséquence la viscosité diminue la vitesse de dissolution en réduisant la diffusion [31].

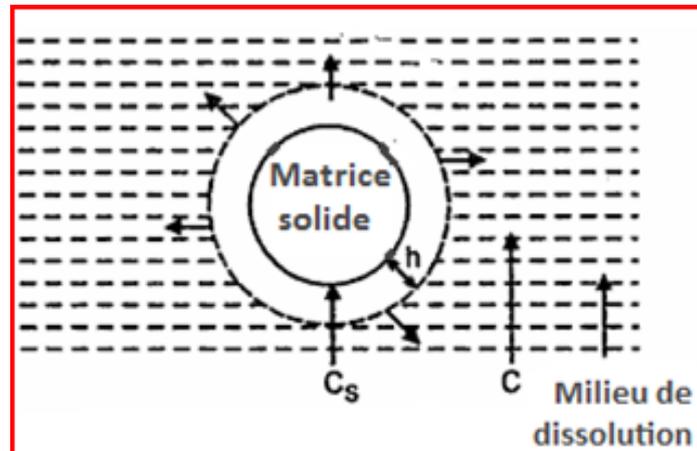


Figure III.2. Processus de dissolution

d. Tension superficielle

Les agents de surface ou tensioactifs ont un effet significatif sur la vitesse de dissolution des formes solides. Les surfactants abaissent l'angle de contact entre la forme solide et le milieu de dissolution, et par conséquent ils améliorent la pénétration du solvant [37,38].

e. Condition Sink:

Le gradient de concentration peut être augmenté en réduisant la concentration du principe actif dans le milieu de dissolution. In vivo le principe actif est absorbé instantanément au moment de sa libération de la forme solide de telle manière à maintenir le gradient de concentration. Cette condition est appelée condition sink. In vitro les conditions sink peuvent être obtenus par :

- L'augmentation du volume du milieu de dissolution ;
- L'augmentation de la solubilité du principe actif ;
- Le réapprovisionnement constamment du milieu de dissolution avec le solvant pour maintenir la solubilité du médicament jusqu'à 10-15% de sa solubilité maximale.
- L'ajout d'adsorbants sélectifs pour éliminer le principe actif dissout [37].

3.2. Facteurs liés à la formulation :

Les excipients ont un rôle galénique car ils facilitent la fabrication des comprimés. De plus ils doivent garantir la libération du principe actif [40].

a. Diluants

Les diluants sont ajoutés quand la quantité de principe actif est trop faible pour constituer un comprimé de taille normale. Ils ont un rôle de remplissage en augmentant le volume des comprimés. Par exemple : amidons, sucre, sels minéraux [40].

La vitesse de dissolution augmente avec les diluants hydrophiles, le changement de la concentration du diluant ou le changement du diluant lui-même peut changer la vitesse de dissolution des comprimés [37].

b. Délitant ou désintégrant

Leur but est le délitement du comprimé et la libération du principe actif dans le tube digestif par exemple la cellulose, la gomme, et l'amidon. Les délitants se gonflent dans l'eau et favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé et l'écartement des granulés. La désintégration du comprimé est une étape essentielle avant la dissolution. La désintégration augmente la surface de contact entre le milieu de dissolution et le comprimé et par conséquent elle augmente la vitesse de dissolution [37, 38,40].

c. Liants ou agglutinants :

Les liants vont favoriser l'adhésion des particules entre elles, et augmenter la densité de la poudre. Ils sont utilisés secs (sucres gommes amidon cellulose et dérivés) ou en solution dans l'eau ou dans l'alcool (les mêmes que ceux utilisés secs plus le polyéthylène glycol (PEG), et la gélatine...). Le liant fournit la cohésion aux particules lors de la compression, une quantité excessive de celui-ci augmente la dureté et le temps de désintégration et par conséquent elle ralentie la vitesse de dissolution [37,40].

d. Lubrifiants :

Les lubrifiants jouent un triple rôle :

- Améliorer la fluidité du granulé pour un meilleur remplissage de la chambre de compression, avec une meilleure régularité du poids ;
- Faciliter l'absorption du comprimé ;
- Donner un bel aspect brillant et non poussiéreux, par exemple (amidons, poudres de silice (talc), acide stéarique, cires, silicones, stéarate de magnésium) [40].

Les lubrifiants peuvent augmenter ou diminuer la vitesse de dissolution. La plupart des lubrifiants sont hydrophobes, ils forment ainsi un film hydrophobe autour du comprimé retardant ainsi la pénétration du milieu de dissolution à l'intérieur du comprimé, et ralenti la vitesse de dissolution [37].

3.3. Facteurs liés aux processus de fabrication

a. Méthode de granulation :

La vitesse de dissolution des substances peu soluble augmente avec le procédé de granulation. Avec la disponibilité du matériel de pointe ; la formulation, la phase de mélange, et le temps d'ajout des différentes substances de la formule sont les principaux facteurs qui influencent les caractéristiques de la dissolution et pas la méthode de granulation en elle-même [37].

b. Compression :

La compression influence la densité apparente, la porosité, la dureté, et le temps de désintégration. La compression joue un double rôle, elle augmente la vitesse de dissolution en augmentant la surface de contact grâce à l'effet d'écrasement, et diminue à la fois la vitesse de dissolution par l'augmentation de la force de cohésion des particules ce qui provoque une augmentation de la densité et de la dureté [37].

4. Essai de dissolution des formes solides

4.1. Principe

Le test de dissolution est une méthode d'évaluation in vitro de la vitesse et du taux de libération du PA pour toutes les phases de développement d'un nouveau médicament, permettant de faire une étude de la cinétique de dissolution d'un médicament quelconque dans un milieu donné. Il est aussi un outil d'évaluation lors d'un développement d'un générique, par la comparaison des profils de dissolution à celui du médicament de référence. Il est aussi utilisé pour le contrôle de la qualité d'un médicament, pour évaluer l'uniformité et démontrer la stabilité d'une forme pharmaceutique donnée. Le test in vitro est une étape préliminaire pour prédire le comportement du médicament in vitro et de sa performance.

4.2. Conditions opératoires

Les principales conditions opératoires portent sur le milieu de dissolution, à savoir :

- Type d'appareil ;
- Vérification de la température du milieu ;
- Centrifugation ou filtration (type du filtre) ;
- Le volume et la composition du milieu de dissolution (eau distillée, milieu gastrique ou intestinal artificiels) ;
- La vitesse d'agitation de la palette ou du panier (de 50 à 120 rotations par minute) ;
- Le débit pour la cellule à flux continu ;
- Le mode de prélèvement, le nombre d'essais et l'intervalle de prélèvement.

4.3. Milieux de dissolution :

Si la solubilité du PA varie peu en fonction du pH, on prend de l'eau pure ce qui facilite le dosage. Si maintenant la solubilité varie en fonction du pH, il faudra prendre alors un milieu gastrique artificiel, puis un milieu intestinal artificiel. Le mieux est de faire varier progressivement le pH de 1,2 à 8, qui convient le mieux aux conditions physiologiques [41].

Tableau III.1 : Exemples de milieux de dissolution [25].

pH	Milieu de dissolution
pH 1,0	HCl
pH 1,2	NaCl, HCl
pH 1,5	NaCl
pH 4,5	Tampon phosphate ou acétate
pH 5,5 et 5,8	Tampon phosphate ou acétate
pH 6,8	Tampon phosphate
pH 7,2 et 7,5	Tampon phosphate

5. Méthodes de dissolution :

La pharmacopée européenne décrit trois méthodes de dissolution ; à savoir la méthode à palette tournante, méthode à panier tournant et la méthode à cellule à flux continu [42].

5.1 Méthode à palette tournante :

Le récipient contenant le milieu de dissolution est en verre borosilicaté. Il est cylindrique à fond hémisphérique. La palette de forme parfaitement définie se trouve dans l'axe du récipient à une distance déterminée du fond. C'est l'appareil qui convient le milieu dans la plupart des cas. L'appareil correspondant à ce type de dissolution est illustré sur la figure III.3 [42].

5.2 Méthode à panier tournant

C'est une méthode consiste à remplacer la palette par un panier de forme cylindrique grillagé contenant le comprimé (Figure III.3). Il s'agit de l'appareil à panier tournant. Cette méthode est moins reproductible que l'appareil à palette tournante [42].

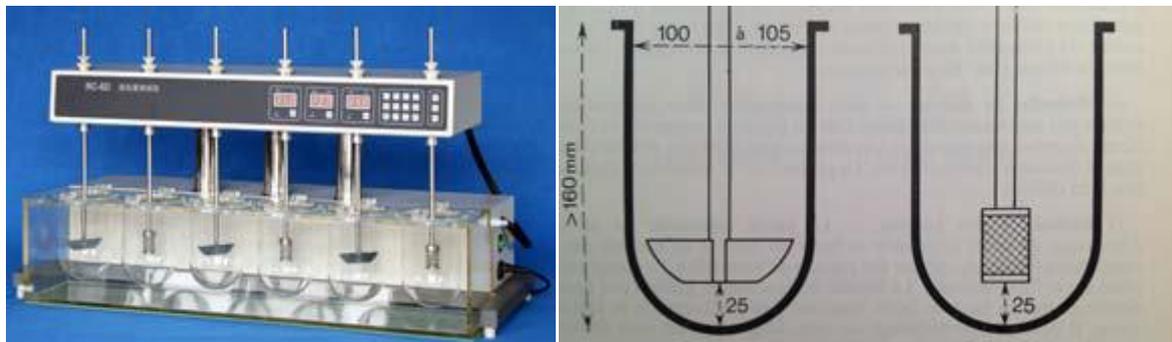


Figure III.3 : Appareil à palette tournante et panier tournant

5.3 Méthode à cellule à flux continu

Plus rarement, il est possible d'utiliser un appareil à flux continu (Figure III. 4). Le comprimé est déposé dans une cellule. Une pompe permet de former une pression assez forte pour pouvoir faire traverser le liquide de dissolution de bas en haut à un débit horaire entre 0,3 et 3 litres [42].



Figure III.4 : Appareil à flux continu

6. Comparaison des profils de dissolution in vitro

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

L'hypothèse fondamentale de la bioéquivalence implique que les formulations soient thérapeutiquement équivalentes. Après que le médicament est approuvé pour la commercialisation, il peut y avoir des changements dans la fabrication et dans les contrôles qualité de la production.

Par conséquent la formulation d'essai fabriquée après les changements doit montrer une qualité et un rendement similaire à la formulation de référence. L'absorption du médicament dépend de son état de dissolution, et les essais de dissolution permettent l'évaluation in vitro de la vitesse et l'étendue de la libération du principe actif. Par conséquent, il est suggéré que, les essais de dissolution in vitro soient utilisés comme des substituts pour les études de bioéquivalence in vivo pour évaluer l'équivalence entre le générique et son princeps [43].

Voici quelques méthodes pour la comparaison des profils de dissolution :

- Approches statistiques ;
- Méthode modèle dépendant ;
- Méthode modèle indépendant.

Les approches statistiques sont basées sur l'analyse de la variance, qui évalue l'hypothèse que les deux profils sont statistiquement semblables. La méthode modèle dépendant est utilisée principalement pour la clarification des mécanismes de dissolution ou de la libération dans différentes conditions expérimentales. La méthode modèle dépendant peut être appliquée aux profils de dissolution obtenus avec des programmes de dissolution à échantillonnage non identique, tandis que la méthode modèle indépendante nécessite des points de prélèvement identiques pour le calcul de deux facteurs à partir des données brutes individuelles de deux profils. Ces deux facteurs sont, le facteur de différence f_1 et le facteur de similarité f_2 , adoptés par les organismes de réglementation, et inclus dans les lignes directrices pour le contrôle qualité des essais de dissolution [44].

Le facteur de différence f_1 mesure l'erreur relative (en pourcentage) entre deux courbes de dissolution et sur tous les points dans le temps, le f_1 peut être déterminé par l'équation III.4.

$$f_1 = 100 \frac{\sum_{i=1}^m |R_i - T_i|}{\sum_{i=1}^m R_i} \quad \text{III.4}$$

Avec:

m : Nombre de point dans le temps ;

R_i : Pourcentage dissout de la référence au temps i ;

T_i : Pourcentage dissout de la forme d'essai au temps i .

Le facteur de similarité f_2 mesure la similitude du pourcentage dissout entre les deux courbes. Il peut être déterminé par l'équation III.5.

$$f_2 = 50 \log \left\{ 100 \left[1 + \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \right\} \quad \text{III.4}$$

Avec:

M : Nombre de point dans le temps ;

R_i : Pourcentage dissout de la forme de référence au temps i ;

T_i : Pourcentage dissout de l'essai au temps i .

La fourchette acceptable du f_1 est [0 -15] et du f_2 est [50 - 100]. Du point de vue technique, les recommandations suivantes sont indiquées dans les lignes directrices de la FDA pour le calcul de f_1 et f_2 [44]:

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



PARTIE PRATIQUE



CHAPITRE IV
MATERIELS ET METHODES

Objectif du travail :

Le but de notre étude est de réaliser une étude comparative des profils de dissolution entre la spécialité de référence (Cortancyl® à 20 mg) et son générique (prédnisone à 20 mg) en cours de développement au groupe Sidal.

1. Appareillages

Les essais de dissolution ont été réalisés dans un dissolutest de marque **Pharmatest PWS300** (figure IV.1). L'appareil est équipé de 06 récipients cylindriques à fond hémisphérique, d'une capacité normale de 1000 ml en verre borosilicaté, muni d'un agitateur constitué par une tige verticale dont la partie inférieure est fixée soit à un panier cylindrique, soit à une palette. Chaque bac de dissolution est doté de plusieurs orifices permettant l'introduction d'un thermomètre. L'ensemble est placé dans un bain d'eau thermostaté qui permet de maintenir la température du milieu de dissolution.

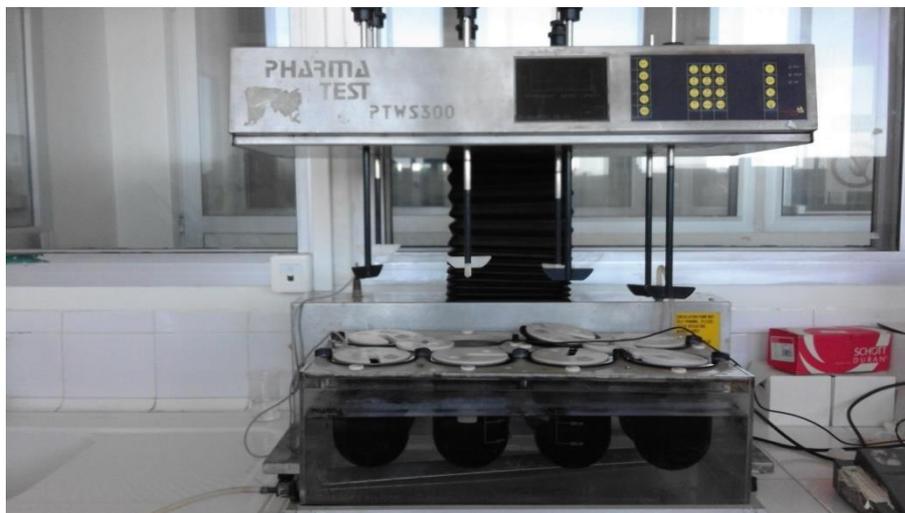


Figure IV.1 : Appareil de dissolution marque Pharmatest PWS300

Le dosage du principe actif est effectué par la méthode spectrophotométrie UV-Visible de marque Perkin Elmer (figure IV.2). Avec la longueur d'onde 252 nm.



Figure IV.2 : Spectrophotomètre UV-Visible marque Perkin Elmer

2. Matériels et accessoires de laboratoire

- Balance électrique ;
- Agitateur magnétique ;
- Thermomètre ;
- Micro filtres (0,45 μm) ;
- Fioles jaugées de : 10ml, 100ml, 200ml ;
- Bêchers ;
- Tubes à essai ;
- Eprouvettes de : 5ml, 1000ml, 2000ml ;
- Spatules ;
- Seringues de 5ml ;

3. Matières premières

Les matières premières utilisées sont comme suit :

- Amidon de maïs ;
- Lactose ;
- Stéarate de magnésium ;
- Talc ;
- Prednisone.

Le tableau suivant donne l'utilisation de ces excipients dans le domaine pharmaceutique.

Tableau IV.2 : Excipients et leurs utilisations [7].

Excipients	Utilisation
Amidon de maïs	Utilisé dans les capsules et des comprimés pour améliorer la fluidité, la désintégration et la dureté, utilisé aussi comme agent de liaison et adjuvant de compression.
Lactose	largement utilisé dans des applications de fabrication de comprimés par compression directe et sous forme de comprimés et de capsules de charge et de liant. du lactose anhydre peut être utilisé avec des médicaments sensibles à l'humidité en raison de sa faible teneur en humidité. Il peut également être utilisé en injections intraveineuses
Stéarate de magnésium	Utilisé dans les cosmétiques, les aliments, et Les formulations pharmaceutiques. Il est principalement utilisé comme lubrifiant dans les capsules, des comprimés et des crèmes protectrices.
Talc	Été largement utilisé dans les formulations de dosage orales solides comme lubrifiant et diluant, mais aujourd'hui il est moins couramment utilisé. Cependant, il est largement utilisé comme une dissolution ignifuge dans le développement de produits à libération contrôlée

4. Réactifs

Dans ce travail, nous avons utilisé :

- Chlorure de potassium ;
- Acide chlorhydrique ;
- Acétate de sodium ;
- Acide acétique ;
- Solution phosphate mono potassique ;
- Hydroxyde de sodium ;
- Eau distillée ;
- Ethanol ;

5. Présentation de la spécialité de référence

Les caractéristiques de la spécialité de référence prélevées à partir de la notice du médicament sont données résumés dans le tableau IV.3 suivant :

Tableau IV.3: Présentation de la spécialité de référence Cortancyl®, comprimé à 20 mg

Nom commercial	Cortancyl® 20 mg
DCI	Prednisone
Excipients	Amidon de maïs ; Lactose ; Stéarate de magnésium ; Talc.
Dosage	20 mg
Forme pharmaceutique	Comprimé sécable
Voie d'administration	Voie orale
Présentation	Etui de 20 comprimés
N° lot	5JU9A
Date de péremption	07/2018

Sachant que la spécialité de référence Cortancyl®, comprimé à 20 mg n'est pas commercialisée sur le marché Algérien, celle-ci a été approvisionnée de France.

6. Méthodes

6.1. Essai de dissolution

- **Principe**

Cet essai est destiné à déterminer le pourcentage du principe actif dans les comprimés (générique et princeps) après dissolution dans différents milieux (pH=1,2, pH=4,5 et pH=6,8)

Conditions opératoires

- Milieux de dissolution (pH=1,2 ; 4,5 et 6,8) ;
- Volume de dissolution : 900ml ;
- Type d'agitation : palette ;
- Vitesse d'agitation : 50 rpm ;

- Durée de test : 45min ;
- Longueur d'onde 252 nm.

- **Préparation des milieux**

Nous avons travaillé dans différents milieux de dissolution à savoir ; l'eau distillée et les milieux tampons à différents pH (pH=1,2 ; pH=4,5 et pH=6,8).

- **pH=1,2**

Le milieu de dissolution a été préparé à l'aide du chlorure de potassium (KCl) selon la Pharmacopée Européenne 6^{ème} édition. Lors de notre expérience, nous avons préparé 24 litres de solution aqueuse de KCl en faisant dissoudre 44,73 de KCl dans 24 litres de l'eau distillée. Cette solution a été ajustée par quelques gouttes d'acide chlorhydrique (HCl) sous agitation jusqu'à atteindre un pH=1,2.

- **pH=4,5**

Le milieu de dissolution a été préparé à l'aide de l'acétate de sodium anhydre ($C_2H_3NaO_2$) selon la Pharmacopée Européenne 6^{ème} édition. Lors de notre expérience, nous avons préparé 24 litres de solution aqueuse de $C_2H_3NaO_2$ en faisant dissoudre 71,76 de $C_2H_3NaO_2$ dans 24 litres de l'eau distillée. Cette solution a été ajustée par quelques gouttes d'acide acétique ($C_2H_4O_2$) dilué à 2N sous agitation jusqu'à atteindre un pH=4,5.

▪ pH=6,8

Le milieu de dissolution a été préparé à l'aide du phosphate mono potassique (KH_2PO_4), le milieu est préparé selon la Pharmacopée Européenne 6^{ème} édition. Lors de notre expérience, nous avons préparé 24 litres de solution aqueuse de KH_2PO_4 en faisant dissoudre 136,32 de KH_2PO_4 dans 24 litres de l'eau distillée. Cette solution a été ajustée par quelques gouttes d'hydroxyde de sodium (NaOH) 0,2M sous agitation jusqu'à atteindre un pH=6,8.

• Mode opératoire

Sachant que le dissolutest utilisé est constitué de 07 vases, nous avons réalisé nos essais de dissolution en deux séries (06 comprimés par série) au lieu de douze (12) comprimés à la fois comme c'est indiqué à l'USP et au FDA [45,46].

Le protocole opératoire utilisé est comme suit :

- Peser individuellement 06 comprimés de Cortancyl® comprimé à 20 mg puis le générique (prédnisone) du groupe Sidal, comprimé à 20 mg et calculer leurs poids moyens ;
- Remplir chaque vase avec un volume de 900 ml du milieu de dissolution (pH=1,2 ; pH=4,5 et pH=6,8), chauffé préalablement à la température de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$;
- Introduire dans chaque vase un comprimé de Cortancyl®, comprimé à 20 mg ou le générique (prédnisone) du groupe Sidal, comprimé à 20 mg ;
- Prélever après chaque 5 min d'agitation, un volume de 5ml à partir de chaque vase à l'aide d'une seringue par intervalle de temps (05 min, 15 min, 20 min, 25 min 30 min et 45 min) ;
- Filtrer chaque échantillon à l'aide d'un micro filtre (0,45 μm).

• Préparation de l'étalon

Dans une fiole de 100 ml, faire dissoudre 22,2 mg de prédnisone dans 05 ml d'éthanol, puis compléter avec le milieu de dissolution jusqu'au trait de jauge. Prélever 01 ml de la solution dans une fiole de 10 ml et compléter avec le même milieu de dissolution.

• Calcul

A partir des densités optiques mesurées à l'aide d'un Spectrophotomètre UV-Visible, le pourcentage de dissolution du principe actif (Prednisone) est calculé par la formule suivante (loi de Beer Lambert) :

$$\% \text{ de dissolution} = \frac{D_{0ech}}{D_{0et}} \times \frac{C_{et}}{m_{cp}} \times \frac{\text{titre de MP}}{\text{Dosage théorique}} \times Pm \times V_{dis}$$

Avec :

D₀ (éch) : Absorbance de chaque comprimé ;

D₀ (ét) : Absorbance de l'étalon ;

Titre de MP : titre de la matière première = 100,9 ;

Dosage théorique : Dose du produit = 20 mg ;

Pm : Poids moyen de 6 comprimés ;

V_{dis} : Volume du milieu de dissolution dans chaque vase qui est égale à 900 ml ;

C_{ét} : Concentration de l'étalon préparer : $C_{ét} = \frac{m}{100} \times \frac{1}{10}$

6.2. Dosage du principe actif

Le dosage du principe actif est effectué par la méthode de spectrophotométrie UV-Visible.



CHAPITRE V
RESULTATS ET DISCUSSIONS

Dans ce chapitre, nous regroupons les résultats du test de dissolution du produit fini du générique Sidal (prédnisone, comprimé à 20 mg) et du princeps Cortancyl®, comprimé à 20 mg ainsi que la comparaison entre ces deux produits.

1. Cinétique de dissolution dans l'eau distillée (1^{ère} partie)

1.1. Princeps Cortancyl®, comprimé à 20mg

Le tableau V.1 résume les résultats de la dissolution du produit Cortancyl, comprimé à 20mg selon les conditions de dissolution décrites dans la monographie de l'USP. Chaque valeur représente le pourcentage de dissolution de chaque comprimé. Ces résultats nous ont permis de tracer le profil de dissolution de chaque comprimé du princeps (Figure V.1).

Tableau V.1 : Pourcentage de dissolution du Cortancyl, comprimé à 20 mg

T (min) / %	0	5	10	15	20	25	30	45
Cp1	0	81.90	85.90	89.30	93.70	95.90	92.40	95.50
Cp2	0	71.94	81.41	85.48	90.77	88.23	88.43	92.09
Cp3	0	70.80	80.20	84.00	92.90	96.50	87.70	89.20
Cp4	0	74.55	83.82	86.08	92.67	90.00	88.45	94.94
Cp5	0	72.76	79.98	85.27	88.02	86.80	85.17	91.99
Cp6	0	76.94	82.27	84.89	87.30	86.39	91.73	90.42
Moyenne	0	74.81	82.26	85.83	90.89	88.97	88.98	92.35

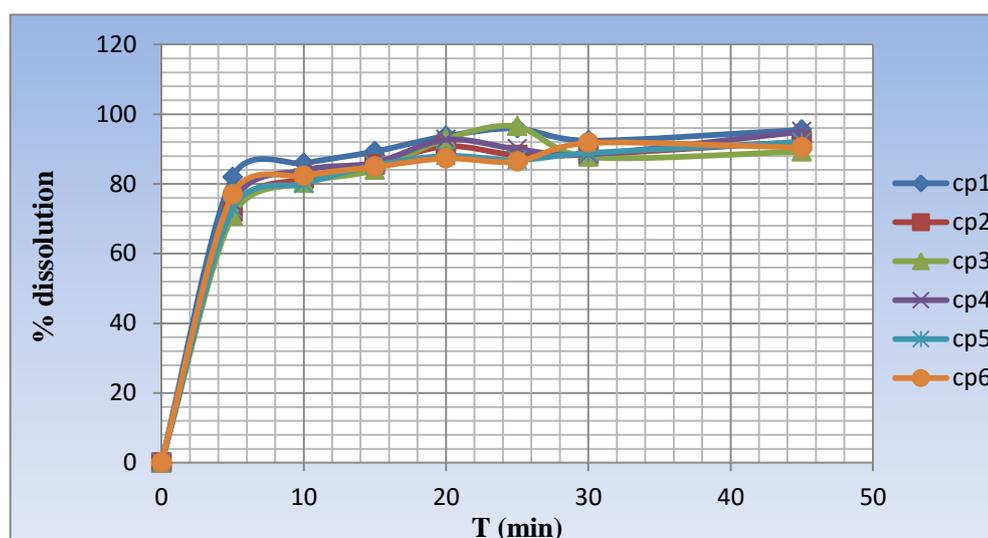


Figure V.1 : Profil de dissolution de chaque comprimé Cortancyl comprimé à 20 mg (Milieu de dissolution : Eau distillée)

1.2. Générique Sidal (prédnisone, comprimé à 20 mg)

Le tableau V.2 résume les résultats de la dissolution du produit générique (prédnisone, comprimé à 20 mg) selon les conditions de dissolution décrites dans la monographie de l'USP. Chaque valeur représente le pourcentage de dissolution de chaque comprimé. Ces résultats nous ont permis de tracer le profil de dissolution de chaque comprimé du générique (Figure V.2).

Tableau V.2 : Pourcentage de dissolution générique (prédnisone, comprimé à 20 mg)

T (min) \ %	0	5	10	15	20	25	30	45
Cp1	0	93.06	100.11	98.5	99	99.2	99.1	99.4
Cp2	0	91.65	97.87	98.38	98.38	99.38	98.48	98.88
Cp3	0	92.45	98.23	99.14	99.04	100.05	98.74	99.04
Cp4	0	94.67	96.78	100.91	99.6	99.4	97.99	100.31
Cp5	0	95.09	96.31	99.06	102.01	99.16	99.47	99.67
Cp6	0	96.05	99.56	102.55	103.37	100.59	100.38	100.79
Moyenne	0	93.82	98.14	99.75	100.23	99.63	99.02	99.68

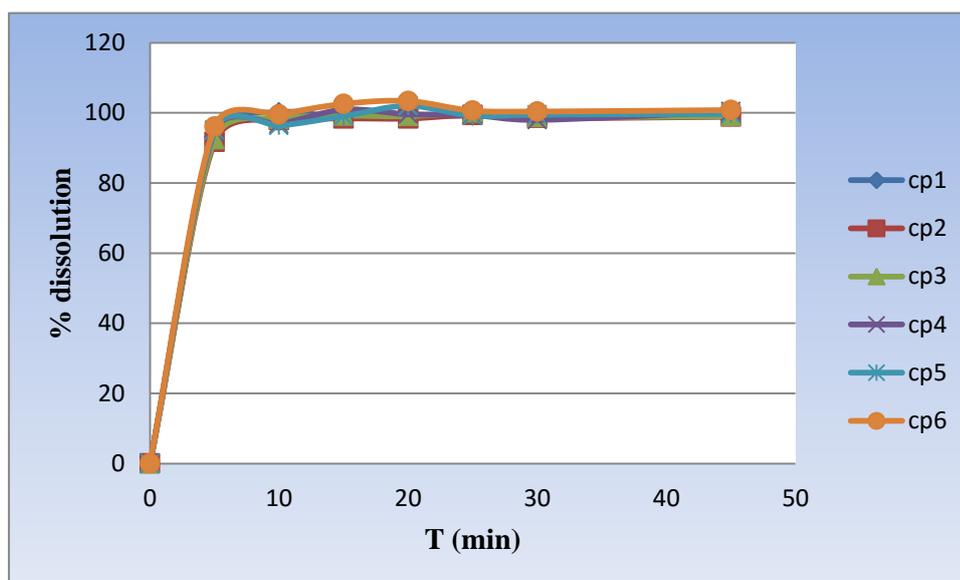


Figure V.2 : Profil de dissolution de chaque comprimé du générique Sidal (prédnisone à 20 mg) (Milieu de dissolution : Eau distillée)

1.3. Comparaison des profils de dissolution du Cortancyl® et son générique (milieu de dissolution : Eau distillée)

Après avoir calculé les moyennes du pourcentage de dissolution de chaque médicament à différents temps de prélèvement, nous obtenons les résultats illustrés dans le tableau V.3 ci-dessous.

Tableau V.3 : Pourcentage de dissolution moyen du Cortancyl® et son générique

Temps	0	5	10	15	20	25	30	45
Cortancyl® cp 20 mg	0	74.81	82.26	85.83	90.89	88.97	88.98	92.35
Générique Sidal (Prednisone à 20 mg)	0	93.82	98.14	99.75	100.23	99.63	99.02	99.68

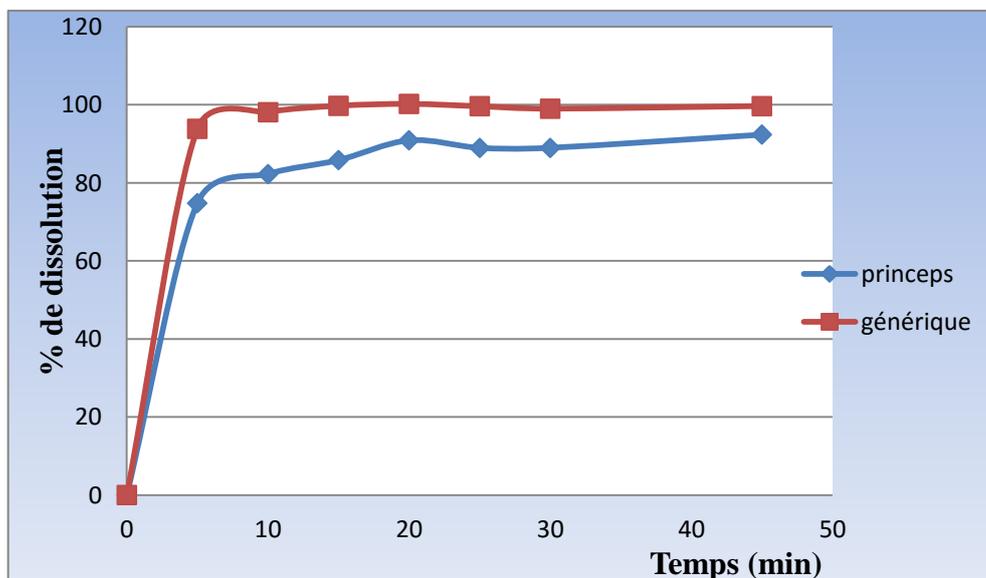


Figure V.3 : Profils de dissolution du Cortancyl® 20 mg et son générique (Sidal)
(Milieu de dissolution : Eau distillée)

D'après le graphe illustré sur la figure V.3, nous remarquons que les deux courbes sont presque superposables. Ceci signifie que la dissolution du générique dans l'eau distillée est presque la même que celle du Cortancyl® (princeps). Cela ne veut pas dire qu'ils sont similaires. Pour prouver la similarité des deux médicaments, nous réalisons un autre test la cinétique de dissolution in vitro de ces deux médicaments dans d'autres milieux de dissolution à différentes valeurs de pH.

2. Cinétique de dissolution dans les milieux tampons à différents pH (2^{ème} partie)

2.1. Résultats obtenus pour de milieu tampon pH=1,2

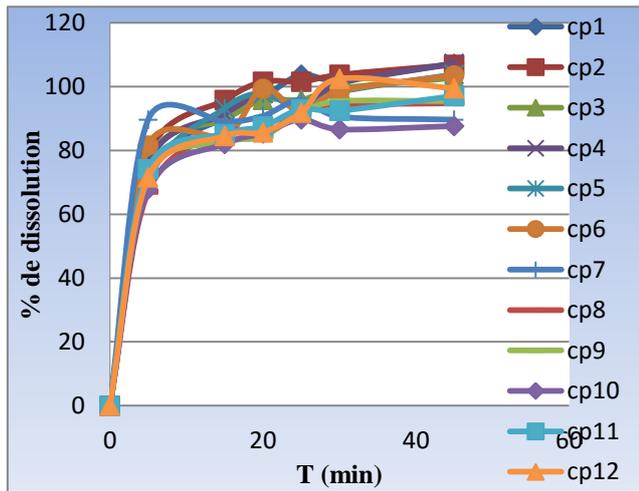
Les tableaux d'Annexe1 (6 et 8) résument les résultats de la dissolution du princeps Cortancyl®, comprimé à 20 mg et son générique Sidal, étudiés dans le milieu tampon pH=1,2. Ces résultats nous ont permis de tracer les profils de dissolution à l'aide de la valeur moyenne du pourcentage dissout du prednisone des 12 comprimés (Figure V.5). De même, les valeurs individuelles du principe actif dissout de chaque comprimé analysé sont illustrées graphiquement dans la Figure V.4 pour les deux médicaments étudiés.

2.2. Résultats obtenus pour de milieu tampon pH=4.5

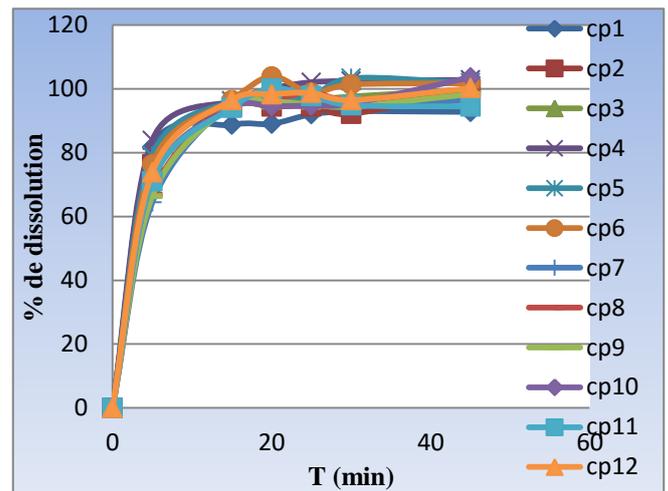
Les tableaux d'Annexe1 (10 et 12) résument les résultats de la dissolution du princeps Cortancyl®, comprimé à 20 mg et son générique Sidal, étudiés dans le milieu tampon pH=4,5. Ces résultats nous ont permis de tracer les profils de dissolution à l'aide de la valeur moyenne du pourcentage dissout du prednisone des 12 comprimés (Figure V.5). De même, les valeurs individuelles du principe actif dissout de chaque comprimé analysé sont illustrées graphiquement dans la Figure V.4 pour les deux médicaments étudiés.

2.3. Résultats obtenus pour de milieu tampon pH=6,8

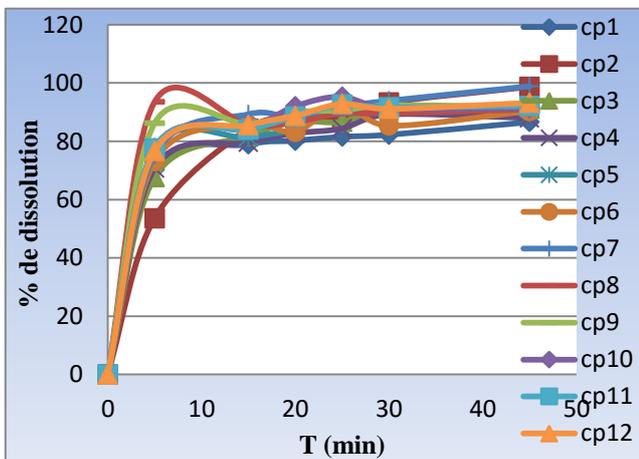
Les tableaux d'Annexe (14 et 16) résument les résultats de la dissolution du princeps Cortancyl®, comprimé à 20 mg et son générique Sidal, étudiés dans le milieu tampon pH=4,5. Ces résultats nous ont permis de tracer les profils de dissolution à l'aide de la valeur moyenne du pourcentage dissout du prednisone des 12 comprimés (Figure V.5). De même, les valeurs individuelles du principe actif dissout de chaque comprimé analysé sont illustrées graphiquement dans la Figure V.4 pour les deux médicaments étudiés.



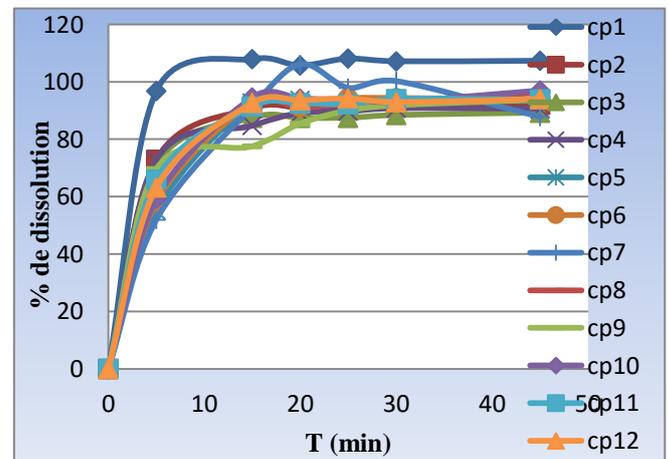
Princeps pH=1,2



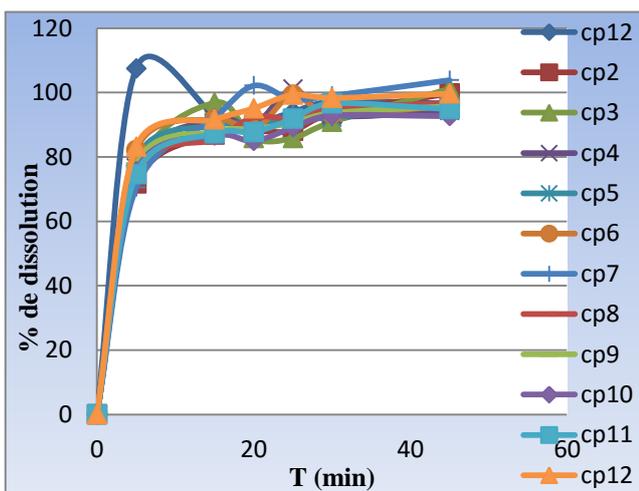
Générique pH=1,2



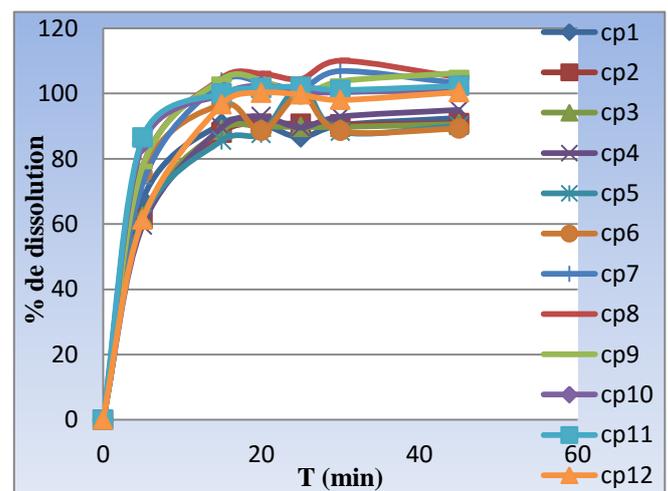
Princeps pH=4,5



Générique pH=4,5



Princeps pH=6,8



Générique pH=6,8

Figure V.4 : Profils de dissolution de chaque comprimé du princeps Cortancyl® et du générique Sidal (Prednisone à 20 mg)

Pour évaluer l'équivalence des deux médicaments étudiés (générique Sidal à base du Prednisone comprimé à 20 mg) et spécialité de référence (Cortancyl® comprimé à 20 mg), nous avons déterminé par calcul le facteur de similarité (f_2) pour l'ensemble des essais de dissolution réalisés dans trois milieux de dissolution différents (pH=1,2 ; pH=4,5 et pH=6,8).

Les valeurs moyennes du pourcentage de dissolution du principe actif dissout (générique et princeps) correspondantes aux trois pH sont présentées dans le tableau V.4 :

Tableau V.4 : Les valeurs moyennes du pourcentage de dissolution pour le générique et la référence dans les trois pH

pH	médicament	0	5	15	20	25	30	45
1.2	Cortancyl	0	74,75	87,82	92,22	94,54	97,05	99,61
	Prednisone	0	73,88	94,71	96,85	97,52	96,81	99,22
4.5	Cortancyl	0	74,96	83,87	86,58	89,89	90,13	92,04
	Prednisone	0	66,67	91,34	93,39	93,58	94,23	94,10
6.8	Cortancyl	0	79,09	90,05	90,34	93,39	94,63	97,31
	Prednisone	0	70,63	95,68	96,48	97,14	96,70	97,24

Les profils de la cinétique de dissolution représentant le pourcentage de dissolution du princeps et son générique dans différentes pH sont illustrés dans la figure V.5.

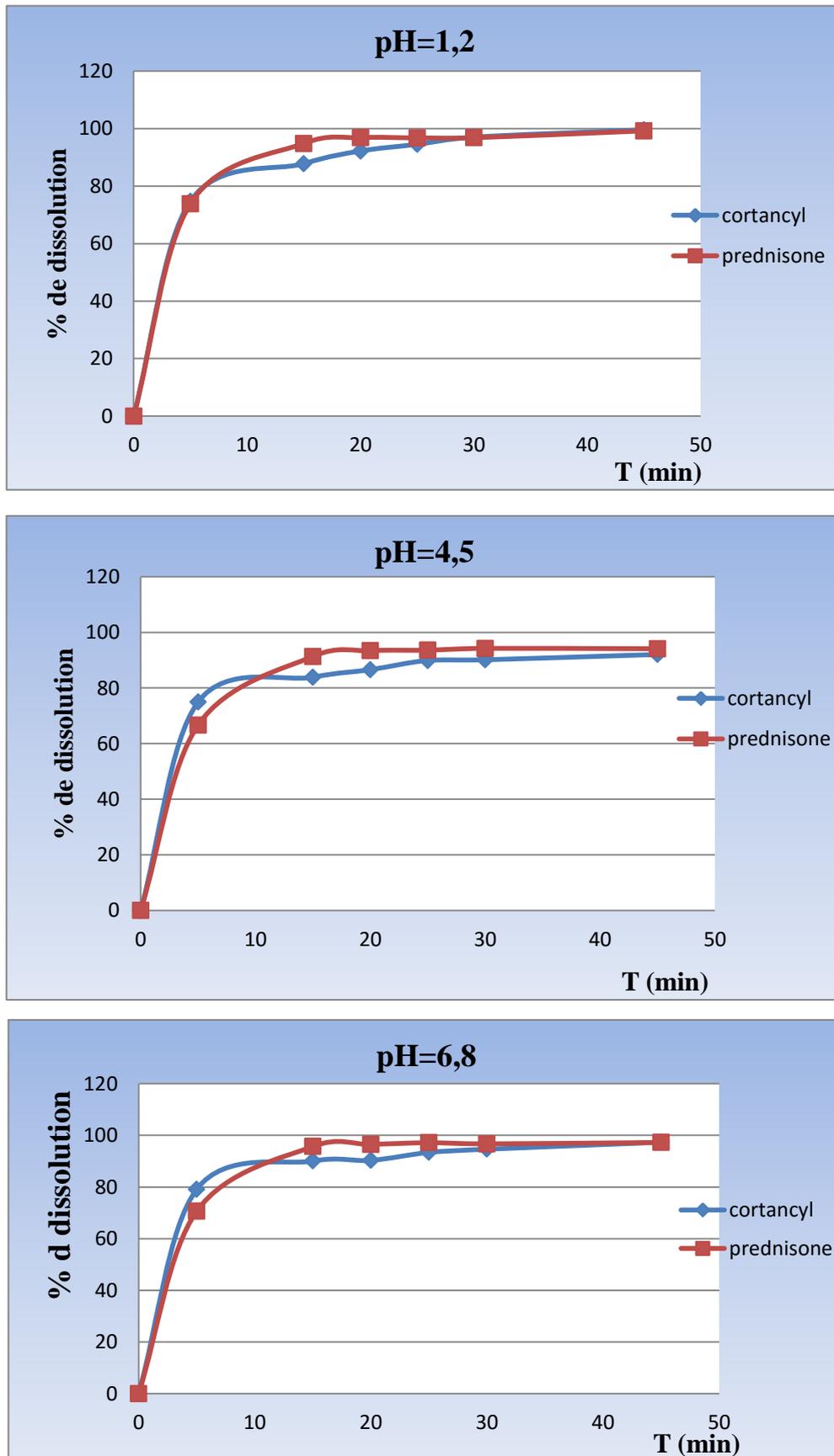


Figure V.5: Profils de dissolution du Cortancyl®, comprimé à 20 mg et du générique Sidal (prednisone, comprimé à 20 mg)

D’après les graphes illustrés sur la **figure V.4**, nous remarquons que les profils de dissolution du comprimé de chaque médicament étudié (générique et princeps) dans différents pH (1,2 ; 4,5 et 6,8) sont presque superposables. Ceci montre bien l’uniformité de masse des comprimés utilisés.

2.4. Calcul du facteur de similarité f2

Selon le FDA [45]:

- Si les pourcentages de dissolution des deux médicaments (Princeps et Générique) au bout de 15 minutes sont supérieurs à 85% cela veut dire que les deux médicaments sont similaires.
- Si les pourcentages de dissolution des deux médicaments (Princeps et Générique) au bout de 15 minutes sont inférieurs à 85%, on doit calculer le facteur de similarité f_2 qui doit être compris entre 50 et 100%, pour que les deux médicaments soit considéré comme similaires, selon la loi suivante :

$$f_2 = 50 \cdot \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \cdot 100 \}$$

Le tableau V.5 regroupe les résultats de similarité des deux médicaments au bout de 15 minutes :

Tableau V.5 : Résultats de calcul de facteur f2

pH	% de dissolution au bout de 15 min	Facteur de similarité (f_2)	Similarité
1,2	Cortancyl=87,82	/	Similaires
	Prednisone=94,71		
4,5	Cortancyl=83,87	50 < 55,92 < 100	Similaires
	Prednisone=91,34		
6,8	Cortancyl=90,05	/	Similaires
	Prednisone=90,68		

2.5. Observations et interprétations des résultats

Les coefficients de variation CV que nous avons trouvé dans les trois pH (1,2 ; 4,5 et 6,8) sont aux 1^{ère} temps (5 min et 15 min) inférieur à 20% et les CV 2^{ème} temps (20 min, 30 min et 45 min) sont inférieur à 10%. Cela signifie que les résultats obtenus par nos essais de dissolution sont conformes aux normes exigées par la FDA [45].

Pour chaque médicament étudié, les résultats obtenus pour les pourcentages de dissolution à pH 1,2 et 6,8 sont supérieurs à 85 % au bout de 15 minutes de dissolution Comparés aux normes exigées par FDA, ceci permet de conclure les deux médicaments sont similaires.

Pour le pH 4,5, sachant que le pourcentage de dissolution du principe actif dissout du princeps est inférieur à 85%, le calcul du facteur de similarité est nécessaire. Sa valeur est égale à. 55,92%. Ce résultat répond bien aux exigences des normes FDA (50 à 100%). De ce fait, les deux médicaments (Cortancyl et Prednisone) sont conformes.



CONCLUSION

Conclusion

Le concept général de la qualité s'applique à tous les secteurs d'activité et concourt à la satisfaction du consommateur ou du patient. Appliqué au domaine pharmaceutique, ce concept équivaut à l'ensemble des facteurs qui contribuent à la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité des médicaments. Pour la satisfaction du patient et sa bonne santé, chaque entreprise pharmaceutique se doit donc de concevoir et de mettre en œuvre une politique qualité visant à garantir la fabrication d'un médicament de haute qualité et qui rentre dans les normes internationales de la qualité des médicaments. Ce système ainsi mis en place couvre toutes les phases de développement du médicament : de sa conception à sa commercialisation.

La détermination du pourcentage de dissolution du princeps et du générique à base de la prednisone nous a permis de tracer les profils de dissolution de chacun d'eux.

Le profil de dissolution du médicament générique étudié est superposable avec celui du princeps. Cependant, le profil de dissolution à lui seul ne nous a pas permis de trancher quant à la similarité ou la différence entre ces profils.

Les résultats obtenus dans ce travail, nous ont permis de mettre en évidence l'intérêt des tests de dissolution dans le contrôle qualité d'un médicament générique à base de la prednisone.

Le calcul de facteur F2 nous a permis de trancher sur la conformité du générique par rapport au princeps ($50 < F2 < 100$). Donc on peut conclure que le générique étudié est similaire au princeps.

Une différence significative par comparaison au produit de référence, signifie une modification de la cinétique d'absorption. Par ailleurs bien que la biodisponibilité soient les mêmes *in vitro*, ceci ne permet pas de conclure à une bioéquivalence des deux produits, mais tout simplement qu'ils sont équivalents du point de vue chimique et pharmaceutique et ceci par rapport aux conditions de dissolution utilisées.

Conclusion

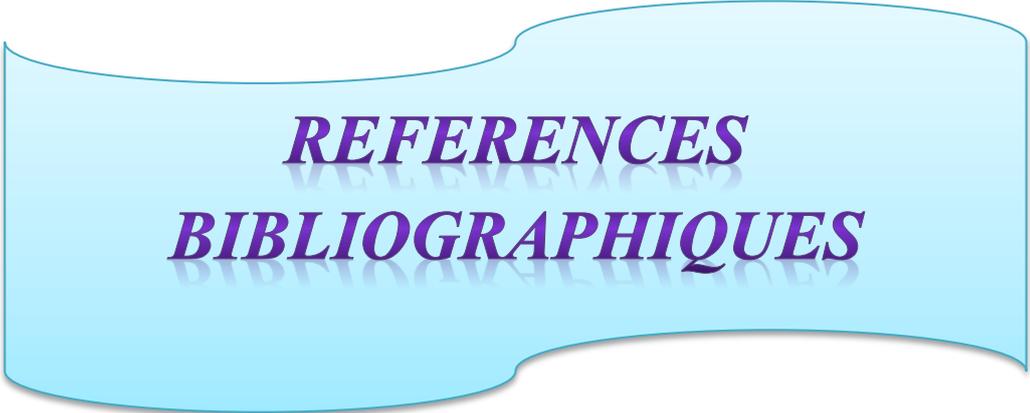
Pour une approche réelle de la biodisponibilité biologique, c'est seulement l'étude *in vivo* qui permet de conclure que les deux produits sont « bioéquivalents ». Toutefois, les tests *in vitro* ont l'avantage d'être répétés aisément pour affiner les résultats ou pour les recontrôler, particulièrement 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. C'est par ces tests d'ailleurs que le galéniste peut s'assurer de la qualité physico-chimique de la forme galénique qu'il a développé.

Néanmoins, une bonne corrélation entre les tests *in vivo* et *in vitro* va nous permettre une meilleure approche en ce qui concerne la bioéquivalence de la spécialité étudiée permettant ainsi une vision plus claire sur l'ensemble des facteurs pouvant entraîner une différence significative entre le princeps et ce générique.

Pour trancher sur la qualité de ce générique nous devons soit envisager des études *in vivo* pour démontrer la bioéquivalence, soit pouvoir prouver que nos spécialités font l'objet d'une dérogation aux études de bioéquivalence et donc utiliser uniquement la biodisponibilité *in vitro* pour vérifier que ce générique est de qualité pharmaceutique requise.

Dans le cadre du développement d'un médicament générique, il est important que les profils de dissolution entre le princeps et son générique soient comparables.

L'étude comparative des profils de dissolution d'un générique permet l'évaluation de la formulation et du procédé de fabrication des génériques provenant de différents laboratoires d'industrie pharmaceutique.



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

[1] : BOUKLI-HACENE Nassim ; « Le positionnement stratégique du médicament générique »
Mémoire du MAGISTER Option : MARKETING INTERNATIONAL Université ABOU-BEKR
BELKAÏ Année : 2010 – 2011 page 14

[2] : HAJIB Sara, Etude comparative des profils de dissolution du paracétamol ; PRINCEPS ET
GENERIQUES Université Sidi Mohammed Ben Abdellah Faculté des Sciences et Techniques
2014/2015

[3] : TRUCHET.D, PENNEAU.J, FORGES.J.M. Code de la santé publique. 20^{ème} édition.
Paris : Dalloz, 2006, 2666 p. (Collection Codes Dalloz)

[4] : AIACHE.J.M, AIACHE.S et RENOUX.R, Initiation à la connaissance des médicaments,
Masson, Paris ,2^{ème} édition, 1995, p.2

[5] : DEQM. Pharmacopée Européenne. 5e édition. Strasbourg : Conseil de l'Europe, 2004,
p.2976

[6]: JIVRAJ.M, MARTINI.L.G. and all. An overview of the differents excipients useful for;
ROSSETTO Y. Phi 41 : Pharmacotechnie industrielle. Tours: IMTED, 1998, 523 p.

[7]: Raymond.C Rowe Paul, Sheskey.J, Marian.E Quinn. Handbook of Pharmaceutical
Excipients. 6^{ème} edition 2009

[8]: The direct compression of tablets. PSTT, 2000, 3^{ème} Edition. Londres: Pharmaceutical Press.
2009, 888 p.

[9] : GUOYOT.J.C. Critères technologiques de choix des excipients de compression directe. Sci.
Techn. Pharm., 1978.

[10] : Code de la santé publique - Article L5121 - 1.

Références bibliographiques

[11] : Véronique MALLO SOUS-TRAITANCE ET DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE D'UN MEDICAMENT : APPLICATION A LA CONCEPTION D'UN COMPRIME A CROQUER Le 11 Septembre 2015 à Bordeaux

[12] : BENTEJAC R. La préformulation : définition ; inventaire des besoins et des méthodes, 1981, 307, pp 147

[13] : POURCELOT-ROUBEAU Y., ROCHAT MH. Excipient ou substance auxiliaire et développement pharmaceutique. STP Pharma, **1990**, 6 (Hors Série), pp 190-193

[14] : AIACHE JM., DEVISSAGUET JP., GUYOT-HERMANN AM. Galenica 2 : Biopharmacie. 2e édition. Paris : Technique et Documentation, 1982, 588 p.

[15] : OURCELOT-ROUBEAU Y., ROCHAT MH. Excipient ou substance auxiliaire et développement pharmaceutique. STP Pharma, **1990**, 6 (Hors Série), pp 190-193

[16] : MOULIN M., COQUIREL, Pharmacologie connaissance et pratique, Masson, Paris, A., 2002, P11

[17] : MIRI Faïza l'enregistrement d'un médicament générique fabriqué en algérie aspects technico-réglementaires du contrôle de qualité Université Abou Bekr BELKAID de Tlemcen le 08 octobre 2014

[18] : Loichot et M. Grima « Introduction à la pharmacocinétique – passages transmembranaires » Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Générale DCEM1 2005/2006

[19] : Pr. Philippe Lechat Université Pierre et Marie Curie Pharmacologie (cours)

[20] : Meryem AMELLAH, Bioéquivalence des médicaments thèse Doctorat MOHAMMED.V 2009

Références bibliographiques

[21] : Malik HELLAL « Phtalazinones et 2,3-benzodiazépinones dérivées de l'azélastine : Synthèses et activités anti-cytokine » these doctorat l'Université Louis Pasteur (Strasbourg I) 2007

[22] : « Prednisone definition » issu de santé medicine(santé commentcamarche.net) juin 2014.

[23] : Andreas W. JEHLE, Transplantationsimmunologie und Nephrologie, Universitätsspital Basel Item 174 : Prescriptions et surveillance des antiinflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens

[24] : COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie- © Université Médicale Virtuelle Francophone 2010-2011

[25] : Pharmacopée européenne 6^{ème} EDITION Tome.1 2008

[26] : VIDAL 2014

[27] : <http://www.cortisone-info.fr/Generalites/Pour-quelles-maladies>

[28] : Prednisone%20—%20Wikipédia.html

[29] : Information professionnelle du Compendium Suisse des Médicaments® Publié le 16.08.2012 <https://compendium.ch/mpro/mnr/19846/html/fr?start=1>

[30] : J.M.AIACHE ; J.G.BESMER ; P.BURI ; PP.MLESNE et collaborateurs
« Traité de biopharmacie et pharmacocinétique ».

[31] : Alain le Hir, Denis Brossard, Jean-Claude Chaumeil. Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments 9^{ème} édition 2009

[32] : Shayne Cox Gad. Production and Processes 1^{ière} édition 2008

Références bibliographiques

[33]: Mark R. Berry, Michael D. Likar Pfizer. Statistical assessment of dissolution and drug release profile similarity using a model-dependent approach Global. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 2007

.

[34]: J.AIACHE ; E.BEYSSAC/J.M.CARDOT ; V.HOFFARD/R.RENOUX Initiation à la connaissance des médicaments, 8^{ème} édition 2008

[35] : Cynthia K. Brown, Hitesh P.Chokshi, Beverly Nickerson, Robert A. Reed, Brian R. Rohrs, and Pankaj A. Shah. Acceptable Analytical Practices for Dissolution Testing of Poorly Soluble Compound; Pharmaceutical Technology 2004

[36]: Han van de Waterbeemd, Hans Iennernas, Per Artursson. Drug bioavailability Estimation of solubility, permeability, absorption and bioavailability 1^{ière} édition 2003

[37] : A. R. Paradkar. Biopharmaceutics & Pharmacokinetics 3^{ème} édition 2008

[38] : David.B.Troy. Remington The science and practice of pharmacy 21^{ème} édition 2005

[39] : Anne collignon, robert farinotti, martine beljean-leymarie,christian doutremepuich. Médicaments. 3^{ème} édition, 2007

[40]: Olivier Allo, Pascale Blanc, Marie-Ange Dalmasso. Pharmacie galénique BP. 2^{ème} édition 2005

[41] : J.CCHAUREIL, BROSSARD, Abrégé de la pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8^{ème} édition, 2001

[42] : SANDRINE.OLSSON « Séabilité des comprimés et impacte sur l'uniformité de masse » Mémoire pour l'obtention du MASTER .unité de pharmacie hospitalière et clinique section des sciences pharmacie université de Genève , 2003

Références bibliographiques

[43]: Shein-Chung Chow, JEN-PEI LIU. Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies 3^{ème} edition, 2008

[44]: Panos Macheras, AthanassiosIliadis. Modeling in biopharmaceutics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics Homogeneous and heterogeneous approaches 1^{ière} edition, 2006

[45]: A.Prior, P.Frutos, C.P.Correa. Facultad de Farmacia, Univ. Complutense de Madrid, Espana.

[46]: The United States pharmacopeia-National formulary, USP30-NF25, May 1, 2007



ANNEXES

Annexe.1 : Poids de chaque comprimé (cortancyl®) dans l'eau distillée

Comprimés	Poids (g)
Cp1	0.173
Cp2	0.170
Cp3	0.173
Cp4	0.168
Cp5	0.170
Cp6	0.172
moyenne	0.171

Annexe.2: Absorbances pour chaque comprimé (cortancyl®) dans l'eau distillée

T (min) D ₀	5	10	15	20	25	30	45
Cp1	0.819	0.859	0.893	0.937	0.959	0.924	0.955
Cp2	0.707	0.800	0.840	0.892	0.867	0.869	0.905
Cp3	0.708	0.802	0.840	0.929	0.865	0.877	0.892
Cp4	0.724	0.814	0.836	0.900	0.874	0.859	0.922
Cp5	0.715	0.786	0.836	0.865	0.853	0.873	0.904
Cp6	0.765	0.818	0.844	0.868	0.859	0.912	0.899

Annexe.3: Poids de chaque comprimé (générique) dans l'eau distillée

Comprimés	Poids (g)
Cp1	0.307
Cp2	0.308
Cp3	0.305
Cp4	0.307
Cp5	0.03
Cp6	0.300
Moyenne	0.305

Annexe.4 : Absorbances pour chaque comprimé (générique) dans l'eau distillée

D₀ \ T (min)	5	10	15	20	25	30	45
Cp1	0.924	0.994	0.978	0.983	0.985	0.984	0.987
Cp2	0.913	0.975	0.980	0.980	0.990	0.981	0.985
Cp3	0.912	0.969	0.978	0.977	0.987	0.974	0.977
Cp4	0.940	0.961	1.002	0.989	0.987	0.973	0.996
Cp5	0.935	0.947	0.974	1.003	0.975	0.978	0.980
Cp6	0.932	0.966	0.995	1.003	0.976	0.974	0.978

Annexe.5 : Absorbances et le poids du cortancyl®, comprimé à 20 mg pH=1,2.

	Comprimés	Poids(g)	5	15	20	25	30	45
1^{iere} série	Cp1	0,174	0,679	0,858	0,916	0,984	0,967	1,016
	Cp2	0,167	0,716	0,872	0,924	0,891	0,944	0,973
	Cp3	0,175	0,733	0,856	0,914	0,892	0,948	0,980
	Co4	0,169	0,699	0,842	0,900	0,861	0,930	0,989
	Cp5	0,173	0,661	0,879	0,923	0,924	0,927	0,979
	Cp6	0,169	0,751	0,877	0,924	0,898	0,908	0,954
	Moyenne	0,171						
2^{eme} série	Cp7	0,710	0,849	0,842	0,860	0,908	0,858	0,849
	Cp8	0,165	0,616	0,789	0,776	0,854	0,867	0,871
	Cp9	0,168	0,677	0,772	0,789	0,861	0,893	0,893
	Cp10	0,177	0,669	0,809	0,814	0,885	0,854	0,864
	Cp11	0,167	0,690	0,792	0,797	0,865	0,860	0,903
	Cp12	0,167	0,665	0,786	0,792	0,854	0,953	0,925
	Moyenne	0,169						

Annexe.6 : Pourcentage de dissolution de Cortancyl®, comprimé à 20 mg pH=1,2

	Comprimé	0	5	15	20	25	30	45
1^{ière} série m=22.4mg D _{ét} =0.949 PM=0,171g	Cp1	0	71,58	90,45	96,57	103,74	101,94	107,11
	Cp2	0	78,65	95,78	101,49	101,49	103,69	106,88
	Cp3	0	76,83	89,73	95,81	95,81	99,37	102,72
	Cp4	0	75,87	91,39	97,69	93,45	100,94	107,35
	Cp5	0	70,09	93,20	97,87	92,97	98,29	103,81
	Cp6	0	81,51	84,48	99,32	91,78	98,56	103,55
	Moyenne	0	75,75	90,84	98,12	96,79	100,47	105,24
2^{ème} série m=22.2mg D _{ét} =0.949 PM=0,169g	Cp7	0	89,64	88,90	90,80	95,87	90,59	89,64
	Cp8	0	67,01	85,83	84,42	92,90	94,32	94,75
	Cp9	0	72,33	82,48	84,30	91,99	95,41	95,41
	Cp10	0	67,84	82,04	85,29	89,75	86,60	87,62
	Cp11	0	74,16	84,48	87,49	92,97	92,43	97,06
	Cp12	0	71,47	87,82	85,66	91,79	102,43	99,42
	Moyenne	0	73,74	84,81	86,33	92,55	93,63	93,98
Moyenne (12 comprimés)		0	74,75	87,82	92,22	94,54	97,05	99,61
Ecart Type		0	6,35	4,39	6,52	4,15	5,25	6,76
CV		0	8,50	5,00	7,07	4,39	5,41	6,78

Annexe.7 : Absorbances et poids du générique Sidal
(Prednisone, comprimé à 20 mg pH=1.2.

	Comprimés	Poids(g)	5	15	20	25	30	45
1^{iere} série	Cp1	0,301	0,764	0,829	0,832	0,860	0,869	0,867
	Cp2	0,302	0,716	0,885	0,886	0,914	0,864	0,937
	Cp3	0,300	0,710	0,890	0,899	0,900	0,909	0,930
	Cp4	0,307	0,799	0,917	0,954	0,973	0,977	0,980
	Cp5	0,302	0,741	0,902	0,919	0,968	0,969	0,956
	Cp6	0,307	0,728	0,906	0,990	0,946	0,966	0,971
	Moyenne	0,303						
2^{eme} série	Cp7	0,307	0,610	0,908	0,903	0,901	0,899	0,913
	Cp8	0,304	0,627	0,898	0,906	0,928	0,905	0,930
	Cp9	0,306	0,626	0,897	0,907	0,897	0,892	0,929
	Cp10	0,304	0,668	0,882	0,887	0,889	0,894	0,972
	Cp11	0,307	0,673	0,891	0,948	0,926	0,899	0,895
	Cp12	0,302	0,688	0,889	0,916	0,920	0,899	0,934
	Moyenne	0,305						

Annexe.8 : Pourcentage de dissolution du générique Saidal (prédnisone, comprimé à 20 mg)
pH=1,2

	Comprimé	0	5	15	20	25	30	45
1 ^{ère} série m=22.2mg D _{ét} =0.949 PM=0,303g	Cp1	0	81,73	88,68	89,00	92,00	92,95	92,75
	Cp2	0	76,34	94,36	94,47	97,47	92,12	99,90
	Cp3	0	76,20	95,53	96,49	96,49	97,55	99,82
	Cp4	0	83,80	96,18	100,06	102,05	102,47	102,79
	Cp5	0	79,01	96,17	97,98	97,71	103,32	101,93
	Cp6	0	76,35	96,43	103,84	98,68	101,32	101,74
	Moyenne	0	78,91	94,56	96,97	96,90	98,29	99,82
2 ^{ème} série m=22.2mg D _{ét} =0.949 PM=0,305g	Cp7	0	64,36	95,81	95,28	95,07	94,86	96,34
	Cp8	0	66,81	95,69	96,54	98,89	96,44	99,10
	Cp9	0	66,27	94,96	96,02	94,96	94,43	98,35
	Cp10	0	71,18	93,99	94,52	94,73	95,26	103,58
	Cp11	0	71,01	94,02	100,03	97,71	94,86	94,44
	Cp12	0	73,80	96,43	98,26	98,68	96,43	100,19
	Moyenne	0	68,91	95,15	96,78	96,67	95,38	98,66
Moyenne (12 comprimés)		0	73,88	94,71	96,85	97,52	96,81	99,22
Ecart type		0	6,16	2,13	3,67	2,69	3,66	3,31
CV		0	8,33	2,25	3,79	2,78	3,78	3,34

Annexe.9 : Absorbances et poids du Cortancyl®, comprimé à 20 mg pH=4,5

	Comprimés	Poids(g)	5	15	20	25	30	45
1 ^{iere} série	Cp1	0,173	0,727	0,817	0,830	0,844	0,851	0,896
	Cp2	0,166	0,532	0,837	0,874	0,881	0,926	0,980
	Cp3	0,168	0,680	0,821	0,871	0,876	0,917	0,916
	Co4	0,175	0,741	0,833	0,866	0,883	0,935	0,921
	Cp5	0,170	0,786	0,827	0,854	0,880	0,919	0,930
	Cp6	0,168	0,735	0,833	0,836	0,880	0,858	0,908
	Moyenne	0,170						
2 ^{eme} série	Cp7	0,173	0,729	0,864	0,852	0,889	0,909	0,957
	Cp8	0,169	0,884	0,810	0,819	0,847	0,847	0,860
	Cp9	0,168	0,810	0,807	0,845	0,852	0,868	0,863
	Cp10	0,169	0,734	0,800	0,870	0,901	0,863	0,864
	Cp11	0,171	0,742	0,804	0,846	0,885	0,887	0,881
	Cp12	0,164	0,703	0,785	0,814	0,852	0,836	0,885
	Moyenne	0,169						

Annexe.10 : Pourcentage de dissolution de Cortancyl, comprimé à 20 mg pH=4,5

	Comprimés	0	5	15	20	25	30	45
1 ^{ière} série m=22.2mg D _{ét} =1.025 PM=0,170g	Cp1	0	70,25	78,95	80,20	81,56	82,23	86,58
	Cp2	0	53,57	84,29	88,02	88,02	93,25	98,69
	Cp3	0	67,66	81,69	86,67	86,67	91,25	91,15
	Cp4	0	70,78	79,57	82,72	84,35	89,32	87,98
	Cp5	0	77,29	81,32	84,47	92,51	90,37	91,45
	Cp6	0	73,14	85,56	83,19	92,86	85,38	90,35
	Moyenne	0	68,78	81,90	84,21	87,66	88,62	91,03
2 ^{ème} série m=22.2mg D _{ét} =0.953 PM=0,169g	Cp7	0	75,32	89,27	88,03	91,85	93,92	98,88
	Cp8	0	93,50	85,67	86,62	89,58	89,58	90,96
	Cp9	0	86,18	85,86	89,90	90,65	92,35	91,82
	Cp10	0	77,63	84,61	92,02	95,29	91,27	91,38
	Cp11	0	77,56	84,04	88,43	92,51	91,67	92,09
	Cp12	0	76,62	85,56	88,72	92,86	91,11	93,19
	Moyenne	0	81,13	85,83	88,95	92,12	91,65	93,05
Moyenne (12 comprimés)		0	74,96	83,87	86,58	89,89	90,13	92,04
Ecart type		0	9,74	2,96	3,36	4,03	3,31	3,62
CV		0	13,00	3,53	3,88	4,48	3,68	3,93

Annexe.11 : Absorbances et poids du générique Sidal
(Prednisone, comprimé à 20 mg) pH=4,5

	Comprimés	Poids(g)	5	15	20	25	30	45
1 ^{iere} série	Cp1	0,306	0,995	1,109	1,086	1,111	1,101	1,103
	Cp2	0,300	0,734	0,914	0,916	0,928	0,932	0,927
	Cp3	0,302	0,720	0,887	0,887	0,899	0,897	0,905
	Co4	0,304	0,744	0,865	0,910	0,916	0,927	0,925
	Cp5	0,302	0,560	0,940	0,949	0,957	0,947	0,946
	Cp6	0,303	0,597	0,901	0,928	0,952	0,960	0,955
	Moyenne	0,302						
2 ^{eme} série	Cp7	0,304	0,529	0,930	1,080	0,996	1,020	0,893
	Cp8	0,300	0,636	0,928	0,913	0,928	0,924	0,968
	Cp9	0,302	0,704	0,784	0,864	0,910	0,928	0,948
	Cp10	0,305	0,604	0,965	0,961	0,956	0,950	0,990
	Cp11	0,304	0,671	0,930	0,941	0,938	0,957	0,955
	Cp12	0,308	0,651	0,955	0,964	0,971	0,958	0,969
	Moyenne	0,303						

Annexe.12 : Pourcentage de dissolution du générique Sidal (prédnisone, comprimé
à 20 mg pH=4,5

	Comprimés	0	5	15	20	25	30	45
1 ^{ière} série Avec : m=22.2mg D _{ét} =1.025 PM=0,302g	Cp1	0	96,83	107,93	105,69	108,12	107,15	107,34
	Cp2	0	72,86	90,73	90,93	90,93	92,51	92,02
	Cp3	0	71,00	87,46	87,46	87,46	88,45	89,24
	Cp4	0	72,88	84,73	89,14	89,73	90,81	90,61
	Cp5	0	55,22	92,69	93,58	92,19	93,38	93,28
	Cp6	0	58,08	92,64	91,20	94,19	94,35	93,86
	Moyenne	0	71,14	92,70	93,00	93,77	94,44	94,39
2 ^{ème} série Avec : m=22.2mg D _{ét} =1.025 PM=0,303g	Cp7	0	51,99	91,40	106,14	97,89	100,25	87,76
	Cp8	0	63,34	92,42	90,93	92,42	92,02	96,41
	Cp9	0	69,65	77,56	85,48	90,03	91,81	93,79
	Cp10	0	59,17	94,53	94,14	93,65	93,06	96,98
	Cp11	0	65,95	91,40	92,48	92,19	94,06	93,86
	Cp12	0	63,15	92,64	93,51	94,19	92,93	94,00
	Moyenne	0	62,21	89,99	93,78	93,39	94,02	93,80
Moyenne (12 comprimés)		0	66,67	91,34	93,39	93,58	94,23	94,10
Ecart type		0	11,73	7,00	6,38	5,29	4,91	4,95
CV		0	17,59	7,67	6,83	5,65	5,21	5,26

Annexe.13 : Absorbances et poids du Cortancyl®, comprimé à 20 mg pH=6,8

	comprimés	Poids(g)	5	15	20	25	30	45
1 ^{iere} série	Cp1	0,165	0,951	0,832	0,811	0,840	0,869	0,864
	Cp2	0,168	0,653	0,791	0,802	0,814	0,852	0,908
	Cp3	0,172	0,707	0,903	0,800	0,845	0,847	0,943
	Co4	0,168	0,697	0,835	0,818	0,920	0,846	0,859
	Cp5	0,166	0,711	0,807	0,811	0,818	0,830	0,867
	Cp6	0,166	0,739	0,816	0,795	0,814	0,840	0,863
	Moyenne	0,167						
2 ^{eme} série	Cp7	0,174	0,655	0,856	0,949	0,906	0,920	0,965
	Cp8	0,171	0,687	0,780	0,843	0,839	0,867	0,884
	Cp9	0,167	0,691	0,783	0,791	0,808	0,835	0,854
	Cp10	0,172	0,693	0,795	0,780	0,819	0,853	0,851
	Cp11	0,168	0,669	0,783	0,787	0,824	0,867	0,851
	Cp12	0,168	0,746	0,822	0,853	0,892	0,882	0,894
	Moyenne	0,170						

Annexe.14 : Pourcentage de dissolution du Cortancyl, comprimé à 20 mg pH=6.8

	Comprimés	0	5	15	20	25	30	45
1 ^{ière} série m=22.2mg D _{ét} =915 PM=0,167g	Cp1	0	107,47	93,04	90,69	93,93	97,18	96,62
	Cp2	0	71,72	86,87	88,08	88,08	93,57	99,73
	Cp3	0	75,84	96,87	85,82	85,82	90,86	101,16
	Cp4	0	76,55	91,71	89,84	101,04	92,92	94,34
	Cp5	0	79,03	89,70	90,14	91,85	92,26	96,37
	Cp6	0	82,14	90,63	88,37	99,32	93,37	95,92
	Moyenne	0	82,12	91,64	88,82	93,34	93,36	97,36
2 ^{ème} série m=22.2mg D _{ét} =0.953 PM=0,170g	Cp7	0	70,49	92,13	102,14	97,83	99,02	103,86
	Cp8	0	75,23	85,42	92,32	91,88	94,95	96,81
	Cp9	0	77,49	87,80	88,70	90,61	93,63	95,76
	Cp10	0	75,45	86,56	84,92	89,17	92,87	92,65
	Cp11	0	74,57	87,28	87,73	91,85	96,64	94,86
	Cp12	0	83,15	91,63	95,08	99,32	98,32	99,65
	Moyenne	0	76,06	88,47	91,81	93,44	95,90	97,27
Moyenne (12 comprimés)		0	79,09	90,05	90,34	93,39	94,63	97,31
Ecart type		0	9,66	3,35	4,61	4,92	2,57	3,18
CV		0	12,21	3,72	5,10	5,27	2,72	3,27

Annexe.15 : Absorbances et poids du générique Sidal
(Prednisone, comprimé à 20 mg) pH=6,8

	Comprimés	Poids(g)	5	15	20	25	30	45
1 ^{iere} série	Cp1	0,300	0,699	0,940	0,938	0,896	0,935	0,958
	Cp2	0,308	0,654	0,935	0,964	0,958	0,962	0,966
	Cp3	0,306	0,657	0,938	0,948	0,949	0,948	0,957
	Co4	0,305	0,627	0,943	0,978	0,943	0,978	1,000
	Cp5	0,304	0,645	0,898	0,920	0,915	0,927	0,945
	Cp6	0,304	0,792	0,930	0,929	0,924	0,929	0,936
	Moyenne	0,304						
2 ^{eme} série	Cp7	0,306	0,661	0,945	0,944	0,927	0,976	0,942
	Cp8	0,303	0,702	0,947	0,959	0,944	0,995	0,949
	Cp9	0,302	0,699	0,940	0,938	0,896	0,935	0,958
	Cp10	0,306	0,772	0,910	0,935	0,917	0,917	0,928
	Cp11	0,302	0,779	0,901	0,916	0,920	0,911	0,922
	Cp12	0,306	0,560	0,883	0,915	0,910	0,895	0,917
	Moyenne	0,304						

Annexe.16: Pourcentage de dissolution du générique Sidal (prednisone à 20 mg) pH=6,8

	Comprimés	0	5	15	20	25	30	45
1 ^{ière} série m=22.4mg D _{ét} =1.069 PM=0,304g	Cp1	0	67,50	90,77	90,58	86,52	90,29	92,51
	Cp2	0	61,51	87,94	90,67	90,67	90,48	90,86
	Cp3	0	62,20	88,80	89,75	89,75	89,75	90,60
	Cp4	0	59,55	89,57	92,89	89,57	92,89	94,98
	Cp5	0	61,46	85,57	87,67	102,07	88,34	90,05
	Cp6	0	75,47	96,69	88,53	99,64	88,53	89,19
	Moyenne	0	64,62	89,89	90,01	89,04	90,05	91,37
2 ^{ème} série m=22.2mg D _{ét} =0.915 PM=0,304g	Cp7	0	72,38	103,48	103,37	101,50	106,87	103,15
	Cp8	0	77,63	104,72	106,05	104,39	110,03	104,94
	Cp9	0	77,55	104,29	104,07	99,41	103,74	106,29
	Cp10	0	84,53	99,64	102,38	100,41	100,41	101,61
	Cp11	0	86,43	99,96	101,63	102,07	101,07	102,29
	Cp12	0	61,32	96,69	100,19	99,64	98,00	100,41
	Moyenne	0	76,64	101,46	102,95	101,24	103,35	103,12
Moyenne (12 comprimés)		0	70,63	95,68	96,48	97,14	96,70	97,24
Ecart type		0	9,64	6,89	7,00	6,14	7,65	6,46
CV		0	9,59	7,21	7,25	6,32	7,91	6,64



Annexe 2 Figure 1 : Balance analytique.



Annexe 2 Figure 2 : Agitateur Magnétique



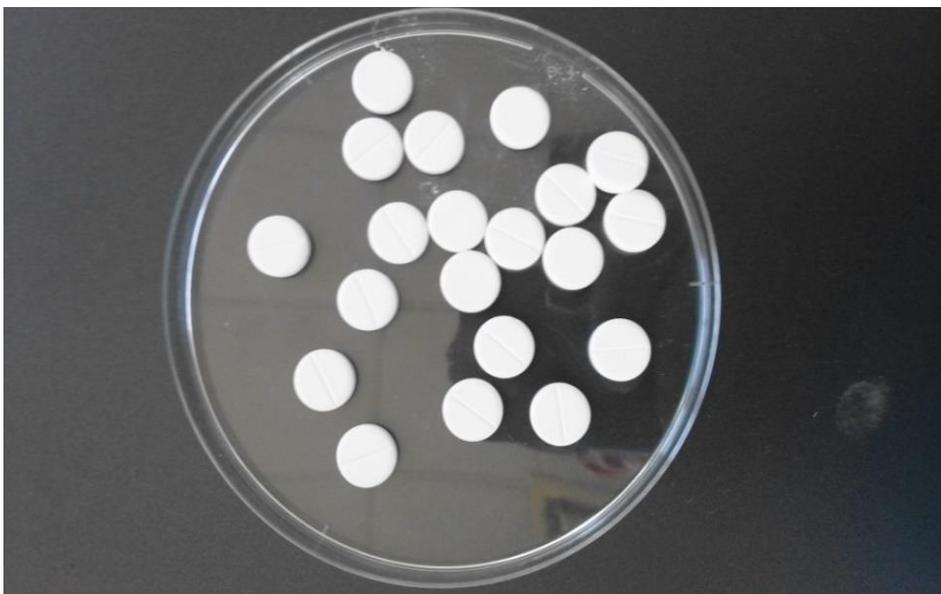
Annexe 2 Figure 3 : pH-mètre



Annexe 2 Figure 4 : Agitateur Magnétique



Annexe 2 Figure 5: Cortancyl® 20 mg



Annexe 2 Figure 5 : Générique Sidal (prédnisone, comprimé à 20 mg)

Résumé

Le médicament générique est défini comme une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif que celle du princeps, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par les études de biodisponibilité.

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

Dans notre travail, nous avons effectué selon les recommandations de la pharmacopée américaine (USP) et de la FDA (Food & Drug Administration) une étude comparative des profils de dissolution du Princeps (Cortancyl®) comprimé dosé à 20 mg de Prednisone, et son Générique dans différents pH des milieux.

Le calcul des CV 1^{ier} (5min et 15 min) temps et CV 2^{ème} temps (après 15 min), (CV1 < 20% et CV2 < 10%), la comparaison des profils de dissolution ainsi que le calcul de facteur de similarité (F2 > 50), nous ont permis de conclure que ce générique est similaire. Mais pour l'instant on ne peut discuter de la bioéquivalence de ces médicaments génériques sans passer par les études cliniques.

Abstract

The generic drug is defined as a specialty that has the same qualitative and quantitative composition of active ingredient than the originator, the same pharmaceutical form and whose bioequivalence with the reference medicinal product is demonstrated by bioavailability studies.

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

In our work we performed as recommended by the US Pharmacopeia (USP) and FDA (Food & Drug Administration) a comparative study of the Princeps dissolution profiles (Cortancyl®) tablet containing 20 mg of Prednisone, and generic in different pH environments.

Calculating 1st CV (5min and 15 min) time and CV second time (after 15 min), (CV1 20% and CV2 < 10%), the comparison of dissolution profiles as well as the calculation of similarity factor (F2 > 50), allowed us to conclude that the generic is similar. But for now we can not discuss the bioequivalence of the generic drugs without going through clinical studies.