

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique
Université de Constantine 3
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie



Mémoire de fin d'études
Pour l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème

**ETUDE DE LA CORRELATION ENTRE LA CINETIQUE DE
DISSOLUTION ET L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE DES
GENERIQUES D'AMOXICILLINE FABRIQUÉS EN ALGERIE**

Travail réalisé et présenté par :

- **Guendouz Samah**
- **Kirouane Abir**
- **Ouakti Nouel**

Sous la direction de :

- **Dr. DOUAOUI Abdelkader**, Maitre-assistant HU en Pharmacologie

Soutenu le 17/07/2019 devant le Jury :

- **Dr. ACHOUR Bouakez**, Maitre-assistant HU en Chimie Analytique
Président du jury
- **Dr. BRIK Nassima**, Maitre-assistante HU en Pharmacologie
Examinatrice

Année universitaire : 2018/2019

Sommaire

Remerciements.....	ii
Dédicaces.....	iii
Liste des abréviations.....	xii
Liste des figures.....	xv
Liste des tableaux.....	xvi
Introduction.....	1

PARTIE THÉORIQUE :

Chapitre I : GENERALITE SUR LES GENERIQUES DES ANTIBIOTIQUES.3

I.1. Définitions.....3

I.1.1. Antibiotiques.....3

I.1.2. Princeps.....3

I.1.3. Génériques.....3

I.2. Classification des antibiotiques.....4

I.3. Les critères des génériques des antibiotiques.....8

I.3.1. La bioéquivalence.....8

I.3.2. Économiques.....9

I.3.3. Des médicaments de moins bonne qualité.....9

I.3.4. Consistance.....10

I.4. Suivi thérapeutique et dosage des génériques des antibiotiques.....10

I.4.A. Suivi thérapeutique des génériques des antibiotiques.....10

I.4.A.1. Suivi thérapeutique des B-lactamines.....11

I.4.A.2. Suivi thérapeutique des aminosides.....11

I.4.A.3. Suivi thérapeutique des fluoroquinolones.....	11
I.4.A.4. Suivi thérapeutique des glucopéptides.....	12
I.4.A.5. Suivi thérapeutique des tétracyclines.....	12
I.4.A.6. Suivi thérapeutique des macrolides.....	12
I.4.B. Dosage des antibiotiques.....	12
I.5. Place des médicaments génériques en Algérie.....	13
I.5.1. Encouragement de la consommation des médicaments génériques.....	13
I.5.1.a. L'application du tarif de référence.....	13
I.5.1.b. Le droit de la substitution.....	14
I.5.2. Autres mesures.....	15
Chapitre II : LES GÉNÉRIQUES DE L'AMOXICILLINE.....	17
II.1. Généralités.....	17
II.2. Liste des génériques d'amoxicilline commercialisé en Algérie.....	18
II.3. Procédé d'obtention.....	20
Chapitre III : BIO-EQUIVALENCE DES GÉNÉRIQUES D'AMOXICILLINE.....	21
III.1. Classification des génériques d'amoxicilline selon le système BCS.....	21
III.1.1. Système BCS.....	21
A. Définition.....	21
B. Les classes de BCS.....	21
C. But de l'orientation de BCS.....	23
III.1.2. Classification des génériques d'amoxicilline selon le système BCS.....	23
III.2. La bioéquivalence in vivo des génériques d'amoxicilline.....	24
III.2.1.A. La biodisponibilité.....	24

III.2.1.B. La bioéquivalence	24
a. Définition.....	24
b. Les types de bioéquivalence.....	25
III.2.2. Les études de bioéquivalence des génériques d'amoxicilline réalisées en Algérie.....	26
III.2.3. La bioéquivalence in vivo des génériques d'amoxicilline.....	27
III.3. La bioéquivalence in vitro des génériques d'amoxicilline « profil de dissolution ».....	27
III.3.1. La dissolution.....	27
a- Définition.....	27
b- L'objet de la dissolution.....	28
c- Méthode de comparaison des profils de dissolution in vitro.....	29
III.3.2. La bioéquivalence in vitro des génériques d'amoxicilline.....	30
III.4. Pharmacodynamie des génériques d'amoxicilline.....	32
III.4.1. Mode d'action.....	32
III.4.2. Relation pharmacocinétique/ pharmacodynamique.....	32
III.4.3. Mécanisme de résistance.....	32
III.5. Les problématiques des génériques d'amoxicilline.....	33
III.5.1. Problèmes soulevés par les utilisations des produits génériques.....	33
III.5.2. Les problèmes des formes orales et injectables des génériques des antibiotiques.....	34
Chapitre IV : ACTIVITE ANTIBACTERIENNE DES GENERIQUES D'AMOXICILLINE.....	35
IV.1. Spectre d'activité d'amoxicilline.....	35
a- Espèces sensibles.....	35
b- Espèces modérément sensibles.....	35

c- Espèces résistantes.....	35
IV.2. Méthode d'évaluation d'activité antibactérienne des génériques d'amoxicilline.....	36
IV.2.1. Mesure des concentrations minimales inhibitrices.....	36
IV.2.2. Etude de l'effet bactéricide.....	36
IV.3. Facteur de variabilité de l'activité antibactérienne des génériques d'amoxicilline.....	36
IV.3.1. La qualité de la matière première.....	36
a. Contrôle physico-chimique.....	36
b. Contrôle microbiologique.....	36
c. Contrôle toxicologique.....	37
IV.3.2. Les conditions de conservation et de transport.....	37
IV.3.3. Le processus de fabrication.....	37
IV.3.4. Le problème de stabilité.....	37
IV.3.4.1. Définition.....	37
IV.3.4.2. Objectifs de l'étude de la stabilité.....	38
IV.3.4.3. Conditions pour lesquelles les études de la stabilité exigées.....	38
IV.3.4.4. Stabilité en milieu acide.....	38
IV.3.5. Le problème de dissolution.....	39
IV.3.5.1. Facteurs liés aux propriétés physicochimiques de la molécule.....	39
A. Facteurs qui influencent la solubilité.....	39
B. Facteurs qui influencent la vitesse de dissolution.....	40
IV.4. Etude de la résistance bactérienne des antibiotiques.....	40
IV.4.1. La résistance bactérienne.....	40
IV.4.2. Mécanisme et origine de la résistance aux antibiotiques.....	41
IV.4.3. Prévenir le développement et la propagation de la résistance aux antibactériens.....	42

IV.4.4. Etude de la résistance bactérienne.....	43
---	----

Chapitre V : ETUDE DE L'EFFICACITE DES GENERIQUES

D'AMOXICILLINE PAR RAPPORT AU PRINCEPS (REVUE).....	46
--	-----------

V.1. L'efficacité.....	46
-------------------------------	-----------

V.2. Les références de l'évaluation de l'efficacité des génériques.....	46
--	-----------

V.3. Les critères de l'évaluation de l'efficacité des génériques.....	47
--	-----------

V.4. Etudes de l'efficacité in vivo des médicaments génériques (revue).....	48
--	-----------

V.5. Exemples des études d'efficacité des génériques des antibactériens.....	50
---	-----------

PARTIE PRATIQUE

Objectifs de l'étude.....	53
----------------------------------	-----------

I. Matériels.....	54
--------------------------	-----------

I.1. Les appareils.....	54
--------------------------------	-----------

I.2. Verreries.....	55
----------------------------	-----------

I.3. Les réactifs.....	56
-------------------------------	-----------

I.4. Les échantillons.....	57
-----------------------------------	-----------

II. Méthodes.....	57
--------------------------	-----------

II.1. Préparation des milieux de dissolution.....	57
--	-----------

II.2. Préparation des standards.....	58
---	-----------

II.3. Mode opératoire.....	59
-----------------------------------	-----------

II.4. Conditions opératoires.....	59
--	-----------

II.5. Formule de calcul.....	60
-------------------------------------	-----------

II.5.A. performance de système.....	60
--	-----------

II.5.B. Concentration du standard.....	60
---	-----------

II.5. C. Taux de dissolution.....	60
II.6. Critères d'acceptation.....	60
III. Résultat.....	62
IV. Discussion et Interprétation des résultats.....	85
IV.1. Cinétique de dissolution.....	85
IV.1.1. A pH =1,2.....	85
IV.1.2. A pH =4,5.....	85
IV.1.3. A pH =6,8.....	85
IV.2. Corrélation entre la cinétique de dissolution et l'activité antibactérienne.....	86
Conclusion.....	90
Recommandations.....	90
Insuffisance de notre étude.....	91
Bibliographie.....	92
Résumé.....	101

Résumé

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

Dans l'industrie pharmaceutique, le test de dissolution est un élément important pour le contrôle qualité et l'évaluation des performances des produits Médicamenteux.

Le but de notre étude était de comparer la cinétique de dissolution des cinq génériques de l'amoxicilline (GA1, GA2, GA3, GA4, GA5) fabriqués et commercialisés en Algérie et le Clamoxyl Algérien avec le Clamoxyl français comme spécialité de référence et de faire la corrélation de cette dernière avec l'activité antibactérienne réalisée l'année passée.

Selon nos résultats on a montré une cinétique de dissolution des génériques (GA1, GA4, GA3, GA5) comparable avec le princeps français, contrairement au GA2 qui a une mauvaise dissolution à PH 4,5 et 6,8. Tandis que, selon la corrélation entre cette cinétique avec l'activité antibactérienne on a conclu qu'une meilleure dissolution ne signifie pas une bonne activité et efficacité antibactérienne.

Enfin, on a besoin des études approfondies telle que les études de bioéquivalence in vivo pour valoriser notre recherche et confirmer la qualité des génériques algériens.

Mots clés : médicament générique, amoxicilline, princeps, dissolution, bioéquivalence, activité antibactérienne.

Abstract

The generic drug is defined as a specialty that has the same qualitative and quantitative composition as the princeps, the same pharmaceutical form and whose bioequivalence with the reference specialty is demonstrated by bioavailability studies.

In the pharmaceutical industry, the dissolution test is an important element for quality control and performance evaluation of drug products.

The purpose of this study was to compare the kinetics of dissolution of the five generics of amoxicillin (GA1, GA2, GA3, GA4, GA5) manufactured and marketed in Algeria and Algerian Clamoxyl with the French Clamoxyl as a reference specialty and to correlate it with the antibacterial activity carried out last year. According to our results, a kinetics of dissolution of generics (GA1, GA4, GA3, GA5) comparable to the French princeps have been shown, unlike GA2 which has a poor dissolution at PH: 4.5 and 6.8. Whereas, depending on the correlation between this kinetics with antibacterial activity it was concluded that better dissolution does not mean good activity and antibacterial efficacy.

Finally, in-depth studies such as in vivo bioequivalence studies are needed to enhance our research and confirm the quality of Algerian generics.

Key words: generic drug, amoxicillin, princeps, dissolution, bioequivalence, antibacterial activity.

المخلص

يتم تعريف الادوية الجنيسة كتخصص له نفس التركيب النوعي والكمي للعنصر النشط من المنشأ والشكل الصيدلاني نفسه، والذي يتضح من دراسات التكافؤ الحيوي التوافق البيولوجي مع المنتج الطبي المرجعي في الصناعة الصيدلانية، واختبار حركية الذوبان هو عنصر هام لمراقبة الجودة وتقييم الأداء من المنتجات الدوائية.

الهدف من دراستنا هو مقارنة حركية ذوبان خمسة ادوية جنيسة من "الأموكسيسيلين" (GA1.GA2.GA3.GA4.GA5) المصنعة والمسوقة في الجزائر وكلاموكسيل الجزائري مع الدواء الأصلي كلاموكسيل الفرنسي كمرجع أساسي وربطها مع الفعالية الميكروبيولوجية المنجزة العام الماضي.

حسب نتائجنا حركية ذوبان الادوية الجنيسة (GA1, GA4, GA3, GA5) متكافئة مع الدواء الفرنسي عكسال GA2 الذي لديه ذوبان سيء في الوسط ذو درجة حموضة 4,5 و 6,8 في حين أن الربط بين هذه الحركية والفعالية الميكروبيولوجية استنتجنا أن حركية ذوبان أفضل لا تعني بالضرورة فعالية ميكروبيولوجية جيدة.

في الأخير، إننا بحاجة إلى دراسات معمقة مثل دراسة التكافؤ العلاجي على الكائنات الحية من أجل إعطاء قيمة لبحثنا وإثبات نوعية الأدوية الجنيسة في الجزائر.

الكلمات المفتاحية: أموكسيسيلين، الدواء الجنيس، الدواء الأصلي، حركية الذوبان، الفعالية الميكروبيولوجية، التكافؤ الحيوي.