

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Mémoire du Projet de fin d'étude

2^{ème} Année Master



Département : Génie des Procédés
Spécialité : Génie des Procédés pharmaceutiques

Présenté par :

**KEBABSA Fadhila
GUERFI Fouzia**

*Etude pharmacotechnique
du Mono-Tildiem 300 mg LP : Dissolution*

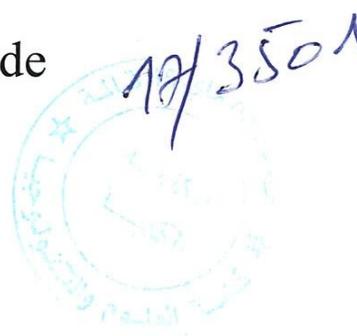
Sous la Direction de :

Dr. A. R. NADJI

Juin 2017

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Mémoire du Projet de fin d'étude
2^{ème} Année Master



Département : Génie des Procédés
Spécialité : Génie des Procédés pharmaceutiques

Présenté par :

KEBABSA Fadhila
GUERFI Fouzia

Etude pharmacotechnique
du Mono-Tildiem 300 mg LP : Dissolution

Sous la Direction de :

Dr. A. R. NADJI

Juin 2017



*Table des
matières*

Abréviations	i
Liste des tableaux	ii
Liste des figures	iii
INTRODUCTION GENERALE	1
Chapitre I :	
GENERALITES SUR LES MEDICAMENTS	
I.1. Introduction	2
I.2. Définition des médicaments	2
<i>I.2.1. Principe actif</i>	3
<i>I.2.1.1. Définition</i>	3
<i>I.2.1.2. Production des principes actifs</i>	3
<i>I.2.2. Adjuvants (excipients)</i>	4
<i>I.2.2.1. Liants ou agglutinants</i>	4
<i>I.2.2.2. Lubrifiants</i>	4
<i>I.2.2.3. Désintégrants</i>	4
<i>I.2.2.4. Diluants</i>	4
<i>I.2.2.5. Mouillants</i>	5
I.3. Types des médicaments	5
<i>I.3.1. Médicaments princeps</i>	5
<i>I.3.2. Médicaments essentiels</i>	5
<i>I.3.3. Médicaments génériques</i>	5
<i>I.3.3.1. Types de génériques</i>	6
<i>I.3.3.2. Intérêts d'un médicament générique</i>	6
I.4. Classification des formes pharmaceutiques	7
<i>I.4.1. Voie ophtalmique</i>	7
<i>I.4.2. Voies respiratoires ou aériennes</i>	7
<i>I.4.3. Voie percutanée</i>	8
<i>I.4.4. Voie orale</i>	8
<i>I. 4. 4. 1. Formes orales liquides</i>	8
<i>I. 4. 4. 2. Formes orales solides</i>	9
I.5. Médicaments à libération prolongée ou contrôlée LP	10
<i>I.5.1. Monotildiem 300 mg</i>	11
<i>I.5.1.1. Composition</i>	11
<i>I.5.1.2. Structures</i>	11
<i>I.5.1.3. Pharmacodynamie</i>	14
<i>I.5.1.4. Pharmacocinétique</i>	15

1.5.1.5. Mécanisme d'action	15
1.5.1.6. Effets secondaires	16
I.6. Conclusion	16
Chapitre II :	
NOTIONS SUR LA DISSOLUTION, LA BIODISPONIBILITE ET LA BIOEQUIVALENCE	
II.1. Introduction	18
II.2. Dissolution	18
11.2.1. Définition	18
11.2.2. Mécanisme de dissolution	19
11.2.3. Facteurs intervenant dans la dissolution	20
11.2.3.1. Facteurs liés aux propriétés physicochimiques de la molécule	20
11.2.3.2. Facteurs liés à la formulation	23
11.2.3.3. Facteurs liés aux processus de fabrication	24
II.3. Biodisponibilité	24
11.3.1. Intérêt de la notion de biodisponibilité	25
11.3.2. Types de biodisponibilité	26
11.3.2.1. Biodisponibilité absolue	26
11.3.2.1. Biodisponibilité relative	26
11.3.3. Principaux facteurs influençant la biodisponibilité	26
11.3.3.1. Facteurs liés aux médicaments	26
11.3.3.2. Facteurs liés à la voie d'administration	27
11.3.3.3. Facteur liés au sujet	28
II.4. Bioéquivalence	28
11.4.1. Situations nécessitant une étude de bioéquivalence	26
II.5. Biodisponibilité et équivalence biologique	29
II.6. Risques de non équivalence	29
II.7. Conclusion	30
PARTIE EXPERIMENTALE	
I. Introduction	31
II. Problématique	31
III. Essai de dissolution	32
111.1. Principe	32

III.2. Intérêt	32
III.3. Préparation de la solution échantillon	32
III.4. Appareillage	33
IV. Expressions de calculs	34
V. Résultats de l'essai de dissolution après 15 min	36
VI. Résultats de l'essai de dissolution après 4 heures	37
VII. Résultats de l'essai de dissolution après 8 heures	38
VII. Résultats de l'essai de dissolution après 14heures	39
IX. Discussion des résultats	40
X. Conclusion	40
CONCLUSION GENERALE	41

ABREVIATIONS

AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
DCI :	Dénomination Commune Internationale
GI :	Gastro-intestinale
HE :	Huile Essentielle
IM :	Intramusculaire
IV :	Intraveineuse
LP :	Libération Prolongée
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé

LISTE DES TABLEAUX

Tableau II.1 :	Classification des systèmes biopharmaceutiques.	25
Tableau 1 :	Récapitulatif de la concentration moyenne, l'écart type, le coefficient de variation et le Taux de dissolution des échantillons après 15 min dans les conditions 25°C et 60% d'humidité.	36
Tableau 2 :	Récapitulatif de la concentration moyenne, l'écart type, le coefficient de variation et le Taux de dissolution des échantillons après 15 min dans les conditions 30°C et 65% d'humidité.	36
Tableau.3 :	Récapitulatif de la concentration moyenne, l'écart type, le coefficient de variation et le Taux de dissolution des échantillons après 4 heures dans les conditions 25°C et 60% d'humidité.	37
Tableau.4 :	Récapitulatif de la concentration moyenne, l'écart type, le coefficient de variation et le Taux de dissolution des échantillons après 4 heures dans les conditions 30°C et 65% d'humidité	37
Tableau.5 :	Récapitulatif de la concentration moyenne, l'écart type, le coefficient de variation et le Taux de dissolution des échantillons après 8 heures dans les conditions 25°C et 60% d'humidité.	38
Tableau.6 :	Récapitulatif de la concentration moyenne, l'écart type, le coefficient de variation et le Taux de dissolution des échantillons après 8 heures dans les conditions 25°C et 60% d'humidité.	38
Tableau.7 :	Récapitulatif de la concentration moyenne, l'écart type, le coefficient de variation et le Taux de dissolution des échantillons après 14 heures dans les conditions 25°C et 60% d'humidité.	39
Tableau.8 :	Récapitulatif de la concentration moyenne, l'écart type, le coefficient de variation et le Taux de dissolution des échantillons après 14 heures dans les conditions 30°C et 65% d'humidité.	39

LISTE DES FIGURES

Figure I.1 :	Aperçu des étapes de développement d'un médicament générique.	6
Figure I.2 :	Structure chimique du Diltiazem.	12
Schéma I.1 :	Mécanisme détaillé de synthèse du Diltiazem.	13
Figure II.1 :	Processus de dissolution du principe actif.	19
Figure 1 :	Photographie du Dissolutest.	34
Figure 2 :	Courbes de dissolution du Mono-tildiem dans les conditions 25°C/60% et 30°C/65%.	40

Remerciements

Louange à ALLAH qui nous a dotés de la merveilleuse faculté de raisonnement.

Louange à notre créateur qui nous a incitées à acquérir le savoir.

C'est à lui que nous adressons toute notre gratitude en premier lieu.

En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur Dr.

A. R. NADJI, qui a été toujours disponible malgré ses nombreuses occupations et dont les encouragements et les conseils judicieux nous furent d'une très grande utilité.

Nous voudrions adresser nos vifs remerciements aux président et membres de jury.

Nous remercions tous nos professeurs de département de génie des procédés qui ont contribué à notre formation.

Enfin, à tous ceux qui nous ont aidé de près ou de loin.

Dédicaces

Je rends grâce à Dieu de m'avoir donné le courage et la volonté pour terminer mes études.

Je dédie ce modeste travail à ma mère, la personne généreuse, compréhensive, patiente et tendre qui s'est sacrifiée pour moi, m'a guidé vers le bon chemin, m'a donné la possibilité de réaliser mon rêve et pour son soutien sans faille tout au long de mes années d'études.

Que Dieu la garde.

Merci à mes proches de m'avoir soutenu par leur présence dans les bons comme dans les moments difficiles.

Mon cher frère Marwen

Ma chère sœur Wafa

Je remercie ma grande famille Guerfi

Aussi ma deuxième famille Ketatlia

Je voudrais aussi remercier toutes les personnes qui m'ont aidé et supporté, et plus particulièrement mon mari Wahid pour son aide.

Ainsi que mes amies Fadhila et Zineb.

Dédicaces

Je rends grâce à Dieu de m'avoir donné le courage et la volonté ainsi que les moyens nécessaires pour terminer mes études.

Je dédie ce modeste travail à celle qui a le cœur le plus grand au monde, à ma chère mère, que Dieu la garde.

A mon cher père, le sage qui a consacré sa noble existence à bâtir la mienne, qui m'a encouragé et m'a aidé à suivre mes études jusqu'à ce jour, que Dieu le garde.

A mes chères sœurs : Amira, Amina et Lamia.

A mes amies d'enfance, c'est avec elles j'a que connu le sens de l'amitié.

A MES AMIES DE L'UNIVERSITÉ DE GUELMA, SUROUT ZINEB.

A mon binôme Fawzia Guerfi.

A toutes les personnes qui ont une place dans mon cœur.

INTRODUCTION GENERALE

Les contrôles pharmacotechniques en particulier le test de dissolution restent incontournables dans l'évaluation de la qualité des médicaments, car ils fournissent une idée sur le comportement du produit in vivo à savoir la libération du principe actif de sa forme galénique. Ces essais sont du ressort du fabricant qui s'en sert pour le développement, la fabrication et le contrôle du produit fini.

La dissolution, entre autre tests physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques, est conduite à différents temps, afin de déterminer la conformité des médicaments selon la pharmacopée ou le cahier des charges, et ce, pendant toute la durée de l'entreposage.

Suite à des changements survenu au cours d'une étude accélérée réalisée sur le Monotildiem 300 mg LP, médicament du système cardiovasculaire, notre étude réalisée dans des conditions intermédiaires, vient compléter ce qui a été fait.

Notre travail est subdivisé en deux parties :

La première rappellera les principaux aspects de l'industrie pharmaceutique. Nous présenterons des généralités sur les médicaments ainsi que leurs classes et différentes formes galéniques dans le premier chapitre ; nous mettrons en avant la dissolution, la biodisponibilité ; suivie de la partie expérimentale.

Enfin nous concluons ce mémoire, en regroupant dans la conclusion générale les principaux résultats obtenus dans le cadre de ce travail de master.



Chapitre I :
Généralités sur
les
médicaments

I.1. Introduction

La pharmacie galénique consiste en la préparation et la mise en forme du médicament (générique, princeps, essentiel) pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médicale ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. Celui-ci comporte un ou plusieurs principes actifs; des excipients, des articles de conditionnements, un étiquetage et une notice.

Le développement galénique consiste plus particulièrement à choisir la voie d'administration, la forme galénique, les excipients et le procédé de fabrication. En effet, les avancées galéniques permettent de plus en plus d'améliorer l'observance du patient, soit en diminuant les effets indésirables, soit en adaptant la posologie journalière grâce à des technologies galéniques permettant une libération contrôlée (prolongée) du principe actif. La recherche sur les systèmes à libération prolongée a commencé sous forme de curiosité vers la fin des années 60 pour devenir, de nos jours, un domaine majeur et une véritable industrie. Pendant les trois dernières décennies, la recherche dans le domaine de la libération prolongée de médicaments s'est beaucoup concentrée sur la maîtrise de la vitesse de libération d'un agent thérapeutique pour maintenir des concentrations sériques efficaces d'un point de vue pharmacologique, et ce, pour une période de temps prolongée.

I.2. Définition des médicaments

Les médicaments, sont des substances possédant des propriétés pharmacologiques actives chez l'humain et chez l'animal. La pharmacie galénique associe des principes actifs à des matières inertes pour produire des médicaments sous la forme désirée (comprimés, capsules, gélules, solutions, suspensions, émulsions, granulés, poudres, crèmes, pommades, etc.). Les médicaments peuvent être classés d'après leur procédé de fabrication et leurs avantages thérapeutiques. Ils sont administrés aux patients selon des modalités (voie orale, parentérale, percutanée, etc.).¹

¹ www.ilocis.org/fr/documents/ilo079.htm

1.2.1. Principe actif

1.2.1.1. Définition

Les principes actifs sont des substances ayant un pouvoir thérapeutique.

1.2.1.2. Production des principes actifs

La production des principes actifs, fait appel à trois grands types de procédés:

- ✓ Fermentation,
- ✓ synthèse chimique organique,
- ✓ extraction biologique et naturelle.

A. Fermentation

La fermentation est un processus biochimique, utilisant des micro-organismes sélectionnés et des techniques microbiologiques pour obtenir un produit chimique.

B. Synthèse chimique organique

Les procédés de synthèse chimique organique, font appel à des produits chimiques organiques et minéraux lors d'opérations par lots, destinées à produire des médicaments ayant des propriétés physiques et pharmacologiques spécifiques. En général, une série des réactions chimiques a lieu dans des réacteurs polyvalents et les produits sont isolés par extraction, cristallisation et filtration. Les produits finis sont généralement séchés, broyés et mélangés.¹

C. Extraction biologique et naturelle

De nombreuses matières naturelles, d'origine végétale ou animale, peuvent fournir des substances pharmacologiquement actives. A chaque étape successive de leur traitement, ces matières sont réduites par une série d'opérations qui durent en général quelques semaines et cela jusqu'à l'obtention de la quantité voulue de produit final. Des solvants

¹www.ilocis.org/fr/documents/ilo079.htm

sont utilisés pour éliminer les graisses et les huiles insolubles, ce qui permet d'isoler le produit final. Des composés métalliques sont fréquemment utilisés comme agents de précipitation et des composés phénolés comme désinfectants.

1.2.2. Adjuvants (excipients)

Ce sont des constituants inertes,¹ incorporés à des substances médicamenteuses dans une présentation pharmaceutique. Ils permettent une dissolution correcte et ciblée (diluants), stabilisent la substance active (liants, diluants, conservateurs), donnent une forme (gélule, suppositoire, sirops) en rapport avec le mode d'administration (injectable (SC, IV, IM), transcutané, etc.) et modifient la biodisponibilité; la demi vie.²

On distingue les.

1.2.2.1. Liants ou agglutinants

Leur rôle est de lier entre elles, les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression ex : la gomme arabique.

1.2.2.2. Lubrifiants

Les lubrifiants, jouent un triple rôle dans la fabrication : pouvoir glissant, pouvoir anti-adhérent et antifriction ex : stéarate de magnésium.

1.2.2.3. Désintégrants

Les désintégrants, accélèrent la désintégration du comprimé, donc la dispersion du principe actif dans l'eau ou les sucs digestifs ex : le méthyle cellulose.

1.2.2.4. Diluants

Ce sont des poudres inertes qui jouent le rôle de remplissage, lorsque la quantité de principe actif est insuffisante.

¹www.ilocis.org/fr/documents/ilo079.htm

² A. Le hir. *Abrégé de pharmacie galénique*, Masson ,1983.

1.2.2.5. Mouillants

Les surfactifs comme mouillants, sont ajoutés pour compenser les propriétés trop hydrofuges de certains constituants. Par exemple : l'amidon de maïs.³

1.3. Types des médicaments

1.3.1. Médicaments princeps

Un médicament « princeps » ou médicament d'origine, est un médicament découvert par un laboratoire qui garde l'exclusivité de sa commercialisation jusqu'à l'expiration du brevet (environ 20 ans d'exploitation), lorsque ce dernier tombe dans le domaine public les autres laboratoires ont le droit de produire un médicament identique à ce « princeps ». Fabriqué avec la même molécule active, ce médicament est appelé « générique ». ⁴

1.3.2. Médicaments essentiels

D'après l'OMS, "Les médicaments essentiels sont ceux qui satisfont aux besoins de la majorité de la population en matière de soins de santé ; ils doivent donc être disponibles à tout moment, en quantité suffisante et sous la forme pharmaceutique appropriée ". Une liste de médicaments essentiels doit pouvoir régler la plupart (80 à 90 %) des problèmes de santé qui nécessitent un traitement dans une population, dans des conditions normales.⁵

1.3.3. Médicaments génériques

Un médicament générique, est un médicament « exactement » similaires au médicament princeps. Il n'a pas subi les étapes de recherche. Le médicament générique doit contenir :

- la même quantité en principe actif,
- la même forme pharmaceutique,
- La même activité thérapeutique prouvée par des études de biodisponibilité.⁶

³A. Medjmedj, R. kamouche. Mémoire d'ingénieur, Université 08 mai 1945, 2003.

⁴S. Hajib. Mémoire de master. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, 2015.

⁵J. F. Koissi. Thèse de doctorat, Université Mohammed V, 2008.

⁶R. Denine. *Cours de pharmacie galénique*, OPU, 2013.

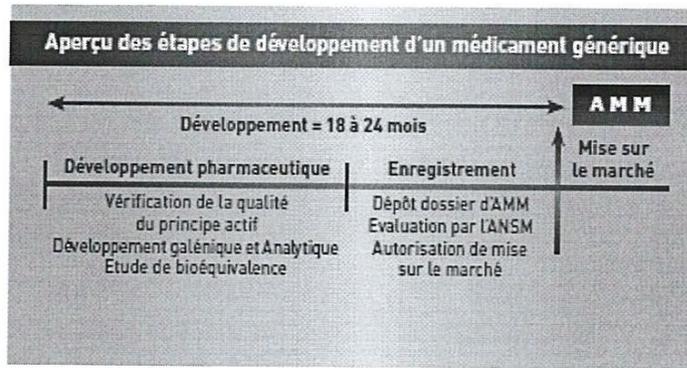


Figure I.1 : Aperçu des étapes de développement d'un médicament générique.

1.3.3.1. Types de génériques

❖ Copie-copie

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

❖ Médicaments essentiellement similaires

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

❖ Médicaments assimilables

Pour ce type de médicament la forme galénique change (comprimé au lieu de gélule par exemple) et la forme chimique du principe actif change (sel au lieu de base par exemple). Ces génériques doivent également prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.⁴

1.3.3.2. Intérêts d'un médicament générique

- Economique, c'est le principal avantage des génériques vu leur prix moins cher que les médicaments princeps et sont susceptibles de faire réaliser de substantielles économies à l'assurance maladie,

⁴ S.Hajib. Mémoire de master. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, 2015.

- Accessibilité financière pour la population,
- Outil permettant la viabilité, l'efficacité et la réussite de la couverture médicale de base en cours dans notre pays,
- L'impératif de sécurité d'approvisionnement pour que notre pays soit indépendant de l'étranger vis-à-vis du médicament,
- Produit de rechange en cas de rupture des médicaments équivalents,
- Permet de casser les situations de monopole détenu par certains laboratoires,
- Création de postes de travail. ⁴

1.4. Classification des formes pharmaceutiques

La forme galénique d'un médicament est choisie en fonction de trois critères principaux :

- Des propriétés physico-chimiques du principe actif (la connaissance de la solubilité dans l'eau dans des milieux aux degrés d'acidité (pH) variés, qui miment les conditions retrouvées dans l'estomac et dans l'intestin).
- De son devenir dans l'organisme en particulier sa répartition, ses biotransformations et son élimination.
- De l'activité désirée. ⁷

1.4.1. Voie ophtalmique

La principale forme destinée à la voie ophtalmique ou oculaire est la forme collyre.

- Collyres: ou gouttes ophtalmiques, sont des solutions ou suspension stériles aqueuses ou huileuses ; contenant une ou plusieurs substances médicamenteuses.

1.4.2. Voies respiratoires ou aériennes

Elles peuvent être subdivisées en :

- voie aériennes supérieures pour lesquelles on distingue différents niveaux (les fosses nasales et les sinus, la bouche...).

⁴S. Hajib. Mémoire de master. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, 2015.

⁷A. Dessaigne. *Maîtrisez la fiche posologique d'un médicament*. HdF (Heures De France), 2004.

- voie pulmonaire : c'est –à-dire les poumons avec différents niveaux (la trachée, les branches..).

Il existe une grande variété de formes galéniques, destinées à ces différentes voies :

- Gouttes nasales.
- Collutoires.
- Pâtes ; pastilles, tablettes à sucre.

1.4.3. Voie percutanée

- **Pommades** : Ce sont des préparations de consistance semi-solide, destinées à être appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses afin d'exercer une action locale ou réaliser la pénétration percutanée des principes médicamenteux.²

1.4.4. Voie orale

1. 4. 4. 1. Formes orales liquides

A. Sirops

Les sirops, sont des préparations aqueuses contenant une forte proportion de sucre. Celui-ci est généralement du saccharose ; plus rarement du glucose (pour les diabétiques ; on utilise l'aspartam). Les sirops permettent de masquer une saveur désagréable.

B. Potions

Préparations aqueuses sucrées, contenant une ou plusieurs substances médicamenteuses et que l'on administre généralement par cuillerées.

C. Emulsions

Elles sont formées de globules d'un liquide dispersé dans un autre liquide non miscible.

D. Suspensions

Elles sont formées de très petites particules solides insolubles, dispersées dans un liquide. Il est nécessaire d'agiter avant l'emploi pour homogénéiser le contenu.⁶

²A. Le hir. *Abrégé de pharmacie galénique*. Masson ,1983.

⁶R. Denine. *Cours de pharmacie galénique*. OPU, 2013.

I. 4. 4. 2. Formes orales solides

A. Poudres

Il peut s'agir de poudres simples ou de poudres composés ; pour l'administration par voie orale, les poudres sont aromatisées pour en rendre l'administration plus agréable.

B. Comprimés

Les comprimés sont des préparations de consistance solide ; de formes variées, obtenues en agglomérant par compression des substances médicamenteuses sèches.²

C. Capsules

Sont des préparations de consistance solide, constituées par une enveloppe dure (gélules) ou molle (le plus souvent à base de gélatine) ; contenant une quantité de médicament, qu'il est courant d'utiliser en une fois.

C.1. Gélules

Les gélules ou capsules à enveloppe dure, comportent une enveloppe constituée par 2 parties : le corps et la coiffe. Ces deux parties sont ouvertes à une extrémité et ont un fond hémisphérique.

On introduit le PA sous forme solide dans le corps puis la coiffe est emboîtée sur le corps. On peut les préparer à l'officine et en industrie mais l'enveloppe est toujours industrielle.⁸

C.1.1. Avantage des gélules :

- Permet l'administration d'HE à odeur ou saveur désagréable.
- Faciles à transporter et à administrer.
- Réalisation facile de placebo.
- Obtention des gélules à action prolongée.
- Possibilité d'enrobages gastro-résistants.
- A l'officine, la forme gélule est facilement réalisée.

⁸ F. Guerfi, F. Kebabsa. *Mémoire de Licence*. Université 08 mai 1945, 2015.

C.1.2. Inconvénients des gélules

- Ne sont pas fractionnables.
- parfois trop faciles à ouvrir, ce qui a une incidence dans le transport, on peut aussi ouvrir une gélule et y mettre un autre produit.
- conservation à l'abri de l'humidité.
- Résistance aux manipulations moins bonnes que pour les comprimés.⁹

1.5. Médicaments à libération prolongée ou contrôlée LP

La libération prolongée d'un principe actif est celle pour laquelle la dose unitaire totale, est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération. La rétention du principe, actif peut être faite par son inclusion dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une espèce de matrice à partir de laquelle le principe actif sera libéré lentement.

La libération prolongée est basée sur deux principes :

- la vitesse de libération du principe actif à partir de la forme galénique est plus lente que dans le cas de libération conventionnelle. Cette étape est préalable aux étapes de dissolution et d'absorption. Elle correspond donc au facteur limitant qui contrôle la dissolution et l'absorption,
- la durée de cette libération est étalée dans le temps.¹⁰

⁹ J. Kaloustian; F. Hadji-Minaglou. *La connaissance des huiles essentielles*. Dordrecht : Springer, 2012.

¹⁰ A. H. Boudendouna. Thèse de doctorat, Université de Toulouse, 2010.

1.5.1. Monotildiem 300

Gélules à libération prolongée à 300 mg (rose et blanc) appartient à une classe de médicaments appelée les inhibiteurs calciques. Ce médicament permet une diminution du travail du cœur et une dilatation des vaisseaux sanguins. Il augmente le débit du sang dans les artères coronaires et améliore ainsi l'apport d'oxygène au cœur.¹¹

1.5.1.1. Composition

- ***Principe actif*** : Diltiazem (DCI) chlorhydrate
- ***Excipients*** :
 - cellulose microcristalline.
 - carmellose sodique.
 - copolymères d'esters acryliques et méthacryliques.¹²
 - Ethylcellulose.
 - monoglycérides diacétylés.
 - stéarate de magnésium.

Enveloppe de la gélule LP 300 mg : gélatine, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge.

1.5.1.2. Structure

Le diltiazem a une structure benzothiazépine. Il est coronarodilatateur et bradycardisant. Il est prescrit dans le traitement préventif des crises d'angine de poitrine, angor d'effort et angor spontané. Sous forme injectable, il peut être utilisé pour traiter certaines tachycardies et sous forme orale à libération prolongée, dans le traitement de l'hypertension artérielle, ce qui démontre qu'il agit sur les vaisseaux autres que les coronaires.¹³

¹¹ <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63367821&typedoc=N>

¹² https://www.vidal.fr/Medicament/mono_tildiem_lp-11166_prescription_delivrance_prise_en_charge.htm

¹³ <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-elements/calcium-inhibiteurs-calciques-strontium/inhibiteurs-calciques-effet-cardiovasculaire/>

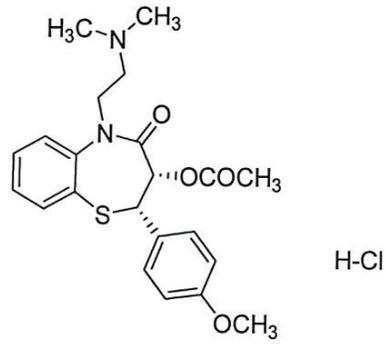


Figure I.2 : Structure chimique du Diltiazem.

- **Caractéristiques physico-chimiques de Diltiazem¹⁹**

Nom chimique	Diltiazem hydrochloride
Forme molaire	C ₂₂ H ₂₇ ClN ₂ O ₄ S
Masse molaire	450,978 g/mol

¹⁹ Y. Landry ; Y. Rival. *Dictionnaire pharmaceutique pharmacologie et chimie des médicaments*. TEC&DOC, 2007.

• Schéma de synthèse

Le mécanisme détaillé, proposé pour la formation du Mono-tildiem est représenté dans le schéma ci-dessous :

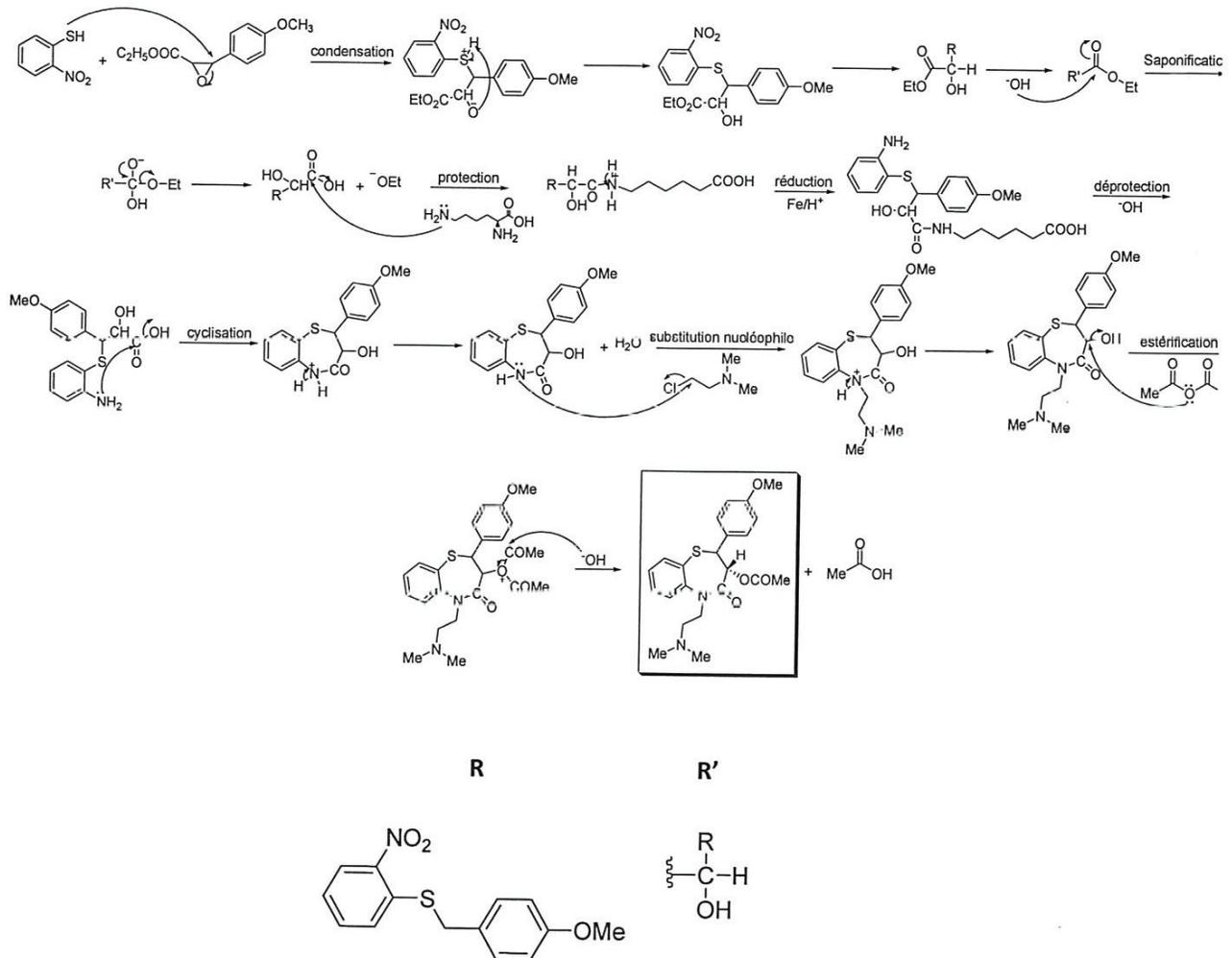


Schéma I.3 : Mécanisme détaillé de synthèse du Diltiazem.

1.5.1.3. Pharmacodynamie

A. Propriétés antiangineuses :

Le diltiazem, augmente le débit coronaire par diminution des résistances. Par son action bradycardisante modérée bien mise en évidence sur les fréquences cardiaques supérieures ou égales à 75 battements par minute et la diminution modérée des résistances artérielles systémiques, le diltiazem réduit le travail cardiaque. Sur le plan électrophysiologique, chez le sujet normal, le diltiazem est modérément bradycardisant, allonge discrètement la conduction intranodale et n'a pas d'effet sur la conduction à l'étage hissien et infrahisssien.

B. Propriétés antihypertensives :

Au niveau vasculaire, l'action antagoniste du calcium du diltiazem s'exprime par une vasodilatation artérielle modérée, et améliore la compliance des grosses artères. Cette vasodilatation entraîne, chez l'hypertendu, une baisse de la pression artérielle liée à la baisse des résistances périphériques, sans provoquer de tachycardie réflexe. Au contraire, il existe un effet bradycardisant, plus marqué sur les fréquences cardiaques élevées. Les débits sanguins viscéraux, en particulier rénal et coronaire, sont maintenus ou augmentés. Un effet natriurétique discret est observé après administration aiguë.¹²

En traitement prolongé, le diltiazem ne stimule pas le système rénine-angiotensine-aldostérone et n'entraîne pas de rétention hydrosodée, ce dont témoigne l'absence de variation du poids et de modification de la composition hydroélectrolytique du plasma.

Au niveau cardiaque, le diltiazem exerce un effet vasodilatateur coronarien, et réduit, chez l'hypertendu, l'hypertrophie ventriculaire gauche. Il ne modifie pas sensiblement le débit cardiaque. Il n'a pas été mis en évidence d'effet inotrope négatif sur un myocarde sain. Le diltiazem ralentit modérément la fréquence cardiaque et peut présenter un effet dépresseur sur le nœud sinusal pathologique. Il ralentit la conduction auriculoventriculaire,

¹² https://www.vidal.fr/Medicament/mono_tildiem_lp-11166_prescription_delivrance_prise_en_charge.htm

avec risque de BAV. Le diltiazem n'a pas d'effet sur la conduction à l'étage hissien et infrahisssien. Le diltiazem n'a pas d'influence sur la glycorégulation ni sur le métabolisme lipidique, en particulier, les lipoprotéines plasmatiques.¹²

1.5.1.4. Pharmacocinétique

- **Absorption:** Rapidement et presque complètement absorbée par le tractus GI. Biodisponibilité: environ 40%. Temps jusqu'à la concentration plasmatique maximale: environ 3-8 h (par voie orale).
- **Distribution:** Entre dans le lait maternel. Volume de distribution: 3-13 L / kg. Fixation des protéines plasmatiques: environ 80%.
- **Métabolisme:** Subit un effet hépatique de premier passage; par l'isoenzyme CYP3A4 dans le desacétylmonotildiem (en tant que métabolites, environ 25-50% aussi puissant que le composé parent).
- **Excrétion:** via l'urine (environ 2-4% en tant que médicament inchangé, 6-7% en métabolites); Bile (métabolites restants). Demi-vie: environ 3-8 h.¹⁴

1.5.1.5. Mécanisme d'action

A. Au niveau cellulaire

Les inhibiteurs calciques diminuent l'entrée du calcium au cours du plateau du potentiel d'action, succédant normalement à l'excitation d'une cellule contractile et bloquent ainsi l'action de l'ATPase des myofibrilles. Cet effet est lié à une inhibition sélective de la fréquence d'ouverture des canaux calciques dépendant du voltage cellulaire.

L'inhibition de l'entrée du calcium provoque bien sûr une réduction du relargage du calcium par le réticulum sarcoplasmique, entraînant donc au niveau des cellules musculaires myocardiques, une diminution de la force contractile et de la consommation d'oxygène au niveau du myocarde. De même, au niveau des cellules musculaires lisses des

¹² https://www.vidal.fr/Medicament/mono_tildiem_lp-11166_prescription_delivrance_prise_en_charge.htm

¹⁴ www.ndrugs.com/?s=monotildiem&t=actions

artérioles, il existe une diminution de l'activité des protéines contractiles aboutissant donc à un effet vaso-dilatateur.

De plus, certains antagonistes du calcium ont des effets inotropes négatifs et chronotropes négatifs car ces inhibiteurs calciques ralentissent la conduction de l'influx cardiaque et permettent donc d'obtenir une action anti-arythmique.

B. Au niveau de l'organisme

L'effet principal des antagonistes du calcium, est l'abaissement des résistances artériolaires, provoquant une diminution de la charge du travail systolique du cœur et donc une baisse de la consommation d'oxygène du myocarde. Cet effet inotrope négatif, entraîne rarement une baisse de la performance cardiaque au repos ou à l'effort, chez les sujets ayant une fonction ventriculaire normale, du fait d'un équilibre entre la diminution de la force contractile et celle de la post-charge.

Par contre, il existe un effet inotrope négatif qui s'exprime parfois lorsque la fraction d'éjection du ventricule gauche est déjà atteinte, et l'abaissement de la charge de travail systolique rend donc les inhibiteurs calciques contre-indiqués dans l'insuffisance cardiaque.¹⁵

1.5.1.6. Effets secondaires

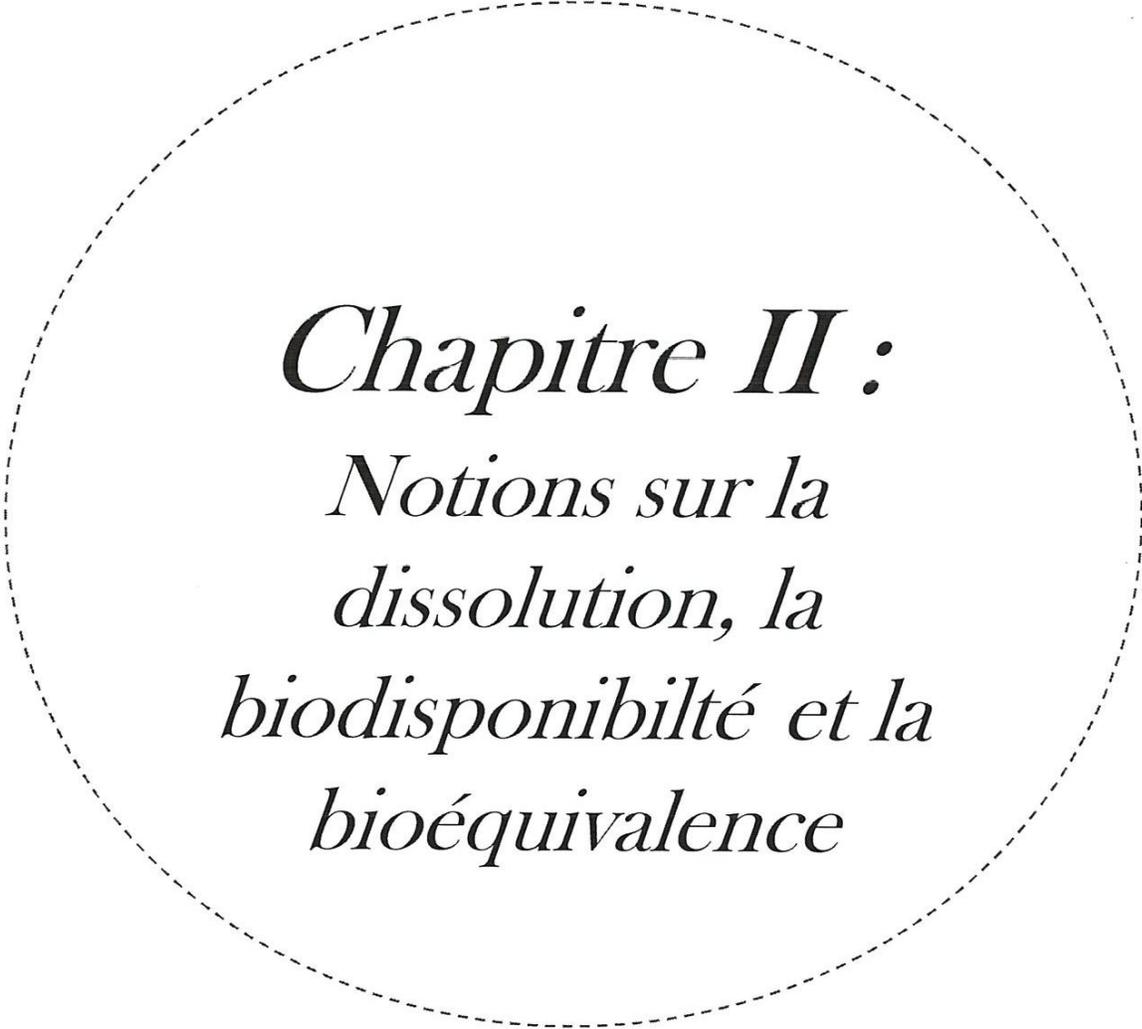
- Les plus fréquents : bradycardie sinusale, bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire, œdèmes des membres inférieurs, érythème simple, urticaires localisées, rarement érythèmes simples et rarement érythèmes desquamatifs.
- Rares et transitoires : asthénie, somnolence, céphalées, insomnie, vertiges, trouble digestifs (dyspepsie, constipation, diarrhée), élévation des transaminases.¹⁶

¹⁵ <http://www.besancon-cardio.org/cours/66-inhibiteurs-calciques.php>

¹⁶ L. Perlemuter, G. Perlemuter, L. Pitard. *Guide pratique de l'infirmière*. Masson, 2011.

1.6. Conclusion

La mise au point de la formulation pharmaceutique comprend le choix des excipients, ce sont des substances pharmacodynamiquement inactives qui sont ajoutés à une formulation pour fournir certaines propriétés fonctionnelles à la drogue et à la forme galénique. Un médicament générique est une copie d'un médicament princeps destinée à le substituer pour des raisons économiques des lors que ce médicament princeps. Tombés dans le domaine public, contenant la même quantité de principe actif et présentés sous la même forme pharmaceutique. Ces médicaments doivent être des équivalents thérapeutiques aux produits princeps et sont de ce fait interchangeables. Ils doivent, en outre, présenter un avantage économique. Est les médicaments de libération prolongée (ex, monotildiem) qui libère leur principe actif en longue temps, et diminue les effets secondaires.



Chapitre II :
Notions sur la
dissolution, la
biodisponibilité et la
bioéquivalence

II.1. Introduction

Les tests de dissolution in-vitro traitent non seulement des questions de contrôle de la qualité des formes pharmaceutiques, mais en plus jouent un rôle important dans l'orientation du développement de nouveaux produits. Ils sont utilisés aujourd'hui dans une grande variété d'applications pour aider à identifier les formulations qui produiront les meilleurs résultats dans les études cliniques, pour évaluer la reproductibilité de la formulation et pour aider à déterminer la bioéquivalence. De plus, avec les développements récents de la réglementation, tel que le Système de Classification Biopharmaceutique (BCS), les tests peuvent dans certains cas être conçus pour déterminer si une version générique d'un médicament est approuvée ou non.¹

Les concepts de biodisponibilité et de bioéquivalence sont apparus au début des années soixante, en liaison avec le développement des premiers médicaments génériques. Des incidents, voire des accidents thérapeutiques ont, en effet, révélé que des médicaments équivalents d'un point de vue clinique et pharmaceutique (même dosage nominale du même principe actif sous la même forme pharmaceutique) pouvaient, à posologie égale, être inéquivalents d'un point de vue thérapeutique.²

On a alors cherché à mettre en évidence une éventuelle différence des profils de concentration circulante du principe actif en fonction du temps pour expliquer l'origine des problèmes thérapeutiques liés à la substitution de l'original (médicament leader ou princeps) par la copie.²

II.2. Dissolution

II.2.1. Définition

La dissolution est l'action de disperser à l'état moléculaire, une substance gazeuse, liquide ou solide dans un liquide. Le résultat de dissolution est un liquide appelé solution ou soluté. Le liquide dans lequel est disséminé le soluté est le solvant.

¹ S. Hajib. Mémoire de master, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, 2015.

² R. Denine. *Cours de pharmacie galénique*. OPU, 2013.

La dissolution est obtenue par deux procédés différents suivant le principe actif qu'on désire obtenir :

- dissolution simple ou complète ;
- dissolution extractive.

Dans l'industrie pharmaceutique, l'essai de dissolution est un outil très important pour le développement des médicaments et pour le contrôle qualité.¹

II.2.2. Mécanisme de la dissolution

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

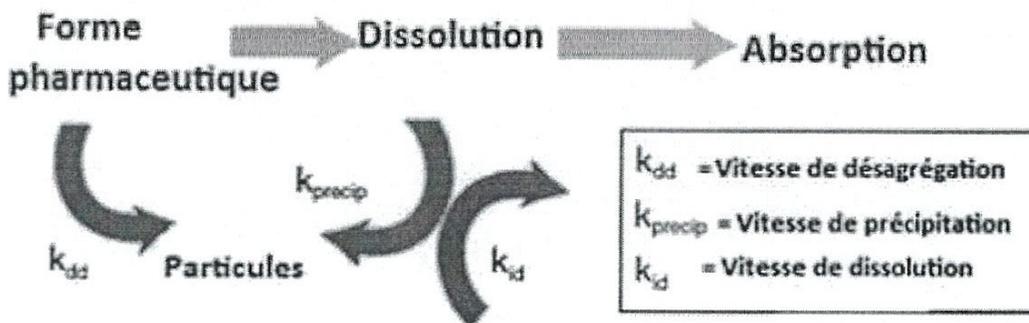


Figure II.1 : Processus de dissolution du principe actif.

La vitesse globale de dissolution dépend de la plus lente, de ces deux étapes. Les propriétés de cohésion des particules d'une forme pharmaceutique solide, évaluées lors de la formulation (par exemple : les profils de libération des granulés pré-comprimés, l'impact de la force de compression, la porosité et la lubrification) jouent un rôle clé dans la première étape de dissolution.

Lors de la deuxième étape de dissolution les propriétés physico-chimiques du principe actif, comme sa forme chimique (par exemple: sel, acide libre ou base libre) et la forme physique

¹ S. Hajib. Mémoire de master, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, 2015.

(par exemple : amorphe ou cristalline) jouent un rôle important lors de la solubilisation des particules.

II.2.3. Facteurs intervenant dans la dissolution

II.2.3.1. Facteurs liés aux propriétés physicochimiques de la molécule

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

A. Facteurs intervenant dans la solubilité

La solubilité est le volume de liquide nécessaire pour dissoudre une quantité donnée d'un constituant dans des conditions données. Un certain nombre de facteurs modifient la solubilité.

1. Constitution chimique

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

2. Polymorphisme

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

chloramphénicol a une grande solubilité et une meilleure biodisponibilité que les autres polymorphismes.¹

3. pH du milieu de dissolution

Le pH du milieu intervient dans la solubilité par ionisation. 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.¹

Exemple : les amines organiques sont plus solubles en présence d'acide chlorhydrique dilué.

4. Température

Selon l'équation 1 de Stokes, le coefficient de diffusion D , d'une molécule en solution, dépend de la température T :

$$D_{ij} = \frac{K T}{6\pi r_i \mu_j} \quad (II.1)$$

Avec K est la constante de Boltzmann ($k = 1,38 \cdot 10^{-23} \text{ J.K}^{-1}$), η en (Pas) est la viscosité du milieu de dissolution, r est le rayon de la molécule, et $(6\pi r \mu)$ est la force de Stokes d'une molécule sphérique, μ est la viscosité dynamique.

En conséquence, la solubilité d'une molécule augmente avec la température. En général, une température de $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ est toujours maintenue au cours de la dissolution des médicaments.¹

B. Facteurs influençant la vitesse de dissolution

Pour traverser les membranes biologiques ou pour être absorbé, le principe actif doit être dispersé à l'état moléculaire (donc non ionisé) en milieu aqueux, au site d'absorption. C'est l'étape de dissolution. La vitesse de dissolution du principe actif est fonction de ces caractéristiques physicochimiques et du pH du milieu d'absorption. La dissolution du

¹ S. Hajib. Mémoire de master. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, 2015.

médicament se fait plus ou moins rapidement selon l'hydrosolubilité des médicaments et la formulation galénique.

Le cas le plus complexe, est celui des produits cristallisés, plus organisés que les produits amorphes. On distingue d'une part une réaction de désorganisation à l'interface solide-liquide (assimilable à une réaction chimique) et d'autre part, une diffusion des molécules ou ions de la surface du solide au sein de la solution.

La vitesse de dissolution peut être donnée par la formule de Noyes et Whitney (1897) :

$$dc/dt = KS (C_s - C_t) \quad (II.2)$$

S = surface de contact solide liquide;

C_s = concentration à saturation du produit à dissoudre ;

C_t = concentration de la solution à l'instant t.

Quant à K, c'est une constante qui dépend de la réaction de surface et de la vitesse de diffusion, donc d'une grande variété de facteurs comprenant la température, la viscosité et le degré d'agitation.

Les principaux facteurs intervenant dans la vitesse de dissolution sont :

- la surface de contact solide- liquide : la vitesse de dissolution croît avec le degré de division ;
- la viscosité qui diminue la vitesse de dissolution en réduisant la diffusion ;
- l'agitation qui accélère la dissolution en renouvelant le liquide à l'interface.

Les vitesses de libération et de dissolution du principe actif sont des caractéristiques essentielles de la forme galénique elles déterminent sa vitesse d'absorption.³

5. Taille des particules et 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

³ <http://www.univ-setif.dz/MMAGISTER/images/facultes/TEC/2011/KHABER%20AZI%20MOUNA.pdf>

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.

6. Vitesse d'agitation

L'épaisseur de la couche de diffusion du milieu de dissolution à l'intérieur de la substance solide est inversement proportionnelle à la vitesse d'agitation. L'agitation accélère la dissolution en renouvelant le liquide à l'interface.

II.2.3.2. Facteurs liés à la formulation

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

A. Diluants

Les diluants sont ajoutés quand la quantité de principe actif, est trop faible pour constituer une gélule de taille normale. Ils ont un rôle de remplissage en augmentant le volume des comprimés. Par exemple : amidons, sucre, sels minéraux. La vitesse de dissolution augmente avec les diluants hydrophiles, le changement de la concentration du diluant ou le changement du diluant lui-même peut changer la vitesse de dissolution des comprimés.¹

B. Délitants ou désintégrants

Leur but est le délitement de la gélule et la libération du principe actif dans le tube digestif par exemple la cellulose, la gomme, et l'amidon. Les délitants, se gonflent dans l'eau et favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé et l'écartement des granules. 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.

C. Liants ou agglutinants

Les liants vont favoriser l'adhésion des particules entre elles et augmenter la densité de la poudre. Ils sont utilisés secs (sucres, gommages, amidon, cellulose et dérivés) ou en solution dans l'eau ou dans l'alcool (les mêmes que ceux utilisés secs plus le polyéthylène glycol (PEG)

¹ S. Hajib. Mémoire de master. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, 2015.

et la gélatine...). Le liant fournit la cohésion aux particules lors de la compression, une quantité excessive de celui-ci, augmente la dureté et le temps de désintégration et par conséquent, ralentie la vitesse de dissolution.

D. Lubrifiants

Les lubrifiants jouent un triple rôle :

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

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

II.2.3.3. Facteurs liés aux processus de fabrication

➤ Méthode de granulation

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

II.3. Biodisponibilité

Le devenir du principe actif, a conduit les scientifiques à créer un paramètre pharmaceutique particulier, pouvant caractériser une forme pharmaceutique et permettre la comparaison de deux ou plusieurs formes galéniques de principe actif, administrées ou non par la même voie et contenant ou non la même dose. Ce paramètre est appelé la biodisponibilité et correspond à :

- La quantité de principe actif, libérée à partir de la forme galénique qui est réellement absorbée et qui se trouve dans la circulation générale (et/ou disponible au site d'action) ;
- La vitesse à laquelle se produisent ses phénomènes.

La biodisponibilité est donc composée de deux variables : quantité et vitesse.⁵

Au stade de la recherche, le contrôle de la biodisponibilité des formes à libération prolongée doit être réalisé avec beaucoup de rigueur par des essais de dissolution et d'absorption *In vitro* et surtout par des essais cliniques. Le but de corrélérer la dissolution *in vitro* de drogue et les données *in vivo* de biodisponibilité, a engendré la classification des systèmes biopharmaceutiques BCS (Tableau II.1).

Tableau II.1 : Classification des systèmes biopharmaceutiques.

N° Classe	Degré de solubilité	Degré de perméabilité
Classe1	Très soluble	Très perméable
Classe2	Peu soluble	Très perméable
Classe3	Très Soluble	Peu perméable
Classe4	Peu soluble	Peu perméable

II.3.1. Intérêt de la notion de biodisponibilité

La biodisponibilité est particulièrement intéressante à connaître, car elle permet en comparant un ou plusieurs médicaments contenant le même principe actif ; de vérifier s'ils sont bioéquivalents, c'est-à-dire si leur biodisponibilité est identique ; les rend interchangeables pour le malade.⁶

⁵ J.M. Aiache, E. Beyssac J.M. Cardot, V. Hoffart, R. Renoux. *Initiation à la connaissance du médicament*. Masson, 2008.

⁶ http://physiologie.envt.fr/spip/IMG/pdf/La_biodisponibilite_et_son_evaluation.pdf

II.3.2. Types de biodisponibilité

II.3.2.1. Biodisponibilité absolue

C'est le pourcentage de la dose administrée (de 0 à 100%), qui atteint la circulation générale. Son estimation implique la comparaison de l'exposition après une administration extravasculaire (EV) avec celle qui est obtenue avec une voie intraveineuse (IV) qui sert de référence (car présumée être de 100% ce qui est généralement le cas).

II.3.2.1. Biodisponibilité relative

Implique la comparaison de deux formulations (ou de deux voies d'administration pour la même formulation) sans faire référence à la voie IV. Le but d'une biodisponibilité relative est de comparer, relativement, deux biodisponibilités en vue par exemple, de choisir la meilleure modalité d'administration (à jeun ou dans la nourriture par exemple). On doit garder à l'esprit, que l'interprétation d'une biodisponibilité relative peut être sujette à caution si on ignore l'ordre de grandeur de la biodisponibilité absolue; c'est ainsi que de doubler une biodisponibilité grâce à un nouvel excipient n'a pas le même sens si on passe de 3 à 6% ou de 45 à 90%. Dans le premier cas, les deux biodisponibilités sont faibles et insatisfaisantes, alors que dans le second cas, le galéniste a réellement optimisé la formulation.⁶

II.3.3. Principaux facteurs influençant la biodisponibilité

L'apparition, l'intensité et la durée de la réponse thérapeutique induites par de nombreux médicaments sont sujettes à de larges variations, fonction de plusieurs facteurs inhérents aussi bien au système biologique qu'à la formulation.

III.3.3.1. Facteurs liés aux médicaments

- Structure moléculaire du principe actif :

Principales influences :

- solubilité aqueuse et vitesse de dissolution,
- pk et donc degré d'ionisation aux différents pH,
- stabilité chimique,

⁶ http://physiologie.envt.fr/spip/IMG/pdf/La_biodisponibilite_et_son_evaluation.pdf

- aptitude à être métabolisé,
- coefficient de partage lipides/eau,
- mécanisme de passage des barrières biologique (passif/actif),
- état physique du principe actif qui influencera sa vitesse de dissolution (amorphe/cristallin, polymorphisme cristallin, granulométrie).²

- forme galénique :

Elle joue un rôle dans la libération et la dissolution par sa nature (comprimé/gélule...), son mode de fabrication (compression directe/granulation), les propriétés physicochimiques des excipients et leurs proportions relatives.²

II.3.3.2. Facteurs liés à la voie d'administration

- Le milieu biologique en contact avec le médicament, variable d'un site à l'autre (voie orale/voie rectale), Influence par son volume les vitesses de libération et de dissolution et par ses propriétés physicochimique (pH, enzyme...) influence la stabilité du principe actif.²
- La présence ou l'absence dans la barrière biologique de transporteurs spécifiques, détermine le type de transfert (passif ou actif) et sa vitesse. La surface de la barrière joue un rôle majeur dans la vitesse d'absorption.²

Tout facteur qui influe sur la vitesse de dissolution influera aussi sur la vitesse d'absorption (pH, nature du solvant, température, surface de contact, etc...).

- Le flux sanguin irriguant la barrière modifie, dans certains cas, la vitesse d'absorption.
- La durée de séjour du médicament au niveau du site d'administration peut influencer l'intensité de l'absorption si cette durée est insuffisante pour une totale libération (ou dissolution, ou absorption).
- Le foie, organe d'élimination, peut diminuer ou augmenter fortement le métabolisme.²

² R. Denine. *Cours de pharmacie galénique*. OPU, 2013.

⁶ <http://www.univ-setif.dz/MMAGISTER/images/facultes/TEC/2011/KHABER%20AZI%20MOUNA.pdf>

II.3.3.3. Facteur liés au sujet

- Présence ou non d'un bol alimentaire : influence sur le pH et la vidange gastrique, sur les sécrétions biliaire et pancréatique, interactions principe actif-aliments, ...
- Age : la motilité gastro-intestinale, la durée du transit et le flux sanguin locale varient entraînant une variation plus ou moins importante de la résorption.
- Polymédication : le flux sanguin local, le pH et la vidange gastrique, la durée du transit diminuent ou augmentent.²

II.4. Bioéquivalence

L'équivalence chimique, se rapporte aux formes pharmaceutiques qui contiennent le même composé en quantité identique et satisfaisant aux normes officielles actuelles ; leurs ingrédients inactifs peuvent cependant être différents. La bioéquivalence se rapporte à des équivalents chimiques qui, lorsqu'ils sont administrés au même individu selon le même schéma posologique, aboutissent à des concentrations équivalentes du médicament dans le sang et les tissus.¹

➤ *Situations nécessitant une étude de bioéquivalence*

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

Les études in vivo sont obligatoires pour les versions de génériques apportant une modification telle qu'un changement de forme, de dosage, de voie d'administration, une amélioration dans l'efficacité, une indication nouvelle et les associations de médicaments. Cependant, et particulièrement pour les produits topiques les changements de couleurs, de forme galénique, de dosage, de conservateur ou de conditionnement, d'excipient et dans

¹ S. Hajib. Mémoire de master, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, 2015.

² R. Denine. *Cours de pharmacie galénique*. OPU, 2013.

certaines limites d'emballage sont tolérées, s'ils respectent les conditions de sécurité et ne modifient pas l'efficacité. De plus, il existe des substances pharmaceutiques qui sont exonérées de tests de bioéquivalence et dont la liste est à la disposition des industriels. Si un produit est dispensé de test de bioéquivalence, il peut bénéficier d'une ANDA initiale jusqu'à inspection.¹

II.5. Biodisponibilité et équivalence biologique

L'impossibilité de mesurer les quantités de principe actif qui arrivent et qui séjournent au niveau du site récepteur, fait recourir aux études de biodisponibilité c'est-à-dire à la concentration du principe actif et sa vitesse d'arrivée dans le sang. On estime, à juste titre, que l'intensité de l'activité thérapeutique est proportionnelle à la concentration du principe actif dans le sang. Ceci, bien sur, pour les médicaments à activité systémique.

Le sang, circulant dans un système clos, est facilement accessible. La plupart des principes actifs étant éliminés par excrétion urinaire, les études de biodisponibilité peuvent se faire par des déterminations des concentrations urinaires du principe actif ou de ses métabolites. Cependant, le recours aux urines ou à d'autres liquides biologiques comme la bile est exceptionnel.

II.6. Risques de non équivalence

Quand on parle de non équivalence, on pense toujours que c'est en faveur du médicament princeps. Il peut arriver, qu'au niveau d'un développement, parce qu'on fait appel à des excipients nouveaux ou autres artifices galéniques, on obtienne un générique plus efficace que le médicament premier ou avec moins d'effets secondaires ou les deux, les facteurs pouvant intervenir en cela sont :²

- Qualité des matières premières :
 - Sources différentes d'approvisionnement,
 - Possibilités de différences : procédés de synthèse, purification, cristallisation,
 - Impuretés pouvant jouer un rôle dans la toxicité ou la stabilité du produit fini.

² R. Denine. *Cours de pharmacie galénique*. OPU, 2013.

- Caractéristiques physiques (polymorphisme, taille des particules, etc. ...), la forme galénique et le procédé de fabrication, différents, peuvent conduire à des variations de biodisponibilité entre un produit fini et un autre.



*Partie
expérimentale*

I. Introduction

Afin qu'un médicament (spécialité ou générique) soit mis sur le marché, la réglementation exige dans le dossier d'AMM, la présence de résultats des études de stabilité en essais accélérés et en temps réel.

La durée de validité du médicament, proposée par le fabricant, doit être justifiée par les essais accélérés. Des études de stabilité complémentaires en temps réel sont aussi exigées après commercialisation afin de vérifier la constance des qualités du médicament à savoir sa sûreté et son efficacité.

Les études de stabilité sont un paramètre capital à prendre en compte lors des approvisionnements en médicaments génériques et cela pour trois raisons principales:

- Les conditions climatiques des pays en développement sont très différentes de celles des pays européens qui servent généralement de base pour les référentiels d'études.
- Les conséquences d'une mauvaise stabilité sont graves en termes d'inactivation ou toxicité.
- La stabilité ne peut pas être évaluée par un contrôle qualité du produit fini à la réception.

II. Problématique

Les essais de dissolution que nous sommes en mesure de proposer, ont pour but de fournir des données probantes sur la vitesse de dissolution du chlorhydrate de diltiazem, substance active du mono-tildiem 300. Ils visent à déterminer la conformité des échantillons de gélules prélevés de deux lots différents ; aux exigences de dissolution et permettent une appréciation de la version générique de ce médicament.

En règle générale, on utilise un milieu de dissolution aqueux. La composition du milieu est choisie en fonction des caractéristiques physico-chimiques de la substance active étudiée et des excipients. Dans certains cas spécifiques, les milieux de dissolution peuvent contenir des enzymes, des agents tensioactifs ou d'autres substances inorganiques ou organiques. Par

exemple, pour l'étude de molécule insoluble dans l'eau ou pour l'étude de la forme solide des médicaments comprimé à "effet retard". A cet effet, il est important de noter que pour des raisons d'extrême confidentialité nous ne pourrions pas donner entre autres ; des détails sur la composition du milieu utilisé dans la présente étude.

Dans le cas où une étude complémentaire est lancée suite aux changements qui peuvent survenir au cours d'une étude accélérée, les conditions intermédiaires, 30°C / 65% HR, sont utilisées en plus des conditions d'usage dans les études de longues durées 25°C / 60% HR.

III. Essai de dissolution

III.1. Principe

Cet essais est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des formes solides, telle que les gélules 'Mono-tildiem 300mg LP, en utilisant un appareil déterminé et dans des conditions opératoires bien définies et estimer la libération du principe actif de sa forme galénique dans le tractus digestif.

III.2. Intérêt

- **En preformulation** : connaitre la solubilité du PA,
- **En développement** : aide à l'optimisation de la formule et du process de fabrication,
- **En contrôle de routine** : assure la qualité et les performances des produits pharmaceutiques (reproductibilité inter lot),
- **Etude d'équivalence in vitro** : comparaison des profils de dissolution entre princeps et générique).

III.3. Préparation de la solution échantillon

Ce test a été réalisé dans les conditions suivantes :

- Durée de l'essai : 45 min.
- Milieu de dissolution : solution aqueuse d'acide chlorhydrique (HCl) à 0,01M.
- Volume du milieu de dissolution : 900 ml.

- Température du milieu de dissolution : $37 \pm 0,5$ °C.
- Vitesse de rotation de la palette : 50 tr/min.
- Volume de prélèvement du milieu de dissolution : 10 ml (prélèvement manuel à l'aide d'une pipette en verre du milieu de dissolution) après 45min.

III.4. Appareillage

Pour réaliser l'essai de dissolution, l'appareil à palette tournante utilisé, est constitué de :

- **un récipient cylindrique :**
A 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 gélules 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 ± 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.
- **un bain d'eau thermostaté :** qui permet de maintenir la température du milieu de dissolution à $37 \pm 0,5$ °C pendant l'essai.

▪ **Coefficient de variation**

$$CV = \frac{\sigma}{Moy} \quad (3)$$

CV : coefficient de variation,
 σ : écart type,
 Moy : concentration moyenne.

▪ **Pourcentage de dissolution**

$$\text{Teneur en \% du PA} = \frac{A_{ech} * C_{std} * T}{A_{std} * C_{ech}} \quad (III.4)$$

$$D_i = \frac{A_{ech} * C_{std} * T}{A_{std} * C_{ech}} * \frac{Mmoy}{Mi} \quad (III.5)$$

Di(%) : pourcentage de dissolution de la gélule i,
 - A_{ech} : Absorbance des essais,
 - A_{std} : Absorbance de la solution de référence (étalon),
 - C_{std} : concentration de la solution de la gélule (étalon),
 - T : Titre en % de l'étalon de travail,
 - Mmoy: la masse moyenne des gélules,
 - Mi : la masse de la gélule i.

V. Résultats de l'essai de dissolution après 15 min

Tableau 1 : Récapitulatif de la concentration moyenne, l'écart type, le coefficient de variation et le Taux de dissolution des échantillons après 15 min dans les conditions 25°C et 60% d'humidité.

Astd 0,6660
Mstd (mg) 348,0

25°C-60%	Aech	Mi	F1	Teneur %	Di %
E1	0,0813	398,2	12,55	21,52	21,40
E2	0,0548	396,3	8,50	21,42	21,38
E3	0,1136	392,8	17,78	21,23	21,40
E4	0,0768	400,0	11,80	21,62	21,41
E5	0,0777	394,4	12,10	21,56	21,40
E6	0,0774	394,4	12,07	21,31	21,39
Moy					12,47
Ecartype					2,99
CV					23,98
Max					17,78
Min					8,50
Di(%) moy					21,38

Tableau 2 : Récapitulatif de la concentration moyenne, l'écart type, le coefficient de variation et le Taux de dissolution des échantillons après 15 min dans les conditions 30°C et 65% d'humidité.

30°C-65%	Aech	Mi	F1	Teneur %	Di %
E1	0,0813	398,2	12,55	21,52	21,40
E2	0,0548	396,3	8,50	21,42	21,38
E3	0,1136	392,8	17,78	21,23	21,40
E4	0,0768	400,0	11,80	21,62	21,41
	0,0777	394,4	12,10	21,56	21,40
E6	0,0774	394,4	12,07	21,31	21,39
Moy					12,47
Ecartype					2,99
CV(%)					23,98
Max					17,78
Min					8,50
Di(%) moy					21,38

VI. Résultats de l'essai de dissolution après 4 heures

Tableau 3 : Récapitulatif de la concentration moyenne, l'écart type, le coefficient de variation et le Taux de dissolution des échantillons après 4 heures dans les conditions 25°C et 60% d'humidité.

Astd	0,6660				
Mstd (mg)	348,0				
25°C-60%	Aech	Mi	F2	Teneur %	Di %
E1	0,2004	398,2	30,74	21,66	21,53
E2	0,1806	396,3	27,80	21,58	21,56
E3	0,1976	392,8	30,78	21,33	21,50
E4	0,1953	400,0	29,81	21,77	21,55
E5	0,1905	394,7	29,48	21,47	21,53
E6	0,1951	394,4	30,21	21,46	21,54
Moy					29,80
Ecartype					1,10560475
CV					3,70979794
Max					30,78
Min					27,80
Di(%) moy					21,53

Tableau 4 : Récapitulatif de la concentration moyenne, l'écart type, le coefficient de variation et le Taux de dissolution des échantillons après 4 heures dans les conditions 30°C et 65% d'humidité.

30°C-65%	Aech	Mi	F2	Teneur %	Di %
E1	0,2004	398,2	31,08	21,42	21,59
E2	0,1806	396,3	28,11	21,34	21,62
E3	0,1976	392,8	31,13	21,09	21,56
E4	0,1953	400,0	30,15	21,52	21,60
E5	0,1905	394,7	29,81	21,23	21,59
E6	0,1951	394,4	30,55	21,22	21,60
Moy					30,14
Ecartype					1,11784074
CV					3,70898598
Max					31,13
Min					28,11
Di(%) moy					21,59

VII. Résultats de l'essai de dissolution après 8 heures

Tableau 5 : Récapitulatif de la concentration moyenne, l'écart type, le coefficient de variation et le Taux de dissolution des échantillons après 8 heures dans les conditions 25°C et 60% d'humidité.

Astd	0,6660				
Mstd (mg)	348,0				
25°C-60%	Aech	Mi	F3	Teneur %	Di %
E1	0,4550	398,2	70,21	21,53	21,60
E2	0,4546	396,3	70,48	21,43	21,61
E3	0,4415	392,8	69,06	21,24	21,61
E4	0,4442	400,0	68,23	21,63	21,61
E5	0,4421	394,7	68,82	21,34	21,61
E6	0,4433	394,4	69,06	21,33	21,61
Moy					69,31
Ecartype					0,8606072
CV					1,24023261
Max					70,48
Min					68,23
Di(%) moy					21,60

Tableau 6 : Récapitulatif de la concentration moyenne, l'écart type, le coefficient de variation et le Taux de dissolution des échantillons après 8 heures dans les conditions 30°C et 65% d'humidité.

30°C-65%	Aech	Mi	F3	Teneur %	Di %
E1	0,4550	398,2	70,29	21,51	21,68
E2	0,4546	396,3	70,56	21,40	21,68
E3	0,4415	392,8	69,14	21,21	21,68
E4	0,4442	400,0	68,31	21,60	21,69
E5	0,4421	394,7	68,90	21,32	21,68
E6	0,4433	394,4	69,14	21,30	21,69
Moy					69,39
Ecartype					0,86057884
CV					1,24022008
Max					70,56
Min					68,31
Di(%) moy	21,68				

VIII. Résultats de l'essai de dissolution après 14 heures

Tableau 7 : Récapitulatif de la concentration moyenne, l'écart type, le coefficient de variation et le Taux de dissolution des échantillons après 14 heures dans les conditions 25°C et 60% d'humidité.

Astd	0,6660				
Mstd (mg)	348,0				
25°C-60%	Aech	Mi	F4	Teneur %	Di %
E1	0,6399	398,2	98,47	21,59	21,68
E2	0,6259	396,3	96,80	21,48	21,68
E3	0,6281	392,8	97,98	21,30	21,69
E4	0,6298	400,0	96,48	21,69	21,69
E5	0,6273	394,7	97,38	21,40	21,69
E6	0,6359	394,4	98,78	21,39	21,67
Moy					97,65
Ecartype					0,9216356
CV					0,94383907
Max					98,78
Min					96,48
Di(%) moy					21,69

Tableau 8 : Récapitulatif de la concentration moyenne, l'écart type, le coefficient de variation et le taux de dissolution des échantillons après 14 heures dans les conditions 30°C et 65% d'humidité.

30°C-65%	Aech	Mi	F4	Teneur %	Di %
E1	0,6399	398,2	99,61	21,34	21,70
E2	0,6259	396,3	97,91	21,24	21,71
E3	0,6281	392,8	99,10	21,06	21,70
E4	0,6298	400,0	97,59	21,44	21,71
E5	0,6273	394,7	98,50	21,16	21,71
E6	0,6359	394,4	99,92	21,14	21,71
Moy					98,77
Ecartype					0,93231166
CV					0,94389837
Max					99,92
Min					97,59
Di(%) moy					21,70

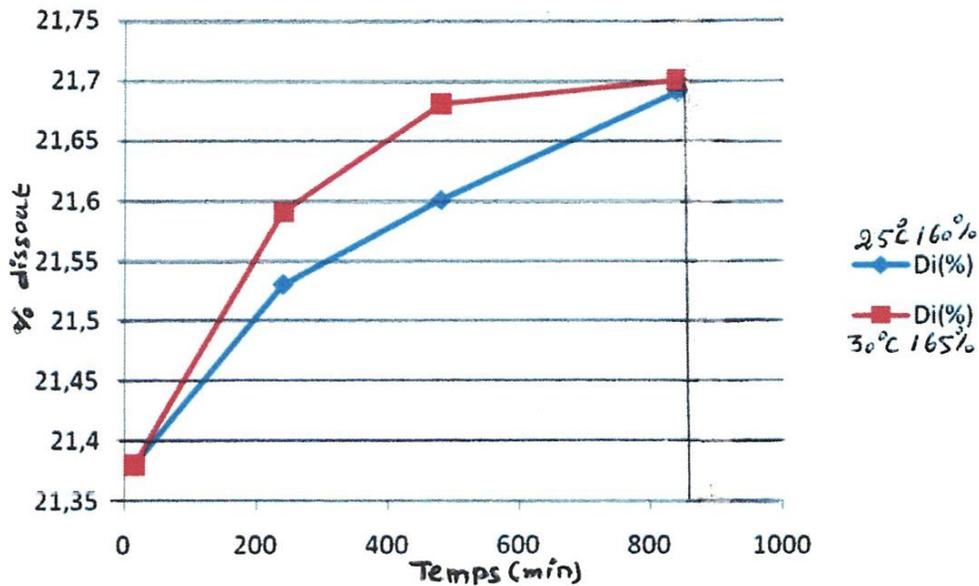


Figure 2 : Courbes de dissolution du Mono-tildiem dans les conditions 25°C/60% et 30°C/65%.

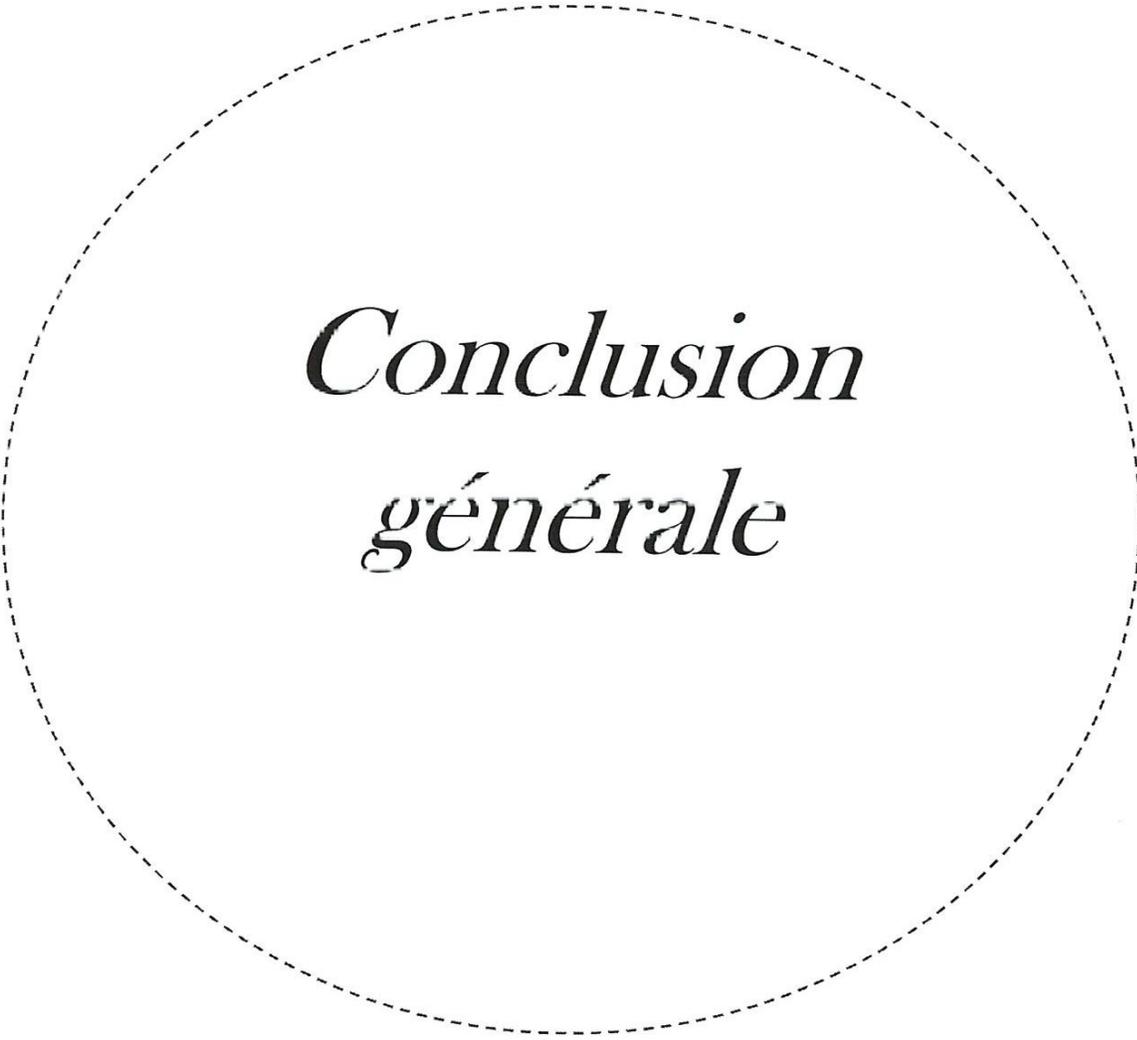
IX. Discussion des résultats

D'après le profil de dissolution qui représente l'évolution du pourcentage de dissolution (%) en fonction du temps (minutes) selon la température et l'humidité du milieu (25°C/60% et 30°C/65%). Dans les conditions de température (25°C/60%) ; le pourcentage de dissolution augmente progressivement avec le temps, il en est de même pour les conditions (30°C/65%), nous remarquons que le taux de dissolution suit la même allure.

Le plus important à remarquer pour les deux conditions de température et d'humidité, est la libération totale des gélules, atteinte au bout de 840 min (14 heures), mais de manière plus rapide dans les conditions 25°C et 60%.

X. Conclusion

En conclusion, les échantillons étudiés, ont permis de constater que le générique étudié présente un taux de dissolution régulier dans le temps et surtout total après 14 heures (25°C, 60%), témoignant d'une bonne biodisponibilité du PA par la suite et d'une bonne qualité du produit étudié.



*Conclusion
générale*

CONCLUSION GENERALE

Ce travail nous a permis de mettre en avant l'objectif principal que nous nous sommes fixé, celui d'étudier l'effet des conditions de stockage sur la stabilité du Mono-Tildiem 300 mg LP.

Nous avons dans la première partie de ce travail, rappelé des généralités sur les médicaments. Nous avons par la suite présenté des notions sur la dissolution, la biodisponibilité et la bioéquivalence

La deuxième partie consistera en l'appréciation des résultats des tests de dissolution du Mono-tildiem 300 mg LP.

Dans les conditions de température (25°C/60%) ; le pourcentage de dissolution augmente progressivement avec le temps, il en est de même pour les conditions (30°C/65%), nous remarquons que le taux de dissolution suit la même allure.

Le plus important à remarquer pour les deux conditions de température et d'humidité, est la libération totale des gélules, atteinte au bout de 840 min (14 heures), mais de manière plus rapide dans les conditions 25°C et 60%.

En conclusion, les échantillons étudiés, ont permis de constater que le générique étudié présente un taux de dissolution régulier dans le temps et surtout, total après 14 heures (25°C, 60%), témoignant d'une bonne biodisponibilité du PA par la suite et d'une bonne qualité du produit étudié.

