الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

المدرسة الوطنية العليا للتكنولوجيات المتقدمة

Ecole Nationale Supérieure des Technologies Avancées

Département Génie des procédés

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme

MASTER 2

-Filière-

Génie des procédés

-Spécialité -

Procédés organiques

- Thème -

Etude comparative de la cinétique de dissolution de deux médicaments Le princeps CRESTOR 10mg et le générique Rosuvastatine 10mg

Réalisé par

AROUA Yasmine

Les membres de Jury :

ZERROUKI Samira	Président	MAA ENSTA
SOUILAH Sihem	Examinateur	MAA ENSTA
BENZAOUI Thouraya	Encadrant	MCB ENSTA
AKSOUH Younes	Co-Encadrant	Ing –GENERICLAB

Alger, le 24/06/2024

Année universitaire 2023–2024

Dédicaces

« Ma vie extérieure et intérieure dépend du travail de mes contemporains et de celui de mes ancêtres et je dois m'efforcer de leur fournir la même proportion de ce que j'ai reçu et que je reçois encore. » Albert Einstein

À la mémoire de mon grand-père Mohamed,

Model de courage et de sagesse. Que ce mémoire soit un humble hommage à l'homme exceptionnel qu'il était et à l'influence indélébile qu'il nous a laissé.

À mon père Noureddine,

Ta foi et ta persévérance sont une source d'inspiration pour chacun de mes pas. Ce mémoire est dédié à ton exemple et au soutien inconditionnel que tu m'as toujours apporté.

À ma mère Meriem,

Qui s'est sacrifiée sans réserve pour mon bonheur et ma réussite. Ce mémoire est un témoignage humble de l'admiration que j'ai pour toi et de la reconnaissance que je ressens pour tout ce que tu fais.

A mes frères Yazid et Tahar,

Mes précieux compagnons de route qui enrichissent chaque jour de mon existence. Ce mémoire est dédié à notre complicité et à l'amour qui nous unit.

A mes grands-mères Nadjia et Houria,

Ce mémoire est une délicate pensée pour vous, témoignant de l'inspiration et de la chaleur que vous apportez à nos vies.

A ma tante paternelle Kamila,

Ton soutien inconditionnel et ton affection chaleureuse sont des sources de lumière dans ma vie. Ce mémoire est un témoignage de ma gratitude pour tout ce que tu fais pour moi.

A mes tantes maternelles, Nabila, Shahrazed, Fella, Dalila,

Vous qui avez toujours été des figures bienveillantes et inspirantes dans ma vie. Je vous dédie ce travail, en reconnaissance votre amour et de vos précieux conseils.

A mes cousines Ania, Sabrinel, Meriem, Nesrine, partenaires de tant de souvenirs précieux.

A mes copines Lilya, Anais, Lamia, Yasmine, Marria, Imen, Melissa votre amitié est un trésor qui illumine ma vie chaque jour.

Yasmine

Remerciement

Ce travail n’aurait pas pu aboutir sans la riche collaboration et l’aide précieuse de nombreuses personnes. Je désire leur témoigner ma gratitude via ces quelques lignes.

Je tiens à remercier mon co-encadrant, Monsieur Aksouh Younes, pour sa précieuse contribution à mon projet. Vos conseils éclairés, votre soutien constant et votre expertise ont été des atouts essentiels qui ont enrichi mon travail.

Je remercie également mon encadrante, Madame Benzaoui Thouraya, pour avoir accepté de diriger cette thèse. Je vous suis reconnaissant pour toute l’aide, le soutien, les conseils et le temps que vous m’avez précieusement consacrés. Sans votre engagement, cette thèse n’aurait pas vu le jour, merci pour tout.

J'adresse mes vifs remerciements à la présidente, Madame Zerrouki Samira, pour m'avoir fait l’honneur d’accepter de présider cette thèse. Votre expertise et votre engagement sont essentiels pour cette étape importante de mon parcours académique.

Mes remerciements s’adressent également à l’examinatrice, Madame Souilah Sihem. C’est un grand honneur que vous me faites en jugeant mon travail. Veuillez trouver l’expression de ma profonde reconnaissance et de ma haute considération.

ملخص

في صناعة المستحضرات الصيدلانية ، يجعل تصنيع الأدوية الجنيسة من الممكن تقديم بدائل أرخص للأدوية ذات العلامات التجارية. لضمان فعاليتها ، من الضروري دراسة التكافؤ الحيوي للأدوية الجنيسة مع المنشئين ، لا سيما من خلال اختبارات الذوبان.

الهدف من العمل المنجز داخل GENERIC-LAB هو مقارنة الملف الشخصي وحركية الذوبان لعقار منشئ CRESTOR 10mg و Rosuvastatin 10mg العام وفقا للوسائط المختلفة: pH = 4.5 ، pH = 1.2 و pH = 6.8.
قادتنا هذه الدراسة إلى إظهار الأهمية المعطاة لحركية الذوبان من أجل إثبات التشابه بين المنشئ والعام ، مما يثبت التكافؤ العلاجي بينهما ، هذه الحركية شرط مطلوب لضمان جودة الجنيسة قبل منح ترخيص التسويق للشركة المصنعة.

Résumé

Dans l'industrie pharmaceutique, la fabrication de médicaments génériques permet de proposer des alternatives moins coûteuses aux médicaments princeps. Pour garantir leur efficacité, il est primordial d'étudier la bioéquivalence des génériques avec les princeps, notamment à travers des tests de dissolution.

L'objectif du travail effectué au sein de GENERIC-LAB consiste à comparer le profil et la cinétique de dissolution d'un médicament princeps CRESTOR 10mg et son générique Rosuvastatine 10mg selon les différents milieux pH=1.2 pH=4.5 et pH=6.8. Cette étude nous a amené à montrer l'importance accordée à la cinétique de dissolution afin d'établir une similarité entre le princeps et le générique, ce qui prouve une équivalence thérapeutique entre eux, cette cinétique est une condition requise pour s'assurer la qualité du générique avant d'accorder l'autorisation de la mise sur le marché (AMM) au fabriquant.

Abstract

In the pharmaceutical industry, the manufacture of generic drugs makes it possible to offer less expensive alternatives to originator drugs. To guarantee their efficacy, it is essential to study the bioequivalence of generics with originator drugs, notably through dissolution tests.

The aim of the work carried out at GENERIC-LAB was to compare the dissolution profile and kinetics of an originator drug CRESTOR 10mg and its generic Rosuvastatin 10mg in different media pH=1.2 pH=4.5 and pH=6.8. This study led us to demonstrate the importance of dissolution kinetics in establishing similarity between the originator and the generic, which proves therapeutic equivalence between them. These kinetics are a prerequisite for ensuring the quality of the generic before granting marketing authorization (MA) to the manufacturer.

Tables des matières

Liste des figures 1
Liste des tableaux 2
Liste des abréviations 3
Introduction générale 5
Partie théorique 6
CHAPITRE I : Présentation du Groupe Genericlab 7
I. Présentation du Genericlab 8
II. Histoire et évolution 8
III. Missions et objectifs du GenericLab 8
CHAPITRE II : Les Médicaments 9
I. Définition d'un médicament 10
II. Composition d'un médicament 10
1. Principe actif 10
2. Excipients 10
III. Types de médicaments 10
1. Médicament essentiel 10
2. Médicament de Référence (Princeps) 10
3. Médicament générique 11
3.1 Copie-copie 11
3.1 Médicaments essentiellement similaires 11
3.2 Médicaments assimilables 11
IV. Pharmacocinétique : devenir du médicament dans l'organisme 11
CHAPITRE III : Etude De La Dissolution 13
I. Définition de la dissolution 14
II. L'analyse de dissolution 14
2.1 Les essais de dissolution in vivo 14
2.2 Les essais de dissolution in vitro 14
III. Importance des essais de dissolution 14
IV. Facteurs influençant la dissolution 15
1. Facteurs liés aux propriétés physico-chimiques de la molécule : 15
1.1 Facteurs influençant la solubilité : 15
a) Nature chimique de la molécule 15
b) pH du milieu de dissolution 15
c) Température 15

d) Polymorphisme 15
1.2 facteurs qui influencent la vitesse de dissolution 15
a) Taille des particules et la surface de contact 16
b) Vitesse d'agitation 16
2. Facteurs liés à la formulation 16
V. Profil de dissolution 16
VI. Outils d'analyse utilisés dans les tests de dissolution 16
1. Dissolutest 17
2. Analyse des échantillons avec la chromatographie à haute performance HPLC 18
VII. Règlementation : Exigences des essais de dissolution dans les différentes Pharmacopées 19
Partie Expérimentale 21
CHAPITRE IV : Matériels et Méthode 22
I. Matériel 23
1. Produits utilisés 23
2. Composition des médicaments princeps et générique 23
3. Produits chimiques utilisés pour l'étude 24
4. Matériels utilisés 24
5 Instrument 24
II. Méthodologie du test 24
1 Procédure analytique 24
2 Préparation des solutions : 24
2.1 Milieu de dissolution officiel (méthode USP, PH=6.8) : 24
2.2 Préparation de la solution standard Stock : 25
2.3 Préparation de la solution standard à 0,010mg/ml : 25
2.4 Préparation des échantillons : 25
3 Conditions opératoires : 25
4 Conditions chromatographiques : 25
5 Préparation des milieux de dissolution : 25
5.1 préparations des solutions intermédiaires : 25
5.2 préparations des milieux tampons 26
7. Modèles mathématiques : 26
7.1 formules de calcul : 26
a) Le pourcentage de dissolution : 26
b) Coefficient de variation RSD % 26

c) Facteur de similarité f2 (si nécessaire) : 27
7.2 Critères d'acceptations : 27
CHAPITRE V : Résultats Et Discussions 28
I. Résultats obtenus pour le milieu de dissolution PH 1,2 : 29
Graphique de la cinétique de dissolution à PH = 1,2 31
II. Résultats obtenus pour le milieu de dissolution PH 4,5 : 32
Graphique de la cinétique de dissolution à PH = 4,5 34
III. Résultats obtenus pour le milieu de dissolution PH 6,8 : 35
Graphique de la cinétique de dissolution à PH = 6,8 37
IV. Discussion 38
1. Interprétation des graphiques de dissolution 38
2. Interprétations des calculs résultants 38
Conclusion générale 39
Liste bibliographie 40

Liste des figures

Figure I.1 : Unité de production GENERICLAB – Rouïba 8
Figure II.1 : Etape de la pharmacocinétique. 12
Figure III.1 : Dissolutest : Appareil de dissolution in vitro 18
Figure III.2 : schéma des composants de l'HPLC 19
Figure IV.1 : Formule développée du rosuvastatine 23
Figure V.1: profil de dissolution à PH = 1,2 31
Figure V.2 : profil de dissolution à PH = 4,5 34
Figure V.3 : profil de dissolution à PH = 6,8 37

Liste des tableaux

Tableau IV.1 : La composition qualitative et quantitative du produit princeps et son générique 23
Tableau IV.2: produits utilisés pour l'étude de dissolution 24
Tableau IV.2 : Equipements utilisés 24
Tableau V.1 : Résultats de profil de dissolution du princeps. 29
Tableau V.2 : Résultats de profil de dissolution du lot 001 29
Tableau V.3 : Résultats de profil de dissolution du lot 002. 30
Tableau V.4 : Résultats de profil de dissolution du lot 003 31
Tableau V.5 : Résultats de profil de dissolution du princeps. 32
Tableau V.6 : Résultats de profil de dissolution du lot 001 32
Tableau V.7 : Résultats de profil de dissolution du lot 002. 33
Tableau V.8 : Résultats de profil de dissolution du lot 003 34
Tableau V.9 : Résultats de profil de dissolution du princeps. 35
Tableau V.10 : Résultats de profil de dissolution du lot 001 35
Tableau V.11 : Résultats de profil de dissolution du lot 002. 36
Tableau V.12 : Résultats de profil de dissolution du lot 003 37

Liste des abréviations

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BP : British Pharmacopeia (Pharmacopée Britanique)

C : Concentration

Do : Densité optique

EUR : European Pharmacopeia (Pharmacopée Européenne)

HDL : High-Density Lipoprotein (Lipoprotéines de Haute Densité)

HPLC : High Performance Liquid Chromatography (Chromatographie Liquide Haute Performance)

ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (conseil international d'harmonisation)

LDL : Low-Density Lipoprotein (Lipoprotéines de Basse Densité)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé (World Health Organization)

PDG : Groupe de Discussion de la Pharmacopée

PH : Potentiel Hydrogène

Ph : Pharmacopée

RPM : Rotations Par Minute

RSD : Relative Standard Deviation (écart type relatif)

SARL : Société à Responsabilité Limitée

USP : United States Pharmacopeia (Pharmacopée des États-Unis)

UV : Ultraviolet

WS : Working Standard (standard de référence)

Introduction générale

L'évolution rapide de l'industrie pharmaceutique a conduit à une diversification significative des médicaments disponibles sur le marché, offrant aux patients un large éventail d'options thérapeutiques. Parmi ces options, les médicaments génériques et princeps occupent une place majeure. Les médicaments princeps, développés par les sociétés pharmaceutiques originales, sont souvent considérés comme la référence en termes d'efficacité et de sécurité, tandis que les médicaments génériques, qui sont des versions équivalentes des princeps mais commercialisées par d'autres fabricants, et vendu sous leur dénomination commune internationale ou sous un nouveau nom commercial, sont plus abordables et largement utilisés.

Plusieurs facteurs entrent en jeu dans l'adoption des médicaments génériques ; en effet, de nombreux systèmes de santé, encouragent activement l'utilisation de médicaments génériques pour réduire les coûts tout en maintenant la qualité des soins.

Cette tendance est également observée en Algérie, où de nombreuses unités de fabrication de médicaments génériques ont vu le jour ces dernières années, grâce à la politique gouvernementale visant à encourager la production locale.

Les fabricants de médicaments génériques n'ont pas à supporter les coûts de recherche et de développement ni les coûts de commercialisation associés à la création d'un nouveau médicament.

Cependant la question reste à savoir si les génériques fabriqués ne diffèrent pas des médicaments princeps dans leur « efficacité et leur sécurité ».

La réponse à cette question est l'objectif de ce travail qui consiste à faire une étude intitulée "Étude comparative de la cinétique de dissolution de deux médicaments : générique et princeps". Cette étude vise à l'évaluation et la comparaison des cinétiques qui permettront de prédire le comportement in vivo du principe actif dans l'organisme ; en utilisant une méthode de référence qui est celle de l'USP, cette comparaison peut fournir des informations sur leur équivalence en termes de biodisponibilité et d'efficacité clinique.

Mon travail a été réalisé au sein du laboratoire de recherche et développement de l'entreprise GenericLab tout en respectant les normes et les exigences réglementaires. Cette étude comparative constitue principalement des profils de dissolution du princeps CRESTOR 10 mg comprimé pelliculé et son générique Rosuvastatine 10mg pour 3 LOT (001,002,003)

Dans ce contexte, l'objectif de mon travail est d'exploiter les données brutes obtenus qui servirons à établir l'efficacité de l'étude comparative de profil de dissolution du médicament générique et du princeps.

A cet effet, j'ai entrepris de répartir mon travail en deux parties : la première est consacrée à la partie expérimentale qui regroupe 3 chapitres : présentation du groupe GenericLab, les médicaments et étude de la dissolution. La seconde correspond à la partie pratique de mon travail ou je présenterai et discuterai les résultats obtenus et je conclurai quant à la bioéquivalence des deux médicaments.

Partie théorique

CHAPITRE I :

Présentation du Groupe GenericLab

I. Présentation du Genericlab

Genericlab est l'un des premiers laboratoires pharmaceutiques privés en Algérie. Fondé en 1992 et située dans la zone industrielle de Rouïba, Genericlab s'est engagé à développer des médicaments génériques adaptés aux besoins du pays.

Près de 300 personnes travaillent activement et dans le strict respect des procédures de fabrication.

Genericlab possède une large gamme de produits répondant aux besoins des patients, plus de 54 produits de spécialités diverses : Ophtalmologie, Neuropsychiatrie, Allergologie, Cardiologie, Pédiatrie, Gastro-entérologie, Endocrino-diabétologie, Compléments alimentaires, Rhumatologie, Orthopédie et Urologie. [1]



Figure I.1 : Unité de production GENERICLAB – Rouïba

II. Histoire et évolution

- Depuis sa création en 1992, SARL Genericlab s'est développée pour devenir un acteur majeur dans le domaine des médicaments génériques en Algérie.
- En 2002, elle a redéfini sa mission, passant de la fabrication de désinfectants à l'importation et à la production de médicaments génériques, visant à devenir la référence dans ce secteur.
- En 2016, elle a marqué un tournant majeur en devenant le premier fabricant local de collyres en Algérie, renforçant ainsi sa position sur le marché de l'ophtalmologie.
- En 2019, elle a élargi son champ d'expertise en produisant des compléments alimentaires sous la gamme DOLPINA, destinée aux enfants et aux adultes. [1]

III. Missions et objectifs du GenericLab

- Être la référence du médicament générique en Algérie.
- Se positionner comme leader en ophtalmologie dans le pays.
- Assurer aux patients en Algérie un accès continu à des produits pharmaceutiques tout en améliorant la qualité des services médicaux fournis. [2]

CHAPITRE II :

Les Médicaments

I. Définition d'un médicament

L'OMS définit le médicament comme étant : « Toute substance ou association de substances à but thérapeutique destinée à restaurer et corriger les fonctions physiologiques. Elle est présentée sous une forme pharmaceutique permettant son administration à l'homme » Dr MANSOURI dans Réglementation des produits pharmaceutiques. [3]

II. Composition d'un médicament

Un médicament est composé d'un ou plusieurs principes actifs en plus d'un ou plusieurs excipients. [4]

1. Principe actif

C'est une molécule active qui possède un effet thérapeutique connue pour prévenir ou guérir une maladie. [5]

2. Excipients

C'est une molécule inactive par rapport au principe actif, elle est incorporée afin de faciliter l'administration, la conservation ou l'absorption par l'organisme,[6] elle permet de modifier le gout et l'odeur, moduler la vitesse de libération du principe actif vers l'organisme, améliorer la conservation du médicament, donner au médicament leur forme (identifiable) : comprimé, poudre, sirop… Ces excipients peuvent être des agrégeants, des diluants, des colorants, des édulcorants… [7]

III. Types de médicaments

Le domaine pharmaceutique se caractérise par la diversité des médicaments disponibles, comprenant les médicaments essentiels, de référence et génériques, chacun remplissant des fonctions spécifiques dans la prise en charge des maladies.

1. Médicament essentiel

Les médicaments essentiels sont des substances pharmaceutiques qui répondent aux besoins de la majorité de la population en matière de soins de santé. Ils doivent traiter les affections courantes ou prévalentes dans une région donnée, être efficaces et de qualité. Leur disponibilité doit être constante, en quantité adéquate et dans des formes pharmaceutiques stables et faciles à manipuler. Ils doivent surtout être financièrement accessibles à la majorité des gens. [8]

2. Médicament de Référence (Princeps)

Le médicament de référence, également connu sous le nom de "princeps", désigne la version originale d'un médicament. Il est protégé par un brevet, généralement pour une période de 20 ans. Il est souvent le résultat d'une recherche et d'un développement approfondis.

Le médicament princeps est généralement lancé sur le marché après des essais cliniques démontrant son efficacité et sa sécurité. Une fois que le brevet expire, d'autres sociétés pharmaceutiques peuvent produire des versions génériques du médicament princeps, généralement à un coût inférieur. [9]

3. Médicament générique

Un médicament générique est une version équivalente d'un médicament d'origine (princeps), qui peuvent être commercialisés après l'expiration du brevet du médicament de référence (princeps). Ces médicaments génériques sont des alternatives moins coûteuses, tout en conservant la même substance active et les mêmes effets thérapeutiques.

La diversité des médicaments génériques se manifeste à travers plusieurs paramètres, notamment leur formulation. Ils se déclinent en plusieurs types :

3.1 Copie-copie

Ce médicament générique est une reproduction exacte du médicament d'origine, avec la même molécule active, la même quantité, la même forme et les mêmes ingrédients ajoutés, souvent fabriqué par le même laboratoire pharmaceutique.

3.1 Médicaments essentiellement similaires

C'est une autre catégorie de génériques qui présente une molécule active similaire à celle du médicament original et une même forme galénique, mais avec quelques variations notamment dans la sélection des excipients, dans ce cas la bioéquivalence doit être prouvée.

3.2 Médicaments assimilables

Dans ce cas c'est la forme chimique du principe actif qui change (exemple : sel au lieu de base) et la forme galénique, ils doivent également prouver leur bioéquivalence avec le médicament original. [10]

IV. Pharmacocinétique : Devenir du médicament dans l'organisme

La pharmacocinétique peut être vue comme l'analyse du devenir du médicaments à travers le corps depuis son administration jusqu'à son élimination finale ou comme l'étude de la façon dont l'organisme interagit avec ce médicament. [11]

Le processus pharmacocinétique d'un médicament se décompose généralement en quatre étapes : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination (ADME).

L'absorption : Passage d'un médicament de son site d'administration vers la circulation générale.

La distribution : Décrit la dispersion du médicament dans les tissus et organes après son absorption.

Le métabolisme : Concerne la transformation chimique des molécules (principes actifs) du médicament biologiquement par le foie ou d'autres tissus pour les rendre plus hydrosolubles afin que les reins puissent les éliminer.

L'élimination : Elimination du médicament et ses métabolites se fait principalement par les reins (excrétion rénale) ou par le foie (excrétion biliaire). [12]

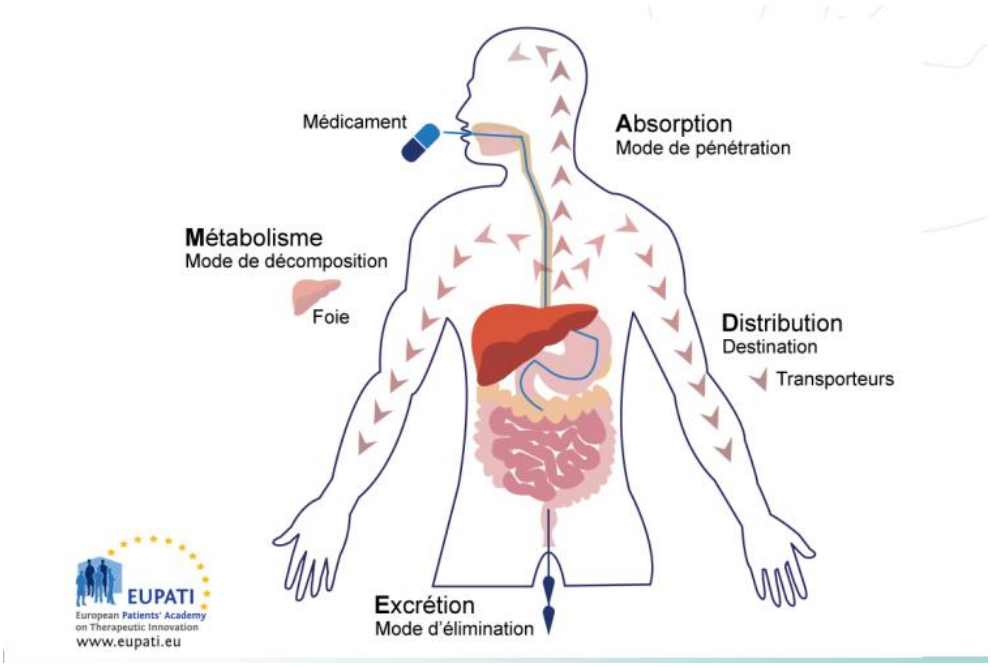


Figure II.1 : Etape de la pharmacocinétique.

CHAPITRE III :

Etude De La Dissolution

I. Définition de la dissolution

La dissolution d'un échantillon est un processus physico-chimique par lequel un soluté se dissous dans un solvant pour former une solution homogène.

Ce phénomène est essentiel dans le processus de fabrication et de qualification d'un médicament, car il définira la performance pharmaceutique et la biodisponibilité des principes actifs que l'on retrouvera sous différentes formes galéniques (comprimés ou gélules). [13]

II. L'analyse de dissolution

L'analyse de dissolution est composée de deux volets fondamentaux : les essais in vivo et les essais in vitro

1. Les essais de dissolution in vivo

Les essais in vivo impliquent l'utilisation d'organismes vivants, tels que des animaux de laboratoire ou des sujets humains, pour étudier les effets d'un médicament dans un environnement réaliste. Ces essais prennent en considération les perturbations biologiques telles que le métabolisme, la distribution tissulaire et les interactions avec d'autres systèmes biologiques. Ils fournissent des informations essentielles sur la toxicité, l'efficacité et les mécanismes d'action d'un médicament dans des conditions biologiques complexes. [14]

2. Les essais de dissolution in vitro

La dissolution in vitro est un essai pharmaco-technique [15] destiné à évaluer la vitesse de libération du principe actif ainsi que le temps nécessaire à toute forme galénique pour se dissoudre, passant de son état compacté à une solution, dans un milieu liquide simulant les conditions gastro-intestinales en utilisant un équipement approprié tel que le Dissolutest. [13]

III. Importance des essais de dissolution

La dissolution est employée comme un moyen pour identifier les facteurs qui influencent le profil de dissolution (la Biodisponibilité) dans un temps précis.

Quand on parle de biodisponibilité on entend la quantité relative du principe actif absorbée à partir d'une forme pharmaceutique, qui atteint la circulation systémique et la vitesse à laquelle se produit ce phénomène.

Les tests de dissolution in vitro sont utilisés comme outil de contrôle qualité afin de s'assurer de la qualité des médicaments chaque fois qu'il y a changement dans le processus de fabrication, tels que l'usage de nouveaux excipients, la révision des machines, le changement de site de production...Ou pour démontrer la bioéquivalence entre les médicaments génériques et les médicaments de références, ces deux doivent avoir la même cinétique de dissolution in vitro, on vise donc à déterminer la conformité des formes pharmaceutiques aux exigences de dissolution. [16]

IV. Facteurs influençant la dissolution

1. Facteurs liés aux propriétés physico-chimiques de la molécule :

Il est nécessaire de différencier les facteurs qui influence la solubilité de ceux qui influence la vitesse de dissolution :

1.1 Facteurs influençant la solubilité :

La solubilité d'un composé est la quantité maximale de ce composé qui peut être dissoute dans un volume donné de solvant formant une solution homogène. Parmi les facteurs qui influence ce paramètre : [17]

a) Nature chimique de la molécule

La nature chimique de la molécule d'un composé dicte la façon dont la molécule interagit avec le solvant et cela passe par :

- La polarité : Les molécules polaires se dissolvent bien dans des solvants polaires car les interactions dipôle-dipôle et les liaisons hydrogène peuvent se former entre le soluté et le solvant.
- Taille et forme des molécules : les petites molécules se dissolvent plus facilement que les grandes molécules. Les grandes molécules peuvent avoir des interactions internes plus fortes (comme les liaisons hydrogène intramoléculaires) qui rendent la dissolution plus difficile.[18]

b) pH du milieu de dissolution

Les acides faibles se dissolvent mieux dans des milieux basiques, les bases faibles dans des milieux acides.

c) Température

La solubilité d'un solide ou d'un liquide dans un liquide augmente avec la température. À température plus élevée, les molécules du solvant ont une énergie cinétique plus élevée, ce qui facilite leur mouvement et leur capacité à interagir avec les particules du soluté. Cela accélère le processus de dissolution, permettant une plus grande quantité de soluté à être dissoute dans le solvant.

d) Polymorphisme

Les différentes formes polymorphes d'une substance peuvent avoir des structures cristallines distinctes, ce qui peut affecter leur capacité à interagir avec le solvant. Certaines formes polymorphes peuvent présenter une surface cristalline plus accessible pour les molécules du solvant, favorisant ainsi une meilleure dissolution et une plus grande solubilité.

1.2 facteurs qui influencent la vitesse de dissolution

La vitesse de dissolution d'une substance solide est directement proportionnée à sa solubilité dans le milieu de dissolution.

a) 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 : Plus la taille des particules diminue et plus la surface occupée par ces particules augmente. [19]

b) Vitesse d'agitation

L'agitation accélère la dissolution en renouvelant le liquide à l'interface. [19]

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.

- Les Diluants ou également appelés agents de charge : Augmentent la surface de contact du principe actif avec le liquide de dissolution en aidant à la formation de comprimés homogènes et bien compressés. Une distribution uniforme des particules de principe actif facilite une dissolution plus rapide et complète.

- Délitant ou désagrégeant : Ajoutés aux comprimés pour faciliter leur désintégration rapide lorsqu'ils sont en contact avec un milieu aqueux, comme les fluides gastro-intestinaux une fois ingérés, cela permet une libération rapide du principe actif, améliorant ainsi sa dissolution et sa biodisponibilité.

- Agents liants : Assurent une cohésion adéquate des comprimés, ce qui permet une désintégration uniforme lors de la dissolution. Des comprimés bien liés maintiennent leur intégrité jusqu'à ce qu'ils atteignent le site de dissolution, où ils se désintègrent progressivement pour libérer le principe actif. [20]

V. Profil de dissolution

C'est une étude de comparaison in vitro qui vise à estimer la quantité de principe actif libéré à partir d'une forme galénique en fonction du temps et dans des conditions reproduisant les conditions physiologiques [21]. Elle assure la similarité de dissolution à différents pH de milieu simulant le tractus digestifs (pH 1.2, pH 4.5, pH 6.8).

Les échantillons doivent être prélevés à un nombre suffisant d'intervalles de temps pour caractériser complètement le profil de dissolution du médicament, par exemple à 5, 10, 15, 20 et 30 minutes.

Un minimum de 12 unités de dosage de chaque produit (générique et princeps) doit être évalué. Les résultats seront exprimés sous forme de courbes représentant les cinétiques de dissolution des deux médicaments à comparer (princeps et générique) en fonction du temps.

Dans le cas où plus de 85% du principe actif est dissous au bout de 15 minutes, la similarité des profils de dissolution peut être acceptée comme démonstration de leurs équivalences. **[19]**

VI. Outils d'analyse utilisés dans les tests de dissolution

Les tests de dissolution sont essentiels, non seulement pour évaluer la qualité et la performance des formes pharmaceutiques solides, mais aussi pour garantir que les médicaments libèrent leur principe actif de manière contrôlée et prévisible dans le corps. Ces tests sont

composés de deux étapes principales : la simulation de la dissolution du médicament dans un environnement contrôlé et l'analyse des échantillons pour quantifier le principe actif dissous.

Deux outils d'analyse majeurs utilisés dans ces tests : le Dissolutest et la chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Chacun de ces outils joue un rôle important dans la détermination de la dissolution et de la quantification des substances actives.

1. Dissolutest

Le Dissolutest est un appareil essentiel pour effectuer des tests de dissolution in vitro sur les formes pharmaceutiques orales solides. Cet instrument simule les conditions du tractus gastro-intestinal pour évaluer la libération des principes actifs [22]

L'appareil de dissolution in vitro comprend :

Récipients cylindriques : Ces récipients en verre de 1000 ml, avec un fond hémisphérique, sont munis de couvercles pour éviter l'évaporation. Ils comportent un orifice central pour la tige de l'agitateur et plusieurs autres pour l'introduction d'un thermomètre et le prélèvement d'échantillons.

Agitateur : L'agitateur est une tige verticale dont l'extrémité inférieure est fixée à un panier cylindrique ou à une palette, selon le type de Dissolutest.

Bain d'eau thermostaté : Ce bain permet de maintenir la température du milieu de dissolution constante tout au long de l'essai.

La méthode repose sur la variation de trois paramètres clés :

Vitesse d'agitation : Ajustée à 50, 75 ou 100 rpm pour simuler différentes conditions de dissolution.

Volume du milieu : Le volume de milieu utilisé peut être ajusté pour différentes simulations.

Durée de l'essai : La durée pendant laquelle l'essai est conduit peut varier pour étudier différentes phases de dissolution.

Ces ajustements permettent de simuler précisément les conditions in vivo et d'obtenir des données fiables sur la dissolution des médicaments.[23]



Figure III.1 : Dissolutest : Appareil de dissolution in vitro [24]

Les échantillons prélevés sont ensuite analysés par HPLC pour quantifier la concentration du principe actif dissous.

2. Analyse des échantillons avec la chromatographie à haute performance HPLC

Les échantillons prélevés du Dissolutest sont filtrés pour éliminer toute particule solide pouvant interférer avec l'analyse.

- Injection et séparation :

Une petite quantité d'échantillon est injectée dans le système HPLC, puis l'échantillon passe à travers la colonne où les différents composants sont séparés en fonction de leurs interactions avec la phase stationnaire.

- Détection et quantification :

Un détecteur (UV) mesure la concentration des composants séparés en détectant leur absorption à une longueur d'onde spécifique, puis les signaux du détecteur sont transformés en chromatogrammes, et les pics correspondant au principe actif sont intégrés pour quantifier sa concentration. [25]

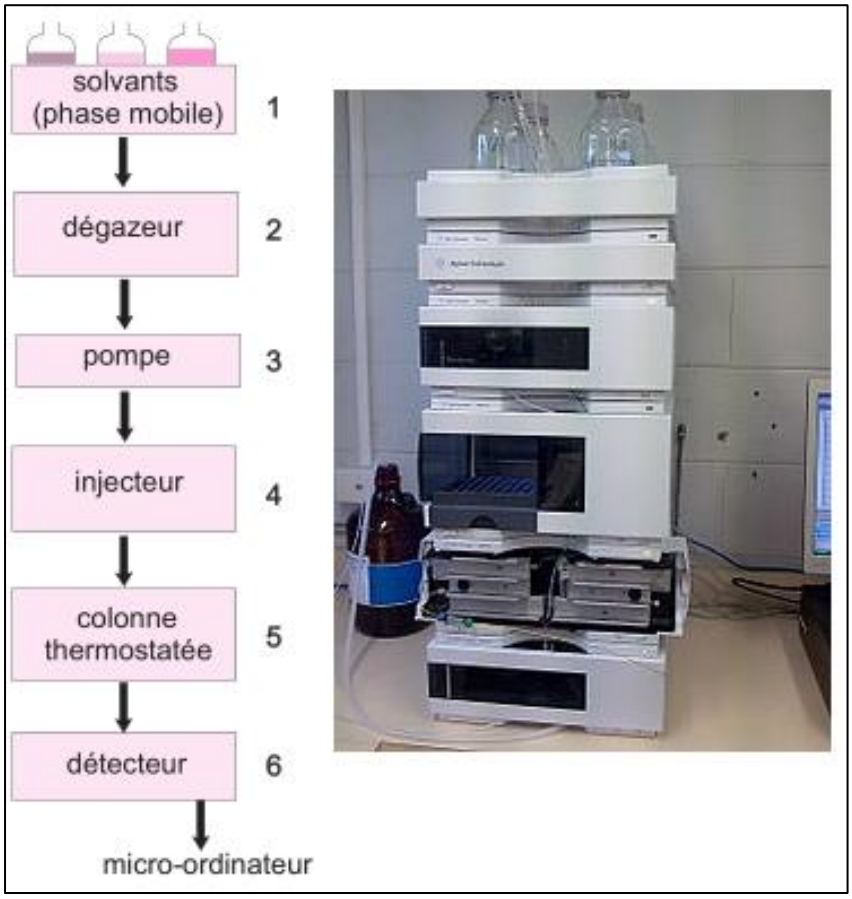


Figure III.2 : schéma des composants de l'HPLC [26]

VII. Règlementation : Exigences des essais de dissolution dans les différentes Pharmacopées

Un essai de dissolution doit être mené normalement dans des conditions strictement définies pour montrer une équivalence des profils de dissolution.

La Pharmacopée Américaine (USP) reconnait une nécessité de contrôler la performance de la dissolution in vitro des produits à administration par voies orales en introduisant des procédures de dissolution pour certains produits médicamenteux. [27]

La Pharmacopée Européenne (Ph. EUR.) a édité un premier chapitre sur l'essai de dissolution des formes pharmaceutiques orales mais elle n'a pas de monographies pour les produits finis et par conséquent ne fournit aucune méthode spécifique pour les essais de dissolution.[28]

Avec la même approche, la Pharmacopée Britannique (BP) a élaboré des normes officielles pour la dissolution des comprimés et des gélules contenant des substances actives peu solubles. La mise en œuvre des essais de dissolution a été effectuée selon un processus à plusieurs étapes semblable à celui employé par l'USP. [29]

Les discussions périodiques entre USP, Ph. Eur. Et JP, avec l'OMS comme observateur, facilitent l'harmonisation. Cette association connue comme le groupe de discussion de la pharmacopée (PDG) a priorisé l'harmonisation des chapitres généraux basés sur les

spécifications identifiées dans les lignes directrices Q6A de l'ICH. Les domaines concernés par l'harmonisation sont les appareils, les procédures et les critères d'acceptation. [30]

Partie Expérimentale

CHAPITRE IV :

Matériels et Méthodes

I. Matériels

1. Produits utilisés

Le médicament princeps CRESTOR® et son générique Rosuvastatine sont produits à la base du principe actif « rosuvastatine », qui est une statine, une classe de molécules qui agit en inhibant une enzyme clé dans le processus de production du cholestérol dans le foie, appelée HMG-CoA réductase. Ils sont utilisés pour abaisser les niveaux de cholestérol LDL (low-density lipoprotein, souvent appelé mauvais cholestérol) et de triglycérides dans le sang. Ils aident également à augmenter les niveaux de cholestérol HDL (high-density lipoprotein, souvent appelé bon cholestérol). [31]

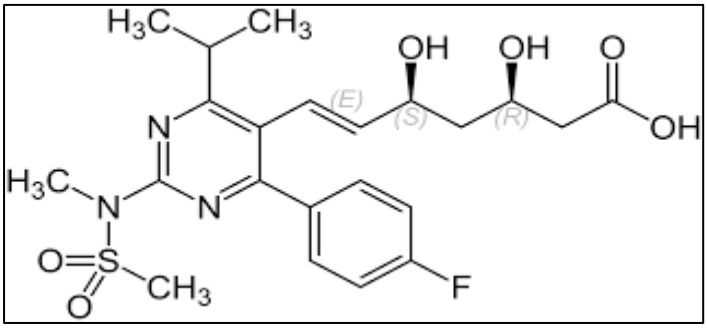


Figure IV.1 : Formule développée du rosuvastatine

2. Composition des médicaments princeps et générique

Tableau IV.1 : La composition qualitative et quantitative du produit princeps et son générique

	Princeps	**Générique**
Dosage:	CRESTOR 10mg	Rosuvastatine 10mg
Principe actif:	Rosuvastatine	Rosuvastatine
Excipients:	lactose monohydrate phosphate tricalcique cellulose microcrystalline Crospovidone stéarate de magnésium. hypromellose, triacétine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).	Lactose monohydrate Calcium Hydrogen Phosphate Cellulose Microcrystalline Crospovidone (type B) Magnesium stearate Opadry ll Pink 32K240026

3. Produits chimiques utilisés pour l'étude

Tableau IV.2: produits utilisés pour l'étude de dissolution

Produits utilisés	Fournisseur
Produit à comparer : Rosuvastatine 10mg LOT001, LOT002, LOT003	GenericLab
Produit de référence : CRESTOR 10mg	AstraZeneca
Substance de référence (working standard) : Rosuvastatin Calcium SCR/WS	EP (Européen pharmacopée)
Hydroxyde de sodium	Honeywell
Citrate de sodium	
Acide citrique anhydre	
Phosphate monopotassique	
Chlorure de potassium	
Acide chlorhydrique	
Eau purifiée	

4. Matériels utilisés

- Fiole jaugée de 100ml
- Fiole jaugée de 50ml

5 Instrument

Tableau IV.2 : Equipements utilisés

Equipement	Modèle
Balance	RADWAG
Dissolutest	SOTAX
HPLC	THERMO SCIENTIFIC

II. Méthodologie du test

1. Procédure analytique

Le test de dissolution est réalisé sur trois lots de médicaments génériques, en prélevant 12 comprimés de chaque lot, et en effectuant des prélèvements à 5, 10, 15, 20 et 30 minutes.

2. Préparation des solutions :

2.1 Milieu de dissolution officiel (méthode USP, PH=6.8) :

Tampon citrate PH 6.8 (une solution de 14,7g/L de citrate de sodium dihydraté et 0,33g/L d'acide citrique anhydre est préparée et le PH est ajusté avec une solution de citrate de sodium ou acide citrique à 6,8).

2.2 Préparation de la solution standard Stock :

Dans une fiole jaugée de 200ml, 20mg de Rosuvastatine WS sont ajouté à 50ml de diluant, le tout est ultrasonné jusqu'à dissolution complète puis complété au trait de jauge avec le même solvant.

2.3 Préparation de la solution standard à 0,010mg/ml :

Dans une fiole jaugée de 50ml 5ml de la solution stock sont déposés puis complété au trait de jauge avec le milieu de dissolution, le tout est mis sous agitation.

2.4 Préparation des échantillons :

Un comprimé de Rosuvastatine 10mg est déposé dans un vase de Dissolutest (12 vases au total) préalablement rempli à 900ml avec le milieu de dissolution choisi, la température étant maintenue à 37°C +/- 0.5°C et la rotation des palettes étant maintenue à 50RPM. À chaque temps de prélèvement spécifié, 10ml sont prélevés de chaque vase, puis filtrés à travers un filtre 0,45 PTFE ou équivalent.

3 Conditions opératoires :

- Appareil : palettes
- Vitesse de rotation : 50RPM
- Intervalle de prélèvement : 5min, 10min, 15min, 20min, 30min.
- Milieu : PH 1.2, PH 4.5, PH 6.8
- Température : 37°C +/- 0.5°C

4 Conditions chromatographiques :

- Colonne : C18, 5, 50x4.6mm
- Débit : 1.0ml/min
- Longueur d'onde : 242nm
- Volume d'injection : 20l
- Température : 37°C +/- 0.5°C
- Phase mobile : acétonitrile/ eau/ acide phosphorique (400/600/1)
- Diluant : acétonitrile/ eau (25/75)

5 Préparation des milieux de dissolution :

La dissolution est réalisée sur 3 milieux tampons : PH 1.2, PH 4.5 et PH 6.8 sur un volume de 900ml selon la monographie ou le protocole d'étude du produit en question, et à une température de 37°C +/- 0.5°C.

La préparation de ces milieux tampons récessive la réparation préalable de solutions intermédiaires entant dans leur composition :

5.1 Préparations des solutions intermédiaires :

Hydroxyde de sodium 0,2M : 8,4g d'hydroxyde de sodium sont dissous dans 100ml d'eau purifiée.

Phosphate monopotassique 0,2M : 27,22g de phosphate monopotassique sont dissous dans 100ml d'eau purifiée.

Chlorure de potassium 0,2M : 14,91g de chlorure de potassium sont dissous dans l'eau purifiée et compléter à 1000ml avec le même solvant.

Acide chloridrique 0,2M :17ml d'acide chlorhydrique 37% sont dilués dans 600ml d'eau purifiée, puis complété à 1000ml avec le même solvant.

5.2 Préparations des milieux tampons

Tampon HCL PH 1,2 : 250ml d'une solution de chlorure de potassium 0,2M sont mélangés avec 425ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,2M, et compléter à 1000ml avec l'eau purifiée.

Tampon acétate PH 4,5 : 2,99g d'acétate de sodium et 14ml de solution d'acide acétique 2M sont mélangés, puis complétés à 1000ml avec de l'eau purifiée.

Tampon citrate PH 6,6 : une solution de 14,7 g/L de citrate de sodium dihydraté et 0,33 g/L d'acide citrique anhydre est préparée, puis le PH est ajusté avec une solution de citrate de sodium ou acide citrique à 6,6.

6. Modèles mathématiques

Pour vérifier la similarité entre les profils de dissolution du médicaments princeps et du médicaments génériques, il est essentiel de réaliser une étude de dissolution et d'utiliser des modèles mathématiques spécifiques. Ces modèles permettent de quantifier la similitude des profils de dissolution conformément aux normes établies et de démontrer si les deux médicaments se dissolvent de manières comparables dans les mêmes conditions de dissolution

6.1 formules de calcul :

a) Le pourcentage de dissolution :

Le pourcentage de dissolution est calculé par l'équation suivante :

$$\% = \frac{Do_{générique}}{Do_{princeps}} \times \frac{C_{princeps}}{C_{générique}} \times 100$$

Avec :

$Do_{générique}$: Absorbance du médicament générique à l'instant t

$Do_{princeps}$: Absorbance du princeps à l'instant t

$C_{princeps}$: Concentration réelle en principe actif dans le princeps

$C_{générique}$: Concentration réelle en principe actif dans le médicament générique

b) Coefficient de variation RSD %

$$RSD\% = \frac{ecart - type}{moyenne\ des\ \%} \times 100$$

c) Facteur de similarité f2 (si nécessaire) :

$$50 \times \log\left\{\left[1 + \left(\frac{1}{n}\right)\sum_{i=1}^{n}(R_t - T_t)^2\right]^{-0,5} \times 100\right\}$$

Avec :

R_t: Moyenne des pourcentages dissous du produit de référence.

T_t: Moyenne des pourcentages dissous du produit test.

n: Nombre de prélèvement.

6.2 Critères d'acceptations :

➢ Les moyennes des 12 unités sont utilisées pour la comparaison :

Le RSD% doit être ≤ 20 % pour les premiers prélèvement (5min et 10min)

Le RSD% doit être ≤ 10% pour les autres points. (15, 20 et 30min)

➢ D'après Shargel et al, 2005 et selon les normes de l'USP (United States Pharmacopeia), la détermination de la classe de la vitesse de dissolution est : Dissolution très rapide : si le taux de dissolution moyen est ≥85% en 15min. Donc on peut conclure que le générique étudié est similaire au princeps et il n'est donc pas nécessaire de calculer le facteur de similarité f2.

➢ La norme pour le facteur de similitude est de 50-100%.

CHAPITRE V :

Résultats Et Discussions

I. Résultats obtenus pour le milieu de dissolution PH 1,2

CRESTOR Princeps

Tableau V.1 : Résultats de profil de dissolution du princeps.

	5min	10min	15min	20min	30min
1	44,4	73,1	82,7	89,9	95,4
2	44,9	75,3	82,8	90,6	95,7
3	70,2	78,3	88,9	93,6	101,5
4	73,0	78,1	88,7	93,4	102,0
5	48,5	67,6	81,4	92,2	95,2
6	48,8	68,3	80,8	93,0	95,0
7	52,4	76,5	90,8	96,2	99,7
8	53,2	75,9	87,6	95,8	99,3
9	52,6	76,1	87,1	89,3	96,3
10	53,0	75,9	90,9	89,2	96,5
11	52,1	74,4	87,0	89,4	101,9
12	53,0	75,0	88,0	90,7	101,6
Moyenne %	54	75	86	92	98
RSD %	16,5	4,6	4,1	2,7	3

Conclusion

Le tableau des résultats permet de conclure que le RSD% aux points de prélèvement 5min et 10min est inférieur à 20, et inférieur à 10 aux points de prélèvement 15min, 20min, 30min.

Le pourcentage de dissolution au point de prélèvement final est supérieur à 85% pour les 12 comprimés analysés, le résultat est jugé conforme.

Rosuvastatine LOT 001 :

Tableau V.2 : Résultats de profil de dissolution du lot 001

	5min	10min	15min	20min	30min
1	60,5	86,7	90,7	93,6	97,1
2	61,7	87,6	90,9	100,0	100,3
3	70,0	87,7	97,0	100,7	97,7
4	72,3	83,0	98,7	98,8	104,6
5	73,2	86,7	91,8	93,9	95,7
6	74,0	85,9	97,8	101,1	98,2
7	70,5	80,9	93,4	98,8	100,2
8	68,4	87,9	90,4	92,5	95,9
9	66,0	82,2	95,1	94,0	105,5
10	66,7	87,8	95,5	92,1	101,1
11	66,6	81,9	97,8	93,9	98,6
12	71,6	86,4	98,6	98,3	101,4
Moyenne %	68	85	95	96	100
RSD %	6,3	3	3,4	3,5	3,1

Conclusion :

Le tableau des résultats permet de conclure que le RSD% aux points de prélèvement 5min et 10min est inférieur à 20, et inférieur à 10 aux points de prélèvement 15min, 20min, 30min.

Un taux de 85% du principe actif est libéré en moins de 15 min, les profils sont considérés similaires, le calcul du facteur de similitude f2 n'est pas nécessaire.

Le pourcentage de dissolution au point de prélèvement final est supérieur à 85% pour les 12 comprimés analysés, le résultat est jugé conforme.

Rosuvastatine LOT 002 :

Tableau V.3 : Résultats de profil de dissolution du lot 002.

	5min	10min	15min	20min	30min
1	43,3	72,1	81,4	88,5	94,1
2	43,8	74,3	82,1	88,4	94,9
3	68,3	77,0	87,4	92,6	100,2
4	71,3	76,6	87,2	92,7	100,8
5	47,3	66,3	80,1	91,1	94,0
6	47,6	67,0	79,3	91,5	93 ,6
7	51,4	75,0	89,2	94,9	98,6
8	52,0	74,4	86,3	94,7	98,0
9	51,9	74,8	85,5	88,1	95,0
10	52 ,2	74,9	89,2	88,1	95,8
11	51,1	73,5	85,5	88,5	101,0
12	51,9	73,6	87,8	89,5	100,5
Moyenne %	53	73	85	91	97
RSD %	16,4	4,6	4,1	2,8	3

Conclusion :

Le tableau des résultats permet de conclure que le RSD% aux points de prélèvement 5min et 10min est inférieur à 20, et inférieur à 10 aux points de prélèvement 15min, 20min, 30min.

Un taux de 85% du principe actif est libéré en moins de 15 min, les profils sont considérés similaires, le calcul du facteur de similitude f2 n'est pas nécessaire.

Le pourcentage de dissolution au point de prélèvement final est supérieur à 85% pour les 12 comprimés analysés, le résultat est jugé conforme.

Rosuvastatine LOT 003 :

Tableau V.4 : Résultats de profil de dissolution du lot 003

	5min	10min	15min	20min	30min
1	58,9	87,5	91,6	95,1	100,3
2	62,6	88,4	91,5	101,6	103,9
3	69,5	88,0	98,9	102,7	100,9
4	72,0	83,9	100,3	100,9	106,5
5	73,3	88,2	92,3	96,0	99,7
6	73,3	86,4	99,8	103,2	99,1
7	70,6	80,4	93,6	100,9	103,0
8	68,0	88,1	92,3	94,7	99,4
9	64,7	82,9	96,0	97,2	105,3
10	67,0	88,5	96,1	95,2	104,4
11	66,3	82,7	99,3	97,1	101,8
12	70,6	87,6	100,4	101,8	104,6
Moyenne %	68	86	96	99	102
RSD %	6,5	3,3	3,8	3,3	2,5

Conclusion :

Le tableau des résultats permet de conclure que le RSD% aux points de prélèvement 5min et 10min est inférieur à 20, et inférieur à 10 aux points de prélèvement 15min, 20min, 30min.

Un taux de 85% du principe actif est libéré en moins de 15 min, les profils sont considérés similaires, le calcul du facteur de similitude f2 n'est pas nécessaire.

Le pourcentage de dissolution au point de prélèvement final est supérieur à 85% pour les 12 comprimés analysés, le résultat est jugé conforme.

Graphique de la cinétique de dissolution à PH = 1,2

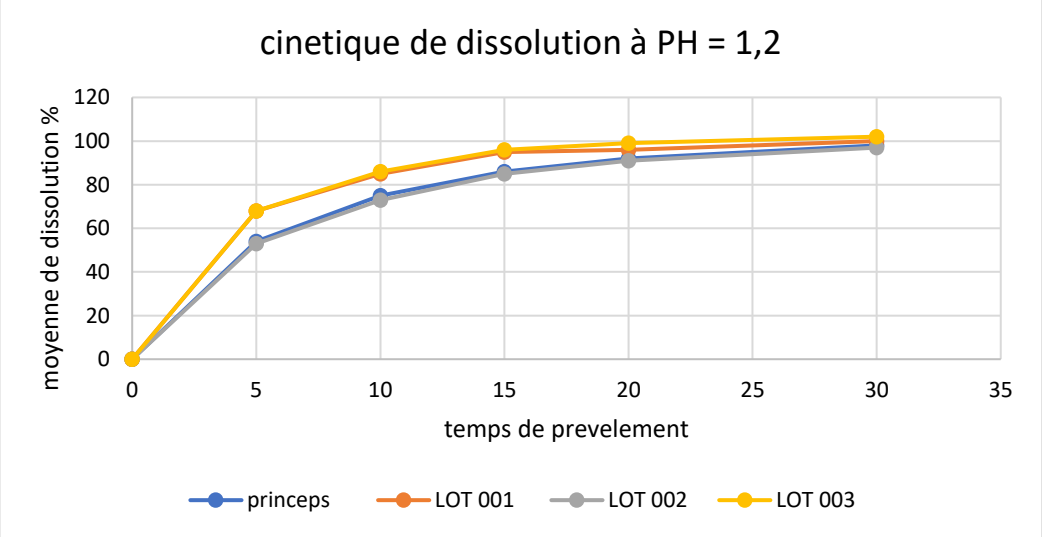


Figure V.1: Profil de dissolution à PH = 1,2

II. Résultats obtenus pour le milieu de dissolution PH 4,5 :

CRESTOR Princeps

Tableau V.5 : Résultats de profil de dissolution du princeps.

	5min	10min	15min	20min	30min
1	92,6	99,7	102,2	102,5	92,5
2	92,9	99,8	101,7	102,4	92,8
3	92,2	97,5	100,8	101,1	97,9
4	92,3	97,3	100,5	101,1	98,3
5	94,8	101,0	102,9	103,8	92,4
6	95,0	100,8	102,8	103,9	92,2
7	104,6	107,1	107,9	107,5	96,7
8	105,1	107,3	107,5	107,5	96,4
9	86,6	98,8	102,6	104,5	93,2
10	87,2	98,9	102,7	104,3	93,4
11	88,7	97,8	99,4	100,1	98,5
12	90,4	98,3	99,5	99,8	98,2
Moyenne %	94	100	103	103	95
RSD %	6,3	3,4	2,6	2,5	2,8

Conclusion :

Le tableau des résultats permet de conclure que le RSD% aux points de prélèvement 5min et 10min est inférieur à 20, et inférieur à 10 aux points de prélèvement 15min, 20min, 30min.

Le pourcentage de dissolution au point de prélèvement final est supérieur à 85% pour les 12 comprimés analysés, le résultat est jugé conforme.

Rosuvastatine LOT 001 :

Tableau V.6 : résultats de profil de dissolution du lot 001

	5min	10min	15min	20min	30min
1	75,5	98,7	104,3	105,9	107,0
2	75,5	98,5	104,4	106,1	107,1
3	73,1	94,3	100,0	101,4	102,3
4	73,2	94,6	100,0	101,5	101,8
5	77,1	104,6	110,8	113,0	112,1
6	77,4	105,0	111,3	112,2	112,5
7	84,8	106,1	111,1	112,4	113 ,1
8	84,6	106,5	110,9	113,1	113,1
9	85,0	103,8	109,0	110,7	111,3
10	85,3	104,3	109,1	111,0	111,1
11	82,3	100,5	106,0	107,5	107,5
12	82,4	100,7	105,9	107,3	107,5
Moyenne %	80	101	107	109	109
RSD %	6,1	4,2	3,9	3,9	3,7

Conclusion :

Le tableau des résultats permet de conclure que le RSD% aux points de prélèvement 5min et 10min est inférieur à 20, et inférieur à 10 aux points de prélèvement 15min, 20min, 30min.

Un taux de 85% du principe actif est libéré en moins de 15 min, les profils sont considérés similaires, le calcul du facteur de similitude f2 n'est pas nécessaire.

Le pourcentage de dissolution au point de prélèvement final est supérieur à 85% pour les 12 comprimés analysés, le résultat est jugé conforme.

Rosuvastatine LOT 002 :

Tableau V.7 : Résultats de profil de dissolution du lot 002.

	5min	10min	15min	20min	30min
1	90,7	98,7	99,6	104,8	101,5
2	92,3	99,9	99,7	100,6	104,1
3	88,7	107,5	102,9	101,4	104,1
4	93,2	97,4	100,8	102,8	102,2
5	92,6	99,1	103,2	104,0	107,6
6	87,6	101,4	108,1	104,1	102,1
7	105,5	97,7	103,3	103,0	104,9
8	86,8	107,3	103,1	102,5	101,4
9	104,9	101,2	107,6	105,0	105,0
10	95,4	97,6	101,1	100,3	105,9
11	95,0	98,8	102,1	107,8	101,4
12	92,5	100,0	102,7	107,5	107,6
Moyenne %	94	101	103	104	104
RSD %	6,4	3,4	2,6	2,3	2,2

Conclusion :

Le tableau des résultats permet de conclure que le RSD% aux points de prélèvement 5min et 10min est inférieur à 20, et inférieur à 10 aux points de prélèvement 15min, 20min, 30min.

Un taux de 85% du principe actif est libéré en moins de 15 min, les profils sont considérés similaires, le calcul du facteur de similitude f2 n'est pas nécessaire.

Le pourcentage de dissolution au point de prélèvement final est supérieur à 85% pour les 12 comprimés analysés, le résultat est jugé conforme.

Rosuvastatine LOT 003 :

Tableau V.8 : résultats de profil de dissolution du lot 003

	5min	10min	15min	20min	30min
1	90,5	98,5	92,3	104,4	101,1
2	92,4	99,8	99,6	100,3	104,4
3	88,7	107,1	102,9	101,4	103,9
4	93,1	97,5	100,7	102,6	102,0
5	92,9	98,9	102,9	104,2	107,6
6	87,2	101,1	108,1	104,0	101,8
7	105,2	97,5	103,0	102,7	105,0
8	86,6	107,1	102,9	102,2	101,2
9	104,6	100,9	107,6	104,9	105,3
10	95,1	97,9	101,0	100,2	105,7
11	94,9	99,0	101,8	107,6	101,1
12	92,9	99,7	102,4	107,6	107,3
Moyenne %	94	100	102	104	104
RSD %	6,3	3,3	3,9	2,4	2,3

Conclusion :

Le tableau des résultats permet de conclure que le RSD% aux points de prélèvement 5min et 10min est inférieur à 20, et inférieur à 10 aux points de prélèvement 15min, 20min, 30min.

Un taux de 85% du principe actif est libéré en moins de 15 min, les profils sont considérés similaires, le calcul du facteur de similitude f2 n'est pas nécessaire.

Le pourcentage de dissolution au point de prélèvement final est supérieur à 85% pour les 12 comprimés analysés, le résultat est jugé conforme.

Graphique de la cinétique de dissolution à PH = 4,5

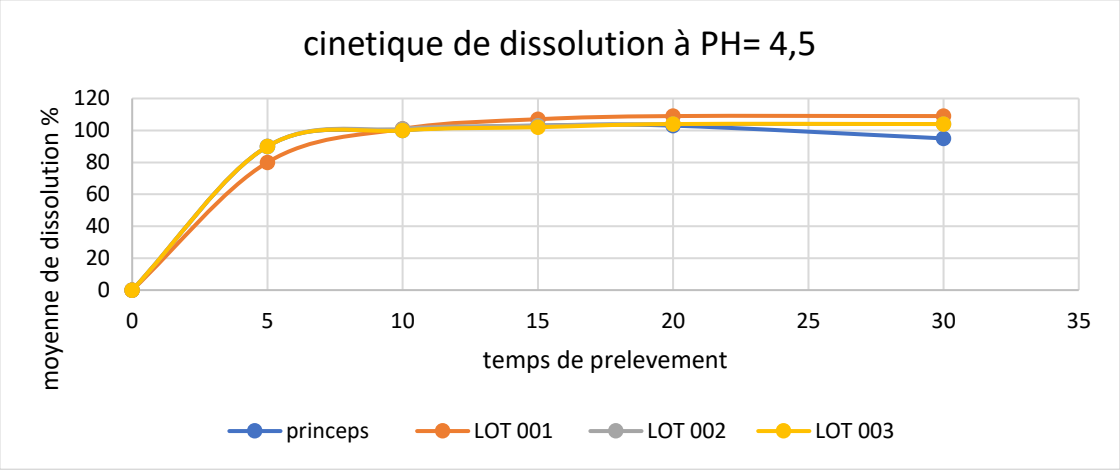


Figure V.2 : profil de dissolution à PH = 4,5

III. Résultats obtenus pour le milieu de dissolution PH 6,8 :

CRESTOR Princeps

Tableau V.9 : Résultats de profil de dissolution du princeps.

	5min	10min	15min	20min	30min
1	87,1	92,2	94,5	96,6	100,1
2	86,2	92,5	94,5	96,7	100,1
3	88,1	92,5	95,7	96,8	98,8
4	88,7	92,4	95,7	96,7	98,8
5	87,8	94,0	96,9	98,8	101,3
6	87,7	93,8	97,0	98,8	101,3
7	89,7	95,5	98,3	99,7	101,7
8	89,7	95,7	98,0	99,8	101,8
9	84,0	90,8	94,1	96,9	100,6
10	82,3	90,6	94,1	97,0	100,7
11	80,1	86,8	90,0	92,1	95,5
12	80,1	86,9	90,2	92,3	95,7
Moyenne %	86	92	95	97	100
RSD %	4,1	3,1	2,8	2,5	2,2

Conclusion :

Le tableau des résultats permet de conclure que le RSD% aux points de prélèvement 5min et 10min est inférieur à 20, et inférieur à 10 aux points de prélèvement 15min, 20min, 30min.

Le pourcentage de dissolution au point de prélèvement final est supérieur à 85% pour les 12 comprimés analysés, le résultat est jugé conforme.

Rosuvastatine LOT 001 :

Tableau V.10 : résultats de profil de dissolution du lot 001

	5min	10min	15min	20min	30min
1	94,5	102,3	103,2	102,8	103,1
2	94,7	102,5	103,1	102,8	103,1
3	101,0	109,1	109,3	109,4	110,1
4	101,2	109,2	109,3	109,5	110,0
5	101,4	106,6	107,5	107,6	108,1
6	101,6	106,9	107,6	107,5	107,2
7	99,1	104,8	104,9	104,9	104,4
8	99,6	104,7	104,9	104,9	104,3
9	98,7	106,5	107,1	107,4	107,2
10	98,6	106,5	107,1	107,3	107,5
11	100,3	107,4	106,5	108,3	107,8
12	100,6	107,4	106,5	108,1	108,4
Moyenne %	99	106	106	107	107
RSD %	2,4	2,1	1,9	2,2	2,3

Conclusion :

Le tableau des résultats permet de conclure que le RSD% aux points de prélèvement 5min et 10min est inférieur à 20, et inférieur à 10 aux points de prélèvement 15min, 20min, 30min.

Un taux de 85% du principe actif est libéré en moins de 15 min, les profils sont considérés similaires, le calcul du facteur de similitude f2 n'est pas nécessaire.

Le pourcentage de dissolution au point de prélèvement final est supérieur à 85% pour les 12 comprimés analysés, le résultat est jugé conforme.

Rosuvastatine LOT 002 :

Tableau V.11 : Résultats de profil de dissolution du lot 002.

	5min	10min	15min	20min	30min
1	88,1	86,9	90,2	92,5	95,9
2	87,7	92,3	96,6	96,3	100,2
3	86,3	92,2	94,6	97,2	99,4
4	86,0	92,1	95,7	97,7	102,4
5	88,1	90,7	98,1	98,8	98,8
6	88,0	93,9	96,4	97,0	101,5
7	89,7	86,7	95,7	99,1	101,3
8	80,0	95,1	98,5	97,6	101,4
9	84,0	90,6	93,6	93,0	100,3
10	82,3	93,8	90,1	98,7	100,7
11	89,7	95,6	94,4	97,5	95,0
12	80,2	92,1	94,4	96,1	100,7
Moyenne %	86	92	95	97	100
RSD %	4	3,1	2,8	2,2	2,2

Conclusion :

Le tableau des résultats permet de conclure que le RSD% aux points de prélèvement 5min et 10min est inférieur à 20, et inférieur à 10 aux points de prélèvement 15min, 20min, 30min.

Un taux de 85% du principe actif est libéré en moins de 15 min, les profils sont considérés similaires, le calcul du facteur de similitude f2 n'est pas nécessaire.

Le pourcentage de dissolution au point de prélèvement final est supérieur à 85% pour les 12 comprimés analysés, le résultat est jugé conforme.

Rosuvastatine LOT 003 :

Tableau V.12 : Résultats de profil de dissolution du lot 003

	5min	10min	15min	20min	30min
1	99,9	106,8	105,7	108,5	108,9
2	100,4	101,9	108,3	102,3	102,7
3	94,0	104,4	107,3	109,1	109,2
4	101,6	104,2	102,9	104,5	108,7
5	100,6	105,9	105,8	104,3	108,1
6	99,0	106,2	106,5	107,6	108,1
7	98,5	108,5	104,3	107,2	109,6
8	98,1	108,4	106,9	106,8	105,2
9	98,0	105,8	108,4	107,6	105,3
10	99,7	105,9	106,6	107,2	109,5
11	100,5	106,8	104,3	106,7	108,4
12	93,8	101,6	102,6	102,3	103,9
Moyenne %	99	106	106	106	107
RSD %	2,5	2,1	1,8	2,2	2,2

Conclusion :

Le tableau des résultats permet de conclure que le RSD% aux points de prélèvement 5min et 10min est inférieur à 20, et inférieur à 10 aux points de prélèvement 15min, 20min, 30min.

Un taux de 85% du principe actif est libéré en moins de 15 min, les profils sont considérés similaires, le calcul du facteur de similitude f2 n'est pas nécessaire.

Le pourcentage de dissolution au point de prélèvement final est supérieur à 85% pour les 12 comprimés analysés, le résultat est jugé conforme.

Graphique de la cinétique de dissolution à PH = 6,8

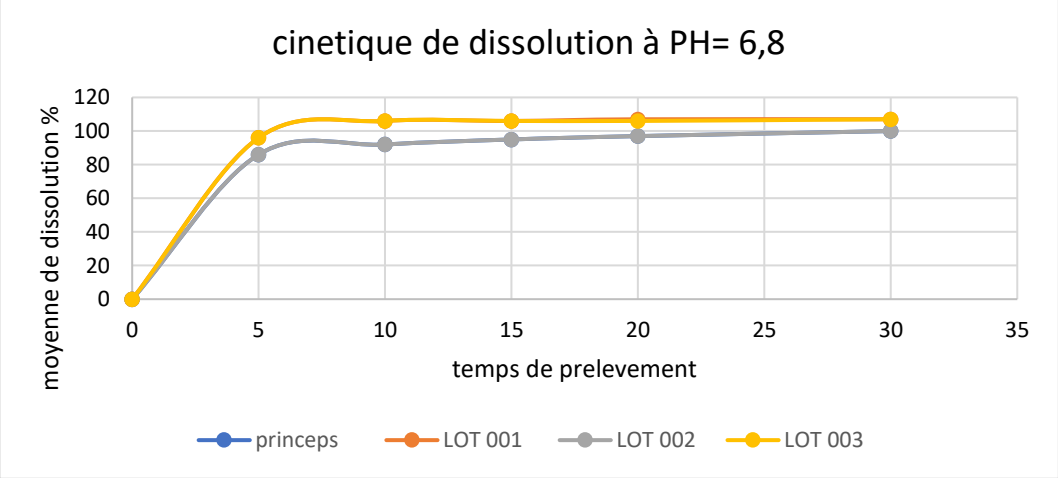


Figure V.3 : profil de dissolution à PH = 6,8

IV. Discussion

1. Interprétation des graphiques de dissolution

Les graphiques présentés dans les figures (V.1, V.2, V.3) représentent les moyennes des taux de dissolution de 12 comprimés de chacun des médicaments CRESTOR (le médicament princeps) et de trois lots différents du générique Rosuvastatine à différents intervalles de temps de prélèvement (5, 10, 15, 20 et 30 minutes) et à différents pH de milieu de test (pH 1.2, pH 4.5, pH 6.8).

À 15 minutes, on observe que les taux de dissolution sont supérieurs à 85% pour tous les échantillons, ce qui indique une bonne dissolution des comprimés dans le milieu de test. Cela suggère que ces médicaments sont susceptibles de se dissoudre rapidement et efficacement dans le corps humain lorsqu'ils sont ingérés.

Cependant, malgré cette observation commune, les graphiques ne sont pas forcément superposables en raison d'erreurs expérimentales et des différences inhérentes entre les échantillons. Il est important de noter que les variations observées ne sont pas nécessairement indicatives de différences significatives dans la performance des médicaments, mais plutôt des variations attendues notamment parce que les pourcentages de dissolution sont basés sur la moyenne des taux de dissolution de 12 comprimés pour le princeps et pour chaque lot du générique, elles peuvent aussi être justifiée par de légères variations dans les conditions de test, ou d'autres facteurs expérimentaux.

2. Interprétations des calculs résultants

Les tableaux des résultats présentant des RSD% aux points de prélèvement 5min et 10min est inférieur à 20, et inférieur à 10 aux points de prélèvement 15min, 20min, 30min : ces résultats suggèrent que la variation des résultats entre les échantillons est relativement faible à tous les points de prélèvement, avec une dispersion encore plus faible aux intervalles de temps plus longs, ceci montre la bonne reproductibilité des tests de dissolution pour le princeps CRESTOR et les différents lots du générique de Rosuvastatine et soutient l'idée que les génériques sont bioéquivalents au princeps.

Un taux de 85% du principe actif est libéré en moins de 15 min, indique que les comprimés, tant pour le princeps que pour les lots de générique, libèrent rapidement le principe actif, ceci est indicateur de bonne performance de dissolution.

Suite à cela les profils sont considérés similaires, et cela est suffisant et évident pour qu'il ne soit pas nécessaire de réaliser des calculs supplémentaires de facteur de similitude f2, ceci renforce l'idée que les génériques sont bioéquivalents au princeps.

Conclusion générale

L'essai de dissolution reste un essai incontournable dans l'évaluation de la qualité des médicaments car il donne un aperçu du comportement du produit in vivo, notamment en termes de libération du principe actif à partir de sa forme galénique. Ce test joue un rôle important dans le processus d'enregistrement des médicaments et l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), ainsi que dans la fabrication et le contrôle qualité du produit fini.

Cette étude a permis de comparer de manière approfondie le profil et la cinétique de dissolution du médicament princeps CRESTOR 10mg et de son générique Rosuvastatine 10mg dans différents milieux de pH (1.2, 4.5 et 6.8). Les résultats obtenus montrent que les deux formulations présentent des profils de dissolution similaires dans les conditions testées, avec des taux de dissolution dépassant 85% en moins de 15 minutes, ce qui confirme leur bioéquivalence. Ces données sont essentielles pour démontrer que le générique est thérapeutiquement équivalent au princeps, garantissant ainsi son efficacité et sa sécurité pour les patients.

Dans la perspective d'enrichir et d'apporter plus de détails sur les résultats obtenus, il sera idéal d’envisager des études in vivo pour démontrer la bioéquivalence et d’obtenir par la suite une bonne corrélation entre les tests in vivo et in vitro pour permettre une meilleure 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.

Liste bibliographie

[1] Présentation de l'entreprise. (2021). Genericlab - Laboratoire leader dans l'Industrie pharmaceutique. URL : https://genericlab.com/

[2] Mission et objectifs (2021). Genericlab - Laboratoire leader dans l'Industrie pharmaceutique. URL : https://genericlab.com/

[3] Cour de la faculté d'Alger de Médecine. 6éme année de Pharmacie. 2014-2015.

[4] Composition des médicaments. (2019). Pharmaco-médicale. https://pharmacomedicale.org/

[5] Dangoumau, J., Moore, N., Molimard, M., Haramburu, F., Ghada, Miremont-salame, GH., Titier, K., (2006) Pharmacologie générale. p : 2-53

[6] Fatmi S. (2016), Procèdes pharmaceutiques. p : 7-5

[7] Rôle d'un excipient., (2020) : http://webphysique.fr/

[8] Joseph, F. J. J. (2012). LISTE NATIONALE DES MÉDICAMENTS ESSENTIELS. *Direction de la Pharmacie, du Médicamentet de la Médecine Traditionnelle*, 74.

[9] Médicaments princeps. (2024). ANSM- L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. URL : https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-princeps

[10] Ntiringaniza, A. (2012), Médicaments génériques. p :7

[11] Le, J. (2022, juin). Overview of Pharmacokinetics. Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of California San Diego.

[12] Pharmacocinétique-Trajet du médicament dans le corps. (2022). ADME. URL : https://www.phel.ch/upload/docs/application/pdf/2018-04/adme.pdf

[13] La dissolution d'échantillon dans votre laboratoire. (2019). Interchim. https://blog_fr.interchim.com/dissolution-echantillon-laboratoire/

[14] Brockmeier D, Dengler HJ, Voegele D. (1985). In vitro--in vivo correlation of dissolution, a time scaling problem? Transformation of in vitro results to the in vivo situation, using theophylline as a practical example. Eur J Clin Pharmacol. 28(3):291-300. DOI : 10.1007/BF00543326.

[15] Laboratoire de pharmacie galénique, essais de dissolution et lyodisponibilité. P : 15

[16] Benmachiche, A. (2014) Bioéquivalence. URL : http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/pharmaco3an-bioequivalence.pdf

[17] Fiche de synthèse – Chapitre 1 : Solubilité. (2020). T le STL – SPCL Chimie et développement durable. https://spcl.ac-montpellier.fr/moodle/pluginfile.php/11573/mod_resource/content/2/Chapitre%201%20-%20Solubilite%20-%20%20Fiche%20de%20synthese.pdf

[18] Brisset, J.-L., Addou, A., Draoui, M., Moussa, D., & Abdelmalek, F. (2011). *Chimie analytique en solution* (2).

[19] Pharmacopée européenne. (2017) 9.2.

[20] Julien. (2011), Excipients Pharmaceutiques.

[21] Food and Drug administration, Renonciation aux études in vivo de biodisponibilité et de bioéquivalence. (2000). FDA

[22] Dissolution des formes solides – essai. (2017). Pharmacopée européenne 9.2.

[23] AlainL.H., Denis B. et Chaumeil J.C. (2009). Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments. (9), 378-382.

[24] Appareils de dissolution. hellopro. URL : https://www.hellopro.fr/appareils-de-dissolution-1000591-fr-1-feuille.html

[25] Papert, S. (1983). Review of the book Jaillissement de l'esprit : ordinateurs et apprentissage, by S. Papert. Revue française de pédagogie, 62, 94-96.

[26] Chromatographie Liquide Haute Performance HPLC. (2021). Chimie Analytique. URL : https://chimieanalytique.com/chromatographie-liquide-haute-performance-hplc/

[27] La Pharmacopée Américaine (USP). URL : https://www.usp.org/

[28] European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). (n.d.). European Pharmacopoeia Commission and Ph. Eur. EDQM. https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-commission-and-ph-eur

[29] Consultation Dissolution testing in BP finished products monographs for solid oral dosage forms (2018). British pharmacopia. URL : https://www.pharmacopoeia.com/content/html/428

[30] Brown, W. E. (2005). Compendial requirements of dissolution testing: European Pharmacopoeia, Japanese Pharmacopoeia, United States Pharmacopeia. In J. Dressman & J. Krämer (Eds.), Pharmaceutical Dissolution Testing (pp. 69-80). Taylor & Francis Group.

[31] Substance active rosuvastatine. (2013). Vidal. URL : https://www.vidal.fr/medicaments/substances/rosuvastatine-22494.html#synthese