

République algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université A. MIRA – Bejaia
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de biologie physico-chimique

Réf :.....



Mémoire de Master

Filière : Science Biologique
Option : Pharmacologie moléculaire

Thème

Etude comparative de profil de dissolution du Métronidazole générique/ princeps

Présenté par :

GAOUA Seghira & MAREDJ Nassima

Soutenu le : 16 Juin 2016

Devant le jury composé de :

M^r .GHIDOUCHE

MCA

Président

M^{me} BENSALAM

MAB

Examinatrice

M^{me} BENSIDIRA

professeur

Encadreur

M^{elle} ADRAR

MAB

Co-promotrice

Année universitaire : 2015/2016



Remerciement

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

*C'est au sein du laboratoire nationale de contrôle des produits pharmaceutique que l'ensemble des travaux présentés dans ce mémoire on été réalisés. Nous tenons à exprimer notre gratitude, notre profond respect et nos remerciements les plus sincères en premier lieu à notre promotrice **M^{elle} ADRARA** enseignante à l'université Abderrahmane Mira qui nous a accordé sa confiance, son soutien.et en deuxième lieu on tiens à Remercier notre Co-promotrice **M^{me} BENSIDIRA née Amel** enseignante à l'université d'Alger qui nous a soutenu tout le long du cursus universitaire et qui nous a voué toute sa gentillesse et nous a permis grâce à sa permanente présence à nos cotés de réaliser ce travail de recherche.*

*Nos remerciements aux membres de jury: Monsieur **GHIDOUCHE** .qui nous a fait l'honneur de présider ce jury et de nous faire bénéficier de ses compétences et de ses connaissances.*

*On souhaite également remercier **M^{me} BENSALEM** qui a bien accepté d'examiner ce travail.*

*Sans oublier **M^{me} HADDAD** et **M^{me} BELGHANEM** et **Mr le Professeur TABET Yousef** qui nous ont offert leurs services durant notre stage pratique au laboratoire.*

*Nos remerciements vont également à tous nos enseignants qui nous ont transmis leur savoir durant notre cursus universitaire, on remercie énormément **Mr HARFI***

Nous adressons enfin, et surtout, notre plus profonde gratitude à nos parents, nos sœurs et nos frères, qui ont su nous faire confiance et nous soutenir en toutes circonstances, ainsi qu'à tous nos proches amis qui ont toujours été avec nous avec leur soutien et encouragement même dans les périodes les plus difficiles.

***** Merci *****

À celles et à ceux qui nous ont aidés d'une façon ou d'une autre, de près ou de loin dans notre travail, on les remercie du fond du cœur.

REMERCIEMENTS PERSONNELS

A mes chers parents

En témoignage de ma profonde affection et ma gratitude pour votre bonté et vos sacrifices.

Votre amour, Votre encouragements et vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours. Vous m'as toujours incité à aller de l'avant.

Aucune dédicace ne peut exprimer ce que je ressens en pensant à tous les sacrifices et l'affection, dont vous m'avez entouré.

Que ce travail puisse être le fruit de vos efforts et le début de mes récompenses envers vous.

Puisse Dieu vous procure santé, bonheur et longue vie.

A mes sœurs et frère : dalila hanane et farid

Que ce travail vous reflète ma profonde affection et mon attachement sincère. Je vous souhaite une vie heureuse, pleine de bonheur et de réussite.

A ma chère grand-mère, et grand père

Merci pour votre générosité, vos encouragements et vos prières. Que Dieu vous donne santé et vous accorde longue vie.

A la mémoire de mon grand père maternel et mes tantes sabiha, oum elkheir

J'aurais tant aimé que vous soyez à mes côtés ce jour. Que ce travail soit un hommage que je rends à votre mémoire. Que Dieu vous accorde sa clémence et sa miséricorde.

A toutes mes tantes et tous mes oncles

Merci pour vos encouragements et vos prières. Que l'esprit de famille nous unisse toujours.

A tous mes cousins et cousines

Ce travail est aussi le votre. Je vous souhaite tout le bonheur et le succès du monde.

A mes chères amies :nassima, wissam, fifi, bob, et à tous ceux que je ne cite pas mais qui savent que je les apprécie.

A mes enseignants qui nous ont formés et nous ont tant appris durant ces cinq années d'études. Sans oublié Mr HARFI et M^{eme} ADRAR, M^{me}. BENSIDIRA

*Une spéciale dédicace à mon fiancé BACHA Zakaria ,à myrina ,akram,alicia,biha,lina,
nermine , abdou,yakout ,sarah ,nariman, ahlem....*

*En souvenir des bons moments passés ensemble, et pour tous ceux à venir. Mes
remerciements vont enfin à toute personne qui ont contribué de près ou de loin à
l'élaboration de ce modeste travail.*



GAOUA SEGHIRA

REMERCIEMENTS PERSONNELS

*Ce travail, et bien au-delà, je le dois aux deux êtres qui me sont les plus chers au monde ; **mon père** et **ma mère**. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.*

Je ne saurais exprimer ma gratitude seulement par des mots. Que dieu vous protège et vous garde pour nous.

A mes très chères et précieuses sœurs, lydia et ines en gage de remerciement pour leur aide et leur soutien.

A mon adorable frères: mohamad amine, qui était toujours là pour moi et qui ma apporté son précieux soutien.

A la mémoire de mes grands parents, que dieu les accueille dans son vaste paradis.

A tous mes oncles et tantes ainsi qu'à leurs épouses et époux, en gage de remerciements pour leurs aides et leurs soutiens.

Sans oublier Je remercie énormément tata radia et tonton Kaci qui étaient toujours là pour moi.

A mes ami(e)s : seghira, kahina, wissam, chafiaa, sonia, ouafa, hakim, mouloud, salem,, souhil...et à tous ceux que je ne cite pas mais qui savent que je les apprécie.

A mes enseignants qui nous ont formés et nous ont tant appris durant ces cinq années d'études.

Aux personnels de Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutique : madame chafiaa, louisa, hiba,.. vous qui étaient toujours là pour moi et qui m'avez apporté un grand soutien.

A la personne qui m'a accueillie à bras ouverts et qui ma donnée l'opportunité et la chance d'exercer au sein de son laboratoire , à toi Mme. Bensidira Amel

A mon binôme seghira ainsi qu'à mes collègues de la promotion 2016.

Une spéciale dédicace à ma grand mère kalouma, mahedi, loulou , kati.

Mes remerciements vont enfin à toute personne qui a contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce modeste travail.

Table de matière

Remerciements

Liste des abréviations

Liste des Figures

Liste des tableaux

Glossaire

Titre.....page

Introduction1

Revue bibliographique

I.1 Généralité sur le médicament et Métronidazole

I.1.1.Généralité sur le médicament.....3

I.1.1.1. composition de médicament3

I.1.1.1.1- principe actif3

I.1.1.1.2- excipients3

I.1.1.2- Types de médicament3

I.1.1.2.1- médicament princeps3

I.1.1.2.2- médicament générique3

I.1.1.2.3. médicament essentiel.....3

I.1.1.3. Les formes pour lesquelles l'essai de dissolution est exigé.....4

I.1.1.3.1. Forme à libération Modifiée.....4

I.1.1.3.2. Forme à libération Prolongée.....5

I.1.1.3.3. Forme à libération Retardée5

I.1.1.3.4.Forme à Libération Conventionnelle5

I.1.2. Métronidazole5

I.1.2.1.Origine.....	5
I.1.2.2. structure et propriétés physico-chimique.....	6
I.1.2.3.Propriétés pharmacologique.....	6
I.1.2.3.1. Propriétés pharmacocinétique	6
I.1.2.3.1.1.Absorption.....	6
I.1.2.3.1.2.Distribution.....	6
I.1.2.3.1.3.Biotransformation.....	7
I.1.2.3.1.4.Excrétion	7
I.1.2.3.2. Propriétés pharmacodynamique.....	8
I.1.2.3.2.1.Mécanisme d'action de Métronidazole.....	8
I.1.2.5.Système de classification biopharmaceutique (BCS)	9

I.2 : Etude de la dissolution

I.2.1.L'équivalence thérapeutique.....	10
I.2.1.1.Essai d'équivalence thérapeutique in vivo.....	10
I.2.1.1.1.Biodisponibilité.....	10
I.2.1.1.2.Bioéquivalence	11
I.2.1.2.Essai d'équivalence thérapeutique in vitro.....	11
I.2.1.2.1.Profil de dissolution.....	12
I.2.2.Techniques d'analyses utilisées.....	12
I.2.2.1.Dissolution.....	12
I.2.2.1.1.Mécanisme de la dissolution.....	13
I.2.2.1.2.Facteurs intervenant dans la dissolution.....	14
I.2.2.1.2.1.Facteurs liés aux propriétés physicochimiques de la molécule.....	14
I.2.2.1.2.1.1. Facteurs qui influencent la solubilité.....	14
I.2.2.1.2.1.2. Facteurs qui influencent la vitesse de dissolution.....	15
I.2.2.1.2.2. Facteurs liés à la formulation.....	16

I.2.2.1.2.3. Facteurs liés aux processus de fabrication.....	17
I.2.2.1.3. Méthode de comparaison des profils de dissolution in vitro.....	17
I.2.2.2. Spectrophotométrie.....	19
I.2.2.3. Dissolutest	20

Partie expérimentale

II: MATERIELS ET METHODES

II.1. Présentation du lieu de stage	21
II.2. Matériels.....	21
II.2.1. Métronidazole (matière première).....	21
II.2.2. Réactifs.....	22
II.2.3. Verreries.....	23
II.2.4. Appareillage.....	23
II.3. Méthodes.....	23
II.3.1. Spectrophotométrie UV-Visible.....	23
II.3.1.1. Principe.....	23
II.3.2. Protocole de l'étude de la dissolution.....	24
II.3.2.1. mode d'opérateur.....	24
II.3.2.2. Conditions opératoires	25
II.3.2.3. Préparation des milieux de dissolution.....	25
II.3.2.4. Préparation des standards.....	26
II.3.2.5. Préparation des échantillons.....	27
II.3.2.6. Analyse.....	28
II.3.2.7. Formules de calculs.....	29
II.3.2.8. Critères d'acceptations.....	30

III : RESULTATS ET INTERPRETATIONS

III.1.Résultats	32
III.1.1.Résultats d'analyse spectrophotométrie UV-Visible	32
III.1.2.Résultats de calculs CV% , [STD], recouvrement et le taux de dissolution	34
III.1.3. Résultats de profil de dissolution du produit test et référence	36
III.2. Discussion des résultats	41
Conclusion	45
Références bibliographique	47
Annexes	

LISTE DES ABREVIATIONS

 AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
 AUC :	Aire Sous la Courbe
 BCS :	Système de Classification Biopharmaceutique
 CMI :	Concentration Minimale Inhibitrice
 CP :	Comprimé
 CV :	Coefficient de variation
 DCI :	Dénomination commune Internationale
 EMA :	Agence Européenne des Médicaments
 FDA :	Food and Drug Administration
 ISO :	Organisation Internationale de Standardisation
 ICH :	Conférence Internationale d'Harmonisation
 LNCPP :	Laboratoire nationale de contrôle des produits pharmaceutique
 OMS :	Organisation Mondiale de la santé
 PA :	Principe actif
 Ph.Eur :	Pharmacopée Européenne
 Rpm :	Rotation par minute
 STD :	Standards
 UMPP :	Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques
 USP :	Pharmacopée Américaine

Figure	Page
Figure 01 : les formes pour lesquelles l'essai de dissolution est exigé.....	04
Figure 02 :structure de Métronidazole.....	06
Figure 03 :métabolisme hépatique de Métronidazole.....	07
Figure 04 :mode d'action du Métronidazole.....	08
Figure 05 :action de Métronidazole	08
Figure 06 :représentation graphique de la biodisponibilité.....	11
Figure07 : processus de dissolution de principe actif	13
Figure 08 :appareil de dissolution in vitro.....	20
Figure 09 :structure chimique de Métronidazole.....	21
Figure 10 :photographie de dissolutest	24
Figure 11 :photographie des tiges et des paniers.....	24
Figure 12 : filtre seringue de 0.45 µm.....	25.
Figure 13 : prélever 10ml de l'échantillon avec une pipette.....	25
Figure 14 : Agitation dans un bain ultrason	26
Figure 15 : photographie des solutions standards.....	26
Figure 16 : prélèvements avec une pipette graduée.....	27
Figure 17 : dilution de 2,5 ml dans fioles de 50ml.....	28
Figure 18 : filtration des échantillons à l'aide d'un filtre seringue dans des tubes à essai	28
Figure 19 : profil de dissolution du princeps dans le milieu tampon à Ph=6,8.....	36
Figure 20 : Profil de dissolution du générique dans le milieu tampon à ph=6,8.....	36
Figure 21 : profil de dissolution du princeps et son générique dans le milieu tampon à Ph=6,8.....	36
Figure 22 : tracés des spectres UV de la solution du standard (matière première pure en vert), du blanc (tampon Ph=6,8 en noir) et de la solution de Métronidazole comprimé (produit fini en rouge).....	37

LISTE DES FIGURES

Figure 23 : profil de dissolution du princeps dans le milieu tampon à Ph=4,5.....	38
Figure 24 : Profil de dissolution du générique dans le milieu tampon à ph=4,5.....	38
Figure 25 : profil de dissolution du princeps et son générique dans le milieu tampon à Ph=4,5.....	38
Figure 26 : tracés des spectres UV de la solution du standard (matière première pure en vert), du blanc (tampon Ph=4.5 en noir) et de la solution de Métronidazole comprimé (produit fini en rouge).....	39
Figure 27 : Profil de dissolution du générique dans le milieu tampon à ph=1,2.....	40
Figure 28 : profil de dissolution du princeps dans le milieu tampon à Ph=1,2.....	40
Figure 29 : profil de dissolution du princeps et son générique dans le milieu tampon à Ph=1,2.....	40
Figure 30 : tracés des spectres UV de la solution du standard (matière première pure en vert), du blanc (tampon Ph=1,2en noir) et de la solution de Métronidazole comprimé (produit fini en rouge).....	41

LISTE DES TABLEAUX

Tableaux	page
Tableau I : propriété physique et Chimique du Métronidazole	06
Tableau II : Système de classification biopharmaceutique (BCS).....	09
Tableau III : résultats des densités optiques de 12 échantillons (à 5,15 et 30min) et de 6 diffèrent pesée du standard de chacun de produit test et référence à différents PH (6.8, 4.5 et 1.2) obtenus par l'analyse spectrophotométrie UV-visible.....	33
Tableau IV : résultats de calcul du recouvrement, coefficient de variation et de concentration du standard de chacun de produit test et référence dans des milieux PH (6.8, 4.5 et 1.2).....	34
Tableau V : résultats de calcul des taux de dissolution de produit test et référence (à 5,15 et 30min) à différents PH (6.8, 4.5 et 1.2) de 12 échantillons ainsi leurs coefficients de variations.....	34

- ⌘ **Chromatographie** : méthode physique de séparation basée sur les différences d'affinités des substances à analyser à l'égard de deux phases, l'une stationnaire ou fixe, l'autre mobile. Selon la technique chromatographique mise en jeu, la séparation des composants entraînés par la phase mobile, résulte soit de leur adsorption et de leur désorption successive sur la phase stationnaire, soit de leur solubilité différente dans chaque phase.
- ⌘ **Désintégrant** : Adjuvant aux formules de produits pharmaceutiques pour favoriser leur désagrégation et la libération du principe actif.
- ⌘ **Equivalence pharmaceutique** : L'équivalence pharmaceutique de deux ou plusieurs médicaments est établie, s'ils contiennent la même quantité du ou des même(s) principe(s) actif(s) sous la même forme galénique.
- ⌘ **Equivalence thérapeutique** : L'équivalence thérapeutique de deux ou plusieurs médicaments est établie, s'ils sont pharmaceutiquement équivalents et si les résultats d'études appropriées, montrent qu'après administration de la même dose, leurs effets, tant en ce qui concerne l'efficacité que la sécurité, seront essentiellement les mêmes.
- ⌘ **Ferrédoxine** : est une protéine fer-soufre réalisant des transferts d'électrons dans un grand nombre de réactions d'oxydoréduction du métabolisme .
- ⌘ **HPLC (High Performance Liquid Chromatography)**: Est une technique chromatographique dont la phase mobile est liquide, utilisée en chimie analytique pour séparer, identifier et doser les constituants d'un mélange ou pour des contrôles de routine tels que la vérification de formulation médicamenteuse par comparaison avec un chromatogramme témoin.
- ⌘ **Index thérapeutique**: Se définit, pour une substance, comme le rapport de sa dose toxique à sa dose thérapeutique. Une substance est, relativement, d'autant plus sûre que son index thérapeutique est plus bas.
- ⌘ **Liant** : Est un produit qui sert à agglomérer en masse solide, des particules solides sous forme de poudre ou de granulats.
- ⌘ **Lubrifiant** : Substance interposée entre deux surfaces en mouvement relatif afin d'en réduire le frottement ou l'usure, ils peuvent se classer en produits gazeux, liquides, semi-solides ou plastiques, et solides.
- ⌘ **Pharmacodynamie** : C'est l'étude détaillée de l'interaction récepteur/substance active, elle décrit les effets qu'un principe actif produit sur l'organisme.
- ⌘ **Pharmacopée**: La Pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné à être utilisé par les professionnels de santé. Elle définit notamment les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) et les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle.

REVUE
Bibliographique



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 systématique, il doit tout d'abord être libéré de sa forme galénique (Hoene *et al* ,2002) .

L'absorption des médicaments à partir d'une forme galénique, après administration par voie orale dépend de la libération du principe actif du produit pharmaceutique, la dissolution du principe actif dans les conditions physiologiques, et la perméabilité du site d'absorption située dans le tractus gastro-intestinal. En raison du caractère critique des deux premières étapes, la dissolution *in vitro* est pertinente pour la prédiction de la performance *in vivo* (Rossi *et al*,2007).

Par conséquent, les tests de dissolution *in vitro* traitent non seulement des questions de contrôle de la qualité des formes pharmaceutiques, mais en plus joue un rôle important dans l'orientation du développement de nouveaux produits. Ils sont utilisés aujourd'hui dans une grande variété d'applications: pour aider à identifier les formulations qui produiront les meilleurs résultats dans les études cliniques, pour évaluer la qualité d'une formulation de lot à lot afin de libérer les produits sur le marché et pour étudier la stabilité des produits pharmaceutiques. De plus, ces tests peuvent dans certains cas être conçus pour déterminer si une version générique d'un médicament est approuvée ou non (FAD , 2000).

Cependant, Il est important que les résultats obtenus par un essai de dissolution donné reflètent les variations du produit et non celles du test qui doit donc être parfaitement défini et de variabilité bien déterminée ;Une optimisation des conditions du test de dissolution est nécessaire afin de rendre les résultats fiables et le test suffisamment sensible (Lehir *et al*, 2009).

Dans ce travail, nous avons effectué selon les recommandations de la pharmacopée américaine l'USP, tout en respectant les normes et les exigences réglementaires, une étude comparative des profils de dissolution du Métronidazole comprimé simple dosé à 250 mg « princeps et son générique » en vue d'apprécier leur biodisponibilité *in vitro* et par conséquent exonérer des études de bioéquivalence *in vivo*.

Notre travail est divisé en deux parties :

Partie bibliographique : nous avons traité deux chapitre brièvement, dans la première partie on a présente le médicament Métronidazole, Nous avons ensuite abordé l'étude de la dissolution, qui inclus l'essai d'équivalence thérapeutique in vivo et in vitro et les techniques d'analyses utilisées.

Partie expérimentale : visant à la comparaison des profils de dissolution de Métronidazole (produit princeps et produit générique) dans les trois milieux tampon à PH différents qui est réalisée par une technique spectrophotométrie UV-visible associée à un dissolutest.

I.1. GENERALITE SUR LE MEDICAMENT METRONIDAZOLE :

I.1.1 Généralité sur le médicament :

I.1.1.1 Composition de Médicament :

I.1.1.1.1 Principe actif :

C'est une substance pharmacologiquement active au niveau de l'organisme ; établie à l'origine des indications thérapeutiques. Son dosage est établi en fonction de l'âge du patient (enfant, adulte) la plupart du temps, en très faible proportion dans le médicament par rapport aux excipients (**Bogaert et al ,2009**).

I.1.1.1.2- Excipients :

C'est une substance inerte au plan thérapeutique, permettant la préparation du médicament. L'excipient a pour fonction d'améliorer l'aspect ou le goût, d'assurer la conservation, de faciliter la mise en forme et l'administration du médicament. Il sert aussi à acheminer la substance active vers son site d'action et à contrôler son absorption par l'organisme. L'excipient devrait être bien toléré. (**Ba et al , 2005**).

I.1.1.2. Types de Médicaments :

I.1.1.2.1- Médicament princeps : Un médicament princeps peut être défini comme un médicament original dont la production et la commercialisation ne sont permises qu'au détenteur du brevet de la substance active contenue dans le médicament, et ce pendant une durée de 20 ans en général. Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention de l'AMM (**Abelli et al ,2001**).

I.1.1.2.2- Médicament générique : selon (**Le code de santé publique, 2005**) définit le médicament générique comme une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées (**Jean-Paul et al ,2005**). Les laboratoires peuvent commercialiser le principe actif en fabricant des médicaments génériques répondant à des critères stricts de composition et de qualité (**Stora , 2010**).

I.1.1.2.3- Médicament essentiels : Selon l'OMS 2006 ce sont les « médicaments qui répondent à des besoins médicaux réels : qui ont une valeur thérapeutique significative ; sont

d'un niveau acceptable de sécurité et de qualité satisfaisante pour leur prix ». Ces médicaments peuvent être sous forme DCI ou de spécialité (Ramatou, 2005)

I.1.1.3-Les formes pour lesquelles l'essai de dissolution est exigé:

l'essai de dissolution vise à déterminer la conformité des formes pharmaceutiques solides aux exigences de la dissolution. Selon la forme galénique, la vitesse de libération et de dissolution du principe actif est différente. (George,1996)

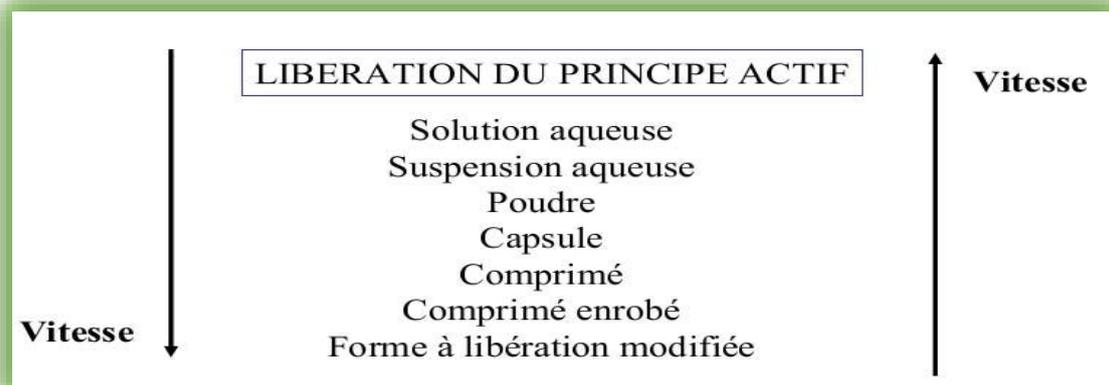


Figure 01 : les formes pour lesquelles l'essai de dissolution est exigé (George ,1996)

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

Cependant, l'essai de dissolution peut aussi être recommandé pour des formes autres que celles destinées à la voie orale telles que : les suppositoires, les formes semi-solides (pommades, gels), les implants et les dispositifs transdermiques. (Venkatramana et al ,2009)

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

I.1.1.3.1- Forme à libération modifiée :

Préparation où la libération de la (ou des) substance(s) active(s) a fait l'objet, quant à sa vitesse et/ou son lieu, d'une modification délibérée résultant d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial, et est donc différente de celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie. Les formes à libération modifiée comprennent les formes à libération prolongée, à libération retardée (David ,2008).

I.1.1.3.2- Forme à libération prolongée:

Type particulier de forme à libération modifiée se caractérisant par une vitesse de libération de la (ou des) substance(s) active(s) inférieure à celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie. La libération prolongée est le résultat d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial (Dieter *et al* ,2007).

I.1.1.3.3- Forme à libération retardée:

Type particulier de forme à libération modifiée se caractérisant par une libération différée de la (ou des) substance(s) active(s). La libération retardée est le résultat d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial. Les formes à libération retardée comprennent les préparations gastro-résistantes comme définies dans les monographies générales traitant de formes pharmaceutiques solides administrées par voie orale . (Dieter *et al* ,2007).

I.1.1.3.4 -Forme à libération conventionnelle :

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

Dans le cas des formes solides, le profil de dissolution de la substance active dépend essentiellement de ses propriété intrinsèques (Venkatramana *et al* ,2009).

I.1.2 Métronidazole :**I.1.2.1 Origine :**

C'est un dérivé synthétique de la série des imidazoles connu initialement comme antiparasitaire actif sur les amibes et les trichomonases. Le métronidazole est un anti-infectieux de la famille des nitro5-imidazolés Cependant ce produit à une excellente activité sur la plupart des bactéries anaérobies. (Flabou ., 2003).

I.1.2.2. structure et propriétés physico-chimique :

La structure chimique et la forme brute de Métronidazole est comme la suivante :

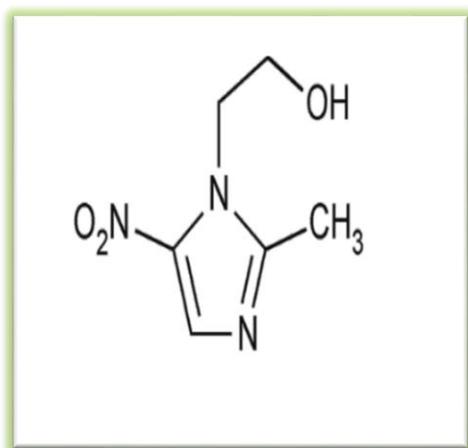


Figure 02 : structure de Métronidazole
(Flabou.,2003).

Propriétés chimiques	
Formule brute	C ₆ H ₉ N ₃ O ₃ [Isomères]
Masse molaire¹	171,154 ± 0,0069 g/mol C 42,11 %, H 5,3 %, N 24,55 %, O 28,04 %
Propriétés physiques	
T° fusion	160 °C
Solubilité	9,5 g·L ⁻¹ eau à 25 °C

Tableau I : propriété physique et Chimique du Métronidazole (Flabou.,2003).

I.1.2.3. Propriétés pharmacologique :

I.1.2.3.1. Propriétés pharmacocinétique : (selon UMPP,2000)

I.1.2.3.1.1. Absorption :

Après administration orale, le Métronidazole est rapidement absorbé, 80 % au moins en une heure, les pics sériques obtenus après administration orale sont similaires à ceux obtenus après administration intraveineuse de doses équivalents.

La biodisponibilité par voie orale est de 100% elle n'est pas significativement modifiée par l'ingestion simultanée de nourriture. (Redondo *et al*.,1993).

I.1.2.3.1.2. Distribution :

- ☞ Environ 1heur après la prise unique de 500mg, la concentration sérique maximale atteinte est en moyenne de 10 microgramme/ml. Après 3heures, la concentration sérique moyenne et de 13.5microgramme/ml.
- ☞ La demi-vie plasmatique est de 8à10heur.
- ☞ La liaison aux protéines sanguines est faible : inférieure à20 %.
- ☞ Le volume apparent de distribution est important aux environs de 40 l (soit

0.65l/kg).

∞ La diffusion est rapide et importante, avec des concentration proche des taux sérique, dans :les poumons, les reins, le foie, la peau, la bile, la salive, le liquide séminal, les sécrétions vaginales (**Redondo et al .,1993**) .

I.1.2.3.1.3.Biotransformation :

Le métabolisme est essentiellement hépatique, par oxydation deux principaux sont formés :

*le métabolisme alcool « métabolisme principal, ayant une activité bactéricide.

*le métabolisme acide « faible quantité ». (**Redondo et al ., 1993**) .

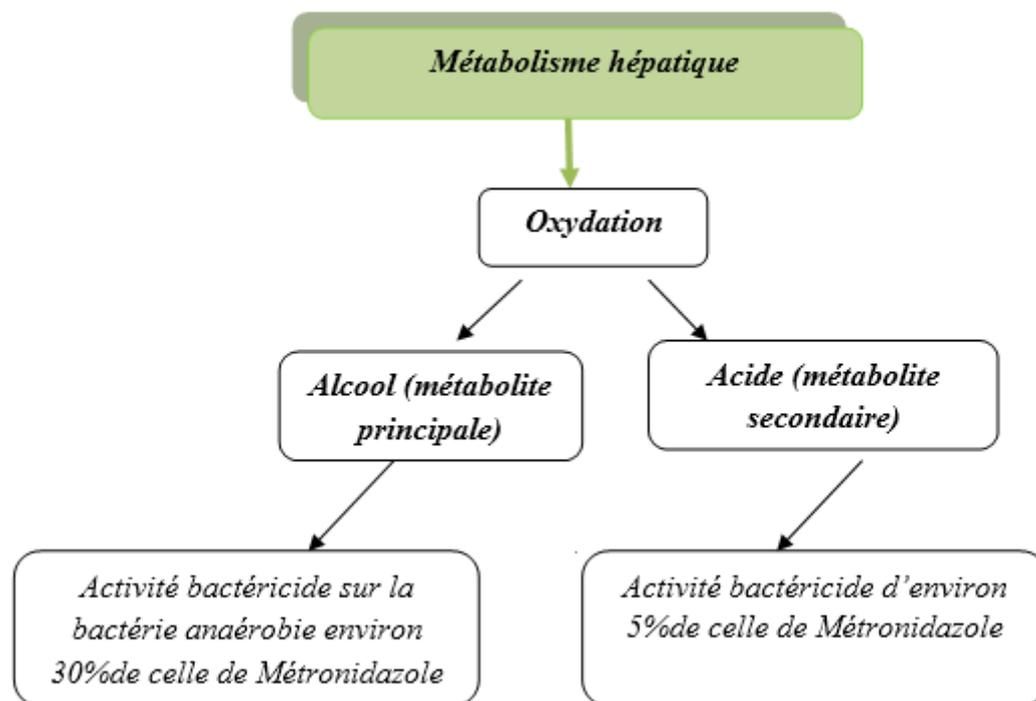


Figure03 : métabolisme hépatique de Métronidazole (**Redondo et al ., 1993**) .

I.1.2.3.1.4.Excrétion :

Forte concentration hépatique et biliaire, faible concentration colique, faible élimination fécale, excrétion surtout urinaire puisque le Métronidazole et le métabolites oxydés, excrétés dans les urines représentent environ 35% 65% de la dose administrée (**Redondo et al .,1993**).

I.1.2.3.2. Propriétés pharmacodynamique :

I.1.2.3.2.1. Mécanisme d'action de Métronidazole :

Métronidazole exerce une action bactéricide contre les bactéries anaérobies, On n'a pas encore réussi à déterminer de façon précise le mécanisme de son action, il y a formation d'un corps intermédiaire qui se fixe à l'acide désoxyribonucléique et aux protéines, entraînant ainsi une inhibition de la synthèse des acides nucléiques. (Samuelson J.,1999 a).

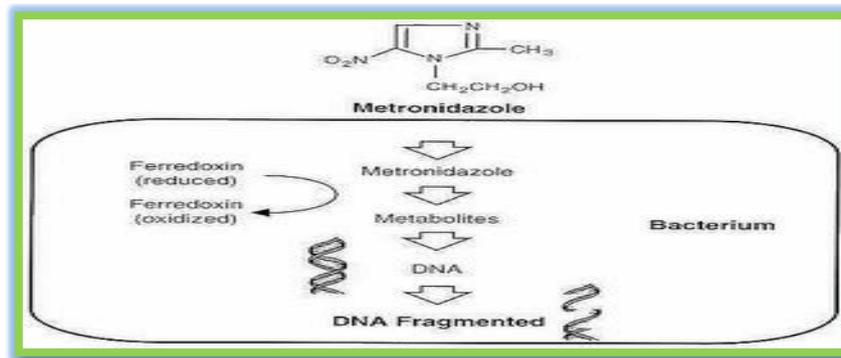


Figure 04 : mode d'action du Métronidazole. (Samuelson J.,1999 a).

Ferrédoxine réduite semble être le principal donneur d'électrons responsable de la réduction (figure). Il existe une bonne corrélation entre la présence de l'oxydoréductase pyruvate-ferrédoxine (sou formes primaires) et la sensibilité au métronidazole.

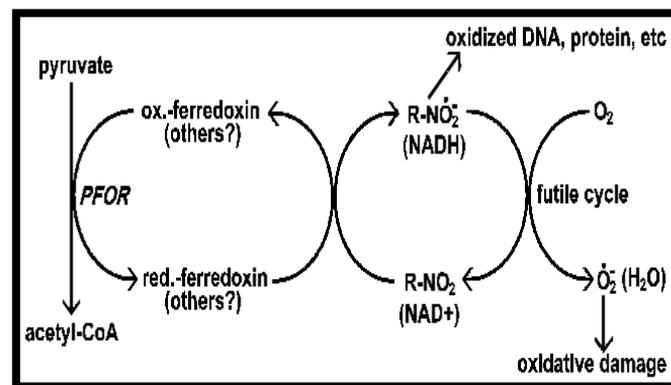


Figure 05 : Action de Métronidazole (Samuelson J.,1999 b).

Actions de nitroimidazoles. (R-NO₂) sont activés par le parasite par l'intermédiaire d'une réduction à un radical anion. Ce radical anion très réactif alors endommager l'ADN et les protéines entraînant la mort parasite. Métronidazole semble être particulièrement réduite par ferrédoxine. Normalement oxydoréductases NAD effectuent cycle redox avec de l'eau étant le produit final. (Samuelson J.,1999 b).

I.1.2.5. Système de classification biopharmaceutique (BCS) :

Le système de classification biopharmaceutique a été proposé, par **Amidon et al ,1995** . Il s’agit d’un cadre scientifique qui classe les substances actives en fonction de leur solubilité et leur perméabilité intestinale. Les quatre classes possibles pour un principe actif dans le BCS sont selon l’OMS, 2006 :

Classe	I	Solubilité élevée	Perméabilité élevée
Classe	II	Solubilité faible	Perméabilité Elevée
Classe	III	Solubilité élevée	Perméabilité Faible
Classe	IV	Solubilité faible	Perméabilité Faible

Pour prédire la probabilité de parvenir à un succès dans la corrélation in vitro in vivo , la FDA a développé un système de classification biopharmaceutique (BCS) qui se base sur la solubilité du principe actif (haute ou basse), sa perméabilité intestinale (haute ou basse) ainsi que sa dissolution comme il est montré dans le tableau (**BA et al ,2005 ; Krimer et al,2005 ; Pharmacopée Européenne,2010; FAD, 1997 ;ICH,1999; FAD,1995 ; Shah,2005**),Le Métronidazole selon la BCS est de classe 1 (**Schramm et al,2012**)

Tableau II : Système de classification biopharmaceutique (BCS) (Krimer,et al,2005)

Conditions	Commentaire
Solubilité	Une substance médicamenteuse est considérée à haute solubilité si la plus grande dose est soluble dans 250ml d’un milieu aqueux, et dans un intervalle de pH de 1 à 8.
Dissolution	Un médicament à libération rapide est considéré comme à dissolution rapide quand la quantité dissoute pendant 30 min n’est pas inférieure à 85% avec l’appareil I de l’USP à 100 tr/min (ou l’appareil II à 50 tr/min) dans un volume de 900ml.
Perméabilité	Une substance médicamenteuse est considérée à haute perméabilité quand l’absorption de la dose administrée chez l’homme est supérieure à 90%.
Les milieux inclus : milieu acide 0.1N ou tampon à pH 4.5 : simulation du fluide gastrique avec enzymes selon USP (United States Pharmacopée). tampon pH 6.8 : simulation du fluide intestinal avec enzymes selon USP.	

I.2. ETUDE DE LA DISSOLUTION**I.2.1.L'équivalence thérapeutique :****I.2.1.1.Essai d'équivalence thérapeutique *in vivo* :**

Les études *in vivo* de bioéquivalence doivent faire l'objet d'un protocole d'essais et obéir aux bonnes pratiques cliniques

Le paramètre observé est la biodisponibilité c'est-à-dire la vitesse et l'intensité de l'absorption du principe actif ou de sa fraction thérapeutique dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, en vue d'être disponible au niveau de site d'action .pour être bioéquivalents, deux médicament doivent avoir des biodisponibilité équivalentes (**Le hir,2001**)

Pour évaluer cette biodisponibilité, il existe plusieurs possibilités, décrites dans la note de l'EMA,2001. Dans la majorité des cas, les études pharmacocinétiques consistent à doser la concentration sanguine en principe actif dans le sang des sujets .cette mesure se fait à intervalles réguliers. Cependant, par fois il est nécessaire de doser un métabolite actif ou inactif.

I.2.1.1.1.Biodisponibilité : correspond à la mesure et de l'intensité de l'absorption par l'organisme de la substance active, à partir d'une forme pharmaceutique définie.

Cette biodisponibilité s'évalue grâce à trois paramètres pharmacocinétique à partir des concentrations sanguines :

- La concentration maximum(C_{max}).
- Le temps pour atteindre cette concentration maximum(T_{max}).
- L'air sous la courbe qui correspondant à la quantité totale de médicament qui atteint la circulation sanguine (**Dieter et al ,2007**).

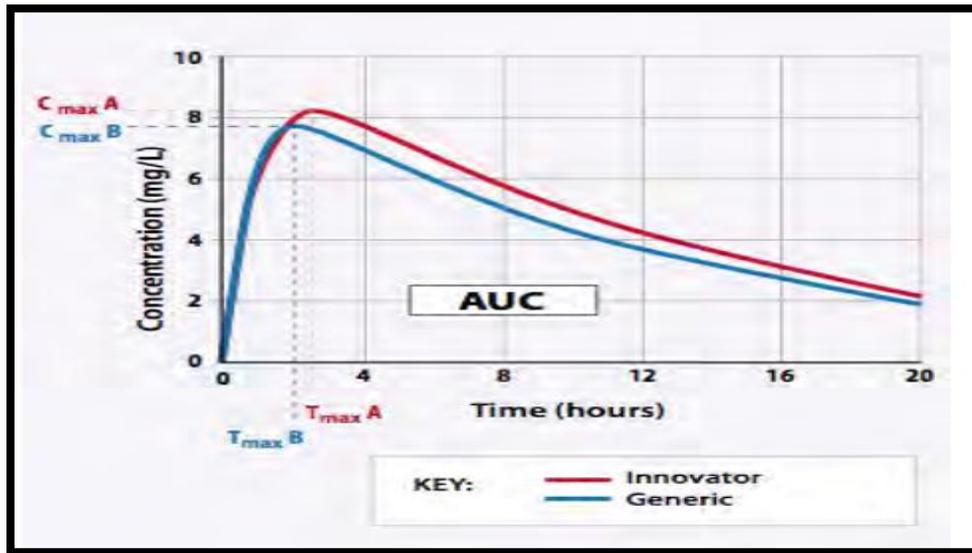


Figure 06 : représentation graphique de la biodisponibilité (Dieter et al ,2007).

I.2.1.1.2. Bioéquivalence : Selon (l'article L5121-1 du code de la santé publique 2005)

deux médicaments sont dit bioéquivalents lorsque l'on n'observe pas de différence significative entre leurs biodisponibilités.

I.2.1.2. Essai d'équivalence thérapeutique *in vitro* :

Les études de bioéquivalence *in vitro* portent le plus souvent sur des tests de dissolution *in vitro* (Le hir, 2001).

En effet, les résultats obtenus sont exprimés en pourcentage de principe actif dissout en fonction du temps. ainsi, le profil de dissolution du lot de référence doit être comparé au lot test (Dean et al ,2000).

La comparaison de deux profils de dissolution *in vitro* est le plus souvent effectuée grâce à la méthode validée par la FAD , décrite dans la note de l'EMEA après avoir publié en 2001.

Cette méthode tient compte du fait qu'un médicament est constitué d'un ou plusieurs principes actifs et d'excipients, et fabriqué selon un procédé spécifique. Cela confère donc à cette forme pharmaceutique de la caractéristique de dissolution *in vitro* spécifique (Brittain et al ,1999).

Pendant le développement du médicament, la dissolution *in vitro* est utilisée comme un outil pour identifier les facteurs qui influencent le profil de dissolution (et donc la

biodisponibilité) et ainsi adapter la formulation. Ensuite, les tests de dissolution *in vitro* sont utilisés comme outil de contrôle qualité afin de vérifier que les différents lots fabriqués pour une même formule, lors de la transposition industrielle, ont bien la même cinétique de dissolution *in vitro*, et qu'il y a pas de variation importante entre les lots. Enfin la dissolution *in vitro* peut être utilisée pour évaluer la biodisponibilité et démontrer la bioéquivalence entre médicament générique et la spécialité de référence (**Leblanc et al ,1997**).

Pour la substance très soluble, si la forme pharmaceutique est rapidement dissoute aux PH choisis (intervalle de PH physiologique), l'étude de bioéquivalence peut être uniquement basée sur la comparaison des profils de dissolution *in vitro*, et une requête d'exemption peut être demandée. Celle-ci permet de ne pas réaliser d'études *in vivo* de bioéquivalence, ce qui représente une économie pour le laboratoire. (**Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence ,2000**).

I.2.1.2.1.Profil de dissolution :

Le profil de dissolution tient un très grand rôle dans la préparation de nombreuses formes pharmaceutiques, et est d'une importance primordiale pour la biodisponibilité des médicaments quelle que soit la voie d'administration dans l'organisme. La dissolution consiste à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide. (**Alain et al ,2009**),

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, (**Shirzad et al ,2007**) 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, évaluer la stabilité du produit, établir la corrélation *in vitro in vivo*, et évaluer la nécessité des études de bioéquivalence (**Shayne, 2008 ; Mark et al ,2007 ; James,2007**).

I.2.2.Techniques d'analyses utilisées :

I.2.2.1.Dissolution :

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

Le soluté peut être à l'état solide, liquide ou gazeux. La solution obtenue peut être solide ou liquide (en pratique on ne parle pas de solution pour un mélange homogène de gaz).

Lors de la dissolution, les atomes, ions ou molécules du soluté se dispersent et interagissent avec les molécules de solvant. Cette interaction s'appelle la solvation. Suivant la nature du soluté et du solvant, la solvation peut faire intervenir des interactions ion-dipôle, des liaisons hydrogène ou des liaisons de van der Waals. Selon (IUPAC,1997).

I.2.2.1.1.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 07**:

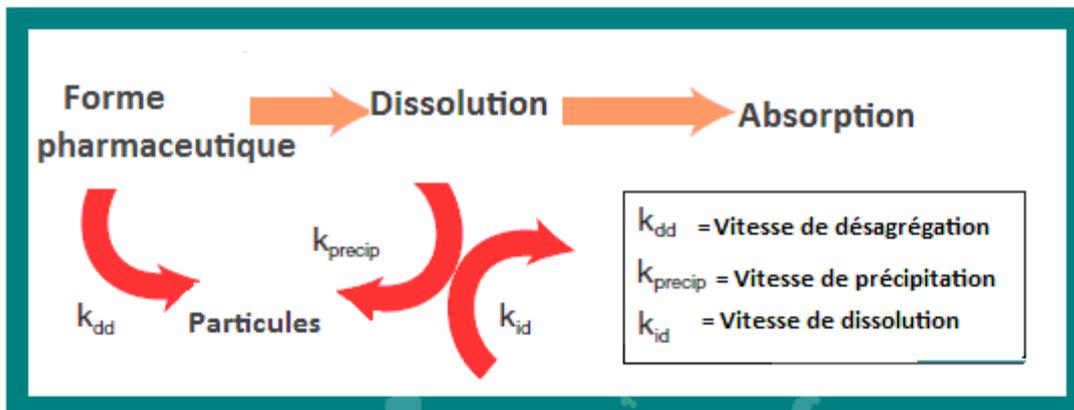


Figure 07 : le processus de dissolution de principe actif

(Cynthia *et al*,2004).

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 (Cynthia *et al*, 2004).

De plus, des tests de dissolution qui simulent l'écoulement du système gastro-intestinal et les conditions *in vivo* ont été développées à fin de mieux prévoir la dissolution *in vivo*. Malgré ces efforts et certains progrès, des difficultés et des défis énormes restent encore à prélever pour prédire véritablement la dissolution dans les conditions physiologiques selon les comportements de la dissolution *in vitro* (Hua *et al*, 2004).

I.2.2.1.2. Facteurs intervenant dans la dissolution :

I.2.2.1.2.1. 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.

I.2.2.1.2.1.1. Facteurs qui influencent la solubilité :

➤ Nature chimique de la molécule :

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, diéthyl éther) (Alain L *et al*, 2009).

➤ pH du milieu de dissolution :

Dans un milieu aqueux la solubilité d'un composé est en fonction de sa capacité à former des liaisons hydrogènes avec les molécules d'eau. Généralement la solubilité aqueuse est directement proportionnelle au nombre de liaisons hydrogène qui peuvent être formées avec les molécules d'eau (Furlanetto *et al*, 2003) 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 (Han *et al*, 2003).

➤ Température :

En conséquence la solubilité d'une molécule augmente avec la température. En général, une température de $37 \pm 0,5$ °C est toujours maintenue au cours de la dissolution des médicaments (David et Tory, 2005 ; Quattrocchi *et al*, 2009).

➤ **Polymorphisme :**

Le polymorphisme est l'aptitude d'une molécule à l'état solide à exister selon différentes structures cristallines (**Bauer et al , 2002**). Le polymorphisme joue un rôle important dans la cinétique de dissolution, de nombreuses études ont montré que la forme amorphe d'un principe actif présente une plus grande solubilité et une vitesse de dissolution plus élevée par rapport à celui présenté par la forme cristalline. (**Alain et al,2009**).

I.2.2.1.2.1.2. Facteurs qui influencent la vitesse de dissolution :

➤ **Taille des particules et la surface de contact :**

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 (**Paradkar ,2008**).

➤ **Vitesse d'agitation :**

L'épaisseur de la couche de diffusion du milieu de dissolution a l'intérieur de la substance solide est inversement proportionnelle a la vitesse d'agitation. L'agitation accélère la dissolution en renouvelant le liquide à l'interface(**David et Tory,2005**)

➤ **Viscosité du milieu de dissolution :**

La viscosité diminue la vitesse de dissolution en réduisant la diffusion (**David et Tory,2005 ; Alain et al,2009**).

➤ **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 (**Alain et al,2009**)

➤ **Condition Sink :**

Sous condition sink la concentration du principe actif augmente linéairement avec le temps. In vitro les conditions sink peuvent être obtenues 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 (**Han et al,2003**).

I.2.2.1.2.2. 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. (**Olivier et al,2005**)

➤ 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 (**Lamalmi et al ,2004**). Par exemple : amidons, sucre, sels minéraux. La vitesse de dissolution augmente avec les diluants hydrophiles, le changement de la concentration du diluant ou le changement du diluant lui-même peut changer la vitesse de dissolution des comprimés (**Olivier et al,2005**)

➤ 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 délitant se gonflent dans l'eau et favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé et l'écartement des granules (**Tall et al,2006**). 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 (**Olivier et al,2005**)

➤ Liants ou agglutinants :

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 (**David et Tory,2005 ; Alain et al,2009**).

➤ **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

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 ralentissent la vitesse de dissolution (**Olivier et al,2005**).

I.2.2.1.2.3. Facteurs liés aux processus de fabrication :

➤ **La méthode de granulation :**

La vitesse de dissolution des substances peu solubles augmente avec le procédé de granulation. Avec la disponibilité du matériel de pointe ; la formulation, la phase de mélange, et le temps d'ajout des différentes substances de la formule sont les principaux facteurs qui influencent les caractéristiques de la dissolution et pas la méthode de granulation en elle-même (**Paradkar ,2008**).

➤ **La compression :**

La compression influence la densité apparente, la porosité, la dureté, et le temps de désintégration. La compression joue un double rôle, elle augmente la vitesse de dissolution en augmentant la surface de contact grâce à l'effet d'écrasement, et diminue à la fois la vitesse de dissolution par l'augmentation de la force de cohésion des particules ce qui provoque une augmentation de la densité et de la dureté (**Paradkar ,2008**).

I.2.2.1.3.Méthode de 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 (**Shein-Chung et Jen-pei ,2008**).

- **Méthode comparaison :**

Voici quelques méthodes pour la comparaison des profils de dissolution :

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

Les approches statistiques sont basées sur l'analyse de la variance, qui évalue l'hypothèse que les deux profils sont statistiquement semblables. La méthode modèle dépendant est Utilisée principalement pour la clarification des mécanismes de dissolution ou de la libération dans différentes conditions expérimentales. La méthode modèle dépendant peut être appliquée aux profils de dissolution obtenus avec des programmes de dissolution à échantillonnage non identique, tandis que la méthode modèle indépendant qui nécessite des points de prélèvement identiques pour le calcul de deux facteurs à partir des données brutes individuelles de deux profils. Ces deux facteurs sont, le facteur de différence f_1 et le facteur de similarité f_2 , ont été adoptées par les organismes de réglementation, et ont été inclus dans les lignes directrices pour le contrôle qualité des essais de dissolution (**Panos et al ,2006**).

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 (1):

$$f_1 = 100 \frac{\sum_{i=1}^m |R_i - T_i|}{\sum_{i=1}^m R_i} \quad (1)$$

Avec, m est le nombre de point dans le temps, R_i est le pourcentage dissout de la référence au temps i , et T_i est le 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 (2):

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

Avec, m est le nombre de point dans le temps, R_i est le pourcentage dissout de la forme de référence au temps i , T_i est le 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 (Panos *et al*, 2006).

- Un minimum de trois points dans le temps (zéro exclu) ;
- 12 valeurs individuelles pour chaque point dans le temps pour chaque formulation (Panos *et al*, 2006).

I.2.2.2. Spectroscopie d'absorption dans l'UV visible :

La spectroscopie d'absorption dans l'UV et le visible est une méthode très commune dans les laboratoires. Elle est basée sur la propriété des molécules d'absorber des radiations lumineuses de longueur d'ondes déterminée. Le domaine UV-visible s'étend environ de 800 à 10 nm :

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

-UV-lointain: de 200nm à 10 nm.(Elloi , 2012).

I.2.2.3.Dissolutest :

Dissolutest SOTAX AT7 couplé à un préparateur injecteur GILSON, l'appareil de dissolution in vitro disponible est constitué :

Des récipients cylindriques à fond hémisphérique, d'une capacité normale de 1000 ml en verre borosilicaté, munis de couvercles évitant l'évaporation et comportant un orifice central destiné au passage de la tige de l'agitateur ainsi que plusieurs autres orifices permettant l'introduction d'un thermomètre et le prélèvement.

- D' un agitateur constitué par une tige verticale dont la partie inférieure est fixée soit à un panier cylindrique, soit à une palette.

- Un bain d'eau thermostat qui permet de maintenir la température constante du milieu de dissolution. (**Alain et al .,2009**)

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

- La vitesse d'agitation (50,75 ,100 rpm)
- Le volume de milieux mis en œuvre
- La durée de l'essai (**Rosetto , 1998**)



Figure 08 : appareil de dissolution in vitro (**Rosetto , 1998**).

Partie pratique





Matériels et Méthodes





II.1-Présentations du lieu de stage :

Ce travail a été réalisé au laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques (LNCPP) situé à Alger (dely brahim), un organisme pré-qualifié par l'organisation mondiale de la santé (OMS).

Le LNCPP a pour missions principales :

- Le contrôle réglementaire es médicaments ;
- L'évaluation, l'homologation (dispositifs médicaux) ou l'enregistrement (médicaments), la révision et le renouvellement de l'AMM .
- Le suivi du contrôle de la qualité et de l'inspection

Ce travail s'est localise au niveau du service de pharmacotechnie unité de cinétique de dissolution qui a mis a notre disposition le matériel nécessaire et le personnel qualifié pour mener à bien ce travail.

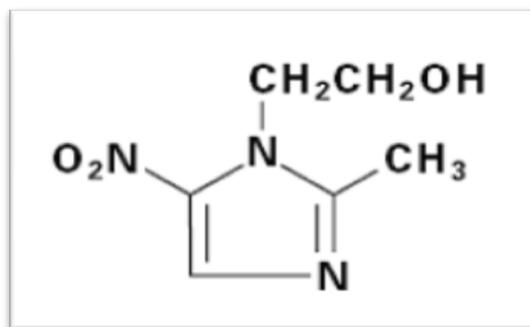
II.2.Matériels

II.2.1.Métronidazole (matière première) :

Métronidazole en comprimés de 250mg à libération conventionnelle immédiate, est une formulation orale du Métronidazole synthétique antimicrobien :

- Ça masse molaire : 171,15g/mol,
- Formule chimique : 2-méthyl-5-nitro-1H-imidazole-1éthanol,
- La formule développée suivante : $C_6H_9N_3O_3$

Figure09: structure chimique de Métronidazole



Le Métronidazole appartient à la classe pharmacologique : antifongique ,

-Aspect de la poudre : est une poudre de couleur blanche ou sensiblement blanche.

La forme étudiée présente les caractéristiques suivantes :

- ✓ Forme orale, solide, à libération immédiate et à action systémique.
- ✓ Ne contient aucun excipient ayant ou pouvant avoir un effet sur le transit gastro-Intestinal ou 'absorption du principe actif,
- ✓ Index thérapeutique large (hors liste officielle des médicaments à index thérapeutique étroit)
- ✓ Pharmacocinétique linéaire simple,
- ✓ Ne présente pas de problèmes de biodisponibilité connus.

Classe BCS I :- Solubilité : assez soluble dans l'eau, soluble dans l'éther ,

-Perméabilité : forte perméabilité.

II.2.2. Réactifs :

Dans notre mémoire on a utilisé :

- ☒ Eau distillée
- ☒ Hydroxyde de sodium NaOH
- ☒ Potassium phosphate KH_2PO_4
- ☒ Acide acétique CH_3COOH
- ☒ KCl chlorure de potassium
- ☒ Acétate de sodium trihydre $\text{C}_2\text{H}_3\text{NaO}_2$
- ☒ L'acide chlorydrique HCl à 37%.

II.2.3.Verrerie :

- * Des fioles jaugées à : 25ml, 50ml, 2000ml, 100ml
- * Des pipettes à : 10ml,5ml
- * Un erlenmeyer à : 2000ml, 5000ml, 1000ml.
- * Des seringues à 10ml et filtres seringues (0.45µm)
- * Un bécher.
- * Des tubes à essai.
- * Une poires pour pipeter.
- * Une éprouvette graduées à 1000ml, 250ml,100ml .

II.2.4.Appareillage :

- ∞ une balance de précision(OHANUS)
- ∞ un PH-mètre (HANNA)
- ∞ Hotte chimique (CAPTAIR)
- ∞ Un agitateur magnétique à plaque chauffante (VELP).
- ∞ Un bain ultrason (RYPA)
- ∞ Un dissolutest (SOTAX)
- ∞ Un spectrophotomètre (PerKinElmer).

II.3.Méthodes :

La comparaison des profils de dissolution du Métronidazole dans les trois milieux à PH différents (selon les recommandations de l'OMS) est réalisé par une technique spectrophotométrie UV-Visible .

II.3.1.Spectrophotométrie UV-Visible**II.3.1.1.Principe :**

Une lumière d'intensité I_0 passe à travers une solution, une partie de celle-ci est absorbée par le(s) soluté(s). L'intensité I de la lumière transmise est donc inférieure à I_0 . On définit

l'absorbance de la solution comme : $A = \log (I_0/I)$

II.3.2.Protocole de l'étude de la dissolution :**II.3.2.1.Mode opératoire :**

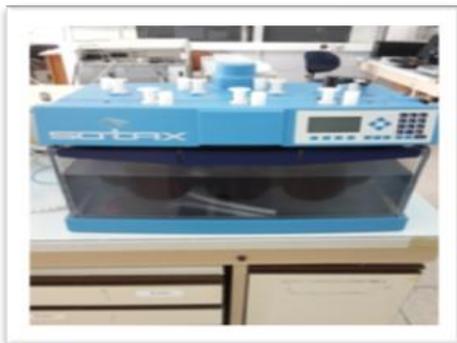
L'essai est réalisé sur 12 unités pour chaque tampon aussi bien pour le produit test que pour le produit de référence, les essais de dissolution ont été réalisés dans un dissolutest à préleveur automatique de marque(SOTAX) (**Figure10**).

L'essai de dissolution s'effectue comme suit :

Introduire le volume indiqué du milieu de dissolution dans le récipient de l'appareil spécifié et l'équilibrer à une température de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, puis retirer le thermomètre, placer les unités à examiner dans l'appareil tout en on plaçant une unité du produit dans chaque panier sec qui sera par la suite relié à une tige (**Figure11**), et puis mettre la méthode en marche en abaissant les paniers un à un de façon à les immerger dans le milieu de dissolution.

Figure10 : photographie de dissolutest

Figure 11 : photographie des tiges et des paniers



Remarque : en prenant soin d'éviter la formation de bulle d'air sur la surface de l'échantillon et mettre l'appareil en marche à la vitesse spécifiée.

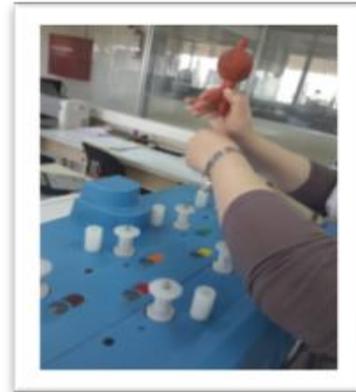
Dans l'intervalle de temps spécifié ou à chacun des temps indiqués (5min, 15min ,30min)

Prélever un volume de dix ml du milieu de dissolution à l'aide d'une pipette de 10ml (**Figure**

12) ,procéder à une filtration des échantillons prélevés a l'aide d'un filtre seringue de 0,45µm (Figure 13) de porosité afin de retenir les particules non dissoutes (jeter les premiers 03-05ml pour saturer le filtre) puis doser la quantité du principe actif présente dans chaque échantillon par la méthode spécifiée .

Figure 12 : filtre seringue de 0.45 µm

Figure 13 : prélever 10ml de l'échantillon avec une pipette



II.3.2.2. Conditions opératoires :

- Appareil de dissolution : appareil à panier
- Volume du milieu : 900 ml
- Vitesse de rotation : 100tours/minutes.
- Temps de prélèvement : 30minutes.
- Norme de dissolution : $\geq 85\%$
- Longueur d'onde d'absorbance : 278 nm

II.3.2.3. Préparation des milieux de dissolutions :

On a travail dans de différents milieu de dissolution (tampon PH=6.8 ;4.5 ;1.2).

❖ Tampon PH=6,8 :

Dissoudre 54.20g (*2) de KH_2PO_4 et 7.61g (*2) de NaOH et complété avec 8l(*2) d'eau

Purifiée

❖ Tampon PH=4,5 :

Dissoudre 14.42g (*2) de $\text{C}_2\text{H}_3\text{NaO}_2$ et 26ml (*2) de CH_3COOH et complété avec 8 l(*2)

d'eau purifiée

❖ Tampon PH=1.2 :

Dissoudre 29.81g (*2) de KCl et 56.29ml (*2) de HCl et compléter avec 8l (*2) d'eau purifiée

II.3.2.4.Préparation des standards :

À partir de Métronidazole ayant une pureté de 100.4% et une teneur en eau de 0.3%.

❖ **Pour le milieu PH =6.8 :**

STD1 :

On a préparé 14.6mg de Métronidazole dont 14.557mg substance desséchée dans 25ml de tampon on mettait dans une fiole de 25ml ,on le met dans l'ultra son (**figure14**) pour dissoudre la quantité du principe actif, et on a fait une dilution de 2.5ml dans 100ml (1/40) de tampon et bien mélange à la fin .

Figure14 : Agitation dans un bain ultrason



STD2 :

On a préparé 14.2mg de Métronidazole dont 14,1574mg de substance desséchée, dans 25ml de tampon suivi d'une dilution de 2.5ml dans 100ml (1/40)(**figure15**).

Figure15 : photographie des solutions standards



❖ **Pour le milieu PH =4,5 :**

C'est les mêmes étapes par rapport au milieu précédent sauf les pesées

STD1 : 14.1mg de Métronidazole dont 14.09mg substance desséchée.

STD2 : 13.9mg de Métronidazole dont 13.89mg substance desséchée.

❖ **Pour le milieu PH =1,2 :**

C'est les mêmes étapes par rapport au milieu précédent sauf les pesées

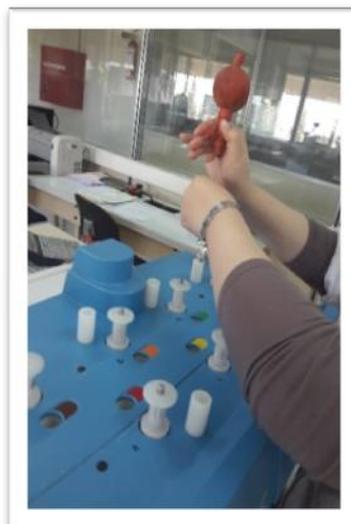
STD1 : 14.0mg de Métronidazole dont 13.99mg substance desséchée.

STD2 : 14.5mg de Métronidazole dont 14.48mg substance desséchée.

II.3.2.5. Préparation des échantillons :

- ✓ Un seul comprimé (250mg Métronidazole) dans 900ml de tampon (tout dépend du milieu : à PH=6,8 / 4,5 / 1,2)
- ✓ après dissolution, effectuer des prélèvements à des temps bien déterminé :un minimum de trois points dans le temps doivent être effectués(le zéro est exclu) ;les points dans le temps doivent être identiques pour le produit test et le produit référence ,le Métronidazole est une forme à libération immédiate(conventionnel), donc les temps des prélèvement doivent être rapprochés (5min,15min,30min).

Figure16 : prélèvements avec une pipette graduée.



- ✓ à l'aide d'une pipette graduée (**figure16**), effectuer des prélèvements (6 prélèvement pour un seul dissolutest) à 5min, à 15 min et à 30min, après chaque prélèvement on compense le volume prélevé (10ml).
- ✓ Après avoir prélevé, les échantillons sont filtrés à l'aide d'un filtre de porosité

appropriée, inerte (ne retient pas de manière significative le principe actif contenu dans la solution et ne contient aucune substance extractible par le milieu de dissolution qui influencerait les méthodes analytiques), dans des tube à essai (**figure 17**).

✓ Passer à la dilution des échantillons prélevé, on a dilué 2,5ml dans 50ml du tampon

Figure17: dilution de 2,5 ml dans fioles de 50ml. à essai



Figure 18: filtration des échantillon l'aide d'un filtre seringue dans des tube



II.3.2.6.Analyse :

Séquence d'analyse :

Sample ID	description	278nm	Sample ID	Description	278nm
Blanc			Ech15' 4		
Std1-1			Ech15' 5		
Std1-2			Ech15' 6		
Std1-3			Ech15' 7		
Std2-1			Ech15' 8		
Std2-2			Ech15' 9		
Std2-3			Ech15' 10		
Ech5' 1			Ech15' 11		
Ech5' 2			Ech15' 12		
Ech5' 3			Ech30' 1		
Ech5' 4			Ech30' 2		
Ech5' 5			Ech30' 3		
Ech5' 6			Ech30' 4		

Ech5' 7			Ech30' 5		
Ech5' 8			Ech30' 6		
Ech5' 9			Ech30' 7		
Ech5' 10			Ech30' 8		
Ech5' 11			Ech30' 9		
Ech5' 12			Ech30' 10		
Ech15' 1			Ech30' 11		
Ech15' 2			Ech30' 12		
Ech15' 3					

II.3.2.7. Formules de calculs :

a-Performance du système

- **Recouvrement :**

Recouvrement% = (pesés du STD1 / pesée du STD2) * (moyenne des DO2 de STD / moyenne des DO1 de STD) * 100

- **Coefficient de variation (CV%) :**

Cv% = σ / μ = (écart type / moyenne) * 100

b-Concentrations du standard :

[Pesée STD – eau (substance desséchée) / 25ml de tampon] * volume prélevé 2,5ml / volume dilué 100ml

c-Taux de dissolution(T%) :

- ✓ **Pour t=5min :**

T1% = [absorbance échantillon / absorbance étalon(STD)] * [étalon] / [échantillon] * P (pureté)

[Échantillon] = dosage (250mg) / volume du vase (900ml) * dilution (2,5ml / 50ml)

- ✓ **Pour t=15min :**

T2% = T1% + correction(T10ml)

T10ml (correction) = 10 * T1 / 900

✓ **Pour t=30min :**

$$T3\% = T1\% + 10 * T2 / 900$$

II.3.2.8. Critères d'acceptations :

- **Recouvrement :** [98% - 102%]
- **Coefficient de variation :** <20% pour les 5 min ;
<10% pour les 15 et 30 min.
- **Taux de dissolution :**
D'après **Shargel L et al, 2005** déterminer la classe de la vitesse de dissolution :
 - Dissolution très rapide : si le taux de dissolution moyen est $\geq 85\%$ en 15 mn.
 - Dissolution rapide : si le taux de dissolution moyen est $\geq 85\%$ en 30 mn.
- ✓ Les produits test et référence présentent une dissolution très rapide : les profils de dissolution sont considérés d'emblée similaires (le calcul du f_2 n'est pas nécessaire).
- ✓ Les produits test et référence présentent une dissolution rapide : pour comparer entre les profils il faut appliquer une méthode adéquate telle qu'une méthode indépendante en calculant le facteur de similarité f_2 . les profils de dissolution sont similaires si f_2 est compris entre **50 et 100**

Résultats et discussions





III.1.Résultats :

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

Présentation du produit :

	Produit référence	Produit test
DCI :	Métronidazole	
Nom du produit :	FLAGYL	
Forme et dosage :	Comprimés à 250 mg	
N° lot :	001/14	
Etalons		
Pureté	100.4	

III.1.1.Résultats d'analyse spectrophotométrie UV-Visible :

Sample ID	PH= 6,8		PH= 4,5		PH= 1,2	
	P.référence	P.test	P.référence	P.test	P.référence	P.test
blanc	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0003	0.0003
Std1-1	0.225	0.229	0.217	0.209	0.231	0.493
Std1-2	0.227	0.224	0.220	0.210	0.232	0.497
Std1-3	0.226	0.226	0.217	0.209	0.232	0.498
Std2-1	0.223	0.221	0.212	0.205	0.241	0.512
Std2-2	0.224	0.219	0.209	0.204	0.240	0.513
Std2-3	0.225	0.210	0.209	0.204	0.241	0.513
Ech5' 1	0.698	0.167	0.03	0.159	0.073	0.456
Ech5' 2	0.735	0.170	0.051	0.155	0.075	0.317
Ech5' 3	0.737	0.159	0.056	0.179	0.062	0.442
Ech5' 4	0.730	0.172	0.047	0.175	0.068	0.452
Ech5' 5	0.721	0.161	0.041	0.18	0.056	0.475
Ech5' 6	0.710	0.153	0.04	0.18	0.062	0.443
Ech5' 7	0.704	0.153	0.046	0.164	0.059	0.521

Ech5' 8	0.660	0.163	0.032	0.146	0.059	0.518
Ech5' 9	0.687	0.169	0.039	0.165	0.06	0.518
Ech5' 10	0.704	0.167	0.036	0.163	0.064	0.458
Ech5' 11	0.715	0.174	0.057	0.159	0.06	0.482
Ech5' 12	0.692	0.159	0.045	0.156	0.061	0.494
Ech15' 1	0.761	0.198	0.226	0.211	0.224	0.494
Ech15' 2	0.780	0.198	0.223	0.219	0.216	0.416
Ech15' 3	0.771	0.197	0.242	0.214	0.227	0.462
Ech15' 4	0.792	0.202	0.247	0.203	0.232	0.469
Ech15' 5	0.760	0.193	0.239	0.203	0.229	0.495
Ech15' 6	0.767	0.193	0.234	0.217	0.23	0.51
Ech15' 7	0.761	0.208	0.242	0.159	0.216	0.534
Ech15' 8	0.746	0.208	0.246	0.195	0.215	0.530
Ech15' 9	0.741	0.208	0.233	0.206	0.217	0.488
Ech15' 10	0.727	0.200	0.233	0.225	0.22	0.524
Ech15' 11	0.753	0.201	0.208	0.211	0.216	0.495
Ech15' 12	0.745	0.206	0.233	0.199	0.213	0.490
Ech30' 1	0.756	0.246	0.228	0.198	0.231	0.479
Ech30' 2	0.760	0.234	0.228	0.212	0.223	0.453
Ech30' 3	0.748	0.223	0.243	0.213	0.224	0.469
Ech30' 4	0.752	0.215	0.247	0.216	0.226	0.469
Ech30' 5	0.750	0.222	0.241	0.206	0.219	0.470
Ech30' 6	0.736	0.236	0.242	0.215	0.225	0.516
Ech30' 7	0.749	0.192	0.246	0.220	0.234	0.510
Ech30' 8	0.744	0.213	0.239	0.196	0.239	0.510
Ech30' 9	0.754	0.221	0.234	0.208	0.226	0.517
Ech30' 10	0.745	0.216	0.235	0.223	0.234	0.518
Ech30' 11	0.742	0.220	0.236	0.209	0.231	0.503
Ech30' 12	0.751	0.210	0.239	0.203	0.238	0.497

Tableau III : résultats des densités optiques de 12 échantillons (à 5,15 et 30min) et de 6 différents pesés du standard de chacun de produit test et référence à différents PH (6.8, 4.5 et 1.2) obtenus par l'analyse spectrophotométrie UV-visible.

III.1.2. Résultats de calculs CV% , [STD], recouvrement et le taux de dissolution :

		PH= 6,8		PH= 4,5		PH= 1,2	
		P.référence	P.test	P.référence	P.test	P.référence	P.test
Recouvrement%		101.209025	99.948	101.25226	99.02	101.69015	99.772
CV%	STD1	0.44247788	1.112	0.7945187	0.276	0.24921595	0.5335
	STD2	0.44642857	0.6429	0.82478609	0.283	0.23989624	0.1127
[STD]	STD1	0.0145	0.0146	0.0144	0.014	0.0139	0.0139
	STD2	0.0142	0.01	0.0137	0.014	0.0142	0.0144

Tableau IV : résultats de calcul du recouvrement, coefficient de variation et de concentration du standard de chacun de produit test et référence dans des milieux PH (6.8, 4.5 et 1.2)

	PH= 6,8		PH= 4,5		PH= 1,2	
	P.référence	P.test	P.référence	P.test	P.référence	P.test
Ech5' 1	81.10	77.70	14.14	77.96	31.21	92.59
Ech5' 2	86.34	79.10	24.12	79.00	32.07	64.37
Ech5' 3	86.58	73.98	26.48	87.76	26.52	89.75
Ech5' 4	85.75	80.03	22.23	85.80	29.08	91.78
Ech5' 5	84.70	74.91	19.39	88.26	23.95	96.45
Ech5' 6	83.40	71.19	18.92	88.26	26.52	89.95
Ech5' 7	82.70	71.19	21.75	80.41	25.23	105.79
Ech5' 8	77.53	75.84	15.13	71.58	25.23	105.18
Ech5' 9	80.70	78.63	18.44	80.90	25.66	105.18
Ech5' 10	82.70	77.70	17.02	79.92	27.37	92.10
Ech5' 11	83.99	80.96	26.95	77.96	25.66	97.87
Ech5' 12	81.29	73.98	21.28	76.49	25.09	100.30
Ech15' 1	90.30	92.99	107.0	104.3	96.14	101.33
Ech15' 2	92.60	93.00	105.7	108.2	92.73	85.18
Ech15' 3	91.53	92.48	114.7	105.9	97.38	94.80
Ech15' 4	93.99	94.87	117.0	100.4	99.54	96.25
Ech15' 5	90.21	90.63	113.2	100.5	98.20	101.58
Ech15' 6	91.02	90.59	110.8	107.3	98.66	104.55
Ech15' 7	90.31	97.57	114.9	78.85	92.66	109.60

Ech15' 8		88.49	97.62	116.5	96.41	92.22	108.78
Ech15' 9		87.94	97.65	110.3	101.9	93.08	100.25
Ech15' 10		86.32	93.92	110.3	111.21	94.39	107.42
Ech15' 11		89.38	94.42	98.66	104.32	92.66	101.59
Ech15' 12		88.41	96.67	110.4	98.42	91.38	100.60
Ech30' 1		89.81	116.34	110.3	99.1	101.28	99.40
Ech30' 2		90.28	110.78	110.4	105.9	97.81	93.63
Ech30' 3		88.87	105.60	117.7	106.5	98.26	97.27
Ech30' 4		89.34	101.97	119.6	107.9	99.17	97.31
Ech30' 5		89.11	105.12	116.7	103.1	96.08	97.62
Ech30' 6		87.44	111.60	117.1	107.5	98.68	106.92
Ech30' 7		88.97	91.20	119.1	109.6	102.46	105.93
Ech30' 8		88.37	101.02	115.7	97.9	104.59	105.92
Ech30' 9		89.56	104.78	113.3	104	99.04	107.24
Ech30' 10		88.49	102.4	113.7	111.4	102.59	107.40
Ech30' 11		88.16	104.3	114.1	104.4	101.21	104.33
Ech30' 12		89.21	99.60	115.7	101.4	104.17	103.13
Mo	5'	83.14	76.27	65.02	80.94	86.50	94.34
	15'	90.04	94.37	110.8	101.49	94.93	100.99
	30'	92.03	104.56	115.3	104.34	100.44	102.17
CV	5'	3.14	4.29	19.98	6.74	9.22	11.82
	15'	2.35	2.73	4.68	8.18	3.04	6.68
	30'	0.87	6.16	2.62	3.89	2.65	4.74

Tableau V: résultats de calcul des taux de dissolution de produit test et référence (à 5,15 et 30min) à différents PH (6.8, 4.5 et 1.2) de 12 échantillons ainsi leurs coefficients de variations.

III.1.3. Résultats de profil de dissolution du produit test et référence :

Ces résultats nous ont permis de tracer les profils de dissolutions suivants :

❖ Pour PH=6.8 :

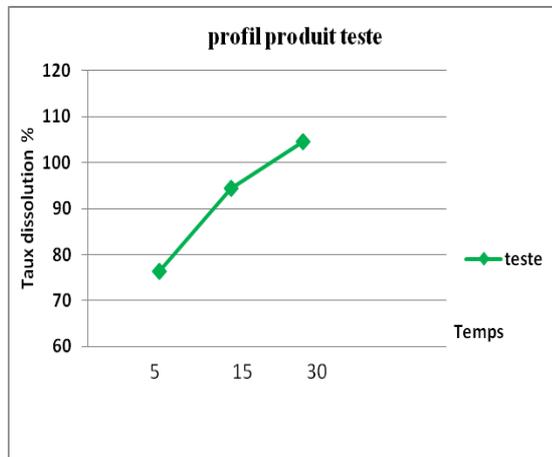
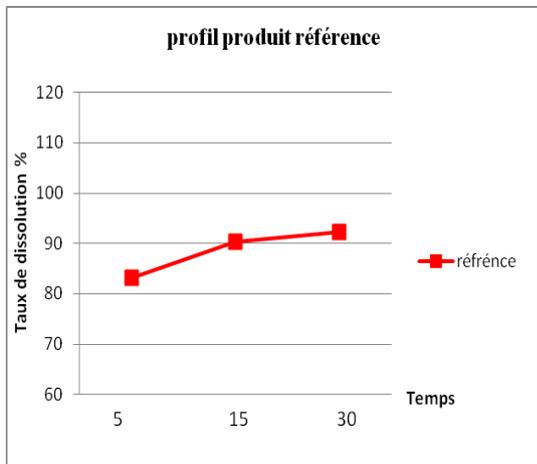


Figure 19 : profil de dissolution du princeps dans le milieu tampon à Ph=6,8.

Figure 20 : profil de dissolution du générique dans le milieu tampon à Ph=6,8.

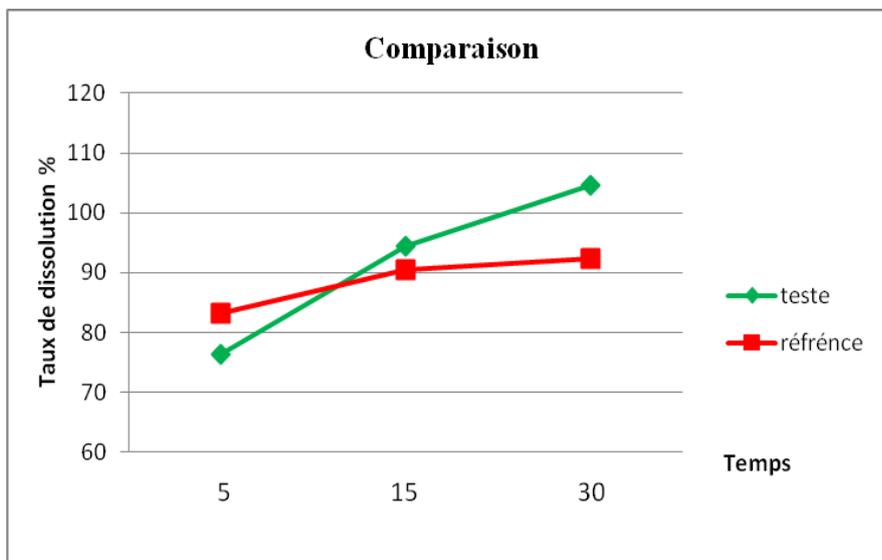


Figure 21 : profil de dissolution du princeps et son générique dans le milieu tampon à Ph=6,8.

Analyse des courbes pour PH=6.8 :

- **Pour le profil de dissolution du princeps :** en 5min le taux de dissolutions (vitesse de dissolution) est de 83.14, après 15min on observe une augmentation du pourcentage dissous de PA pour qu'il atteigne 90.04, et légère augmentation de 92.03 en 30min.

- **Pour le profil de dissolution du générique :** en 5min le taux de dissolutions est de 76.27, après 15min on observe une augmentation du pourcentage dissous de PA pour qu'il atteigne 94.37, et augmentation du taux de 104.56 en 30min.

- **Pour le profil de dissolution du princeps et son générique :** on observe que les taux de dissolutions de chacun de princeps et générique dans les différents points (temps) sont presque identique en prenant en considération l'erreur expérimentale.

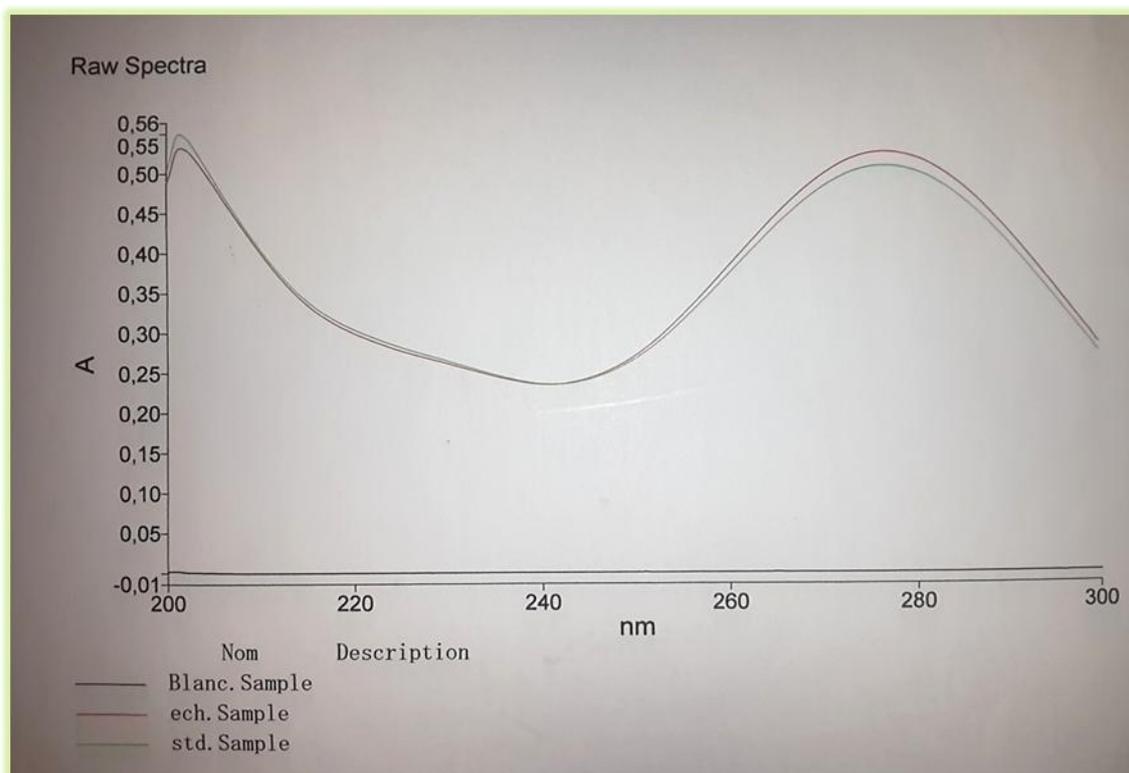


Figure 22: tracés des spectres UV de la solution du standard (matière première pure en vert), du blanc (tampon Ph=6,8 en noir) et de la solution de Métronidazole comprimé (produit fini en rouge).

❖ Pour PH=4.5 :

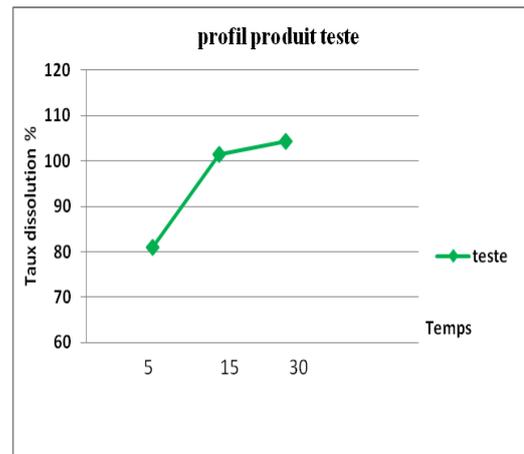
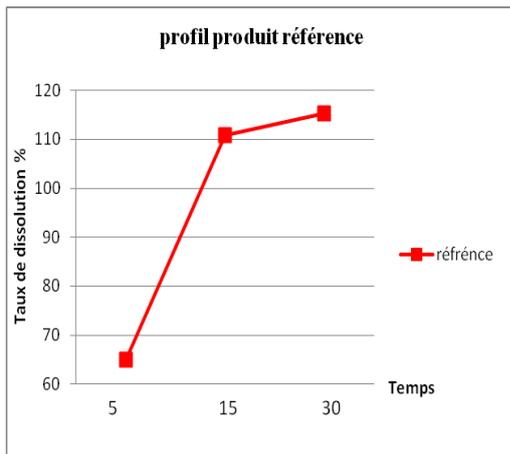


Figure23: profil de dissolution du princeps dans le milieu tampon à Ph=4,5.

Figure24 : profil de dissolution du générique dans le milieu tampon à Ph=4,5.

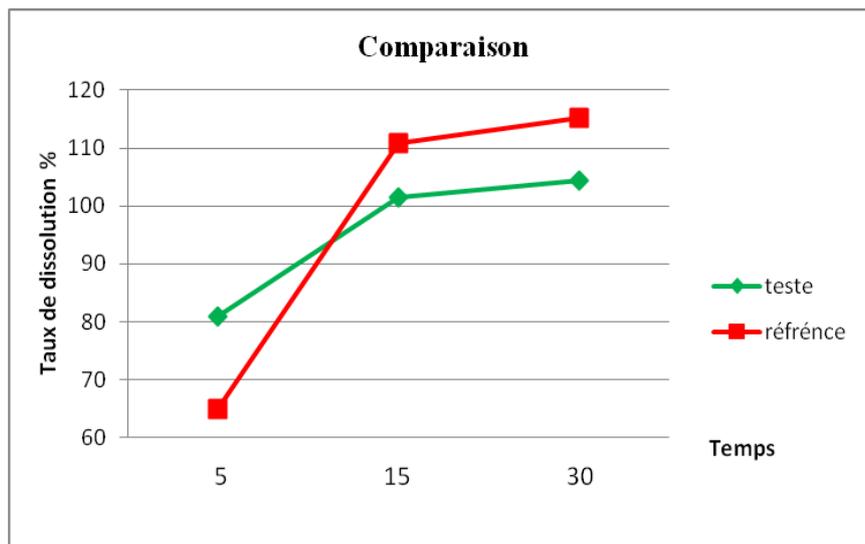


Figure25 : profil de dissolution du princeps et son générique dans le milieu tampon à Ph=4,5.

Analyse des courbes pour PH=4.5 :

- Pour le profil de dissolution du princeps : en 5min le taux de dissolutions (vitesse de dissolution) est de 65.02, après 15min on observe une forte augmentation du pourcentage dissous de PA pour qu'il atteigne 110.8, et légère augmentation de 115.3 en 30min.

- Pour le profil de dissolution du générique : en 5min le taux de dissolutions est de 80.94, après 15min on observe une augmentation du pourcentage dissous de PA pour qu'il atteigne 101.49, et une légère augmentation du taux de 104.34 en 30min.

- Pour le profil de dissolution du princeps et son générique : on observe que les taux de dissolutions de chacun de princeps et générique dans les différents points (temps) sont presque identiques en prenant en considération l'erreur expérimentale.

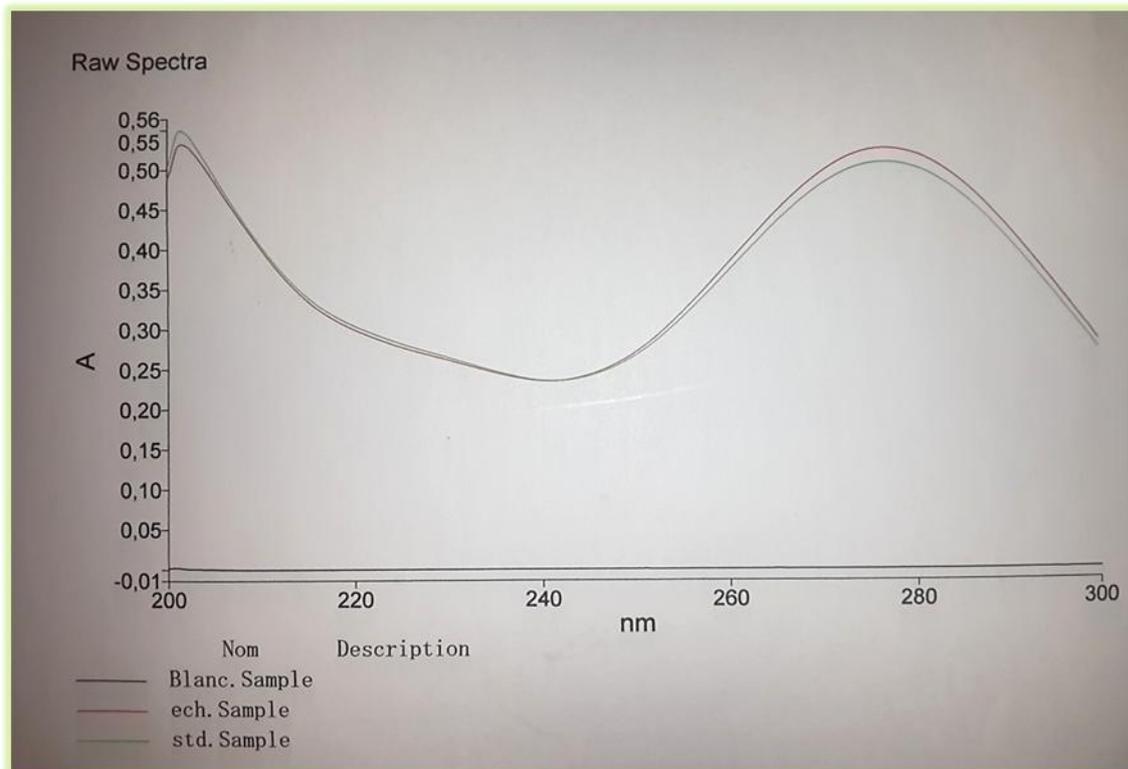


Figure26 : tracés des spectres UV de la solution du standard (matière première pure en vert), du blanc (tampon Ph=4,5 en noir) et de la solution de Métronidazole comprimé (produit fini en rouge).

❖ Pour PH=1.2 :

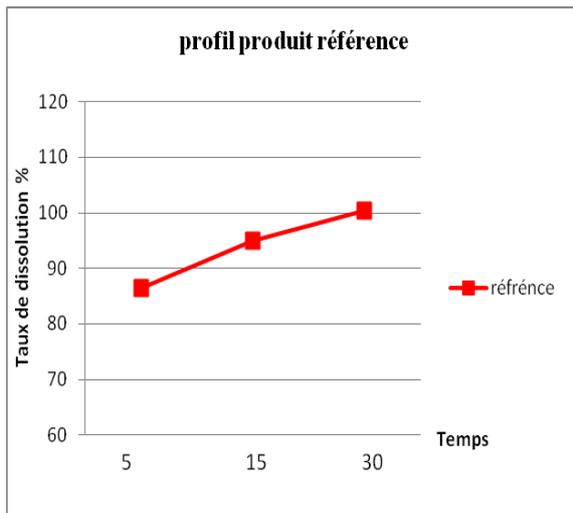


Figure 27: profil de dissolution du princeps dans le milieu tampon à Ph=1,2.

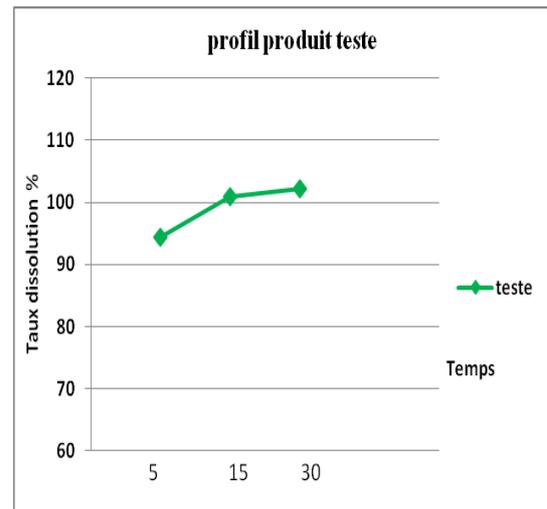


Figure 28: profil de dissolution du générique dans le milieu tampon à Ph=1,2.

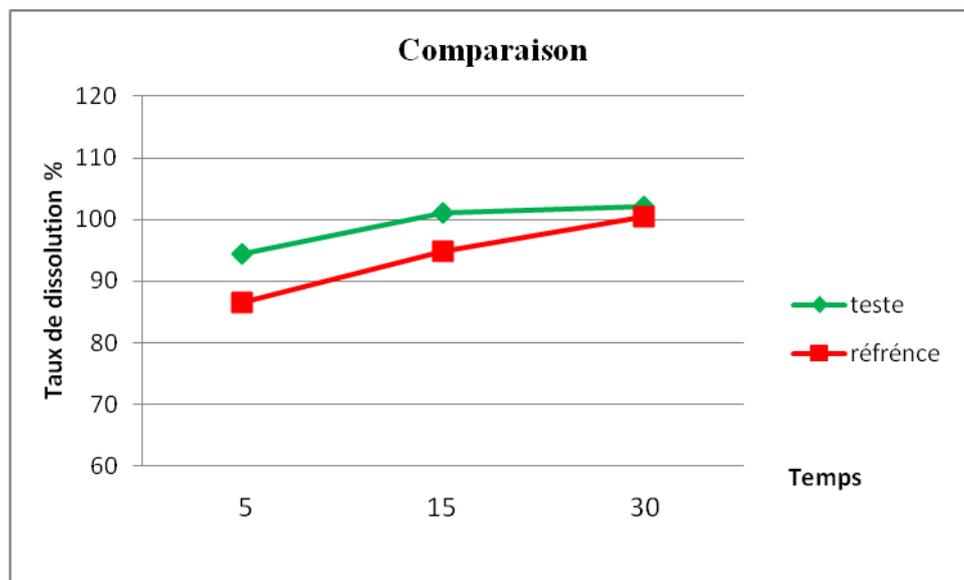


Figure29 : profil de dissolution du princeps et son générique dans le milieu tampon à Ph=1,2.

Analyse des courbes pour PH=1.2 :

- Pour le profil de dissolution du princeps : en 5min le taux de dissolutions (vitesse de dissolution) est de 86.50, après 15min on observe une augmentation du pourcentage dissous de PA pour qu'il atteigne 94.93, et une augmentation de 100.44 en 30min.

- Pour le profil de dissolution du générique : en 5min le taux de dissolutions est de 94.34, après 15min on observe une augmentation du pourcentage dissous de PA pour qu'il atteigne 100.99, et une légère augmentation du taux de 102.17 en 30min.

- Pour le profil de dissolution du princeps et son générique : on observe que les taux de dissolutions de chacun de princeps et générique dans les différents points (temps) sont presque identique en prenant en considération l'erreur expérimentale.

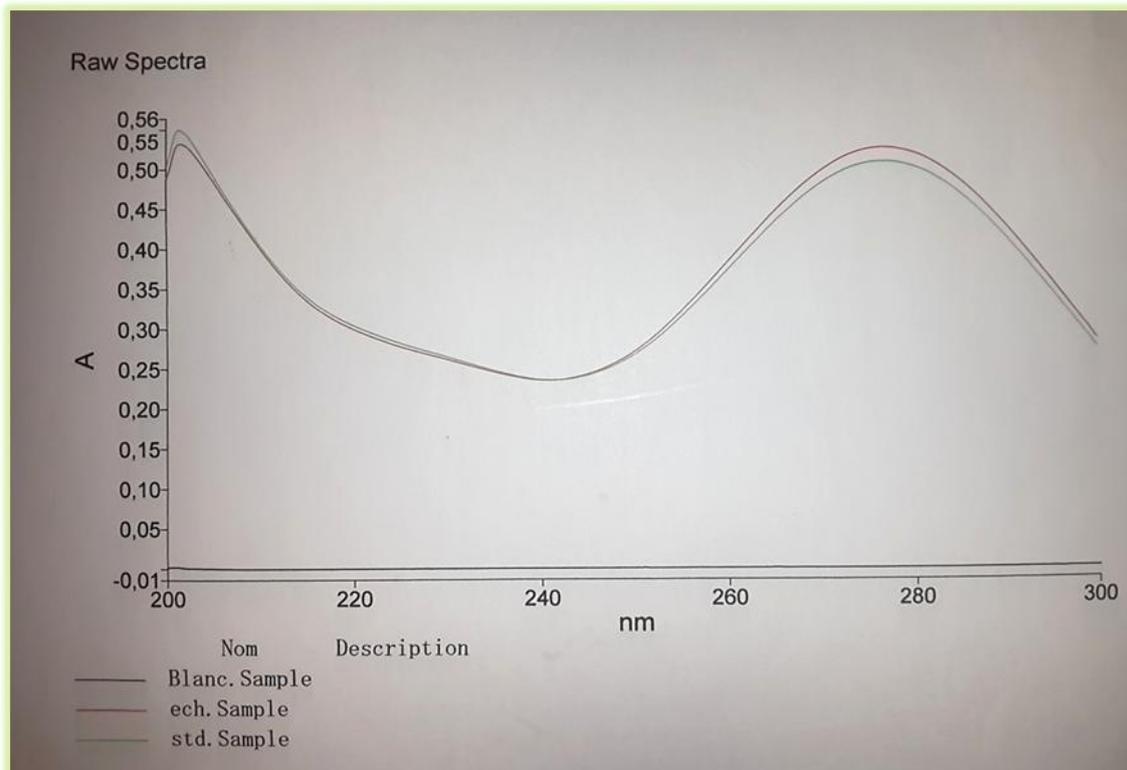


Figure30 : tracés des spectres UV de la solution du standard (matière première pure en vert), du blanc (tampon Ph=4,5 en noir) et de la solution de Métronidazole comprimé (produit fini en rouge).

III.2. Discussions des résultats :

❖ **Milieu tampon PH=6,8 :**

✓ **Le recouvrement % :** Produit test 99.94757994%

Produit référence 101.2090241%

Les valeurs sont dans l'intervalle [98-102]% donc on peut s'assurer de la bonne préparation du manipulateur.

✓ **Le coefficient de variation % :** Produit test 4.29 en 5min et 2.73,6.16 en 15,30min.

Produit référence 3.14 en 5min et 2.35, 0.87 en 15,30min.

D'après **Abelli et al,(1999)** et selon **l'OMS(2006)**,le coefficient de variation ne doit pas varier de plus de 20% pour les premiers points de la cinétique (5min) et 10% pour les autres points(15,30min).

✓ **Le taux de dissolution % :**

Le taux de dissolution moyen du produit test en 15min est de 94.37 et est supérieur à 85%

Le taux de dissolution moyen du produit référence en 15min est de 90.04 et est supérieur à 85%

D'après **Shargel et al, 2005** et selon **les normes de l'USP**, la détermination de la classe de la vitesse de dissolution est :

- Dissolution très rapide : si le taux de dissolution moyen est $\geq 85\%$ en 15mn .

A partir de la courbe obtenue par l'analyse spectrophotométrie UV-Visible (**figure22**) le produit test présente un maximum d'absorption à 278nm .

❖ **Milieu tampon PH=4.5 :**

✓ **Le recouvrement % :** Produit test 99.01999982%

Produit référence 101.2522601%

Les valeurs sont dans l'intervalle [98-102]% donc on peut s'assurer de la bonne préparation du manipulateur.

✓ **Le coefficient de variation % :**

Produit test 6.74 en 5min et 8.18,3.89 en 15,30min.

Produit référence 19.98 en 5min et 4.68,2.62 en 15,30min.

D'après **Abelli et al,(1999)** et selon **l'OMS(2006)**,le coefficient de variation ne doit pas varier de plus de 20% pour les premiers points de la cinétique (5min) et 10% pour les autres points(15,30min).

✓ **Le taux de dissolution % :**

Le taux de dissolution moyen du produit test en 15min est de 101.49 et est supérieur à 85%

Le taux de dissolution moyen du produit référence en 15min est de 110.8 et est supérieur à 85%

D'après **Shargel et al, 2005** et selon **les normes de l'USP**, la détermination de la classe de la vitesse de dissolution est :

- Dissolution très rapide : si le taux de dissolution moyen est $\geq 85\%$ en 15 mn

A partir de la courbe obtenue par l'analyse spectrophotométrie UV-Visible (**figure26**) le produit test présente un maximum d'absorption à 278nm

❖ **Milieu tampon PH=1.2 :**

✓ **Le recouvrement % :** Produit test 99.772%

Produit référence 101.69015%

Les valeurs sont dans l'intervalle [98-102]% donc on peut s'assurer la bonne performance du système selon **l'OMS (2006)**.

✓ **Le coefficient de variation % :** Produit test 11.82en 5min et 6.68, 4.74 en15,30min.

Produit référence 9.22 en 5min et 3.04, 2.65 en 15,30min.

D'après **Abelli et al,(1999)** et selon **l'OMS(2006)**,le coefficient de variation ne doit pas varier de plus de 20% pour les premiers points de la cinétique (5min) et 10% pour les autres points(15,30min).

✓ **Le taux de dissolution % :**

Le taux de dissolution moyen du produit test en 15min est de 100.99 et est supérieur à 85%

Le taux de dissolution moyen du produit référence en 15min est de 94.93et est supérieur à 85%

D'après **Shargel et al, 2005** et selon les normes de l'USP, la détermination de la classe de la vitesse de dissolution est :

- Dissolution très rapide : si le taux de dissolution moyen est $\geq 85\%$ en 15mn .

A partir de la courbe obtenue par l'analyse spectrophotométrie UV-Visible (**figure30**) le produit test présente un maximum d'absorption à 278nm.

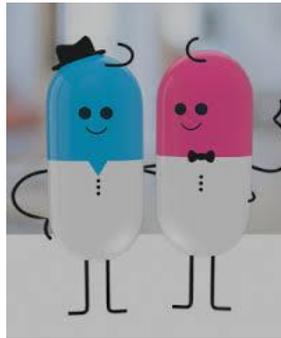
Donc on a pour les trois PH :

Les coefficients de variations Cv aux 1ere temps (5 min) sont inférieurs à 20% et les Cv aux 2éme temps (15,30min) sont inférieurs à 10% ;

Les pourcentages de dissolutions après 15min pour le princeps et le générique sont conformes aux normes de l'USP ($\geq 85\%$) ;

- ✓ Les produits test et référence présentent une dissolution très rapide : les profils de dissolution sont considérés comme similaires (le calcul du f_2 n'est pas nécessaire).

Conclusion





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

Cet essai est du ressort du fabricant qui s'en sert pour le développement, la fabrication et le contrôle du produit fini ; et dans certains cas dans la substitution des essais *in vivo*.

Par ailleurs bien que les biodisponibilités soient les mêmes *in vitro*, ceci ne permet pas de conclure à une bioéquivalence des deux produits, mais tout simplement qu'ils sont équivalents du point de vue chimique et pharmaceutique et ceci par rapport aux conditions de dissolution utilisées.

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

La comparaison des profils de dissolution se fait sur deux produits « référence » et « test » qui doivent être analysés dans les mêmes conditions. Les profils doivent inclure au minimum trois points dans le temps (sans compter le zéro). Ces points dans le temps doivent être les mêmes pour le produit « référence » et le produit « test ». Les intervalles de prélèvements doivent être rapprochés (exemple : 5, 10, 15, 30, minutes). L'inclusion du temps 15 min est d'une grande importance pour la comparaison des profils car il permet de savoir si le produit a une dissolution très rapide ou non.

L'analyse des résultats et des courbes représentant la cinétique de dissolution des comprimés dosés à 250 mg de Métronidazole dans les trois milieux tampon pH 1.2 ; 4.5 et 6,8 montre une libération supérieure à 85% du principe actif en moins de 15 minutes pour le produit test et référence : (100.99%, 94.93%), (101.49%, 110.8%), (94.37%, 90.04%)

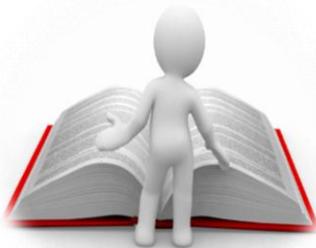
plus de 85% du principe actif en moins de 15 minutes. Donc on peut conclure que le générique étudié est similaire au princeps et il n'est donc pas nécessaire de calculer le facteur

de similarité **F2** conformément aux recommandations de L'O.M.S, et que le médicament ayant fait l'objet de notre étude est éligible à une exonération des études de bioéquivalence.

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

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

Références Bibliographiques



A

- **Abelli C., Andriollo O., Videau J.Y et al (2001).** Equivalence pharmaceutique des médicaments essentiels génériques. *STP pharma pratiques* 11(2). **p** : 89-101.
- **Abelli C., Becart A., et al (1999).** Test de Dissolution appliqué aux formes orales à libération immédiate. *STP Pharma Prat* ; 9 (4) **P** : 287-293.
- **Abelli c., Andriollo O., Machuron L., Videau JY., Vennat., Pouget MP., (2001).** Equivalence pharmaceutique des médicaments essentiels génériques. *STP Pharma Prat* ; 11 (2) **P**: 89-10.
- **Alain le Hir., Denis Brossard., Jean-Claude Chaumeil., (2009).** *Pharmacie galénique* : bonnes pratiques de fabrication des médicaments 9^{ème} édition **P** :378_382
- **Amidon GL., Lennernas H., Shah VP., Crison JR.,(1995);** *A theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability.* *Pharm Res* ; (12) **P** : 413–420.

B

- **Ba A., Bauer M., Hamdani H., Dela., Torre N, Videau JY., Yameogo O.,(2005).** Etude du comportement en dissolution de différents comprimés génériques de Glibenclamide comparativement au produit princeps. *STP Pharma Prat.*; 15 (3) **P** : 213-230.
- **Bauer M., Couteau A., Monjanel F., Pages M., Videau JY., Yameogo O. (2002).** Influence des caractéristiques physiques du furosémide sur sa libération à partir de comprimés génériques. *STP Pharma Prat.* 12 (2) **P**: 76-84
- **Beysac E., Billon A., Gautier H.,(2007).** Gélules, capsules molles et contrôle biopharmaceutique des formes orales solides. In : *wehrlé P, pharmacie galénique Formulation et technologie pharmaceutique.* Paris : Maloine :**p** : 71-106
- **Britain Harry G.(1999),** polymorphism in pharmaceutical solides, drugs and pharmaceutical science, **vol.95, Marcel Dekker. P:426.**
- **Bogaert M., Chevalier P., (2009).** Equivalence clinique des génériques. *minerval* ; **vol** : 85.

C

- **Code de la santé publique ., (2005)** , 19^{ème} edition, edition *Dalloz*, paris.
- **Cynthia K., Brown ., Hitesh P., Chokshi, Beverly Nickerson., Robert A., Reed, Brian R., Rohrs, and Pankaj A., Shah. (2004).** Acceptable Analytical Practices for Dissolution Testing of Poorly Soluble Compound; *Pharmaceutical Technology*. P:58-68.

D

- **David B. Troy.,(2005).** Remington The science and practice of pharmacy 21^{ème} édition .
- **-David Jones ., (2008).** *Fast track-Pharmaceutics- dosage form and design*, Published by the Pharmaceutical Press edition.P: 24 – 28.
- **Dean D., A Evans E., Rhall I.H(2000).** *pharmaceutical packaging technology*, taylor and francis p:65
- **Dieter Hauschke ., Volker Steinijans ., Iris Pigeot ., (2007):** *bioequivalence studies in drug developpement-methods and applications*-edition. P:295_320.

E

- **Eloi Antoine ., (2012).** *Introduction a la spectroscopie UV-Visible* ,2^{nde}_1^{ère} STL –SPCL, terminale Supérieure . *CultureSciencesChimie(ENS)* .

F

- **Flabou B., (2003).** Cours de Bactériologie, Pharmacie 4^{ème} année, Bamako . P :2-4.
- **Food and Drug Administration .,(1995)** .*Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Scale-up and PostApproval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation [SUPAC-IR]* P:11-24.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Food and Drug Administration .,(1997).***Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of in Vitro/in Vivo Correlations.* **P:** 10-16.
- **Food and Drug Administration .,(2000).***Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, August .* **P:**3-12
- **Furlanetto S ., Maestrellif ., Orlandini S ., Pinzauti S ., Mura P.,(2003).**Optimization of dissolution test precision for a Ketoprofen oral extendedrelease product. *J Pharm Biomed Anal;* (32) : **P:**159-165.

G

- **Georges cheymol ., Jacques . ,(1999).** *pharmacologie intégrée: antibiotique qui inhibent la synthese de l'acide Désoxyribonucléique bactérien.*, Duteil universite **P** : 437-439.
- **George Lukas .,(1996)** *All rights reserved. Copyright Ó Drug Information Association Inc: Critical manufacturing parameters influencing dissolution.* PHD George Lukas Associates, Inc., Summit, New Jersey, *Drug Information Journal* , Printed in the USA, **Vol. 30, p:**1091–1104

H

- **Han van de Waterbeemd, Hans lennernas, Per Arturssso.,(2003).** Drug bioavailability Estimation of solubility, permeability, absorption and bioavailability 1ière édition .
- **Harris C., Daniel., (2003).** *Quantitative and chemical analysis.*, Freeman and company.,6th edition, WH.
- **Hoener B, Benet LZ ., (2002).** *Factors influencing drug absorption and drug availability.* In: Banker GS, Rhodes CT, Modern Pharmaceutics. New York: Marcel Dekker.
- **Hua Zhang ., Lawrence X., Yu .,(2004) .** *Dissolution Testing for Solid Oral Drug Products: Theoretical Considerations* *Pharmaceuticals LP Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Office of Generic Drugs. American Pharmaceutical Review.* **p:**200-211.

I

- **International Conference on Harmonization** .,(1999).*Specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: Chemical Substances* Q6A.P:25-30.
- **IUPAC, compendium of terminology(1997).**”dissolution”,goldbook 2eme edition p:1.

J

- **. Jakobovits J., Schuster M .,(1984) Thérapie métronidazole pour la maladie de Crohn et la fistule associée** ,Am J Gastroenterol . (79) **P** : 533-540 .
- **James swarbrick,(2007).** *Encyclopedia of pharmaceutical technology*,3^{ème} edition .
- **. Jean-Paul Markus., Danièle Cristol ., Jérôme Peigné., Suzanne Sprungard .,(2005)** code de la sante public, 19^{ème} édition , édition Dalloz, paris .

K

- **Krimer J ., Grady LT., Gajendran J., (2005).** *Historical Development of Dissolution Testing.* In: **Dressman J, Krämer J,** éd. *Pharmaceutical Dissolution Testing.* Taylor & Francis Group;:**P** : 1-38.

L

- **Lamalmi F., Draoui M ., Benramdane L ., Cherrah Y., Idrissi M OB ., Zahidi A, Imbenotte M .,(2004).** Etude de la cinétique de libération de la théophylline à partir d’une matrice phosphatée élaborée par voie sous-gel. *Biologie et santé*, 4 (2) :**P** : 1-16.
- **Leblanc PP., Aiache JM ., Besner JG ., Buri P., Lesne M et al .,(1997).** *Traité de Biopharmacie et de Pharmacocinétique*, 3^{ème} édition. Paris : Vigot .
- **Le Hir (2001).**,*Abrégé de pharmacie galénique : bonnes pratique de fabrication des médicaments*, 8^{ème} édition, MASSON .

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Le Hir A., Cheaumeil JC, Brossard D. ,(2009).** *Pharmacie galénique Bonnes pratiques de fabrication des médicaments* 9^{ème} édition. Paris : Masson .

M

- **Mark R ., Berry ., Michael D., Likar Pfizer., (2007).***Statistical assessment of dissolution and drug release profile similarity using a model dependent approach Global.*
Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis **P:44-48** .

O

- **Olivier Allo, Pascale Blanc, Marie-Ange Dalmasso.,(2005),** *Pharmacie galénique BP.* 2^{ème} édition .
- **Organisation Mondiale de la Sante .,(2006).** *Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms.* Technical Report Series, No. 937.

N

- **Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence .,(26 july 2001).**EMEA London.

P

- **Panos Macheras., Athanassios Iliadis.,(2006).** *Modeling in biopharmaceutics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics Homogeneous and heterogeneous approaches* 1^{ière} édition .
- **Particle Sciences ., (2010).***In Vitro Dissolution Testing for Solid Oral Dosage Forms Technical Brief; volume 5*
- **Pharmacopée Européenne ., (2010).** référence: **51701**. conseil de l'Europe, Strasbourg France. *Recommandations relatives à l'essai de dissolution (5.17.1)*, supplément **6.8**, 6^{ème} édition.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Pharmacopée Européenne** .,(2010). référence : **20903** ; conseil de l'Europe, Strasbourg France. *Essai de dissolution des formes solides (2.9.3)*, supplement 6.8 de la 6ème édition.
- **Paradkar A.**,(2008). *Biopharmaceutics & Pharmacokinetics* ;3ème édition .P:8-6.

Q

- **Quattrocchi Q ., Martin G ., Runser D., Iser R ., Xi F ., Pappa H., (2009)**. Transfer of analytical procedures: *A proposal for a new general information chapter*. Pharmacopeial Forum vol :35 (5).

R

- **Ramatou B ., (2005)**. *Les déterminants scientifiques et économiques de la production de diphosphate de chloroquine à l'UMPP*. Thèse de pharmacie, Bamako.
- **Redondo A., Tessier C., Branger C ., Rey A.(1993)**. *Pharmacocinétique comparé d'antibiotique dans le sang, le L.C.R, et le cerveau :antibiotics the cerebrospinal fluid and the brain*. Neuro-chirurgie Issn 0028-3770N°9,vol :36n°6 ,P :380_384
- **Rosetto Yves ., (1998)**. *pharmacotechnie industrielle (PHI41)*,IMT édition GREPTC.P : 26_25.
- **Rossi C, Dias L, Donato M, Martins A, Bergold M., (2007)**. and E. Froehlich. Development and validation of dissolution test for ritonavir soft gelatin capsules based on in vivo data. International Journal of Pharmaceutics .P :26-299.

S

- **Samuelson J ., (1999)**. Pourquoi le métronidazole est actif contre les bactéries et les parasites. Antimicrob Agents Chemother. 43: 1533
- **Samuelson J.,(1999)**. *antimicrob agents chemother:why metronidazole is active against both bacteria and parasites*,pub Med.gov, 43 (7):P:1533-41.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Schramm SG, Kano EK, Koono EE, Mumfio JL, Porta JI, Dos Reis, Serra CH., (2012).** Métronidazole à libération immédiate formulation ; jeune randomisé étude ouverte croisée de bioéquivalence chez des volontaires sains ,EPub 2012 AUG 2,P :62(10) :490-5.
- **Shah VP., Tsong Y., Sathe P., (1998)** .*In vitro dissolution profile comparison statistics and analysis of the similarity factor, f2.* Pharm. Research 15; P:(6)
- **Shah VP,(2005).***The Role of Dissolution Testing in the Regulation of Pharmaceuticals: The FDA Perspective.* In: Dressman J, Krämer J, éd. Pharmaceutical Dissolution Testing. Taylor & Francis Group: 8096.
- **Shein-Chung Chow, Jen-pei L. (2008)** . Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies 3^{ème} édition .
- **Shirzad Azarmi ., Wilson Roac ., Raimar Löbenberg., (2007).** Review Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms. International Journal of Pharmaceutics .
- **Stora Denis .,(2010)** ;*Pharmacologie B.P.* 4^{ème} édition. Wolters Kluwers.P:8_25

T

- **Tall ML .,(2006)** *Contrôle qualité de princeps et génériques de comprimés de métformine A propos de 7 spécialités.* Thèse de Doctorat en Pharmacie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Université Mohammed V, n°10.

U

- **UMPP .,(2000).** Norme de consommation de matières premières et adjuvants, fiche de composition du produit fini.

V

- **Venkatramana M. Rao, Ritesh Sanghvi and Haijian (Jim) Zhu ., (2009).** Developing solid oral dosage forms “pharmaceutical theory and practice”:first edition .

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Site de web :

- **Article L5121-1 modifié par loi n°2004-810 du 13 août 2004** - art. 30 (publié au JORF du 17août2004).NOR: SANX0400122L. [En ligne] disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr> (consulté le 08/01/2014).

ANNEXES



Tableau I : interprétation des résultats pour les formes à libération conventionnelle.

Niveau	Nombre d'unités examinées	Critères d'acceptation
S_1	6	Aucune unité n'est inférieure à $Q + 5$ pour cent.
S_2	6	La moyenne des 12 unités ($S_1 + S_2$) est égale ou supérieure à Q et aucune unité n'est inférieure à $Q - 15$ pour cent.
S_3	12	La moyenne des 24 unités ($S_1 + S_2 + S_3$) est égale ou supérieure à Q , au maximum 2 unités peuvent être inférieures à $Q - 15$ pour cent et aucune unité n'est inférieure à $Q - 25$ pour cent.

Q : quantité spécifiée de PA passé en solution exprimée en % de la teneur indiquée sur l'étiquette .

Tableaux II : classification des appareils utilisés dans l'essai de dissolution selon l'USP :

Appareil USP	Description	Forme galénique
I	Panier	LI, LR, LP
II	Palette	LI, LR, LP
III	Cylindres réciproques	LI, LP
IV	Cellule à flux continu	LP, PA peu solubles
V	Appareil à disque	transdermiques
VI	Cylindre	Transdermique
VII	Reciprocating holder	LP

Figure 01 : Le concept du système de la classification biopharmaceutique

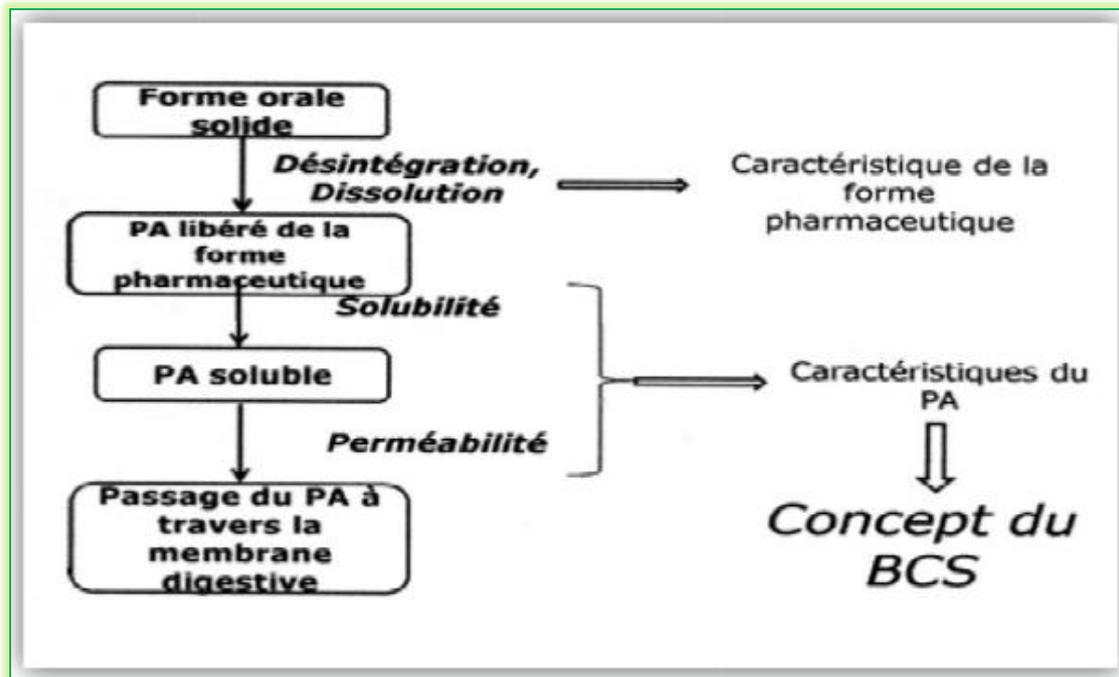
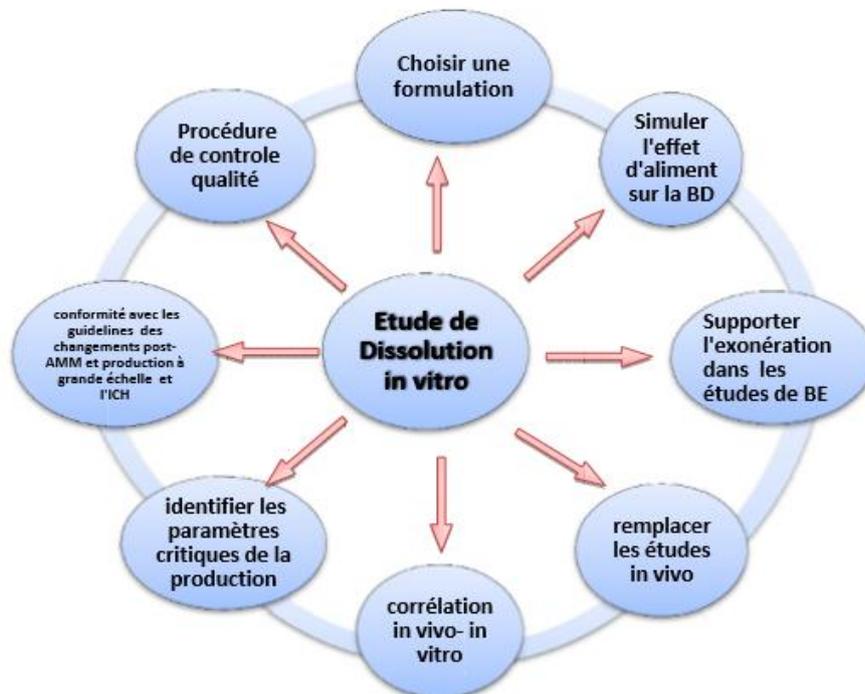


Figure 02 : place de l'essai de dissolution dans le cycle de vie d'un médicament



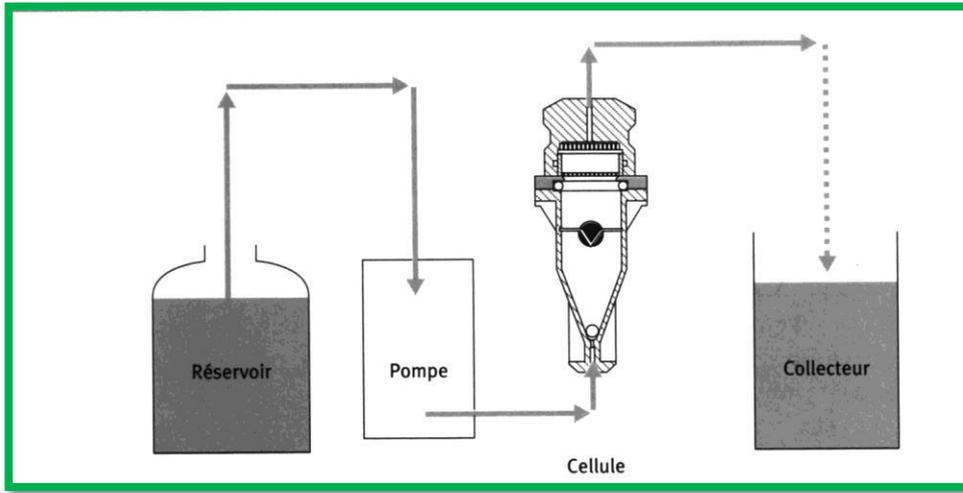


Figure06 : Cellule à flux continu en circuit ouvert

Figure 07 : impact de la force de compression sur le taux de dissolution

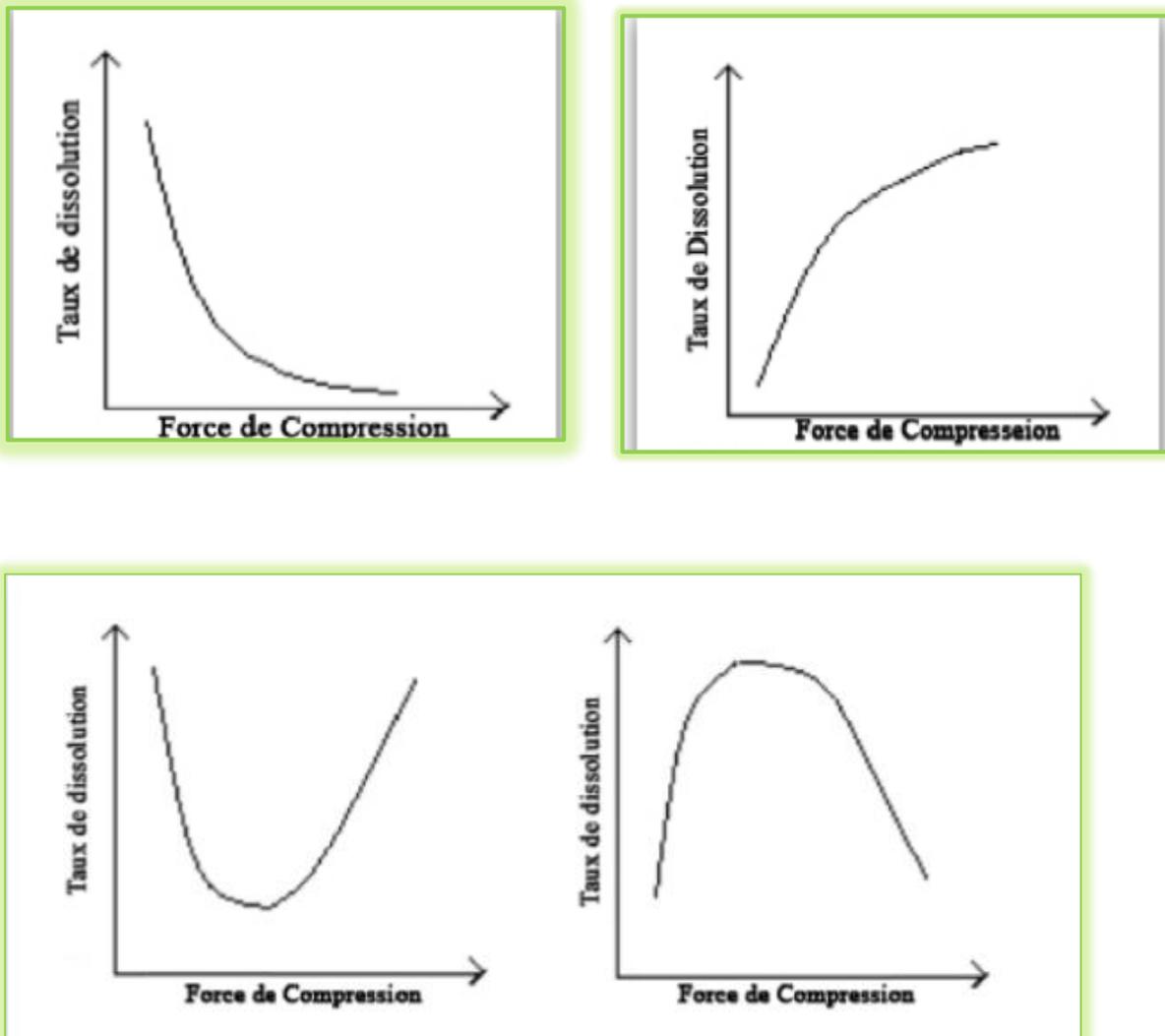




Figure08 : spectrophotomètre UV- visible



Figure 09: appareil a panier



Figure 10 : balance OHAUS



Figure11 : Ultrasons Fungilab



Figure 12 : Agitateur magnétique

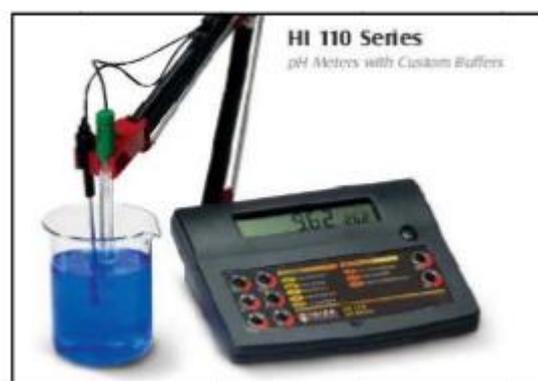


Figure 13 : PH -mètre HANNA



Figure14 : Hotte chimique (CAPTAIR)



Figure 15 : dissolustest a palette



Figure 16 : palette et panier

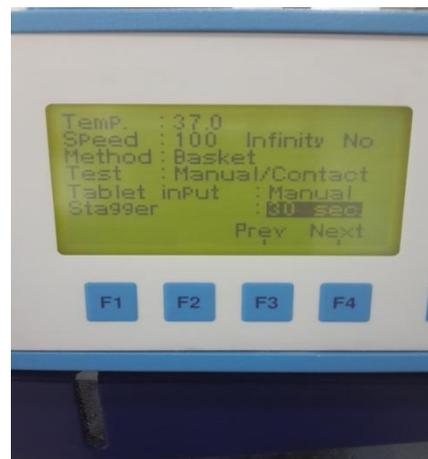


Figure 17 : programmation de dissolustest

🔗 Préparation des standard :

Pour PH=6.8 :

STD1 : 14,6mg de Métronidazole100%

X=0.043.....0.3% d'eau

14.6mg-0.043mg=14.557mg

SDT2 : 14.2mg de Métronidazole100%

X= 0.0426mg.....0.3% d'eau

14.2mg-0.0426=14,1574mg

Même méthode de calcul pour PH=4.5 et PH=1.2

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 (FLAGYL) comprimé dosé à 250mg de Métronidazole, et son Générique, en utilisant la méthode du « fit factor ». Le calcul des CV 1er temps et CV 2ème temps ($CV1 < 20\%$ et $CV2 < 10\%$), la comparaison des profils de dissolution (vitesse de dissolution supérieur à 85%), nous ont permis de conclure que ces génériques sont similaires. Mais pour l'instant on ne peut discuter de la bioéquivalence de ces médicaments génériques sans passer par les études cliniques.

Mots clés : dissolution, médicament générique, médicament princeps, métronidazole, bioéquivalence, biodisponibilité.

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 Princeps of dissolution profiles (FLAGYL) tablet containing 250mg of Metronidazole and its Generic, using the method of "fit factor". The calculation of CV 1st time and CV 2nd time ($CV1 < 20\%$ and $CV2 < 10\%$), comparing the dissolution profiles (higher dissolution rate at 85%), we have concluded that these generics are similar. But for now, we cannot discuss the bioequivalence of the generic drugs without going through clinical studies.

Keywords: dissolution, generic, original drug, Métronidazol, bioequivalence, bioavailability.

خلاصة

يتم تعريف الأدوية الجينية كتنخصص له نفس التركيب النوعي والكمي للعنصر النشط من المنشئ، والشكل الصيدلاني نفسه، والذي يتضح من دراسات التكافؤ الحيوي التوافر البيولوجي مع المنتج الطبية المرجعية.

في الصناعة الصيدلانية، واختبار حل هو عنصر هام لمراقبة الجودة وتقييم الأداء من المنتجات الدوائية. أهميته تكمن في حقيقة أن المخدرات قبل أن يتم امتصاصه ومتاحة للتداول العام، يجب أولاً أن أفرج عنه من شكل جرعات لها.

في عملنا أجرينا على النحو الموصى به من قبل دستور الأدوية الأمريكي (USP) وإدارة الاغذية والعقاقير (الغذاء والدواء) دراسة مقارنة لمحات حل (فلاجيل) قرص يحتوي على 250ملغ من ميترونيدازول المنشئ، و عام، وذلك باستخدام طريقة "عامل مناسب". حساب معامل الاختلاف CV في الوقت الأول ومعامل الاختلاف CV في الوقت الثاني، ويقارن بين ملامح حل (سرعة الذوبان اعلى بنسبة 85%) ونحن قد خلص إلى أن هذه الأدوية متشابهة. ولكن في الوقت الراهن لا يمكننا مناقشة التكافؤ الحيوي للأدوية الجينية دون المرور من خلال الدراسات السريرية.

الكلمات المفتاحية: حل، عام، الدواء الأصلي، ميترونيدازول، التكافؤ الحيوي، التوافر البيولوجي.