

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université A. M. OULHADJ - Bouira  
Faculté des Sciences et des Sciences Appliquées  
Département de Génie des Procédés



# Mémoire

Présenté par

Baloul farida

Aliouane mouna

Pour l'obtention du diplôme de

## Master

Filière: GENIE DES PROCEDES

Spécialité: Génie pharmaceutique

**Etude comparative de la cinétique de dissolution d'un produit générique et d'un produit de référence : cas du FUCIDANE 250mg et FUCIDINE 250mg**

Déposé le ... /.... / 2018

Jury composé de :

M<sup>me</sup>. IGGUI K

UAMO, Bouira

Encadreur.

Pr. LOUNICI H

UAMO, Bouira

Président.

M<sup>me</sup>. AIT.ALI

UAMO, Bouira

Examinatrice.

M<sup>me</sup>.ZAABAR A

UAMO, Bouira

Examinatrice.

## Remerciements

Nous tenons à remercier dans un premier temps l'ensemble de l'équipe pédagogique qui a contribué à notre formation tout au long de notre cursus universitaire.

Nous voudrions remercier profondément nos promotrices de mémoire **Mme IGGUI KAHINA** et **Mme ZAABAR AIDA** pour leur aides, leur soutiens, leur conseils et leur orientations fondamentales qui ont contribué à la rédaction de ce document.

Nos vifs remerciements s'adressent à **Mr KADAOUI ABD ELATIF**, pour le soutien qu'il nous a apporté tout au long de la progression de ce mémoire, et pour la confiance qu'il a bien voulu nous accorder.

Nous tenons aussi à remercier tous les membres de l'équipe : **GENERIC-LAB**, de nous avoir accordé la chance de participer aux différentes activités, ainsi que leur assistance et disponibilité.

Nous remercierons les membres du jury de bien avoir voulu consacrer leur temps à la lecture de notre travail.

## **Dédicace**

Je dédie ce modeste travail en signe de respect et de reconnaissance :

A ma très chère mère que Dieu la garde à mes cotés.

A la mémoire de mon père.

Ainsi qu'a mes frères.

A ma très chère nièce.

A mon fiancé.

A ma belle famille.

A mon binôme mouna.

A mes amis : mimi et Soria.

A mes collègues de la promotion génie pharmaceutique.

Farida.

## **Dédicace**

Je dédie ce modeste travail en signe de respect et de reconnaissance :

A ma très chère mère que Dieu la garde à mes cotés.

Ainsi qu'a mon père, ma chère sœur chila et mes frères.

Ames tres chers sœurs farida et hiba.

A mes très chers neveux et nièces.

A la mémoire de ma très cher tente aladja .

A tous mes proches.

A mon fiancé et ma belle famille.

A mon binôme farida.

A tous mes ami(e)s.

A mes collègues de la promotion génie pharmaceutique.

Mouna.

## Liste des abréviations

### Liste des abréviations

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché.

**BPF** : Bonne Pratique de Fabrication.

**°C** : degré silcuce

**DCI** : Dénomination Commune Internationale.

**h**: heure

**HPLC** : Chromatographie Liquide à Haute Performance.

**l** : litre

**LC** : la quantité de PA présenté dans un comprimé.

**mg** : milligramme

**Min** : minimum

**ml** : millilitre

**mm** : millimètre

**N** : newton

**nm** : nanomètre

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**PA** : Principe Actif.

**Ph Eur** : Pharmacopée Européenne

**potency** : la pureté.

**RPM** : Round Per Minute (nombre de tours).

**RSD** : Relative Standard Deviation ( écart type relatif).

**SMP DO** : densité optique d'échantillons.

**STD** : Standard

**STD DO** : densité optique de standard

**STD WT** : la pesé du PA dans la solution témoin.

**tr/min** : tour par minute

**USP** : Pharmacopée Américaine.

**UV** : Ultra-Violet.

.

## Liste des tableaux

Tableau I.1: les principaux types d'excipients utilisés dans la fabrication du médicaments.....	6
Tableau I.2: les formes galéniques les plus courantes et voies d'administration.....	11
Tableau III.1: Spécifications du produit FUCIDANE 250 mg.....	21
Tableau III 2 : La composition qualitative et quantitative du produit princeps et son générique.....	21
Tableau III.3 : caractéristiques des excipients utilisés.....	22
Tableau IV.1 : Pourcentage de dissolution (%) du produit princeps FICIDINE 250mg à pH=1.2.....	29
Tableau IV.2 : Pourcentage de dissolution (%) du produit générique FUCIDANE 250mg à pH = 1.2.....	30
Tableau IV.3 : Pourcentage de dissolution (%) du produit princeps FICIDINE 250mg à pH= 4.5.....	32
Tableau IV.4: Pourcentage de dissolution (%) du produit générique FUCIDANE 250mg à pH =4.5.....	33
tableau IV.5 : résultats des 5 prélèvement de FUCIDINE 250mg à pH=6.8.....	34
Tableau IV.6 : résultats des 5 prélèvements de FUCIDANE 250 mgà pH=6.8.....	34
Tableau IV.7 : comparaison du profil de dissolution de FUCIDINE 250mg et FUCIDANE 250mg à pH=4.5.....	36
Tableau IV.8: comparaison du profil de dissolution de FUCIDINE 250mg et FUCIDANE 250mg à pH=6.8.....	37

## Liste des figures

Figure I.1 : organigramme du groupe Generic-lab.....	4
Figure II.2 : processus de dissolution et d'absorption d'une forme orale solide.....	16
Figure III.3 : Formule développée de fusidate de sodium.....	21
Figure III.4: Dissolu-test a palette tournante (Original).....	23
Figure III.5: Palette du dissolutest.....	24
Figure IV.6: Cinétique de dissolution du produit princeps FUCIDINE 250m.....	30
Figure IV.7: Cinétique de dissolution de FUCIDANE 250mg.....	31
Figure IV.8 : cinétique de dissolution de FUCIDINE 250mg. ....	32
Figure IV.9 : cinétique de dissolution de FUCIDANE 250mg.....	33
Figure IV.10 : cinétique de dissolution de FUCIDINE 250mg.....	34
Figure IV.11 : cinétique de dissolution de FUCIDANE 250mg.....	35
Figure IV.12 : Comparaison de la cinétique de dissolution des comprimés de FUCIDINE 250mg et de FUCIDANE.....	36
Figure IV.13 : Comparaison de la cinétique de dissolution des comprimés de FUCIDINE 250mg et de FUCIDANE.....	38

LISTE DES ABREVIATIONS.....	i
LISTE DES TABLEAUX.....	ii
LISTE DES FIGURES.....	iii

## Sommaire

INTRODUCTION :.....	1
---------------------	---

### CHAPITRE I

#### GENERALITES SUR LES FORMES PHARMACEUTIQUES

I. Présentation du groupe pharmaceutique GENERIC-LAB.....	3
II. Généralités sur les médicaments et les formes pharmaceutiques (galéniques).....	5
II.1. Définition d'un médicament.....	5
II.2. Composition d'un médicament.....	5
II.3. Classification des médicaments.....	6
II.4. La forme galénique.....	7
II.5. Les différentes formes galéniques.....	8
II.6. Assurance qualité des médicaments.....	11

### Chapitre II

#### ETUDE DE LA DISSOLUTION DES MEDICAMENTS

I. Définition et principe de la dissolution.....	12
II. Rôle de la dissolution.....	12
III. Intérêts de la dissolution.....	12
IV. Les facteurs intervenants dans la dissolution.....	13
IV.1. Facteurs liés aux propriétés physico-chimiques de la molécule.....	13
IV.2. Facteurs liés à la formulation.....	15
IV.3. Facteurs liés aux processus de fabrication.....	16
V. Processus de dissolution d'une forme orale solide.....	16
VI. Profil de dissolution.....	17
VII. Choix des paramètres de dissolution.....	18
VII.1. Choix du milieu de dissolution.....	18
VII.2. Choix du volume du milieu.....	18
VII.3. Choix de la vitesse de rotation.....	19
VII.4. Choix de la méthode de dosage.....	19
VII.5. Choix des temps et du nombre de prélèvement.....	19

## CHAPITRE III

### PARTIE EXPERIMENTALE

I. Produits Utilisés.....	20
I.1. Présentation du produit: FUSIDATE DE SODIUM.....	20
I.2. Présentation et Spécification des excipients.....	22
II. Matériels utilisés.....	22
II.1. Appareillage de dissolution (Dissolu-test).....	22
II.2. Méthode d'analyse.....	24
III. Etude du profil de dissolution.....	25
IV. Mode opératoire.....	25
IV.1. Préparation de milieu de dissolution.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
IV.2. Préparation de la solution témoin.....	25
IV.3. Préparation de la solution Tampon pH 7.5.....	26
IV.4. Préparation de la solution Tampon HCl : pH = 1,2.....	26
IV.5. Préparation de la solution Tampon acétate : pH = 4,5.....	26
IV.6. Préparation de la solution Tampon phosphate : pH=6.8.....	26
IV.7. L'identification par UV-Visible :.....	27
V. Comparaison des profils de dissolution :.....	27

## CHAPITRE IV

### RESULTATS ET DISCUSSION

I. Etude du profile de dissolution dans un milieu acide à pH=1.2.....	29
II. Etude du profile de dissolution dans un milieu acide à pH=4.5.....	31
III. Etude du profile de dissolution dans un milieu acide à pH=6.8.....	33
IV. Comparaison du profil de dissolution FUCIDINE 250mg et FUCIDANE 250mg a pH=4.5 :.....	35
V. Comparaison du profil de dissolution FUCIDINE 250mg et FUCIDANE 250mg a pH=6.8 :.....	37
<b>CONCLUSION</b> .....	39
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	40
<b>LISTE DES ANNEXES</b> .....	42



### INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire au niveau des laboratoires pharmaceutiques et des sociétés de biotechnologie. Elle a pour principale objectif la mise en œuvre des méthodes plus performantes de fabrication, de stockage et de contrôle de nouvelles formes pharmaceutiques. Ces dernières représentent l'ensemble des médicaments génériques qui doivent être essentiellement similaires aux médicaments originaux avec un prix d'achat plus abordable vu la faiblesse du pouvoir d'achat [1].

De nombreuses unités de fabrication de médicaments génériques ont vu le jour ces dernières années en Algérie, en raison de la politique suivie par l'état pour encourager la production locale. Cette vulgarisation ne doit cependant pas être faite au détriment de la sécurité, qualité et efficacité de ce dernier, au risque de nuire à la santé du patient et du consommateur. C'est d'ailleurs pour cela que différents contrôles de qualité sont exigés avant la mise sur le marché du médicament générique et ceci conformément aux normes définies par les différentes pharmacopées en l'occurrence les Pharmacopées Européenne et Américaine.

L'étude comparative des profils de dissolution entre les produits princeps et génériques a fait l'objet de plus d'attention par l'industrie pharmaceutique et par les autorités de réglementation [1]. Leurs similarités prouvent leur bioéquivalence est une exigence de l'approbation réglementaire pour la commercialisation des produits génériques.

Dans ce contexte les objectifs de notre travail sont :

- Effectuer une étude comparative de la cinétique de dissolution d'un produit générique FUCIDANE 250 mg et d'un produit princeps de référence FUCIDINE 250mg.
- Vérifier l'équivalence pharmaceutique des génériques fabriqués dans notre pays par « GENERICLAB » comme l'exige la pharmacopée de référence.

A cet effet, nous avons entrepris de répartir notre travail en quatre chapitres :

- **Le premier chapitre** comprend deux parties :
  - La première partie est consacrée à la présentation du groupe pharmaceutique GENERIC-LAB.
  - La deuxième partie porte sur des généralités sur les médicaments et les formes pharmaceutiques (galéniques).
- **Le deuxième chapitre** sera consacré à l'étude de la dissolution des médicaments.
- **Le troisième chapitre**, qui comprend les matériels et méthodes utilisés ou sont décrit le médicament à étudier, les protocoles expérimentaux utilisés , l'étude du profile de dissolution des produits utilisés et les techniques de caractérisations et de contrôles.
- **Le quatrième chapitre** traitera l'ensemble des résultats obtenus
- **Conclusion**

**CHAPITRE I****GENERALITES SUR LES FORMES PHARMACEUTIQUES****I. 1.Présentation du groupe pharmaceutique GENERIC-LAB**

Le groupe generic-lab , initialement crée en 1992 sous la nomination de SARL PHDH, société spécialisée dans la fabrication des produits de désinfection et décontamination hospitalière, sous licence de laboratoire français PETERS. Il s'agit des produits destinés aux hôpitaux pour la désinfection et décontamination des produits chirurgicaux et des salles blanches.

En décembre 2002 la SARL PHDH a changé la nomination, pour devenir la SARL Généric-lab, et d'activité, pour importer et fabriquer des médicaments génériques.

En 2003, Généric-lab a lancé son premier médicament sous-traitant chez SAIDAL le DOMPERIDONE comprimé.

En 2004, Generic-lab a entamé la construction d'une unité destinée à la fabrication des collyres et gouttes ,nommée SARL GENCOPHARM ,société de droit algérien dont les associés sont SARL Generic-lab et son partenaire italien CPHITAL.

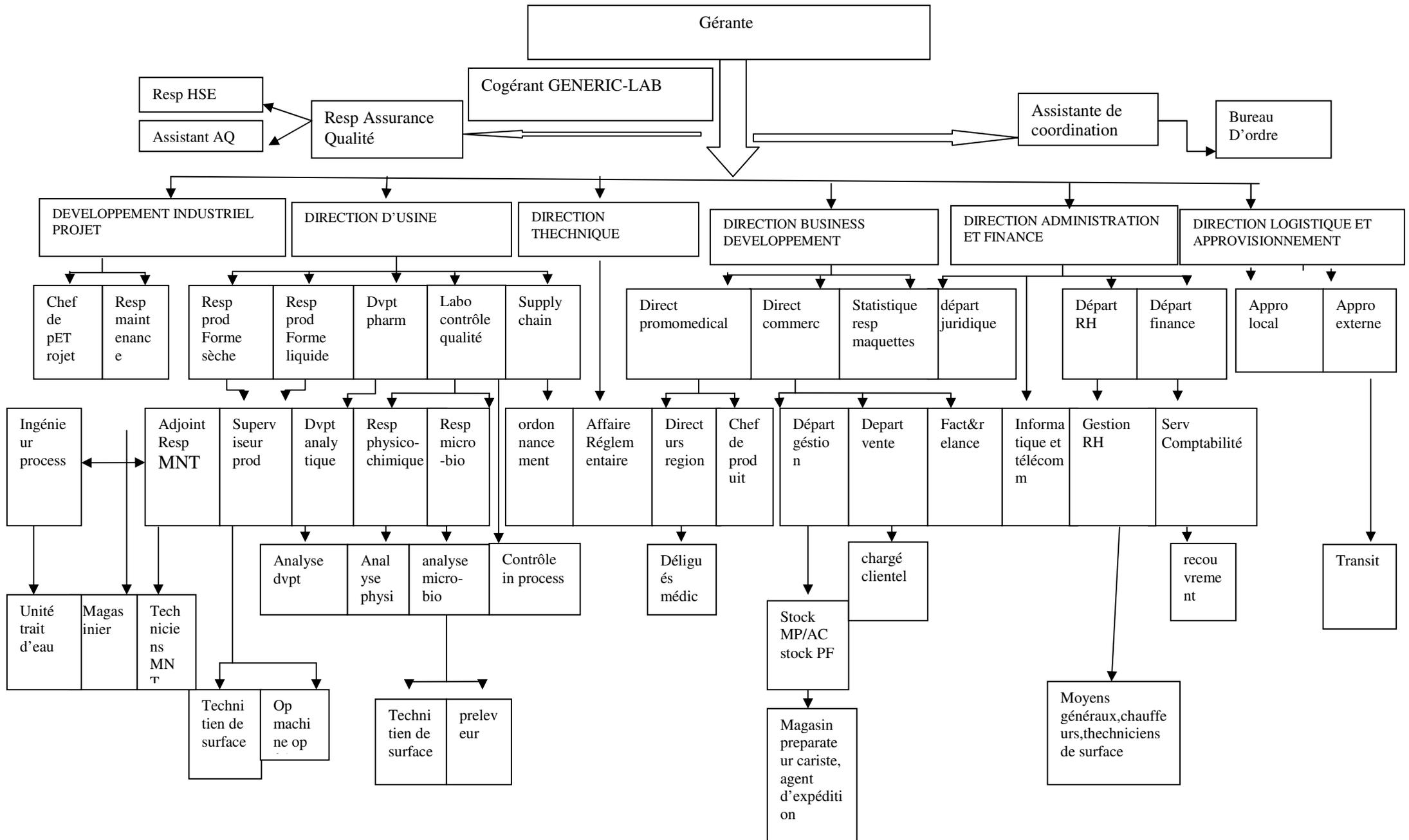
EN 2010, Generic-lab a validé son atelier forme sèche et fabrication une gamme de douze produits.

En 2013, Generic-lab a entamé la construction d'une unité destinée a la fabrication des liquides.Cet atelier a été validé en 2015.

En 2015, la SARLGENCOPHARM a procédé à des modifications dans l'installation de ces locaux pour lancer la fabrication des produits stériles des formes ophtalmique : collyres. Generic-lab est une entreprise dynamique qui investit dans la recherche et le développement, elle fabrique une gamme de 20 produits (liquides et formes sèches) de plusieurs spécialités confondues : (pédiatrie, cardiologie, gastroentérologie, psychiatrie, rhumatologie, orthopédie, urologie, médecine générale et oncologie). Elle possède un portfolio de plus de 90 produits (fabriqués et importés) et commercialisés sur tout le territoire algérien. La Figure I.1 ci-dessous présente l'organigramme du groupe Generic-lab.

# CHAPITRE I

# GENERALITES SUR LES FORMES PHARMACEUTIQUES



## I.2. Généralités sur les médicaments et les formes pharmaceutiques (galéniques)

### I.2.1. Définition d'un médicament :

L'OMS définit le médicament comme étant : « Toute substance ou association de substances à but thérapeutique, diagnostic, est destinée à restaurer et corriger les fonctions physiologiques. Elle est présentée sous une forme pharmaceutique permettant son administration à l'homme » [2].

D'après le code de la santé publique français : « On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger leurs fonctions organiques » [3].

### I.2.2. Composition d'un médicament :

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

#### a- Principe actif

C'est une molécule active qui possède un effet thérapeutique connue pour prévenir ou guérir une maladie. Elle est désignée par sa Dénomination Commune Internationale (DCI) qui est le nom utilisé dans tous les pays de monde. On donne comme exemple : Ibuprofène, Paracétamol...

#### b- Excipient

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, elle permet de [4]:

- ✓ Modifier le goût et l'odeur du médicament.
- ✓ Moduler la vitesse de libération du principe actif vers l'organisme.
- ✓ Améliorer la conservation du médicament.
- ✓ Ils donnent au médicament leur forme (identifiable) : comprimé, poudre, sirop...

On trouve de nombreuses catégories d'excipients :

- **Les agrégants** : ils permettent la cohésion d'un mélange de poudres.
- **Les diluants** : ils permettent la dilution et de compléter un volume.
- **Les intermédiaires** : ils peuvent stabiliser le médicament et permettre de le fabriquer.
- **Les colorants** : ils servent pour l'identification d'un médicament.
- **Les édulcorants** : ils donnent un goût acceptable voire agréable, on les appelle aussi les correctifs.

- **Les conservateurs** : ils empêchent la dégradation des médicaments, ils empêchent également la prolifération de micro-organismes.

Le tableau I.1 ci-après liste les principaux types d'excipients utilisés dans la fabrication des médicaments [5].

**Tableau I.1:** les principaux types d'excipients utilisés dans la fabrication du médicament.

Excipients liquides	Exemples
Excipients glycérine	Huile végétale...
Excipients cires	Lanoline...
Excipients hydrocarbures	Huile de vaseline...
Excipients sucres	Saccharose...
Excipients minéraux	Silice...
Excipients surfactifs...	Surfactifs ioniques...

### I.2.3. Classification des médicaments :

Les médicaments sont classés en deux catégories à savoir :

#### a) Médicament princeps :

Un médicament princeps, d'origine ou de référence est un médicament mis au point par un laboratoire pharmaceutique qui en garde l'exclusivité jusqu'à expiration de son brevet. Une copie du produit original peut ensuite être développée et commercialisée par d'autres laboratoires sous forme de médicament générique [6].

#### b) Médicament générique :

Le code de la santé publique français définit le médicament générique comme « celui qui a la même forme pharmaceutique que le produit princeps, la même composition qualitative et quantitative en principe actif, une bioéquivalence (équivalence des effets biologiques et thérapeutiques avec le produit princeps) démontrée par des études de biodisponibilité (diffusion du médicament dans l'organisme), les mêmes indication et les mêmes modalités d'utilisation. Par contre, un générique n'a pas forcément les mêmes excipients (au contraire des copies qui sont rigoureusement identiques aux produits princeps) » [7].

**I.2.4. Les différents types de générique**

On distingue trois types de génériques [8] :

**a- Les génériques intégraux (la copie-copie) :**

C'est la copie conforme du médicament original (même substance active, même quantité, même forme galénique, mêmes excipients), souvent produite par le même laboratoire pharmaceutique.

**b- Les génériques équivalents (médicaments similaires) :**

L'excipient change, mais ni la substance active, ni sa quantité, ni la forme galénique ne change, ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.

**c- Les génériques plus (médicaments assimilables) :**

Des modifications minimales peuvent affecter la forme galénique (comprimé au lieu de gélule par exemple), la forme chimique de la substance active (sel au lieu de base, par exemple). Ces génériques doivent également prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.

**I.2.5. Différence entre médicament générique et princeps :**

La principale différence qui existe entre les médicaments génériques et les princeps est d'ordre budgétaire. En effet, les princeps coûtent plus cher car, pour les mettre au point, des recherches, des études et des essais cliniques extrêmement onéreux ont dû être mis en place. Inversement, les médicaments génériques sont bien meilleur marché car après 10 à 15 ans d'exploitation du princeps par un laboratoire, le brevet devient public. Les autres laboratoires peuvent donc à leur tour le produire sous forme de médicament générique et ainsi faire jouer la concurrence afin de baisser les prix. Cela fait faire des économies aux patients et aux organismes de santé publique [9].

**I.2.6. La forme galénique :**

La pharmacie galénique est : «la science et l'art de préparer, conserver et présenter les médicaments ». On peut la définir plus clairement par l'énoncé de son objectif : trouver pour chaque principe actif la présentation médicamenteuse, la mieux adoptée au traitement d'une maladie déterminée. Le choix de la forme galénique découle de celui de la voie d'administration. Bien que l'éventail des possibilités ne cesse d'augmenter du fait des succès de la recherche galénique en ce domaine, on a presque toujours recours à un nombre limité de formes courantes. Il existe deux grands groupes d'administration : le premier est constitué par les voies qui placent le principe actif au contact des tissus ou muqueuses perméables ou directement dans le sang, lui permettant ainsi après passage au travers des couches cellulaires d'atteindre l'organe cible après avoir été véhiculé par le sang, ce groupe comprend la voie

orale et les voies transmuqueuses et la voie parentérale ; et le second groupe, constitué par la seule voie cutanée permet au principe actif d'exercer soit une action locale soit générale après traversée de la barrière cutanée à perméabilité sélective et passage dans la circulation [10].

**La pharmacopée internationale** est un recueil de normes admises au niveau international, portant sur l'activité, la pureté, et l'activité des produits pharmaceutiques qui entrent dans le commerce international.

On trouve plusieurs pharmacopées : européennes, US pharmacopées ou britanniques..etc [11].

**Spécialité pharmaceutique** est défini selon le journal officiel de la République Algérienne dans l'article 172 comme suite : « tout médicament préparé à l'avance présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale, est qualifié de « spécialité pharmaceutique » [12].

### **I.2.7. Les différentes formes galéniques :**

Il existe différentes formes galéniques selon les voies d'administration (tableau I.2) qui sont :

#### **I.2.7.1. Les formes orales solides :**

Comme : les poudres, les paquets, les cachets, les capsules et gélules, les pilules, les granules, les tablettes, les pates officinales, les pastilles, les comprimés.

##### **a- Comprimé**

Un comprimé est une forme pharmaceutique solide, destinée à la voie orale, équivalent à une dose (unité de prise) qui peut contenir un ou plusieurs principes actifs. Les comprimés sont obtenus en agglomérant par compression d'un volume de particules (poudre ou granule). Ils sont avalés ou croqués, dissous ou désagrégés dans l'eau. Certains doivent rester dans la bouche pour y libérer le principe actif (comprimé à sucer ou sublingual).

##### **-Comprimés enrobés**

Comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de mélanges de substance diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, gommes, gélatine, charge insolubles inactives, sucre, substance plastifiants, polyols, cires, colorants, aromatisants. Les substances employées pour l'enrobage sont généralement appliquées sous forme de solution ou de suspension dans des conditions qui est favorisent l'évaporation du solvant. Quand l'enrobage est constitué d'un film polymère très mince, le comprimé est dit pelliculé [13].

**➤ Intérêt de l'enrobage**

- Rendre l'administration plus facile en cas d'odeur ou de saveur désagréable.
- Protéger les comprimés contre les chocs, l'effritement.
- Protéger les principes actifs contre la lumière, l'eau, l'oxydation.
- Modifier la libération des principes actifs pour les comprimés gastro résistants par exemple [14].

**b- Gélule**

Une gélule, ou capsule à enveloppe dure, désigne une forme galénique de médicament, solide, que l'on avale c'est l'une des formes pharmaceutiques les plus faciles à réaliser, ce qui explique leur abondance. Elle est constituée d'une enveloppe dure, creuse, le plus souvent en gélatine. L'enveloppe peut aussi contenir d'autres éléments tels que : les colorants, traitements antibactériens, désagrégants, lubrifiants, traitement de surface, etc. Enfin l'enveloppe peut être imprimée, en général du dosage du médicament. La gélule est constituée de deux parties, la tête (coiffe) et le corps, cylindrique, ouverte à une extrémité et dont le fond est hémisphérique, s'emboîtant l'une dans l'autre. Le contenu est une poudre ou des microgranules.

**c-poudres orales**

Ce sont des préparations constituées de particules solides sèches, libres et plus ou moins fines Elles contiennent une ou plusieurs substances actives additionnées ou non d'excipients.

Elles sont généralement administrées avec de l'eau sous forme de poudre ou après la mise en suspension.

**I.2.7.2. Les formes orales liquides :**

Les solutions, les potions, les suspensions, les émulsions

**a-sirops**

Ce sont des préparations aqueuses caractérisées par leur saveur sucrée et leur consistance visqueuse. Ils peuvent contenir du saccharose ou des édulcorants. Ils contiennent généralement des aromatisants ou autre agents.

**b- Les potions**

Préparations de saveur sucrée, obtenues par dissolution ou dispersion dans un véhicule aqueux ou hydro-alcoolique de diverses substances ou compositions médicamenteuses (PA, teintures, sirops, ...) [7].

**c-Emulsions et suspension buvables**

Ce qui vaut un principe actif dans un solvant à base d'eau, ou eau + alcool

- Présentation en ampoules (unitaire) ou en flacon compte-gouttes, seringue doseuse, mesure

La substance active n'est pas soluble dans l'eau. La suspension doit toujours être agitée avant l'emploi [7].

**I.2.7.3. Formes destinées aux autres voies d'administration :**

Ils sont des solutions ou des suspensions stériles aqueuses ou huileuses, contenant un ou plusieurs principes actifs et destinées à l'installation oculaire.

**a- Pommades**

Sous le terme de pommades, on désigne des préparations de consistance molle destinées à être appliquées sur la peau et sur les muqueuses. Elles sont constituées d'un excipient simple ou complexe au sein duquel se trouve dispersé ou dissous un ou plusieurs principes actifs. On parle plus particulièrement :

- **Pates dermique** : renferment une forte proportion de poudres
- **Crèmes** : des préparations multi phases composées d'une phase lipophile et une phase aqueuse.
- **Gels ou hydrogels** : constitués de liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés.
- **Cérats** : dont l'excipient est une cire additionnée d'huile

**b-Suppositoires** : sont des préparations unidoses solides. Leur forme, volume et consistance sont adaptées à l'administration par voie rectale.

**c-Solution injectable** : sont des préparations stériles destinées à être injectées [15].

**d -Préparation pour perfusion** : sont des solutions aqueuses ou des émulsions en phase externe aqueuse, stériles et isotoniques au sang.

**d- Collyres** : sont des solutions ou des suspensions stériles aqueuses ou huileuses, contenant un ou plusieurs principes actifs et destinées à l'installation oculaire.

**Tableau I.2:** les formes galéniques les plus courantes et voies d'administration

Voies d'administration	Formes principales
Orale	<b>Comprimés</b> , gélules, solutions ou suspensions aqueuses
Parentérale	Solutions aqueuses
Rectale	Suppositoires
Vaginale	<b>Comprimés</b> , solutions aqueuses
Ophthalmique	Solutions aqueuses
ORL	Solutions aqueuses pulvérisées ou non
Percutanée	Pommades et solutions

**I.2.8. Assurance qualité des médicaments :**

L'assurance de la qualité des médicaments regroupe toutes les mesures prises pour garantir qu'un médicament est sûr, efficace, de bonne qualité et acceptable pour le patient. Pour un médicament princeps, les essais précliniques et cliniques sont là pour assurer qu'un lot rigoureux le « prototype », qui fera l'objet de l'autorisation de la mise sur le marché, est un médicament de qualité.

Pour sa part le médicament générique étant dispensé d'essais précliniques et cliniques, des essais d'équivalence thérapeutique sont là pour démontrer une efficacité et une sécurité essentiellement similaires au médicament princeps.

L'ensemble des essais effectués doivent être conformes aux BPF (bonne pratique de fabrication) et aux instructions figurant dans les standards internationaux (Pharmacopée Européenne et Américaine) [16].

## Chapitre II

### ETUDE DE LA DISSOLUTION DES MEDICAMENTS

#### 1. Définition et principe de la dissolution :

L'essai de dissolution est un test pharmaco-technique destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des formes galéniques à laisser passer en solution, dans un milieu déterminé, le ou les principes actifs qu'elles contiennent. Les formes pharmaceutiques concernées par les essais de dissolution sont les formes orales solides (libération immédiate ou modifiée), les dispositifs transdermiques, les microparticules injectables, les capsules molles, suppositoires et ovules.

Le principe de la dissolution est de déterminer le temps que met un comprimé, une gélule ou toute autre forme galénique pour passer de sa forme compactée à l'état en solution. Le passage en solution est apprécié par le dosage du principe actif dans des échantillons prélevés du milieu de dissolution à intervalles de temps différents [17]. Sauf exception justifiée et autorisation, la pharmacopée exige l'utilisation de l'appareil à palette ou à panier. La vitesse de rotation, le temps et le milieu de dissolution sont des paramètres très importants dans la détermination de la vitesse de dissolution, ils doivent être précisés dans le dossier technique.

#### 2. Rôle de la dissolution :

Le test de dissolution est d'importance capitale pour 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..., etc.

Dans les pays en voie de développement où les ressources nécessaires pour mener à bien les études de biodisponibilité (in vivo) sont limitées, les tests de dissolution impliquant la comparaison des courbes de dissolution entre la référence et le générique peuvent suffire pour s'assurer de la qualité de cette dernière [18].

#### 3. Intérêts de la dissolution :

L'intérêt de ce test réside :

- a. En pré-formulation: Connaître la solubilité du principe actif (PA)
- b. En développement: Aide à l'optimisation de la formule et du processus de fabrication;
- c. En contrôle de routine: Assure la qualité et les performances des produits pharmaceutiques (reproductibilité inter lot) ;

- d. Etude d'équivalence in vitro: Comparaison des profils de dissolution entre princeps et générique [19].

#### **4. Les facteurs intervenants dans la dissolution**

##### **4.1.Facteurs liés aux propriétés physico-chimiques de la molécule**

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

##### **4.1.1. Facteurs influençant la solubilité**

###### **a) Nature chimique de la molécule**

La solubilité d'un composé pur dans l'eau est la quantité maximale qu'on peut dissoudre en solution dans un volume bien déterminé [20].

La solubilité est en fonction de la nature chimique du corps à dissoudre et de celle du solvant. On distingue la solubilité par ionisation (dissociation en ions) dans ce cas le pH du milieu est très important ; et la solubilité par polarité (affinités entre groupements fonctionnels du solvant et ceux du corps à dissoudre). Les substances riches en groupements hydrophiles se dissolvent surtout dans les solvants polaires (acide acétique, méthanol, eau,...), et les substances hydrophobes dans les solvants apolaires (benzène, chloroforme, etc....).

###### **b) pH du milieu de dissolution**

Dans un milieu aqueux la solubilité d'un composé est en fonction de sa capacité à former des liaisons hydrogènes avec les molécules d'eau. 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 [21].

###### **c)Température**

Sauf indication particulière, les chiffres donnés par la pharmacopée correspondent à la solubilité à 20°C, dans la plupart des cas, la solubilité d'un solide ou d'un liquide dans un liquide augmente avec la température, mais des exceptions existent (citrate de Ca,...).

###### **d) Polymorphisme**

Une même espèce chimique peut se présenter à l'état solide sous plusieurs formes cristallines dites polymorphes. A l'intérieur des cristaux, les arrangements moléculaires sont différents de telle sorte que deux polymorphes d'un même composé diffèrent l'un de l'autre du point de vue de leurs propriétés physiques autant que les cristaux de deux composés différents.

Bien entendu, les édifices cristallins se désagrègent par dissolution. Il en résulte que des polymorphes différents conduisent à des états liquides ou gazeux identiques.

Selon Ostwald, la forme qui cristallise en premier à partir d'un liquide n'est pas la plus stable, elle est dite forme métastable (cristallines, amorphes ou vitreuses), mais sont plus solubles (en particulier dans l'eau) et possèdent des vitesses de dissolution plus élevées que les polymorphes stables. [22]

#### 4.1.2. Facteurs influençant la vitesse de dissolution

La vitesse de dissolution peut être donnée par la formule de Noyes et Whitney telle qu'illustrée par l'équation 1 [23] :

$$\frac{dc}{dt} = K.S.(C_s - Ct) \quad (1)$$

Avec :

- $dc/dt$  : La vitesse de dissolution ;
- $S$  : La surface de contact solide liquide ;
- $C_s$  : La concentration à saturation du produit à dissoudre ;
- $Ct$  : La concentration de la solution à l'instant  $t$  ;
- $K$  : La constante de dissolution ;
- $(C_s - Ct)$  : Le gradient de concentration.

Les facteurs modifiant la vitesse de dissolution sont donc :

##### a) Taille des particules et la surface de contact

La taille des particules est inversement proportionnelle à la surface occupée par ces derniers ; au fur et à mesure que la taille des particules diminue la surface occupée par ces particules augmente. La vitesse de dissolution d'un médicament est directement proportionnelle à la surface de contact des particules avec le milieu de dissolution. On conclut que la forme géométrique de la particule affecte la surface de contact et donc la vitesse de dissolution [21].

##### b) Vitesse d'agitation

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

##### c) Viscosité du milieu de dissolution

Selon la loi de Fick, représentée par l'équation 2:

$$K = \frac{D}{hV} \quad (2)$$

Avec :

- $D$  : Le coefficient de diffusion ;
- $h$  : L'épaisseur de la couche de diffusion ;
- $V$  : Le volume du milieu de dissolution ;
- $K$  : La constante de dissolution.

Et sachant que dans l'équation (2), le coefficient de diffusion est directement proportionnel à la température et inversement proportionnel à la viscosité. En conséquence la viscosité diminue la vitesse de dissolution en réduisant la diffusion [21].

#### **d) Tension superficielle**

Les agents de surface ou tensioactifs ont un effet significatif sur la vitesse de dissolution des formes solides. Les surfactants abaissent l'angle de contact entre la forme solide et le milieu de dissolution, et par conséquent ils améliorent la pénétration du solvant [21].

#### **4.2. Facteurs liés à la formulation :**

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

##### **a) Diluants**

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 [21].

##### **b) Delitants ou désintégrants**

Les délitants se gonflent dans l'eau et favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé et l'écartement des granulés [24]. 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 [21].

##### **c) Liants ou agglutinats**

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 ralentit la vitesse de dissolution [21].

##### **d) Lubrifiants**

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 ralentit la vitesse de dissolution [21].

**4.3. Facteurs liés aux processus de fabrication :****a) La méthode de granulation**

La vitesse de dissolution des substances peu soluble augmente avec le procédé de granulation. Avec la disponibilité du matériel de pointe ; la formulation, la phase de mélange, et le temps d'ajout des différentes substances de la formule sont les principaux facteurs qui influencent les caractéristiques de la dissolution et pas la méthode de granulation en elle-même [21].

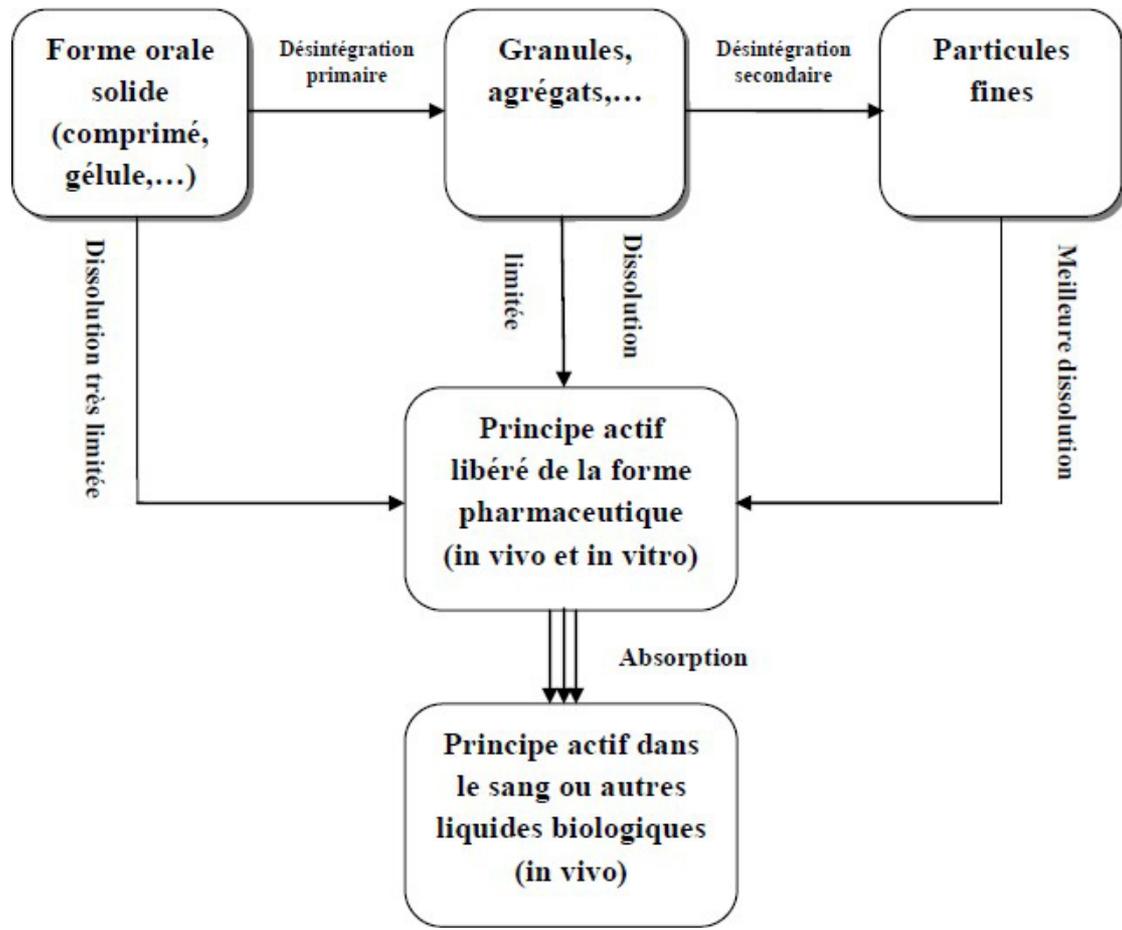
**b) La compression**

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 [21].

**5. Processus de dissolution d'une forme orale solide :**

Le processus de dissolution des formes orales solides telles que les comprimés, gélules et capsules se déroule comme suit [25] :

Après administration, la forme orale solide subit une destruction de sa structure, cette désintégration conduit à la formation de granulés qui se désagrègent à leur tour pour former une poudre fine qui se dissout dans le sang ou les autres liquides biologiques conduisant à leur absorption. Pour les formes à libération modifiée, la libération du principe actif peut être effectuée par diffusion à travers un système matriciel. La Figure II.1, illustre les différentes étapes du processus de dissolution et d'absorption d'une forme orale solide



**Figure II.1 :** Processus de dissolution et d'absorption d'une forme orale solide.

## 6. Profil de dissolution

Le profil de dissolution ou cinétique de dissolution est une estimation de la quantité de principe actif libéré à partir d'une forme galénique et ceci en fonction du temps, dans des conditions reproduisant les conditions physiologiques (tractus digestif).

Le profil de dissolution du produit (princeps et générique) doit être fait dans les mêmes conditions de test, utilisant des préparations de tampons : pH 1,2 tampon HCl; pH 4,5 tampon acétate; et un tampon phosphate pH 6,8, soit avec la méthode de palette à 75 tours par minute ou la méthode de panier à 100 tours par minute, à une température de 37 ° C. Les échantillons doivent être prélevés à un nombre suffisant d'intervalles pour caractériser complètement le profil de dissolution du médicament, par exemple à 5, 10, 15, 20, 30, 45 et 60 minutes. Un minimum de 12 unités de dosage de chaque produit (générique et princeps) doit être évalué [26].

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

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, mais si moins de 85% du principe actif est dissous au bout de 15 minutes, le calcul d'un facteur de similarité  $f_2$  est alors nécessaire pour comparer les deux profils et confirmer ou non leur similarité.

## **7. Choix des paramètres de dissolution :**

### **7.1. Choix du milieu de dissolution :**

La sélection de milieu de dissolution est à la base du développement de la méthode de dissolution. Différents milieux devraient être examinés pour trouver ceux qui conviennent pour l'essai de dissolution d'un produit particulier [27]. Lors du choix du milieu de dissolution, les données physiques et chimiques de la substance médicamenteuse et du produit pharmaceutique doivent être prises en considération, par exemple, la solubilité et l'état de stabilité de la solution médicamenteuse en fonction de la valeur du pH. D'autres propriétés critiques du produit comprennent le mécanisme de libération (immédiate, différée ou modifié), le taux de désintégration étant affecté par la dureté de la formulation, la friabilité, la présence de solubilisant exemple : les surfactants, et la présence d'autres excipients [28].

Les milieux couramment utilisés comprennent une solution diluée d'HCL, différents pH tampons, de l'eau, de l'eau avec des sels et de l'eau avec des tensioactifs. D'autres milieux peuvent être utilisés si cela est justifié. Le milieu le plus approprié est celui qui fournit des données de dissolution les plus discriminantes et sensibles avec des résultats robustes et un minimum de 75% de libération au dernier point de prélèvement [27].

### **7.2. Choix du volume du milieu :**

Les volumes du milieu sont typiquement dans la gamme de 500 à 1000 ml, 900ml étant le volume le plus utilisé. La principale considération pour choisir le volume du milieu est en général de rencontrer les conditions SINK (condition d'immersion). Les conditions d'immersion sont définies comme le volume du milieu qui est au moins trois fois celui requis pour former une solution saturée de la substance médicamenteuse. Les résultats de dissolution reflèteront fidèlement les propriétés de la forme pharmaceutique lorsque les conditions d'immersions sont présentes [28].

### 7.3. Choix de la vitesse de rotation

Chaque appareil doit être utilisé à sa vitesse de rotation appropriée : 100rpm (rotation par minute) avec l'appareil à panier, entre 50 et 75 rpm avec l'appareil à palette. D'autres vitesses peuvent être utilisées si la justification est fournie [27].

### 7.4. Choix de la méthode de dosage :

Il ya deux façons courantes d'analyse des échantillons du test de dissolution : le spectrophotomètre UV et l'HPLC.

La détermination avec le spectrophotomètre UV est la méthode la plus commune de l'analyse, pare ce qu'elle est plus rapide, plus simple et nécessite moins de solvant que l'HPLC. Typiquement, le spectre UV de la substance médicamenteuse est observé pour choisir la longueur d'onde optimale pour l'analyse. Cependant, la méthode HPLC présente des avantages distincts, en particulier lorsqu'il existe une interférence significative parmi les excipients ou entre plusieurs ingrédients actifs dans la formulation, lorsque la sensibilité accrue est requise, ou lorsque l'on souhaite automatiser la procédure de test de dissolution [28].

### 7.5. Choix des temps et du nombre de prélèvement :

La dissolution est évaluée en mesurant le profil du taux de libération, ou la quantité dissoute au fil du temps. Un ou plusieurs prélèvements peuvent être mesurés, en fonction du type de données ou le dosage désiré. Pour les formes pharmaceutiques à libération immédiate, la durée du procédé est généralement de 30 à 60 min ; et dans la plupart des cas, un prélèvement spécifique est suffisant. Cependant, pour le développement des formulations, la comparaison des profils est nécessaire, et il est donc fréquent de recueillir des données provenant de nombreux prélèvements dans le temps, par exemple, chaque deux minute au cours de l'essai. Pour la comparaison des profils, un nombre suffisant de prélèvements doit être choisi pour caractériser adéquatement la montée et le plateau de la courbe de dissolution. Pour une forme galénique à libération prolongée, au moins trois prélèvements de test sont généralement choisis pour caractériser le profil de libération in vitro du médicament. un prélèvement au début, généralement de 1 à 2 h , est choisi pour montrer qu'il y a peu de probabilité de libération d'une dose massive du médicament, un prélèvement intermédiaire est sélectionné pour définir le profil de libération in vitro de la forme de pharmaceutique, et un prélèvement final est choisi pour montrer la libération essentiellement complète du médicament. Les temps et les spécifications sont généralement établis sur la base d'une évaluation des données de profil de libération de médicament. Pour les produits contenant plusieurs ingrédients actifs, la libération du médicament est à déterminé pour chacun de ces ingrédients [28].

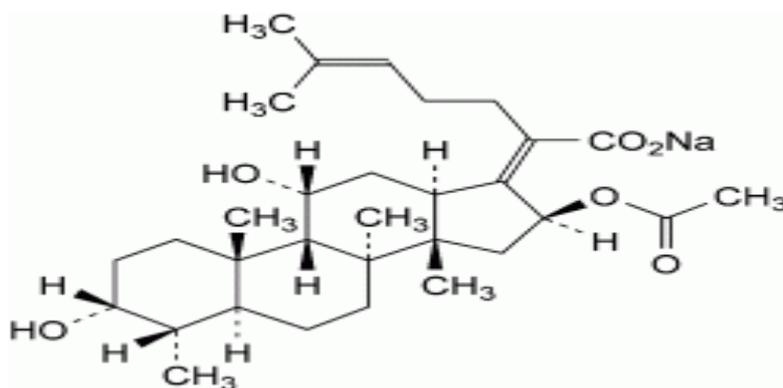
## CHAPITRE III

### PARTIE EXPERIMENTALE

#### 1. Produits Utilisés

##### 1.1. Présentation du produit: FUSIDATE DE SODIUM

Le médicament princeps FUCIDINE® et son générique FUCIDANE® sont produits à la base du principe actif « fusidate de sodium », est un antibiotique de structure stéroïdienne, de la famille des fusidanines. Il est indiqué dans le traitement des infections staphylococciques notamment dans leurs localisations cutanées, osseuses et articulaires. La substance antimicrobienne obtenue par culture de certaines souches de *Fusidium coccineum*. La formule chimique du principe actif est illustrée en figure III.1 et ces principales caractéristiques sont cités en tableau III.1 ci-dessous.



**Figure III.1 :** Formule développée de fusidate de sodium

**nom chimique :** (Z)-ent-16 $\alpha$ -(Acétyloxy)-3 $\beta$ ,11 $\beta$ -dihydroxy-4 $\beta$ ,8,14-triméthyl-18-nor-5 $\beta$ ,10 $\alpha$ -cholesta-17(20),24-dién-21-oate de sodium.

**Formule moléculaire :** C<sub>31</sub>H<sub>47</sub>NaO<sub>6</sub>.

**Poids moléculaire :** 538.7 g/mol.

#### Forme pharmaceutique

Comprimé pelliculé blanc de forme ovale son poids moyen de 502,4mg

**Aspect :** poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, légèrement hygroscopique.

Il est facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent.

#### La Composition

La composition qualitative et quantitative du produit princeps FUCIDINE® et son générique FUCIDANE® sont cités en tableau (III.1) ci-dessous [29]:

**Tableau III.1:** Spécifications du produit FUCIDANE 250 mg.

<b>Test à effectuer</b>	<b>Spécifications</b>
Description	Comprimé ovale de couleur blanche
Uniformité de masse	500mg – 502.4 mg
L'écart des poids par rapport à la moyenne	La masse individuelle de 2 comprimés au plus peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage de $\pm 5\%$
Dureté	50 N – 80 N
Friabilité	La perte en masse ne doit pas dépasser 0,1% de la masse initiale
Teneur en eau	Ne doit pas dépasser 4%
Dosage	90 % - 110 %

**Tableau III. 2 :** La composition qualitative et quantitative du produit princeps et son générique.

	<b>Princeps</b>	<b>Générique</b>
Dosage	FUCIDINE 250mg	FUCIDANE 250mg
Principe actif :	Fusidate de sodium	Fusidate de sodium
Excipients :	Cellulos microcristalline Crospovidone Lactose monohydraté Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre Talc Alpha-tocophérol Hypromellose Dioxyde de titane (E171)	Cellulos microcristalline (MCC102) Crospovidone type A Lactose monohydraté Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre Talc Alpha-tocophérol
Excipients a effet notoire :	Lactose monohydraté.....71.9mg/cp Sodium..... 10mg/cp.	
Pelliculage		Hypromellose (type 2910)15cps Dioxyde de titane

### 1.2. Présentation et Spécification des excipients :

Les caractéristiques des excipients utilisés sont présentées en tableau (III.3)

**Tableau III.3** : caractéristiques des excipients utilisés

Constituants des excipients	Fonctionnalité	Référence
Stéarate de magnésium	Lubrifiant	Ph.eur
Talc	Lubrifiant	Ph.eur
Eau purifiée	Solvant	Ph.eur
Cellulose microcristalline	Diluant	Ph.eur

## 2. Matériels utilisés :

### 2.1. Appareillage de dissolution (Dissolu-test) :

Le dissolu-test en figure 4, est un appareil utilisé pour réaliser le test de dissolution in vitro des formes pharmaceutiques orales solides [9]. Les pharmacopées préconisent 2 types de dissolu-test ; l'appareil à palette tournante et l'appareil à panier tournant.



**Figure III.2** : Dissolu-test à palette tournante (Original).

Toutes les parties de l'appareil qui peuvent être en contact avec l'échantillon ou avec le milieu de dissolution sont chimiquement inertes et n'absorbent pas la substance à examiner, ne réagissent pas en sa présence et n'influencent pas son comportement. Donc toutes les parties métalliques en contact avec le milieu doivent être en acier inoxydable, de plus, aucun élément

de l'appareil n'exerce de mouvement d'agitation ou de vibration important autre que celui d'élément de rotation [30].

### 2.2. Composant du disolu-test

La dissolution des comprimés se déroule dans un appareil à palette tournante. L'appareil à palette tournante (**figure III.2**) est constitué de [31, 32, 29]:

\* **Un récipient** cylindrique à fond hémisphérique, d'une capacité de 1000 millilitres, en verre borosilicaté ou en un autre matériau transparent, approprié. Le récipient est muni d'un couvercle évitant l'évaporation et comportant un orifice central destiné au passage de la tige de l'agitateur ainsi que de plusieurs autres orifices permettant l'introduction d'un thermomètre et celle des dispositifs de prélèvement du liquide. C'est au fond du récipient que sont placés les Comprimés à contrôler.

\***Un agitateur** constitué d'une tige verticale à la partie inférieure de laquelle est fixée une palette dont la forme correspond à celle de la portion d'un cercle délimitée par deux plans parallèles. La palette est insérée au centre de la tige de façon que sa base soit exactement au niveau de l'extrémité de la tige ; la tige est placée de façon que son axe ne s'écarte pas de plus de 2 mm de celui du récipient et que la partie inférieure de la palette soit située à une distance de  $25 \pm 2$  mm du fond intérieur du récipient. La partie supérieure de la tige de l'agitateur est reliée à un moteur muni d'un régulateur de vitesse ; la rotation de l'agitateur est uniforme, sans oscillation importante.



**Figure III.3** : Palette du dissolutest

\*Un bain d'eau thermostaté qui permet de maintenir la température du milieu de dissolution à  $37 \pm 0,5$  °C pendant l'essai.

### 2.3. Principe de fonctionnement

Les essais de dissolution du principe actif ont été réalisés à l'aide d'un appareil à palettes ou à panier tournants (**figure III.3**). Les échantillons (sous formes solide) sont soumis à une agitation constante dans un volume entre 500 ml et 1000 ml de milieu de dissolution préparé précédemment, à une température constante de 37 °C. La vitesse de rotation des palettes est entre 50 et 75 tr/min [9].

### 3. Méthode d'analyse

#### Spectrophotomètre UV-Visible

L'absorption lumineuse en UV a pour origine l'interaction des photons de la source lumineuse avec les ions ou molécules de l'échantillon. Ainsi lorsqu'une molécule isolée absorbe un photon de l'UV-Visible, l'énergie correspondante est captée par un ou plusieurs de ces électrons superficiels [22].

Ce domaine spectral est divisé en trois plages de longueur d'onde appelée proche UV (185- 400 nm), visible (400-700 nm) et très proche d'infra rouge (700- 1100 nm). La plupart des spectrophotomètres vont de 185 à 900 nm leur limite inférieure des appareils dépend de la nature des matériaux optiques utilisés.

On utilise les appareils UV-visible pour déterminer les absorbances des principes actifs dans l'étude des profils de dissolution dans les dosages et également pour découvrir la longueur d'onde dans laquelle le principe actif à une absorbance maximale. Son emploi est de plus en plus réservé à l'analyse quantitative via la loi de Beer-Lambert.

L'équation (3) est une relation entre la quantité de la lumière absorbée et la concentration de la substance en solution.

$$A = \text{Log}(I_0/I) = \epsilon I C \quad (3)$$

Avec :

**A** : absorbance ou densité optique.

**I<sub>0</sub>** : intensité du rayonnement incident.

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

**ε** : coefficient d'absorption spécifique à une longueur d'onde.

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

C : concentration de la solution à analyser.

Les méthodes utilisées dérivent de l'optique classique, dans le visible : lampes à filaments de tungstène, éléments optiques en verre. Dans l'ultraviolet, les 39 lampes sont à décharge sous une pression moyenne d'hydrogène ou de deutérium et des éléments optiques en quartz (SiO<sub>2</sub>). Les appareils sont généralement à doubles faisceaux (1 pour l'échantillon, 1 pour la référence). Les monochromateurs sont des réseaux plans (ou concaves) 1200 traits par mm. Le détecteur est un tube photomultiplicateur qui convertit la lumière reçue en courant. Ils sont de plus en plus remplacés par des photodiodes plus sensibles. Les cellules de mesures sont des tubes parallélépipédiques en silice de 1x1 cm de côté et de 4 à 5 cm de hauteur car le quartz est transparent aux UV. Le verre sera réservé aux mesures dans le domaine du visible.

#### 4. Etude du profil de dissolution

Le profil de dissolution est une comparaison entre la cinétique de dissolution d'un médicament princeps (dans notre cas FUCIDINE 250mg), et son générique (FUCIDANE 250mg), et dans des conditions reproduisant les conditions physiologique (tractus digestif).

Les milieux utilisés sont :

4.2.pH 1.2 : tampon HCl.

4.3.pH 4.5 : tampon acétate.

4.4.pH 6.8 : tampon phosphate.

#### 5. Mode opératoire

##### 5.1. Préparation de milieu de dissolution

Milieu de dissolution : tampon HCl, tampon acétate, tampon phosphate.

Volume du milieu: 900ml.

Type d'agitation: palette.

Nombre de tours(RPM): 50.

Temps de dissolution: 30mn.

Longueur d'onde :  $\lambda = 245\text{nm}$ .

##### 5.1.1. Préparation de la solution témoin

Dans un ballon jaugé de 100ml, introduisez une prise d'essai exactement pesée d'environ 30.0mg de fusidate de diéthanolamine de référence, ajoutez 3ml d'éthanol R pour dissoudre et complétez jusqu'au trait de jauge par la solution tampon, faire cette préparation pour chaque milieu.

**5.1.2. Préparation de la solution Tampon pH 7.5**

Dissolvez 68.0 g de phosphate mono-potassique dans 9 litres d'eau distillé  
Ajoutez une solution d'hydroxyde de sodium 2M jusqu'à l'obtention de pH 7.5 (environ 190ml) et de l'eau distillée presque 10 litres.

**5.1.3. Préparation de la solution Tampon HCl : pH = 1,2**

Dans un récipient de 14L, introduire 3500ml de chlorure de potassium KCl de 0.2M, ajouter 5950 ml d'HCl de 0.2M et compléter avec 4550ml de l'eau purifiée.

**5.1.4. Préparation de la solution Tampon acétate : pH = 4,5**

Dans une fiole de 1000ml, introduire 41.86g d'acétate de sodium tri hydraté  $\text{CH}_3\text{COONa}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$  dans un volume d'eau sous une agitation, ajouter 196ml d'acide acétique glacial  $\text{CH}_3\text{COOH}$  et compléter jusqu'au trait de jauge avec de l'eau purifiée. Transférer la solution préparée dans un récipient contient 13L d'eau purifiée.

**5.1.5. Préparation de la solution Tampon phosphate : pH=6.8**

Dans une fiole de 1000ml, introduire 250ml de potassium phosphate monobasique de 0.2M et 112ml de d'hydroxyde de sodium NaOH de 0.2M, puis compléter jusqu'au trait de jauge avec de l'eau purifiée. Transférer la solution préparée dans un récipient contient 13L d'eau purifiée. Le profil de dissolution a été réalisé sur les deux produits, générique FUCIDANE 250mg et princeps FUCIDINE 250mg dans les trois milieux cités précédemment, selon les étapes suivantes :

- remplir les 12 récipients du dissolu-test avec le milieu correspondant, à un volume de 900 ml, une température de  $37^\circ \pm 0,5^\circ\text{c}$ , et une vitesse d'agitation de 50 tour/min;
- vérifier à l'aide d'un thermomètre que la température de milieu à l'intérieur des récipients est de  $37^\circ \pm 0,5^\circ\text{c}$  ;
- déposer un comprimé au-dessus de chaque récipient, plonger le dans le récipient et laisser agiter ;
- après 5 min d'agitation, prélever manuellement 10 ml de chaque récipient à l'aide d'une pipette ;
- filtrer chaque prélèvement dans des tubes numérotées de 1 à 12 à l'aide d'un filtre à membrane de  $0.45\mu\text{m}$  ;
- répéter l'opération à 10, 15, 20 et 30 min.

Ces prélèvements sont ensuite analysés à l'aide de spectrophotomètre UV-VIS

### 5.2. L'identification par UV-Visible

L'identification du principe actif par UV-Visible est réalisée selon une procédure interne de **GENERIC-Lab**, inspirée de la pharmacopée européenne « Ph Eur » et la pharmacopée américaine « USP ».

Procéder à l'analyse des échantillons prélevés après avoir effectué des dilutions de 10/20ml par spectrophotomètre UV- Visible a une longueur d'onde  $\lambda=245$  nm.

### 6. Comparaison des profils de dissolution

On procède à la comparaison des profils de dissolution in vitro, entre le médicament princeps FUCIDINE 250mg et son médicament générique FUCIDANE 250mg.

Et ceci pour trois milieux de dissolution.

et Pour comparer des profils de dissolution in vitro, on utilise un modèle mathématique :

« **facteur de similitude** » ou « **f2** ».

**Facteur de similarité :**

Le facteur de similarité  $f_2$  mesure la similitude du pourcentage dissout entre les deux courbes, le  $f_2$  peut être déterminé par l'équation suivante :

$$f_2 = 50 * \log \left[ \left( 1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (Rt - Tt)^2 \right) \right]^{-0.5} * 100 \quad (4)$$

Avec ;

6.1. **n** : Nombre de points.

6.2. **Rt** : Pourcentage de dissolution du médicament princeps au temps t .

6.3. **Tt** : Pourcentage de dissolution du médicament générique au temps t.

Deux profils de dissolution sont dits similaires si le  $f_2$  se situe entre 50 et 100, mais si le taux de libérations du principe actif est supérieur ou égal à 70% aux bout de 15min, le calcul de  $f_2$  n'est pas nécessaire et les deux profils de dissolution sont similaire

➤ Normes

- Si :  $f_2 = 100$  ; donc les deux profils sont **identiques** ;
- Si :  $50 \leq f_2 \leq 100$  ; donc les deux profils sont **similaires** ;
- Si :  $f_2 = 0$  ; donc les deux profils sont **non similaires**.

On procède à la comparaison des profils de dissolution in vitro, entre le médicament princeps FUCIDINE 250mg et le médicament générique FUCIDANE 250 mg, et ceci pour trois milieux de dissolution.

Les résultats de l'analyse sont définis par un pourcentage qui doit respecter des normes exigées par la pharmacopée et ces résultats sont obtenues par la loi suivante :

$$\% = \frac{DO_{\text{echantillon}}}{DO_{\text{standard}}} * \frac{\frac{P_{\text{standard}}}{100}}{\frac{LC}{V}} * T \quad (5)$$

Avec :

**DO<sub>echantillon</sub>** : densité optique d'échantillon.

**DO<sub>standard</sub>** : densité optique de standard.

**P**: la pesée de standard.

**LC** : la quantité de PA dans un comprimé.

**V**: volume de la fiole.

**T** : titre de la pureté.

La mesure de la précision est calculée à partir de l'écart type des résultats et de la moyenne des essais (calculé du RSD) selon la formule suivants :

$$RSD(\%) = \frac{\text{ecart type}}{\text{moyenne}} * 100 \quad (6)$$

**RSD** : Le coefficient de variation (standard de déviation relative).

Ce coefficient, au premier point ne devrait pas excéder 20%, et aux autres 10%.

## CHAPITRE IV

### RESULTATS ET DISCUSSION

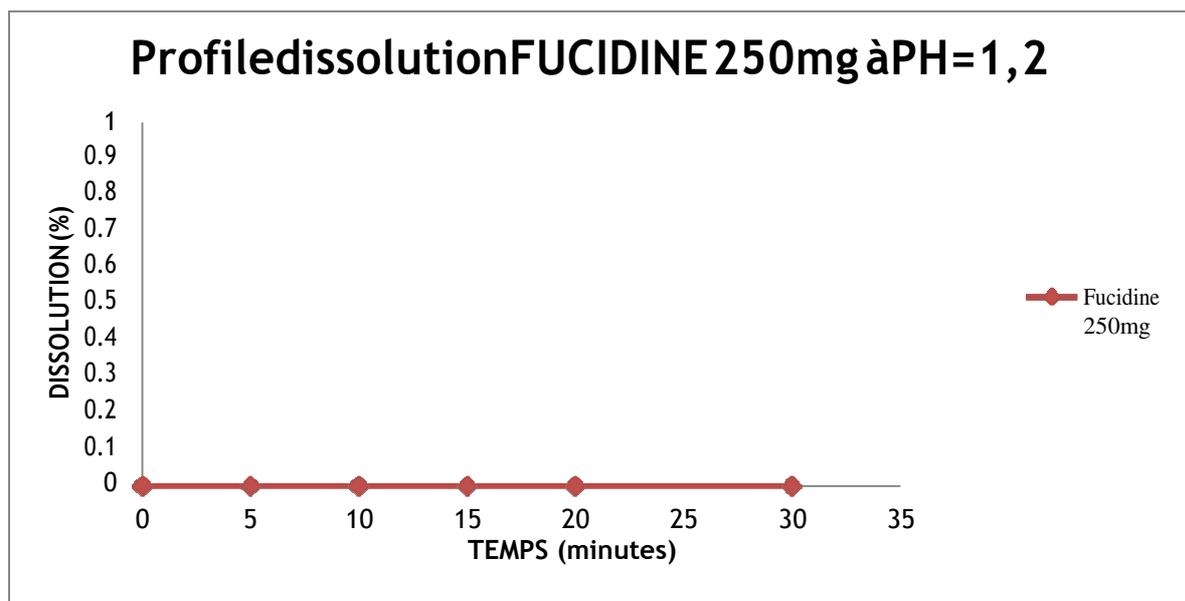
#### 1. Etude du profile de dissolution dans un milieu acide à pH=1.2

Les tableaux IV.1 et IV.2 regroupent les résultats du pourcentage de dissolution du produit princeps FUCIDINE 250 mg et son générique FUCIDANE 250mg en fonction du temps dans un milieu acide à pH=1.2. Les figures IV.1 et IV.2 illustrent l'évolution du profile de dissolution des produits princeps et son générique. Pour chaque produit, 12 échantillons ont été testés et la courbe de la moyenne est présentée en figures IV.1 et IV.2.

D'après les résultats obtenus, on constate que le pourcentage de dissolution des deux produits dans le milieu acide est quasiment nul et aucune évolution de la cinétique de dissolution n'est observée. Conformément à la pharmacopée, qui exigent qu'au moins de 70% de PA soient libérés dans 30min, ce milieu n'est pas préconisé pour la dissolution du médicament. Les résultats montrent également que le profile de dissolution du produit générique est identique à celui du princeps à pH=1.2.

**Tableau IV.1** : Pourcentage de dissolution (%) du produit princeps FUCIDINE 250mg à pH=1.2.

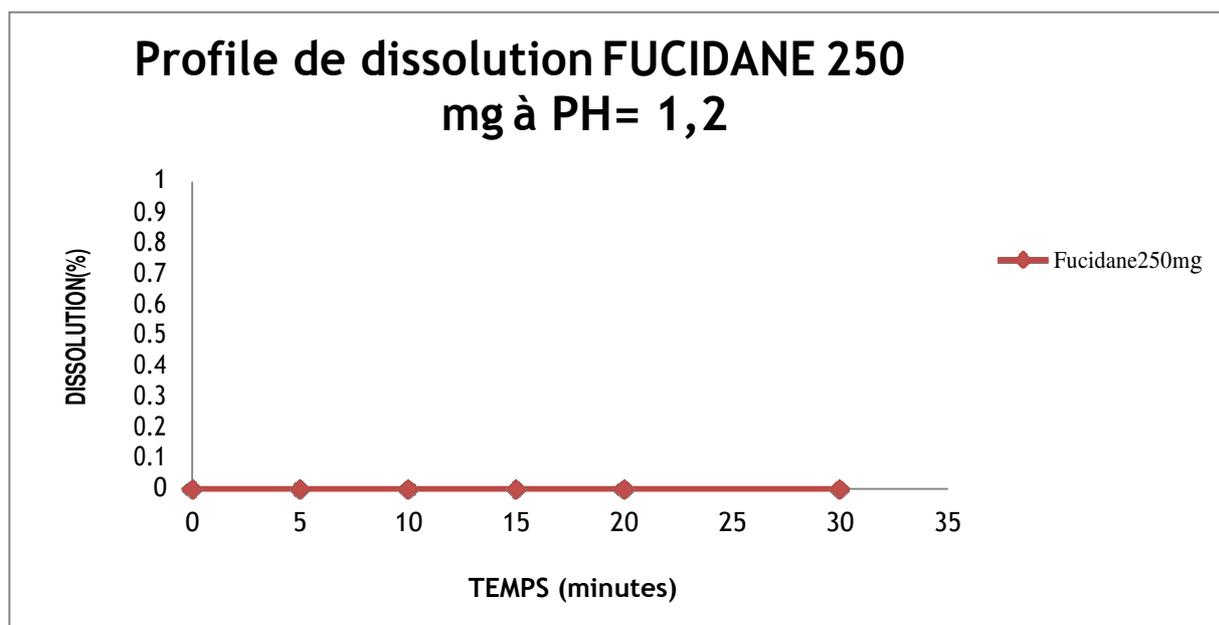
Statistique d'analyse	5min	10min	15min	20min	30min
Moyenne de % de libération	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Ecart type	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
RSD	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00



**Figure IV.1** : Cinétique de dissolution du produit princeps FUCIDINE 250mg.

**Tableau IV.2** : Pourcentage de dissolution (%) du produit générique FUCIDANE 250mg à pH = 1.2.

Statistique d'analyse	5min	10min	15min	20min	30min
Moyenne de % de libération	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Ecart type	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
RSD	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00



**Figure IV.2** : Cinétique de dissolution de FUCIDANE 250mg.

### Tampon HCl pH=1.2

#### Vérification du système

Les résultats d'UV –Visible obtenus lors de la vérification du système sont détaillés à l'annexe I.1 et I.2.

Le RSD est égale à 0.00% (inferieur à 10%).

Le facteur de similarité  $f_2$  égale à 100% (supérieur à 70%).

### 2. Etude du profile de dissolution dans un milieu acide à pH=4.5

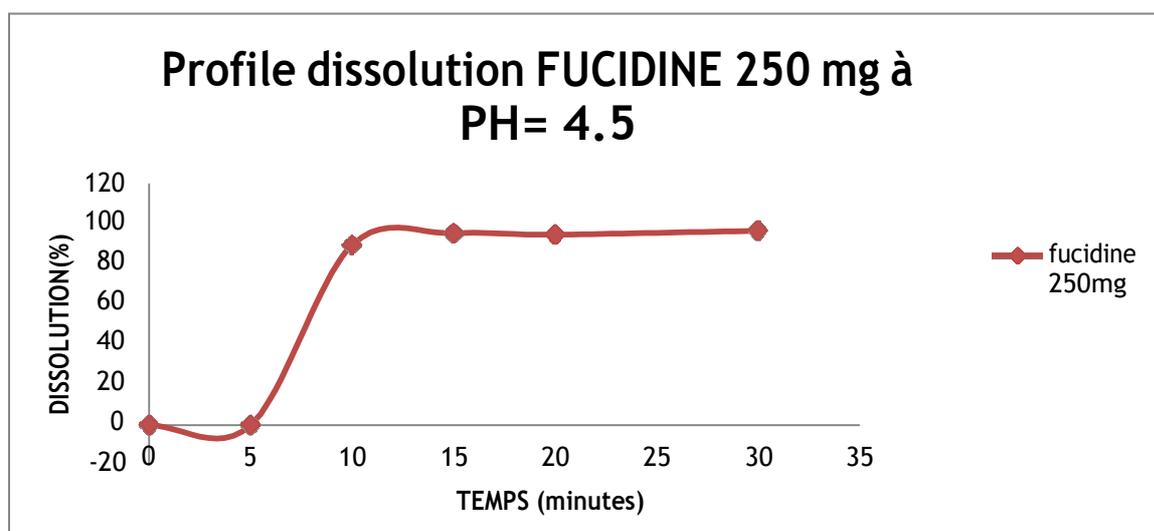
Les tableaux IV.3 et IV.4regroupent les résultats du pourcentage de dissolution du produit princeps FUCIDINE 250 mg et son générique FUCIDANE 250mg en fonction du temps dans un milieu acide à pH=4.5. Les figures IV.3 et IV.4 illustrent l'évolution du profile de dissolution des produits princeps et son générique. Pour chaque produit, 12 échantillons ont été testés et la courbe de la moyenne est présentée en figures IV.3 et IV.4.

D'après la figure IV.3, on constate que la courbe du profile de dissolution de FUCIDINE 250mg présente trois phases distinctes qui exprime l'évolution du pourcentage de dissolution .en effet dans l'intervalle du temps entre [0 à 5 minutes] les résultats montrent que le pourcentage de solution est nul, après 5 minutes on observe une augmentation linéaire du pourcentage de dissolution en fonction du temps, indiquant une évolution de la cinétique de la dissolution ; qui montre que le pourcentage de libération du PA est maximale au alentour

de 95.6% en t=15 min. Après ce temps, on observe que le graphe est stationnaire avec un pourcentage quasiment constant jusqu'au 30 minutes.

**Tableau IV.3** : Pourcentage de dissolution (%) du produit princeps FUCIDINE 250mg à pH= 4.5.

Statistique d'analyse	5min	10min	15min	20min	30min
Moyenne de % de libération	0.00	89.7	95.6	94.9	96.8
Ecart type	0.00	5.762	5.879	5.389	5.148
RSD	0.00	6.425	6.149	5.681	5.317

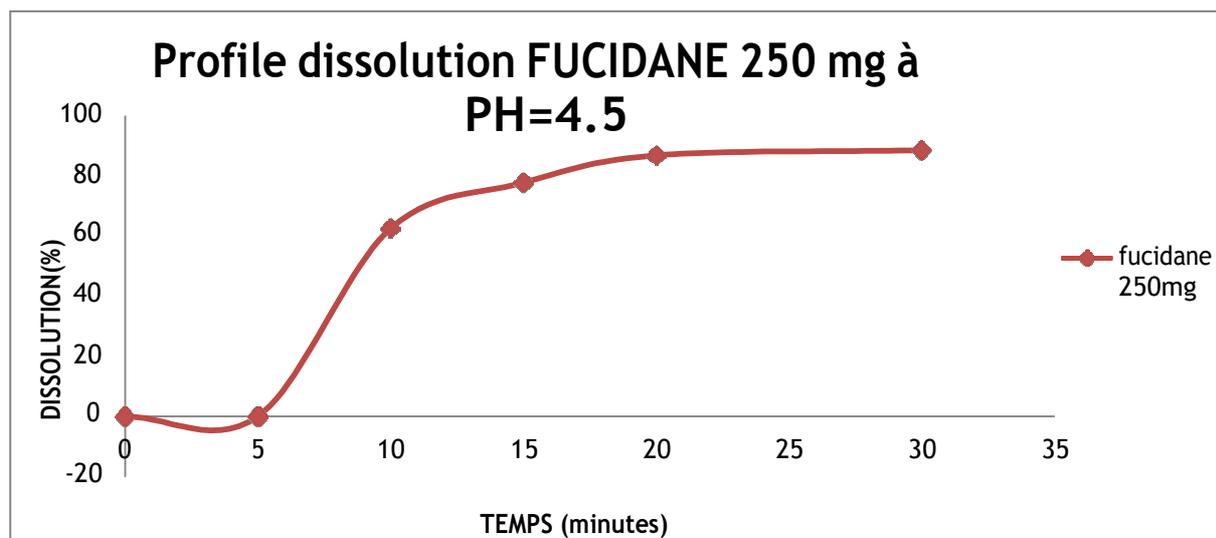


**Figure IV.3** : cinétique de dissolution de FUCIDINE 250mg.

Pour le produit générique FUCIDANE 250mg, d'après la figure IV.4, on constate que l'allure de la courbe du profile de dissolution et quasiment identique à celle du produit princeps FUCIDINE 250mg dans l'intervalle du temps entre [0;5] minutes présentant une phase stationnaire avec un pourcentage de libération nul (pas une libération du PA). Après ce temps le pourcentage de dissolution augmente avec l'augmentation du temps de dissolution pour atteindre un pourcentage de 88.7% à 30 minutes.

**Tableau IV.4:** Pourcentage de dissolution (%) du produit générique FUCIDANE 250mg à pH =4.5.

Statistique d'analyse	5min	10min	15min	20min	30min
Moyenne de % de libération	0.00	62.7	77.9	87.0	88.7
Ecart type	0.00	5.213	6.661	6.973	7.714
RSD	0.00	8.314	8.547	8.016	8.698



**Figure IV.4 :** cinétique de dissolution de FUCIDANE 250mg.

### Tampon HCl pH=4.5

#### Vérification du système :

Les résultats d'UV –Visible obtenus lors de la vérification du système sont détaillés à l'annexe II.3 et II.4.

Le RSD est égale à 0.00% (inferieur à 10%).

Le facteur de similarité  $f_2$  égale à 62.9% (inférieure à 70%).

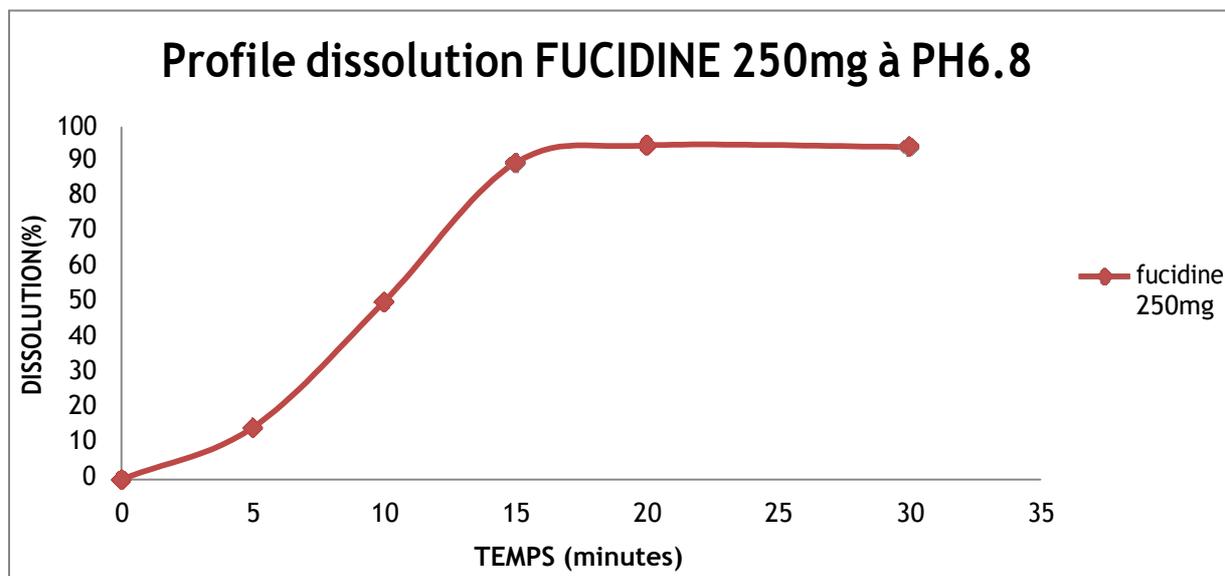
### 3. Etude du profile de dissolution dans un milieu acide à pH=6.8

Les tableaux IV.5 et IV.6 regroupent les résultats du pourcentage de dissolution du produit princeps FUCIDINE 250 mg et son générique FUCIDANE 250mg en fonction du temps dans un milieu acide à pH=6.8. Les figures IV.5 et IV.6 illustrent l'évolution du profile de dissolution des produits princeps et son générique respectivement. Pour chaque produit, 12 échantillons ont été testés et la courbe de la moyenne est présentée en figures IV.5 et IV.6.

D'après les résultats du tableau et les courbes, On constate que l'évolution du pourcentage de dissolution en fonction du temps du produit générique et du produit princeps et similaire. Toutefois la vitesse de dissolution du FUCIDINE est supérieure à celle du FUCIDANE à pH= 6.8. En effet à un temps  $t= 5$  minutes le pourcentage de dissolution du princeps FUCIDINE est égale à 14,7% et supérieure à celui du FUCIDANE qui est de 7.7%. ces pourcentage de libération augmente en fonction du temps pour atteindre 94.5% et 87.7% pour le produit princeps et générique respectivement. Les résultats montrent aussi au milieu pH = 6,8 la vitesse de dissolution et rapide en comparaison aux deux milieux de pH= 4.5 et 1.2 qui présentent un pourcentage de dissolution nul à 5 minutes.

**Tableau IV.5** : résultats des 5 prélèvements de FUCIDINE 250mg.

Statistique d'analyse	5min	10min	15min	20min	30min
Moyenne de % de libération	14.7	50.4	89.9	94.9	94.5
Ecart type	2.528	2.894	3.466	3.643	3.339
RSD	17.194	5.740	3.854	3.841	3.543



**Figure IV.5** : cinétique de dissolution de FUCIDINE 250mg.

**Tableau IV.6** : résultats des 5 prélèvements de FUCIDANE 250 mg.

Statistique d'analyse	5min	10min	15min	20min	30min
Moyenne de % de libération	7.7	42.1	85.3	87.8	87.7
Ecart type	1.172	2.313	3.011	3.080	3.654
RSD	15.193	5.486	3.531	3.507	4.165

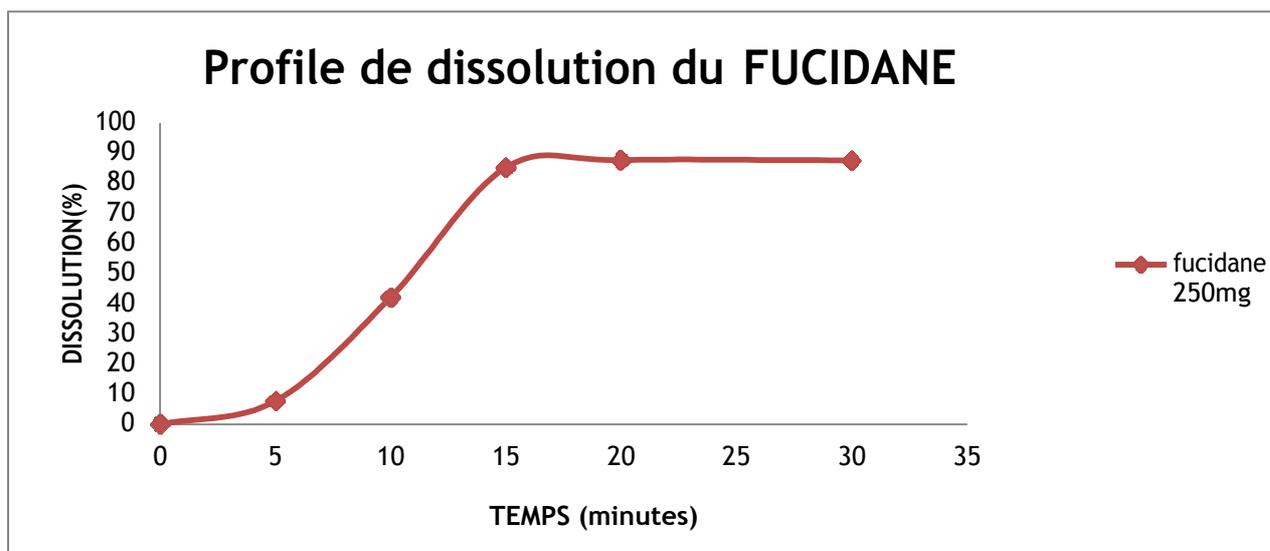


Figure IV.6 : cinétique de dissolution de FUCIDANE 250mg.

#### Tampon HCl pH=6.8 :

##### Vérification du système :

Les résultats d'UV –Visible obtenus lors de la vérification du système sont détaillés à l'annexe II.5 et II.6.

Le RSD est égale à 17.194% (entre 10 et 20%).

Le facteur de similarité  $f_2$  égale à 74.88% (supérieur à 70%).

#### 4. Comparaison du profil de dissolution FUCIDINE 250mg et FUCIDANE 250mg a pH=4.5

Les résultats comparatifs de profil de dissolution de FUCIDINE 250 mg et de FUCIDANE 250mg à pH =4.5 sont illustrés dans le tableau V.7 ci-dessous. La figure IV.7 illustre la représentation graphique des résultats de la comparaison de la cinétique de dissolution.

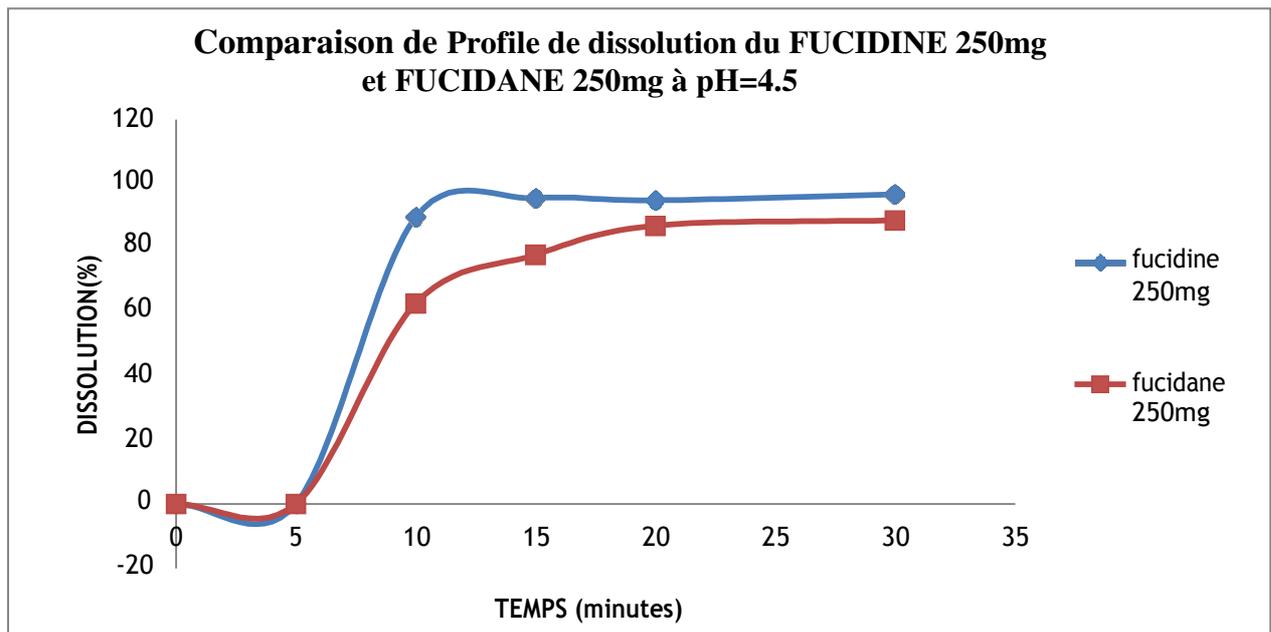
D'après la figure IV.7, nous remarquons que l'allure des courbes est identique mais pas superposables. La comparaison des résultats montre qu'au bout de 10 min, le pourcentage de dissolution de FUCIDINE 250 mg est de 89.7%, alors que celui de FUCIDANE 250 mg est de 62.7% seulement.

De ce fait on peut conclure que la dissolution de FUCIDINE 250 mg est plus rapide que celle de FUCIDANE 250 mg et les deux médicaments ne sont pas bio équivalents car le  $f_2$  est égale 62.9% ce dernier est inférieur à 70% donc ce médicament ne correspond pas aux normes.

**Tableau IV.7** : comparaison du profil de dissolution de FUCIDINE 250mg et FUCIDANE 250mg à pH=6.8.

Temps (min)	FUCIDINE 250mg	FUCIDANE 250mg	delta	d <sup>2</sup>
	Référence	Generic-lab		
0	0	0		
5	0	0	0	
10	89.7	62.7	27	729
15	95.6	77.9	17.7	313.29
20	94.9	87.0	7.9	62.41
30	96.8	88.7	8.1	65.61
	377	316.3	60.7	1170.31
			N=	5

<b>F2</b>	<b>62.9%</b>
-----------	--------------



**Figure IV.7** : Comparaison de la cinétique de dissolution des comprimés de FUCIDINE 250mg et de FUCIDANE 250mg à pH = 4.5.

### 5. Comparaison du profil de dissolution FUCIDINE 250mg et FUCIDANE 250mg a pH=6.8 :

Les résultats comparative de profil de dissolution de FUCIDINE 250mg et de FUCIDANE 250mg à pH =6.8 sont illustrés en tableau IV.8 ci-dessous. La figure IV.8 illustre la représentation graphique des résultats de la comparaison de la cinétique de la dissolution de FUCIDINE 250mg et de FUCIDANE 250mg.

D'après la figure IV.8, nous remarquons que les deux courbes ne sont pas vraiment superposables et au bout de 5 min 14.7% de FUCIDINE 250 mg est dissout, alors que seulement 7.7% de FUCIDANE 250 mg est dissout.

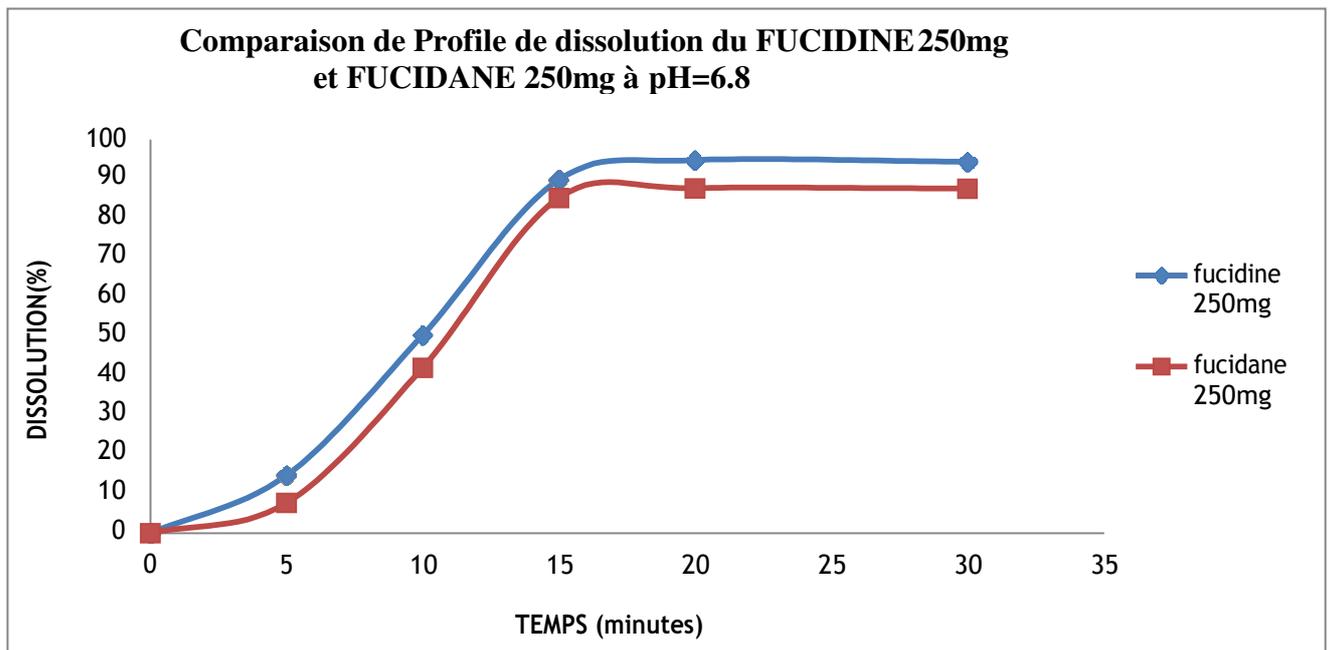
De ce fait on peut conclure que la dissolution de FUCIDINE 250 mg est plus rapide que celle du FUCIDANE 250 mg et les deux médicaments sont bio équivalent car le F2 est égale 74.88% ce dernier est supérieur à 70% conforme aux normes.

**Tableau IV.8** : comparaison du profil de dissolution de FUCIDINE 250mg et FUCIDANE 250mg à pH=6.8.

Temps (min)	FUCIDINE 250mg	FUCIDANE 250mg	Delta	d <sup>2</sup>
	Référence	Générique-lab		
0	0	0		
5	14.7	7.7	7	49
10	50.4	42.1	8.3	68.89
15	89.9	85.3	4.6	21.16
20	94.9	87.8	7.1	50.41
30	94.5	87.7	6.8	46.24
	344.4	310.6	33.8	1142.44
			N=	5

<b>F2</b>	<b>74.88%</b>
-----------	---------------



**Figure IV.9** : Comparaison de la cinétique de dissolution des comprimés de FUCIDINE 250mg et de FUCIDANE 250mg à pH = 6.8.

## CONCLUSION

Ce travail avait comme objectif la comparaison de la cinétique de dissolution entre un produit générique « FUCIDANE 250 mg » et un produit princeps «FUCIDINE 250 mg ».

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

Concernant le test biopharmaceutique, les résultats de la comparaison des profils de dissolution de produit générique « FUCIDANE 250mg » et du produits princeps « FUCIDINE 250mg » ont montré une similarité des profils à pH=4.5 et pH = 6.8 et dans le PH =1.2 les deux profils sont identiques.

Le facteur de similarité « f2 » de profil de dissolution à pH = 6.8 est supérieur au 70% au beau de 15 minute car la libération de notre PA est maximale dans ce milieu.

Donc le pH = 6.8 c'est le milieu de la dissolution de notre médicament.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

---

### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- [1]: RIDOUAN Khadija. Application de certaines approches statistiques au transfert de la cinétique de dissolution cas du diclofénac sodique. Thèse en vue de l'obtention du doctorat en pharmacie. RABAT.2010.
- [2]: Dr MANSOURI. Réglementation des produits pharmaceutiques. Cour de la faculté d'Alger de Médecine. 6ème année de Pharmacie. 2014-2015.
- [3]: Article 170 du journal officiel de la République Algérienne. Loi n°85-05 du 16 Février 1985. Chadli BEN DJEDID.
- [4]: J.M Aiache, E.Beyssac, J.M. Cardot, V. Hoffart, R. Renoux. Initiation à la connaissance du médicament 5ème édition.
- [5]: WOUESSI DJEWE Denis. pharmacie galénique : voies d'administration et formes pharmaceutiques. Université Joseph Fourier de Grenoble .2011-2012.
- [6]: VANDAMME Thiery, RIVAL Yveline, PABST Jean-Yves, HEITZ Christiane. Initiation à la connaissance du médicament. 2010.
- [7]: PEBRET François, dictionnaire de pharmacologie générale, heur de France 7ème édition. PARIS .2005
- [8]: ZOUANTI Zoulikha. L'accès aux médicaments en Algérie : une ambiguïté entre les brevets des multinationales et le marché du générique. Thèse en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat en Sciences Economiques. ALGERIE. 2013. (Ahid et Cherrah, 2009)
- [9]: HEDDOUCHE Asma, NEBCHI Imene. Mise au point et validation d'un protocole de dissolution d'un comprimé : MEBEVERINE-SAIDAL® Comprimé enrobé à 100mg. Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme du master UMBB.2015-2016.
- [10]: LE HIR Alain ,CHAUMEIL Jean-Claude, BROSSARD Denis. Pharmacie galénique. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 9ème édition.
- [11]: Assurances de la qualité des produits pharmaceutiques, 1998.OMS volume1.
- [12]: Article 172 du journal officiel de la République Algérienne. Loi n°85-05 du 16 Février 1985. Chadli BEN DJEDID.
- [13]: VO Myriam. les comprimés, une forme d'avenir ? le diplôme d'état de docteur en pharmacie .Université de LORRAINE.2015.
- [14]: DUBALD Marion. étude et criblages des paramètres d'un procédé d'enrobage en turbine. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie .université de limoges année 2016.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

---

- [15]: BENIAICH Ghada. étude de stabilité de l'amoxiciline et l'acide clavulanique. Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de master
- [16]: AIACHE Jean-Marc, Dr. Honoris causa, Pr. Emérite. La Bioéquivalence en France : ses atouts, sa mise en place, ses difficultés et les limites de son application. Université d'Auvergne, Clermont-Ferrand, Faculté de Pharmacie. FRANCE. 2000
- [17]: BEYSSAC E, BILLON-CHABAUD A, GAUTIER H. Gélules, Capsules molles et contrôle biopharmaceutique des formes orales solides. In: Wehrlé P, Pharmacie galénique: Formulation et technologie pharmaceutique. Paris : Maloine; 2007
- [18]: EVEN-Adin, D., De Muylder, J.A., Sternon, J., (2002) Les génériques: essentiellement similaire bioéquivalents mais non identiques. Journal de Pharmacie de Belgique 57
- [19]: LNCPP/CECOMED. Les contrôles pharmaco-techniques. 2010.
- [20]: BRISSET Jean-Louis, ADDOU Ahmed, DRAOUI Mustapha, MOUSSA David, ABDELMALEK Fatiha. Chimie analytique en solution. 2ème édition. 2011.
- [21]: RIDOUAN Khadija. Application de certaines approches statistiques au transfert de la cinétique de dissolution cas du DICLOFENAC sodique. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie. RABAT. 2010.
- [22]: BURGOT Gwenola, BURGOT Jean-Louis. Méthodes instrumentales d'analyse chimique et applications. 3ème édition. 2011
- [23]: NOUAS. Dissolution. Cour de la faculté d'Alger de médecine. 3ème année de pharmacie. 2011-1012. ou mémoire(2)
- [24]: ALLO Olivier, BLANC Pascale, DALMASSO Marie-Ange. Pharmacie galénique B.P. 2ème édition. 2005.
- [25]: CHAOUCHI Salma, BOUCENNA Neila, Etude comparative de la cinétique de dissolution d'un produit générique et d'un produit de référence : cas du PINAVERIUM® 100 mg et DICETEL® 100 mg , mémoire de fin d'études présente en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie. 2017
- [26]: Procédure interne de HIKMA-PHARMA. Essential similarity testing for in vitro equivalence study (dissolution profile study) for new HIKMA-PHARMA products solid dosage forms.
- [27]: JUILLET Yves et al. Médicaments génériques. Rapport de l'académie nationale de pharmacie. FRANCE.2012.
- [28]: GOZZI Hanen et AL.les essais de bioéquivalence : concepts et paramètres d'évaluation .université de Sfax, faculté de médecine Sfax, laboratoire de pharmacologie.Tunisie. 2010.
- [29]: pharmacopée européenne 8 édition.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :**

---

[30]: Shah, V.P., Tsong, Y, Sathe, P., (1998) In vitro dissolution profile comparison-statistics and analysis of the similarity factor, f2. Pharm. Research 15.

[31]: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Edition 2007. Bulletin officiel n°2007/1. Bis-fascicule spécial

[32]: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Les médicaments génériques : des médicaments à part entière. 2012.

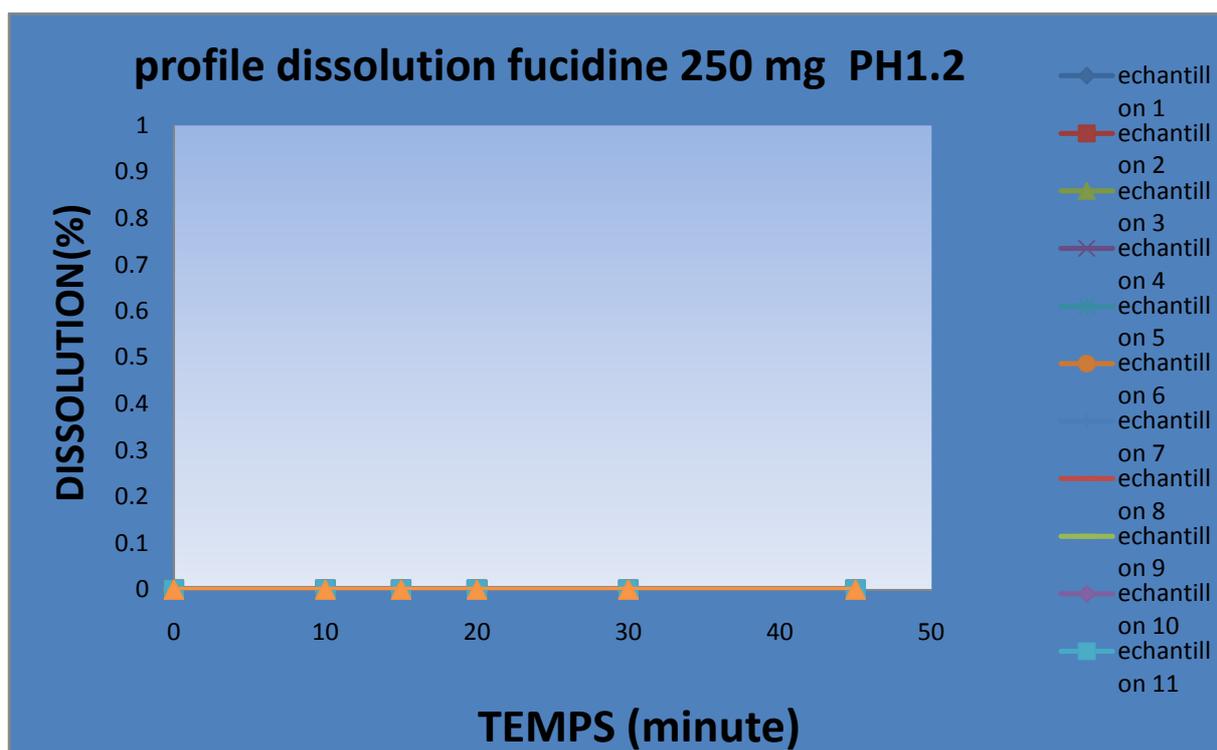
**Annexe I : Résultats des tests de dissolution.**

**Annexe I.1 : Résultats du test de dissolution du FUCIDINE 250 mg pH = 1,2.**

dissolution fucidine 250 mg Ph 1,2 princeps												
Time	Samples	STD DO	Std wt	Potency	Volume	LC	smp DO	%	Moyenne	E.type	RSD	
5 min	D1	0.028	30	86.6	900	250	0	0.0	0.0	0.000	0.0	
	D2	0.028	30	86.6	900	250	0	0.0				
	D3	0.028	30	86.6	900	250	0	0.0				
	D4	0.028	30	86.6	900	250	0	0.0				
	D5	0.028	30	86.6	900	250	0	0.0				
	D6	0.028	30	86.6	900	250	0	0.0				
	D7	0.028	30	86.6	900	250	0	0.0				
	D8	0.028	30	86.6	900	250	0	0.0				
	D9	0.028	30	86.6	900	250	0	0.0				
	D10	0.028	30	86.6	900	250	0	0.0				
	D11	0.028	30	86.6	900	250	0	0.0				
	D12	0.028	30	86.6	900	250	0	0.0				
10 min	D1	0.028	30	86.6	890	250	0	0.0	0.0	0.000	0.0	
	D2	0.028	30	86.6	890	250	0	0.0				
	D3	0.028	30	86.6	890	250	0	0.0				
	D4	0.028	30	86.6	890	250	0	0.0				
	D5	0.028	30	86.6	890	250	0	0.0				
	D6	0.028	30	86.6	890	250	0	0.0				
	D7	0.028	30	86.6	890	250	0	0.0				
	D8	0.028	30	86.6	890	250	0	0.0				
	D9	0.028	30	86.6	890	250	0	0.0				
	D10	0.028	30	86.6	890	250	0	0.0				
	D11	0.028	30	86.6	890	250	0	0.0				
	D12	0.028	30	86.6	890	250	0	0.0				
15 min	D1	0.028	30	86.6	880	250	0	0.0	0.0	0.000	0.0	
	D2	0.028	30	86.6	880	250	0	0.0				
	D3	0.028	30	86.6	880	250	0	0.0				
	D4	0.028	30	86.6	880	250	0	0.0				

[Tapez le titre du document]

	D5	0.028	30	86.6	880	250	0	0.0			
	D6	0.028	30	86.6	880	250	0	0.0			
	D7	0.028	30	86.6	880	250	0	0.0			
	D8	0.028	30	86.6	880	250	0	0.0			
	D9	0.028	30	86.6	880	250	0	0.0			
	D10	0.028	30	86.6	880	250	0	0.0			
	D11	0.028	30	86.6	880	250	0	0.0			
	D12	0.028	30	86.6	880	250	0	0.0			
20 min	D1	0.028	30	86.6	870	250	0	0.0	0.0	0.000	0.0
	D2	0.028	30	86.6	870	250	0	0.0			
	D3	0.028	30	86.6	870	250	0	0.0			
	D4	0.028	30	86.6	870	250	0	0.0			
	D5	0.028	30	86.6	870	250	0	0.0			
	D6	0.028	30	86.6	870	250	0	0.0			
	D7	0.028	30	86.6	870	250	0	0.0			
	D8	0.028	30	86.6	870	250	0	0.0			
	D9	0.028	30	86.6	870	250	0	0.0			
	D10	0.028	30	86.6	870	250	0	0.0			
	D11	0.028	30	86.6	870	250	0	0.0			
	D12	0.028	30	86.6	870	250	0	0.0			
30 min	D1	0.028	30	86.6	860	250	0	0.0	0.0	0.000	0.0
	D2	0.028	30	86.6	860	250	0	0.0			
	D3	0.028	30	86.6	860	250	0	0.0			
	D4	0.028	30	86.6	860	250	0	0.0			
	D5	0.028	30	86.6	860	250	0	0.0			
	D6	0.028	30	86.6	860	250	0	0.0			
	D7	0.028	30	86.6	860	250	0	0.0			
	D8	0.028	30	86.6	860	250	0	0.0			
	D9	0.028	30	86.6	860	250	0	0.0			
	D10	0.028	30	86.6	860	250	0	0.0			
	D11	0.028	30	86.6	860	250	0	0.0			
	D12	0.028	30	86.6	860	250	0	0.0			



Annexe I.2 : Résultats du test de dissolution du FUCIDINE 250 mg pH = 1,2.

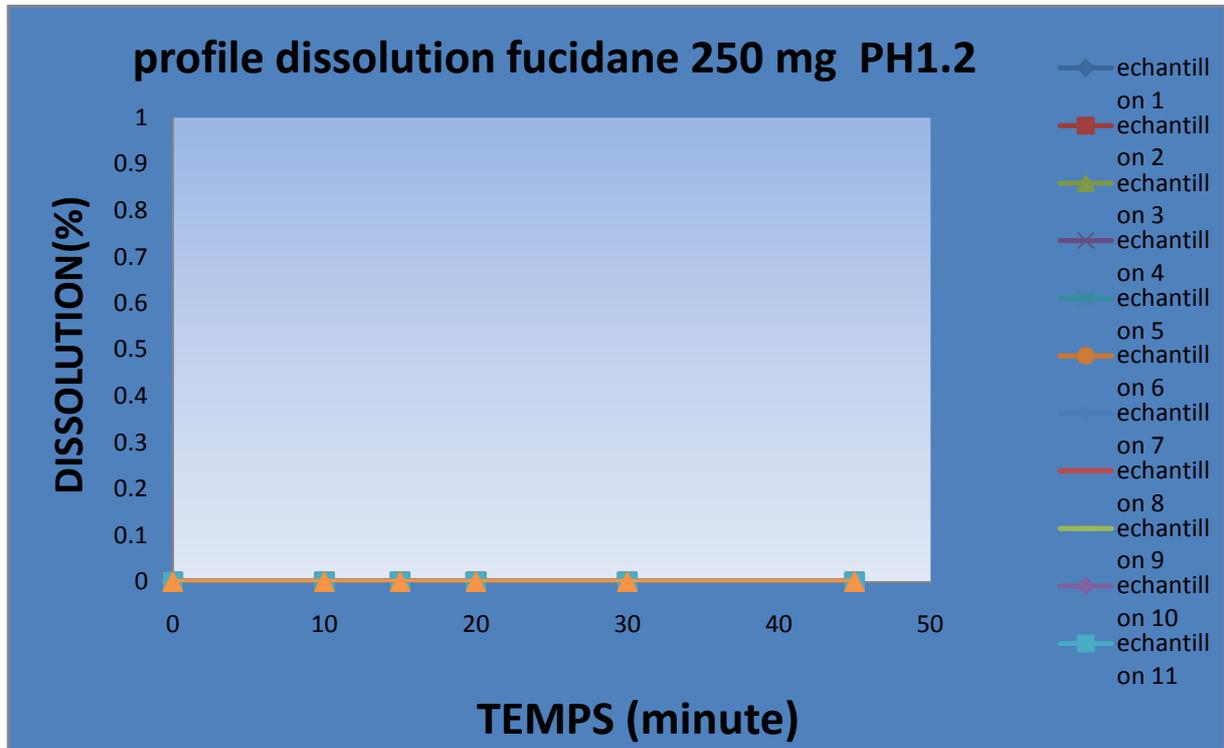
**DISSOLUTION fucidane 250mg PH=1,2 generique**

Time	Samples	STD DO	Std wt	Potency	Volume	LC	smp DO	%	Moyenne	E.type	RSD
5 min	D1	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0	0.0	0.000	0.000
	D2	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D3	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D4	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D5	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D6	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D7	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D8	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D9	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D10	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D11	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D12	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			

[Tapez le titre du document]

10 min	D1	0.022	30	86.6	890	250	0	0.0	0.0	0.000	0.000
	D2	0.022	30	86.6	890	250	0	0.0			
	D3	0.022	30	86.6	890	250	0	0.0			
	D4	0.022	30	86.6	890	250	0	0.0			
	D5	0.022	30	86.6	890	250	0	0.0			
	D6	0.022	30	86.6	890	250	0	0.0			
	D7	0.022	30	86.6	890	250	0	0.0			
	D8	0.022	30	86.6	890	250	0	0.0			
	D9	0.022	30	86.6	890	250	0	0.0			
	D10	0.022	30	86.6	890	250	0	0.0			
	D11	0.022	30	86.6	890	250	0	0.0			
	D12	0.022	30	86.6	890	250	0	0.0			
15 min	D1	0.022	30	86.6	880	250	0	0.0	0.0	0.000	0.000
	D2	0.022	30	86.6	880	250	0	0.0			
	D3	0.022	30	86.6	880	250	0	0.0			
	D4	0.022	30	86.6	880	250	0	0.0			
	D5	0.022	30	86.6	880	250	0	0.0			
	D6	0.022	30	86.6	880	250	0	0.0			
	D7	0.022	30	86.6	880	250	0	0.0			
	D8	0.022	30	86.6	880	250	0	0.0			
	D9	0.022	30	86.6	880	250	0	0.0			
	D10	0.022	30	86.6	880	250	0	0.0			
	D11	0.022	30	86.6	880	250	0	0.0			
	D12	0.022	30	86.6	880	250	0	0.0			
20 min	D1	0.022	30	86.6	870	250	0	0.0	0.0	0.000	0.000
	D2	0.022	30	86.6	870	250	0	0.0			
	D3	0.022	30	86.6	870	250	0	0.0			
	D4	0.022	30	86.6	870	250	0	0.0			
	D5	0.022	30	86.6	870	250	0	0.0			
	D6	0.022	30	86.6	870	250	0	0.0			
	D7	0.022	30	86.6	870	250	0	0.0			
	D8	0.022	30	86.6	870	250	0	0.0			
	D9	0.022	30	86.6	870	250	0	0.0			
	D10	0.022	30	86.6	870	250	0	0.0			
	D11	0.022	30	86.6	870	250	0	0.0			
	D12	0.022	30	86.6	870	250	0	0.0			

30 min	D1	0.022	30	86.6	860	250	0	0.0	0.0	0.000	0.000
	D2	0.022	30	86.6	860	250	0	0.0			
	D3	0.022	30	86.6	860	250	0	0.0			
	D4	0.022	30	86.6	860	250	0	0.0			
	D5	0.022	30	86.6	860	250	0	0.0			
	D6	0.022	30	86.6	860	250	0	0.0			
	D7	0.022	30	86.6	860	250	0	0.0			
	D8	0.022	30	86.6	860	250	0	0.0			
	D9	0.022	30	86.6	860	250	0	0.0			
	D10	0.022	30	86.6	860	250	0	0.0			
	D11	0.022	30	86.6	860	250	0	0.0			
	D12	0.022	30	86.6	860	250	0	0.0			



Annexe I.2 : Résultats du test de dissolution du FUCIDANE 250 mg pH = 1,2.

Annexe I.3 : Résultats du test de dissolution du FUCIDINE 250 mg pH = 4,5.

DISSOLUTION fucidine 250 mg PH=4,5 princips											
Time	Samples	STD DO	Std wt	Potency	Volume	LC	smp DO	%	Moyenne	E.type	RSD
5 min	D1	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0	0.0	0.000	0.000
	D2	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D3	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D4	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D5	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D6	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D7	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D8	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D9	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D10	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D11	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D12	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
10 min	D1	0.022	30	86.6	890	250	0.020	84.1	89.7	5.762	6.425
	D2	0.022	30	86.6	890	250	0.021	88.3			
	D3	0.022	30	86.6	890	250	0.022	92.5			
	D4	0.022	30	86.6	890	250	0.022	92.5			
	D5	0.022	30	86.6	890	250	0.023	96.7			
	D6	0.022	30	86.6	890	250	0.023	96.7			
	D7	0.022	30	86.6	890	250	0.022	92.5			
	D8	0.022	30	86.6	890	250	0.020	84.1			
	D9	0.022	30	86.6	890	250	0.019	79.9			
	D10	0.022	30	86.6	890	250	0.023	96.7			
	D11	0.022	30	86.6	890	250	0.021	88.3			
	D12	0.022	30	86.6	890	250	0.020	84.1			
15 min	D1	0.022	30	86.6	880	250	0.024	99.8	95.6	5.879	6.149
	D2	0.022	30	86.6	880	250	0.024	99.8			
	D3	0.022	30	86.6	880	250	0.023	95.6			
	D4	0.022	30	86.6	880	250	0.022	91.4			
	D5	0.022	30	86.6	880	250	0.025	103.9			
	D6	0.022	30	86.6	880	250	0.025	103.9			

[Tapez le titre du document]

	D7	0.022	30	86.6	880	250	0.022	91.4			
	D8	0.022	30	86.6	880	250	0.021	87.3			
	D9	0.022	30	86.6	880	250	0.021	87.3			
	D10	0.022	30	86.6	880	250	0.022	91.4			
	D11	0.022	30	86.6	880	250	0.023	95.6			
	D12	0.022	30	86.6	880	250	0.024	99.8			
20 min	D1	0.022	30	86.6	870	250	0.024	98.6	94.9	5.389	5.681
	D2	0.022	30	86.6	870	250	0.022	90.4			
	D3	0.022	30	86.6	870	250	0.021	86.3			
	D4	0.022	30	86.6	870	250	0.024	98.6			
	D5	0.022	30	86.6	870	250	0.025	102.7			
	D6	0.022	30	86.6	870	250	0.025	102.7			
	D7	0.022	30	86.6	870	250	0.022	90.4			
	D8	0.022	30	86.6	870	250	0.023	94.5			
	D9	0.022	30	86.6	870	250	0.024	98.6			
	D10	0.022	30	86.6	870	250	0.022	90.4			
	D11	0.022	30	86.6	870	250	0.023	94.5			
	D12	0.022	30	86.6	870	250	0.022	90.4			
30 min	D1	0.022	30	86.6	860	250	0.025	101.6	96.8	5.148	5.317
	D2	0.022	30	86.6	860	250	0.023	93.4			
	D3	0.022	30	86.6	860	250	0.022	89.4			
	D4	0.022	30	86.6	860	250	0.023	93.4			
	D5	0.022	30	86.6	860	250	0.022	89.4			
	D6	0.022	30	86.6	860	250	0.024	97.5			
	D7	0.022	30	86.6	860	250	0.023	93.4			
	D8	0.022	30	86.6	860	250	0.025	101.6			
	D9	0.022	30	86.6	860	250	0.026	105.6			
	D10	0.022	30	86.6	860	250	0.024	97.5			
	D11	0.022	30	86.6	860	250	0.024	97.5			
	D12	0.022	30	86.6	860	250	0.025	101.6			

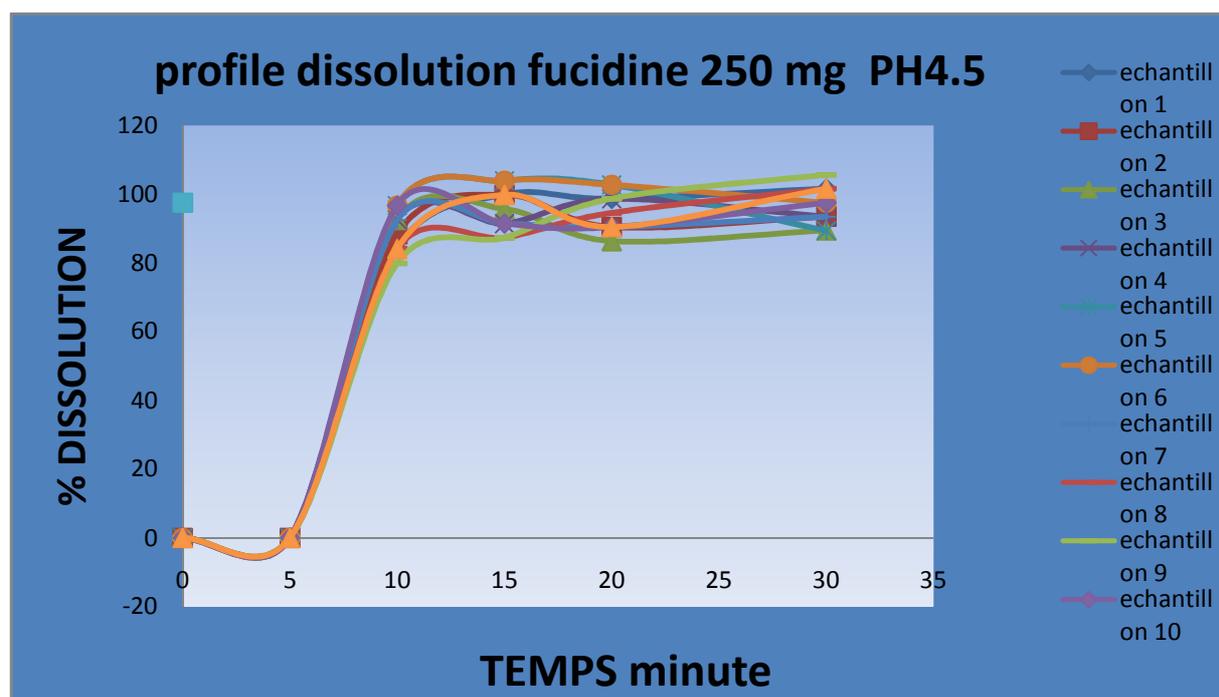


figure : cinétique de dissolution de fucidine 250mg.

Annexe I.4 : Résultats du test de dissolution du FUCIDANE 250 mg pH = 4,5.

DISSOLUTION fucidane 250 mg PH=4,5

Time	Samples	STD DO	Std wt	Potency	Volume	LC	smp DO	%	Moyenne	E.type	RSD
5 min	D1	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0	0.0	0.000	0.000
	D2	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D3	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D4	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D5	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D6	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D7	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D8	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D9	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D10	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D11	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			
	D12	0.022	30	86.6	900	250	0	0.0			

[Tapez le titre du document]

10 min	D1	0.022	30	86.6	890	250	0.014	58.9	62.7	5.213	8.314
	D2	0.022	30	86.6	890	250	0.016	67.3			
	D3	0.022	30	86.6	890	250	0.014	58.9			
	D4	0.022	30	86.6	890	250	0.015	63.1			
	D5	0.022	30	86.6	890	250	0.015	63.1			
	D6	0.022	30	86.6	890	250	0.017	71.5			
	D7	0.022	30	86.6	890	250	0.014	58.9			
	D8	0.022	30	86.6	890	250	0.015	63.1			
	D9	0.022	30	86.6	890	250	0.015	63.1			
	D10	0.022	30	86.6	890	250	0.017	71.5			
	D11	0.022	30	86.6	890	250	0.013	54.7			
	D12	0.022	30	86.6	890	250	0.014	58.9			
15 min	D1	0.022	30	86.6	880	250	0.018	74.8	77.9	6.661	8.547
	D2	0.022	30	86.6	880	250	0.019	79.0			
	D3	0.022	30	86.6	880	250	0.017	70.7			
	D4	0.022	30	86.6	880	250	0.022	91.4			
	D5	0.022	30	86.6	880	250	0.021	87.3			
	D6	0.022	30	86.6	880	250	0.018	74.8			
	D7	0.022	30	86.6	880	250	0.020	83.1			
	D8	0.022	30	86.6	880	250	0.019	79.0			
	D9	0.022	30	86.6	880	250	0.017	70.7			
	D10	0.022	30	86.6	880	250	0.019	79.0			
	D11	0.022	30	86.6	880	250	0.017	70.7			
	D12	0.022	30	86.6	880	250	0.018	74.8			
20 min	D1	0.022	30	86.6	870	250	0.02	82.2	87.0	6.973	8.016
	D2	0.022	30	86.6	870	250	0.022	90.4			
	D3	0.022	30	86.6	870	250	0.023	94.5			
	D4	0.022	30	86.6	870	250	0.022	90.4			
	D5	0.022	30	86.6	870	250	0.021	86.3			
	D6	0.022	30	86.6	870	250	0.022	90.4			
	D7	0.022	30	86.6	870	250	0.02	82.2			
	D8	0.022	30	86.6	870	250	0.019	78.1			
	D9	0.022	30	86.6	870	250	0.022	90.4			
	D10	0.022	30	86.6	870	250	0.024	98.6			
	D11	0.022	30	86.6	870	250	0.021	86.3			
	D12	0.022	30	86.6	870	250	0.018	74.0			

30 min	D1	0.022	30	86.6	860	250	0.022	89.4	88.7	7.714	8.698
	D2	0.022	30	86.6	860	250	0.023	93.4			
	D3	0.022	30	86.6	860	250	0.022	89.4			
	D4	0.022	30	86.6	860	250	0.025	101.6			
	D5	0.022	30	86.6	860	250	0.023	93.4			
	D6	0.022	30	86.6	860	250	0.021	85.3			
	D7	0.022	30	86.6	860	250	0.018	73.1			
	D8	0.022	30	86.6	860	250	0.022	89.4			
	D9	0.022	30	86.6	860	250	0.023	93.4			
	D10	0.022	30	86.6	860	250	0.021	85.3			
	D11	0.022	30	86.6	860	250	0.019	77.2			
	D12	0.022	30	86.6	860	250	0.023	93.4			

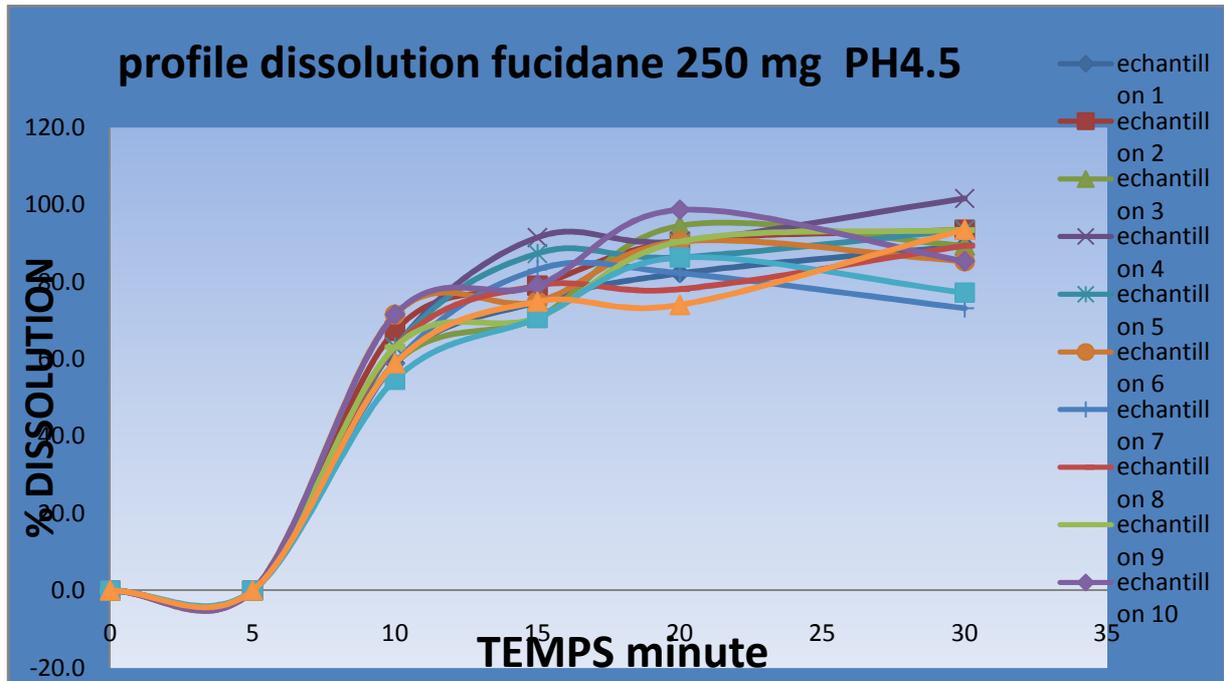


Figure: cinétique de dissolution de fucidane 250mg.

Annexe I.5 : Résultats du test de dissolution du FUCIDINE 250 mg pH = 6,8.

[Tapez le titre du document]

DISSOLUTION fucidine 250 mg PH=6.8											
Time	Samples	STD DO	Std wt	Potency	Volume	LC	smp DO	%	Moyenne	E.type	RSD
5 min	D1	0.388	30	86.6	900	250	0.053	12.8	14.7	2.528	17.194
	D2	0.388	30	86.6	900	250	0.052	12.5			
	D3	0.388	30	86.6	900	250	0.05	12.1			
	D4	0.388	30	86.6	900	250	0.06	14.5			
	D5	0.388	30	86.6	900	250	0.058	14.0			
	D6	0.388	30	86.6	900	250	0.078	18.8			
	D7	0.388	30	86.6	900	250	0.05	12.1			
	D8	0.388	30	86.6	900	250	0.05	12.1			
	D9	0.388	30	86.6	900	250	0.065	15.7			
	D10	0.388	30	86.6	900	250	0.07	16.9			
	D11	0.388	30	86.6	900	250	0.07	16.9			
	D12	0.388	30	86.6	900	250	0.076	18.3			
10 min	D1	0.388	30	86.6	890	250	0.193	46.0	50.4	2.894	5.740
	D2	0.388	30	86.6	890	250	0.198	47.2			
	D3	0.388	30	86.6	890	250	0.213	50.8			
	D4	0.388	30	86.6	890	250	0.215	51.3			
	D5	0.388	30	86.6	890	250	0.229	54.6			
	D6	0.388	30	86.6	890	250	0.200	47.7			
	D7	0.388	30	86.6	890	250	0.199	47.4			
	D8	0.388	30	86.6	890	250	0.225	53.6			
	D9	0.388	30	86.6	890	250	0.207	49.3			
	D10	0.388	30	86.6	890	250	0.213	50.8			
	D11	0.388	30	86.6	890	250	0.220	52.4			
	D12	0.388	30	86.6	890	250	0.226	53.9			
15 min	D1	0.388	30	86.6	880	250	0.359	84.6	89.9	3.466	3.854
	D2	0.388	30	86.6	880	250	0.363	85.6			
	D3	0.388	30	86.6	880	250	0.388	91.4			
	D4	0.388	30	86.6	880	250	0.400	94.3			
	D5	0.388	30	86.6	880	250	0.401	94.5			
	D6	0.388	30	86.6	880	250	0.390	91.9			
	D7	0.388	30	86.6	880	250	0.380	89.6			
	D8	0.388	30	86.6	880	250	0.364	85.8			
	D9	0.388	30	86.6	880	250	0.370	87.2			

[Tapez le titre du document]

	D10	0.388	30	86.6	880	250	0.397	93.6			
	D11	0.388	30	86.6	880	250	0.382	90.0			
	D12	0.388	30	86.6	880	250	0.385	90.7			
20 min	D1	0.388	30	86.6	870	250	0.41	95.5	94.9	3.643	3.841
	D2	0.388	30	86.6	870	250	0.419	97.6			
	D3	0.388	30	86.6	870	250	0.401	93.4			
	D4	0.388	30	86.6	870	250	0.39	90.9			
	D5	0.388	30	86.6	870	250	0.41	95.5			
	D6	0.388	30	86.6	870	250	0.415	96.7			
	D7	0.388	30	86.6	870	250	0.387	90.2			
	D8	0.388	30	86.6	870	250	0.43	100.2			
	D9	0.388	30	86.6	870	250	0.434	101.1			
	D10	0.388	30	86.6	870	250	0.399	93.0			
	D11	0.388	30	86.6	870	250	0.403	93.9			
	D12	0.388	30	86.6	870	250	0.387	90.2			
30min	D1	0.388	30	86.6	860	250	0.437	100.7	94.5	3.339	3.534
	D2	0.388	30	86.6	860	250	0.41	94.4			
	D3	0.388	30	86.6	860	250	0.406	93.5			
	D4	0.388	30	86.6	860	250	0.41	94.4			
	D5	0.388	30	86.6	860	250	0.425	97.9			
	D6	0.388	30	86.6	860	250	0.392	90.3			
	D7	0.388	30	86.6	860	250	0.427	98.4			
	D8	0.388	30	86.6	860	250	0.398	91.7			
	D9	0.388	30	86.6	860	250	0.394	90.8			
	D10	0.388	30	86.6	860	250	0.422	97.2			
	D11	0.388	30	86.6	860	250	0.399	91.9			
	D12	0.388	30	86.6	860	250	0.402	92.6			

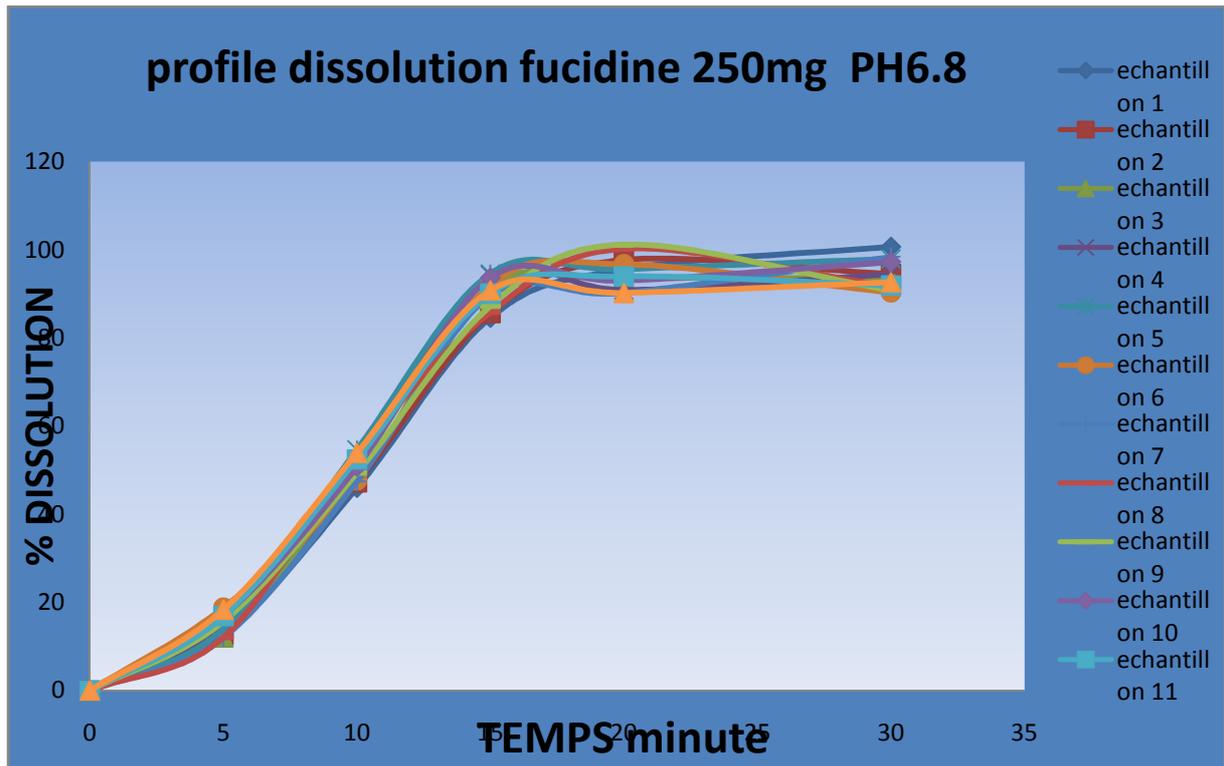


Figure : cinétique de dissolution de fucidine 250mg.

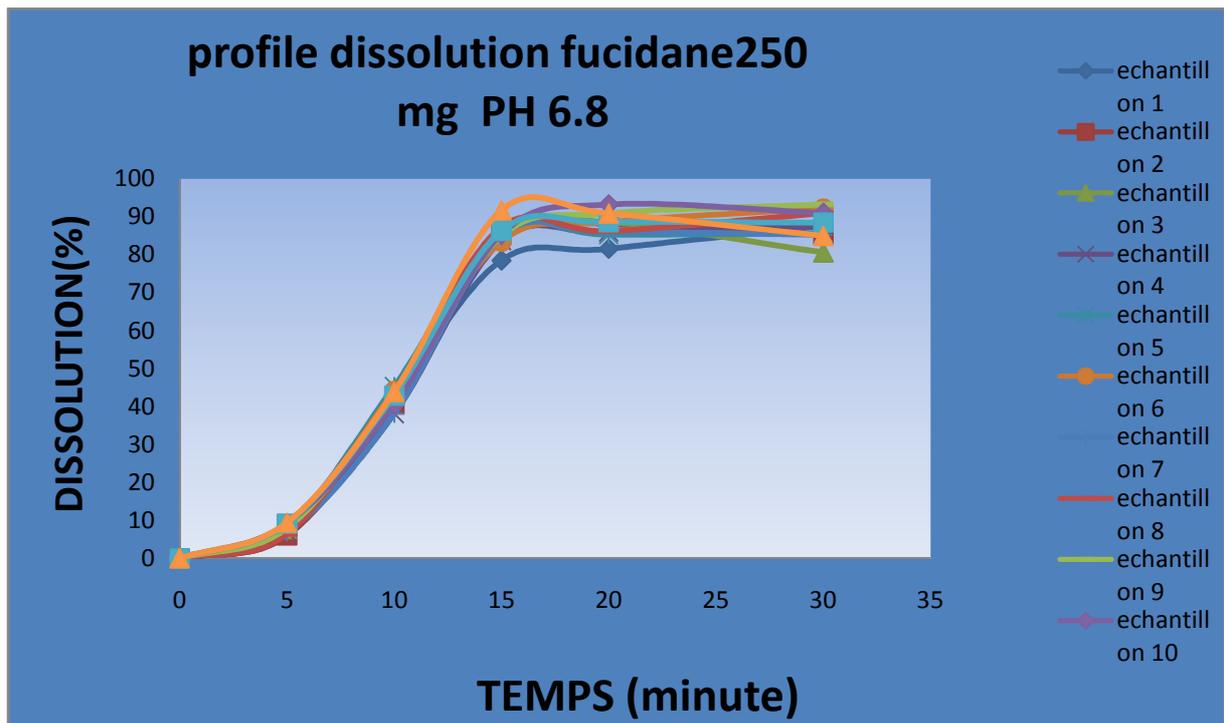
Annexe I.6 : Résultats du test de dissolution du FUCIDANE 250 mg pH = 6,8.

DISSOLUTION FUCIDANE 250 mg PH=6.8											
Time	Samples	STD DO	Std wt	Potency	Volume	LC	smp DO	%	Moyenne	E.type	RSD
5 min	D1	0.388	30	86.6	900	250	0.026	6.3	7.7	1.172	15.193
	D2	0.388	30	86.6	900	250	0.025	6.0			
	D3	0.388	30	86.6	900	250	0.032	7.7			
	D4	0.388	30	86.6	900	250	0.029	7.0			
	D5	0.388	30	86.6	900	250	0.035	8.4			
	D6	0.388	30	86.6	900	250	0.033	8.0			
	D7	0.388	30	86.6	900	250	0.029	7.0			
	D8	0.388	30	86.6	900	250	0.027	6.5			
	D9	0.388	30	86.6	900	250	0.033	8.0			
	D10	0.388	30	86.6	900	250	0.038	9.2			
	D11	0.388	30	86.6	900	250	0.038	9.2			

[Tapez le titre du document]

	D12	0.388	30	86.6	900	250	0.039	9.4			
10 min	D1	0.388	30	86.6	890	250	0.180	42.9	42.1	2.311	5.486
	D2	0.388	30	86.6	890	250	0.170	40.5			
	D3	0.388	30	86.6	890	250	0.180	42.9			
	D4	0.388	30	86.6	890	250	0.160	38.1			
	D5	0.388	30	86.6	890	250	0.190	45.3			
	D6	0.388	30	86.6	890	250	0.185	44.1			
	D7	0.388	30	86.6	890	250	0.160	38.1			
	D8	0.388	30	86.6	890	250	0.184	43.9			
	D9	0.388	30	86.6	890	250	0.178	42.4			
	D10	0.388	30	86.6	890	250	0.170	40.5			
	D11	0.388	30	86.6	890	250	0.180	42.9			
	D12	0.388	30	86.6	890	250	0.184	43.9			
15 min	D1	0.388	30	86.6	880	250	0.333	78.5	85.3	3.011	3.531
	D2	0.388	30	86.6	880	250	0.366	86.3			
	D3	0.388	30	86.6	880	250	0.362	85.3			
	D4	0.388	30	86.6	880	250	0.355	83.7			
	D5	0.388	30	86.6	880	250	0.365	86.0			
	D6	0.388	30	86.6	880	250	0.354	83.4			
	D7	0.388	30	86.6	880	250	0.360	84.9			
	D8	0.388	30	86.6	880	250	0.370	87.2			
	D9	0.388	30	86.6	880	250	0.360	84.9			
	D10	0.388	30	86.6	880	250	0.362	85.3			
	D11	0.388	30	86.6	880	250	0.366	86.3			
	D12	0.388	30	86.6	880	250	0.389	91.7			
20 min	D1	0.388	30	86.6	870	250	0.35	81.6	87.8	3.080	3.507
	D2	0.388	30	86.6	870	250	0.378	88.1			
	D3	0.388	30	86.6	870	250	0.38	88.5			
	D4	0.388	30	86.6	870	250	0.369	86.0			
	D5	0.388	30	86.6	870	250	0.366	85.3			
	D6	0.388	30	86.6	870	250	0.38	88.5			
	D7	0.388	30	86.6	870	250	0.369	86.0			
	D8	0.388	30	86.6	870	250	0.37	86.2			
	D9	0.388	30	86.6	870	250	0.39	90.9			
	D10	0.388	30	86.6	870	250	0.4	93.2			
	D11	0.388	30	86.6	870	250	0.38	88.5			

	D12	0.388	30	86.6	870	250	0.39	90.9			
30 min	D1	0.388	30	86.6	860	250	0.38	87.5	87.7	3.654	4.165
	D2	0.388	30	86.6	860	250	0.37	85.2			
	D3	0.388	30	86.6	860	250	0.35	80.6			
	D4	0.388	30	86.6	860	250	0.38	87.5			
	D5	0.388	30	86.6	860	250	0.372	85.7			
	D6	0.388	30	86.6	860	250	0.4	92.1			
	D7	0.388	30	86.6	860	250	0.37	85.2			
	D8	0.388	30	86.6	860	250	0.395	91.0			
	D9	0.388	30	86.6	860	250	0.405	93.3			
	D10	0.388	30	86.6	860	250	0.395	91.0			
	D11	0.388	30	86.6	860	250	0.384	88.4			
	D12	0.388	30	86.6	860	250	0.369	85.0			



## **RESUME**

L'activité de l'industrie et du développement pharmaceutique s'est amélioré depuis l'évolution des médicaments génériques dans le monde, dont la réglementation est strictement rigoureuse pour assurer leur qualité et leur efficacité.

L'objectif du travail effectué au sein de GENERIC-LAB consiste à comparer le profil et la cinétique de dissolution d'un médicament princeps FUCIDINE 250mg et son générique FUCIDANE 250mg 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 fabricant.

### **En anglais**

The activity of industry and pharmaceutical development has improved since the evolution of generic medicines worldwide, the regulation of which is strictly rigorous to ensure their quality and effectiveness.

The objective of the work carried out within GENERIC-LAB is to compare the profile and the kinetics of dissolution of a primary medicine FUCIDINE 250mg and its generic FUCIDANE 250mg according to the different media pH = 1.2 pH = 4.5 and pH = 6.8.

This study has led us to show the importance given to the kinetics of dissolution in order to establish a similarity between the originator and the generic, which proves a therapeutic equivalence between them, this kinetics is a prerequisite to ensure the quality before granting the marketing authorization (AMM) to the manufacturer.

## ملخص

تحسّن نشاط الصناعة والتطوير الصيدلاني منذ تطور الأدوية الجنييسة في جميع أنحاء العالم ، والتي صار تنظيمها صارما للغاية لضمان جودتها وفعاليتها.

الهدف من العمل الذي تم تنفيذه ضمن GENERIC-LAB هو مقارنة حركية انحلال الدواء الابتدائي *FUCIDINE 250 mg* و العام *FUCIDANE 250 mg* طبقاً للوسائط المختلفة  $ph=1.2$   $ph= 4.5$   $ph = 6.8$

لقد قادتنا هذه الدراسة إلى إظهار الأهمية المعطاة لحركتي التفكك من أجل إيجاد تشابه بين المنشئ والعام ، والذي يثبت تكافؤ علاجي بينهما، هذه الحركية هي شرط أساسي لضمان الجودة . قبل منح ترخيص التسويق (AMM).