

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMSEN



وزارة التعليم العالي
والبحر العلمى
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**Etude comparative des profils de dissolution de l'acide acétylsalicylique
100 mg sous différentes formes galéniques en utilisant la HPLC.**

Présenté par :

Mme YAHIAOUI Sarra
M^{lle} ZIDANE Fatima Zahra

Soutenu le : 30/09/2020

Le Jury

Président :

Dr. ABBAD Sarra

Maître de conférences en Génie Pharmaceutique

Membres :

Dr. GUENDOUZ Souhila

Maître assistante en Pharmacie Galénique

Dr. KADDOUR Faiza

Maître assistante en Pharmacie Technologique

Encadreur :

Dr. GANA Fatima Zohra

Maître assistante en Pharmacie Technologique

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout-puissant et miséricordieux qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur Dr GANA Fatima Zohra pour ses conseils précieux et son aide durant toute la période de notre travail.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'elles ont porté à notre travail en acceptant d'examiner notre mémoire et de l'enrichir par leurs propositions. Président Dr ABBAD, Examineurs

Dr GUENDOUZ et Dr KADDOUR.

Nous tenons également à remercier aussi Dr GUENDOUZ Souad, M^{lle} SANNAD Elfakhet.

Nos remerciements s'adressent aussi aux tous les professeurs qui ont contribué à notre formation.

Enfin, nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.



Dédicace

Je dédie ce modeste travail avec plein d'amour :

À mes très chers parents **M'hammed et kaltoum**, aucune dédicace, aucun mot ne pourrait exprimer à leur juste valeur la gratitude et l'amour que je vous porte.

Je mets entre vos mains, le fruit de longues années d'études, de longs mois de distance de votre amour, de votre tendresse, de longs jours d'apprentissage. Loin de vous, votre soutien et votre encouragement m'ont toujours donné de la force pour persévérer et pour prospérer dans la vie.

À mes chers frères **Ahmed, Sayah, Islem, Ibrahim** et mes sœurs adorées **Fouzia, Salima, Nassira, Aida** qui m'avaient toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études. Je leur souhaite dans leurs vies beaucoup de succès.

À ma chérie **Sara** et ma poupée **Farah** et mes-porte bonheur **Iyad, Akram, Adal, Alaa, Lojayn** que Dieu vous bénisse.

À mon très cher fiancé **Mohammed**, qui n'a jamais cessé de me soutenir, de me rassurer et de m'encourager. Quoi que je puisse lui dire, ça ne sera jamais assez fort pour exprimer ce qu'il représente pour moi. Que Dieu lui apporte succès, santé et longue vie.

À mon très cher ami **Nazef**, merci infiniment pour m'encourager tout au long de cette année.

À mes amies **Sihem, Chahrazad, Aicha, Karima, Amina, Kawther** à mon très cher binôme **Sarra** sans oublier tous les professeurs que ce soit du primaire, du moyen, du secondaire ou de l'enseignement supérieurs.

À toute la famille **Zidane** et à tous ceux que j'aime.

Zidane F/Z

Dédicace

Dédicace

Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour aux êtres qui me sont les plus chers :

À La mémoire de **mon père Abdelkader**, j'aurais souhaité sa présence en ce moment pour partager ma joie. Tu es présent à mes côtés en dépit de ton absence qui me pèse sur le cœur.

À la femme qui a souffert sans me laisser souffrir qui n'a jamais dit non, qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse, c'est **maman Fatma** dont le soutien et l'appui m'ont aidé à réussir.

À mon très cher **mari Omar**, qui m'a soutenu et qui m'a encouragé durant mon cursus universitaire. Ma vie à tes cotés est pleine de bonheur et d'amour.

À mes chers **frères et sœur Ahmed, Soumia et Abdelrrahmen** qui je leur voue une grand affection et tendresse.

À ma très chère petite **Bensenouci Hafsa**, c'est à toi ma fille, ma joie, mon petit trésor que maman dédie ce travail pour te dire que tu resteras pour toujours le rayon du soleil qui égaye ma vie. Je t'aime ma chérie et je te souhaite tout le bonheur du monde.

À mes chères petites-nièces **Yousra, Khadija, Rayhana, Hadil** aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur. Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

À mon **cousin Mouloud** et un grand remerciement au professeur **Oudghiri Foued** qui a joué un grand rôle dans la poursuite de mes études.

À tous les membres de ma grande famille, toutes mes amies surtout **Asma et Souhila** et à ma très chère binôme **Fatima Zahra**.

Puisse ce travail révèle toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude.

Yahiaoui. S

LISTE DES ABREVIATIONS :

| | |
|------------|---|
| AAS | : Acide acétylsalicylique |
| AS | : Acide salicylique |
| COX | : Cyclo-oxygénase |
| AINS | : Anti-inflammatoire non stéroïdien |
| °C | : Degré Celsius |
| h | : Heure |
| min | : Minute |
| PA | : Principe actif |
| CEPTA | : Centre d'exploration, de prévention et de traitement d'athérosclérose |
| pH | : Potentiel d'hydrogène |
| HPLC | : Chromatographie liquide à haute performance |
| AMM | : Autorisation de mise sur le marché |
| CSP | : Code de la Santé Publique |
| AUC | : Aire sous la courbe |
| SSC | : Surface sous la courbe |
| BCS | : Système de classification biopharmaceutique |
| OMS | : Organisation mondiale de la santé |
| FDA | : Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux |
| C_{\max} | : Concentration maximale |
| t_{\max} | : Temps maximal |

LISTE DES FIGURES

Figure 01: Structure chimique de l'Aspirine

Figure 02 : Mécanisme d'action d'aspirine comme antiagrégant plaquettaire

Figure 03: Structure chimique de l'AAS DL lysine

Figure 04 : La synthèse de l'AAS DL lysine selon le procédé 03

Figure 05 : La synthèse de l'AAS DL lysine selon le procédé 04

Figure 06 : La synthèse de l'AAS DL lysine selon le procédé 05.

Figure 07 : Recristallisation de la glycine

Figure 08 : Synthèse des particules d'AAS glycine de lysine

Figure 09 : Structure chimique de la glycine

Figure 10 : Spectre FT-IR de la glycine

Figure 11 : Spectre FT-IR de l'AAS DL lysine

Figure 12 : Chromatogramme HPLC de l'AAS selon le protocole 01

Figure 13 : Chromatogramme HPLC de l'AAS selon le protocole 03

Figure 14 : HPLC de l'AAS selon le protocole 03.

Figure 15 : Chromatogramme HPLC de l'AAS présent dans l'AAS DL lysine selon l'exemple 01

Figure 16 : Chromatogramme HPLC de l'acide salicylique selon l'exemple 01

Figure 17 : Chromatogramme HPLC de l'AAS DL lysine selon l'exemple 02

Figure 18 : HPLC de l'AAS DL lysine selon l'exemple 02.

Figure 19 : Système de classification BCS

Figure 20 : Type d'appareils de dissolution.

Figure 21 : Pourcentage de la quantité réelle d'aspirine dissoute en fonction du temps pour les quatre marques différentes.

Figure 22 : Variation du taux de dissolution des comprimés princeps (A) et génériques (B, C, D, E) en fonction du temps.

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 01 : Pharmacocinétique de l'aspirine

Tableau 02 : Les génériques de l'aspirine 100 mg en Algérie

Tableau 03 : Les bandes caractéristiques du spectre IR de la glycine

Tableau 04 : Les bandes caractéristiques du spectre FT-IR de l'AAS DL lysine

Tableau 05 : Les 03 types des médicaments génériques

Tableau 06 : Le pourcentage de dissolution des 4 marques d'aspirine selon le protocole01

Tableau 07 : Le pourcentage moyen de l'aspirine dissout en fonction du temps

SOMMAIRE :

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

INTRODUCTION GENERALE..... 1

Partie I : Partie bibliographique

CHAPITRE I : Généralités sur l'aspirine

| | | |
|--------|---|---|
| I.1. | Historique | 3 |
| I.2. | Propriétés physico-chimique de l'aspirine..... | 3 |
| I.2.1. | Structure chimique | 3 |
| I.2.2. | Propriétés physico-chimique et organoleptique de l'aspirine | 4 |
| I.3. | Propriétés pharmacocinétique de l'aspirine | 4 |
| I.4. | Les effets pharmacologiques de l'aspirine..... | 5 |
| I.5. | La faible solubilité de l'aspirine | 6 |

CHAPITRE II : Généralités sur l'acide acétylsalicylique DL lysine :

| | | |
|---------|---|---|
| II.1. | Historique..... | 7 |
| II.2. | Propriétés physico-chimique de l'acide acétylsalicylique DL lysine | 7 |
| II.2.1. | Structure chimique..... | 7 |
| II.2.2. | Propriétés physico-chimique et organoleptique de l'acide acétylsalicylique DL lysine..... | 7 |
| II.3. | Mécanisme d'action de l'acide acétylsalicylique DL lysine..... | 7 |
| II.4. | Les avantages et les inconvénients de l'acide acétylsalicylique DL lysine | |
| II.4.1. | Les avantages | 8 |
| II.4.2. | Les inconvénients..... | 8 |

CHAPITRE III : Médicaments contenant de l'aspirine

| | | |
|--------|--|----|
| III.1. | Aspégic® | 9 |
| III.2. | Le rôle des excipients contenant dans la forme poudre d'Aspégic® 100 mg..... | 9 |
| III.3. | Les génériques de l'aspirine 100 mg en Algérie | 9 |
| III.4. | Le rôle des excipients contenant dans les génériques de l'aspirine 100 mg | 10 |
| III.5. | De l'Aspégic poudre orale pour la prévention secondaire cardiovasculaire chez les personnes âgées vers l'aspirine comprimé | 10 |

CHAPITRE IV : Procédés de préparation de l'acide acétylsalicylique DL lysine

| | | |
|-----------|---|----|
| IV.1. | Différents procédés de la synthèse de l'Acide acétylsalicylique DL lysine | |
| IV.1.1. | Procédé 01 | 12 |
| IV.1.2. | Procédé 02 | 12 |
| IV.1.3. | Procédé 03..... | 13 |
| IV.1.3.1. | Description du procédé..... | 13 |

| | | |
|-----------|---|----|
| IV.1.3.2. | Exemple de protocole de la synthèse de l'acide acétylsalicylique DL lysine selon le procédé 03 | 16 |
| IV.1.3.3. | Les avantages de ce procédé | 16 |
| IV.1.4. | Procédé 04..... | 17 |
| IV.1.4.1. | Description du procédé..... | 17 |
| IV.1.4.2. | Les avantages de ce procédé..... | 18 |
| IV.1.4.3. | Exemples des protocoles de la synthèse de l'acide acétylsalicylique DL lysine selon le procédé 04 | 18 |
| IV.1.5. | Procédé 05..... | 22 |
| IV.1.5.1. | Description du procédé..... | 22 |
| IV.1.5.2. | Exemples des protocoles de la synthèse de l'acide acétylsalicylique DL lysine selon le procédé 05 | 23 |
| IV.1.5.3. | Recristallisation de la glycine et la synthèse des particules d'acide acétylsalicylique glycine de lysine | 24 |
| IV.1.5.4. | Infrarouge de la glycine..... | 25 |
| IV.1.5.5. | Les avantages de ce procédé..... | 26 |
| IV.2. | Comparaison entre les différents procédés de la synthèse de l'acide acétylsalicylique DL lysine | 26 |

CHAPITRE V : Identification et dosage de l'acide acétylsalicylique dans ses différentes formes pharmaceutiques

| | | |
|--------|---|----|
| V.2. | Spectroscopie à transformée de Fourier de l'acide acétylsalicylique DL lysine | 28 |
| V.2. | Analyse HPLC | 30 |
| V.2.1. | HPLC de l'acide acétylsalicylique..... | 30 |
| V.2.2. | HPLC de l'acide acétylsalicylique DL lysine | 32 |

CHAPITRE VI : Etude de bioéquivalence

| | | |
|---------|--|----|
| VI.1. | Introduction..... | 37 |
| VI.2. | Bioéquivalence..... | 38 |
| VI.2.1. | Définition..... | 38 |
| VI.2.2. | Les paramètres d'évaluation de la bioéquivalence | 39 |
| VI.3. | Exigences et non exigences de la bioéquivalence selon l'OMS et FDA | 40 |
| VI.3.1. | Les non exigences de l'étude de la bioéquivalence | 40 |
| VI.3.2. | Les exigences de l'étude de la bioéquivalence..... | 41 |
| VI.4. | Essai d'équivalence in vitro | 42 |
| VI.4.1. | Système de classification BCS..... | 42 |
| VI.4.2. | Biowaiver..... | 43 |
| VI.4.3. | Exigence BCS selon l'OMS et FDA..... | 43 |
| VI.4.4. | Dissolution..... | 44 |
| VI.5. | Classification BCS de l'aspirine..... | 45 |
| VI.5.1. | Détermination de la solubilité de l'aspirine..... | 45 |
| VI.5.2. | La perméabilité de l'aspirine..... | 46 |

CHAPITRE VII : Les études de dissolution de l'acide acétylsalicylique et l'acide acétylsalicylique DL lysine :

| | | |
|----------|--|-----------|
| VII.1. | Définition..... | 47 |
| VII.2. | Principe..... | 47 |
| VII.3. | Intérêt de la dissolution..... | 47 |
| VII.4. | Objectif..... | 48 |
| VII.5. | Facteurs influençant la dissolution..... | 48 |
| VII.6. | Types d'appareil de test de dissolution..... | 48 |
| VII.7. | Milieus de dissolution..... | 49 |
| VII.8. | Exemple d'essais d'équivalence in vitro par les tests de dissolution | 50 |
| VII.8.1. | Protocole 01..... | 50 |
| VII.8.2. | Protocole 02..... | 52 |
| VII.8.3. | Protocoles 03..... | 53 |
| | Conclusion générale..... | 55 |
| | Référence Bibliographique..... | 56 |

INTRODUCTION GENERALE

L'acide acétylsalicylique (AAS) est le chef de file des salicylates ; communément appelé aspirine. C'est un anti-inflammatoire non stéroïdien de 1^{ère} génération. C'est l'un des médicaments les plus connus, les plus populaires et le plus vendu dans le monde que ce soit dans le cadre de la prescription médicale ou de celui de l'automédication. Il est utilisé depuis plus d'un siècle avec une consommation annuelle de 40000 tonnes(1, 2).

L'aspirine (L'acide acétylsalicylique), dont l'utilisation remonte à l'Antiquité ne cesse pas à évoluer, depuis leur utilisation comme AINS jusqu'à la démonstration de son mécanisme d'action en 1971 comme étant un inhibiteur de la synthèse de prostaglandines qui consacrèrent son succès en cardiologie(3). Elle n'a peut-être pas fini de nous étonner.

L'acide acétylsalicylique est prescrit pour ses propriétés antalgiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires et antiagrégant plaquettaire. On l'utilise aussi pour traiter certains troubles vasculaires tels que les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les infarctus de myocarde(IDM), les angors instables et les accidents ischémiques myocardiques ou thromboemboliques(4). Aujourd'hui, on lui découvre de nouvelles propriétés ; il joue un rôle préventif contre le cancer colorectal mais cette propriété reste encore à démontrer(5).

Un effet dose-dépendant sur l'agrégation plaquettaire et la balance TXA2/PGI2. La dose optimale, comprise entre 75 et 150 mg/j, n'est à ce jour pas clairement établie(6).

Il existe de nombreuses spécialités galéniques à plusieurs dosages qui ont toutes en commun le principe actif l'acide acétylsalicylique ; ou l'ion acétylsalicylate. Les différences entre ces formes sont dues à L'aspirine est à ce jour le traitement le plus prescrit dans la prévention cardiovasculaire. Il a la variété des excipients utilisée et les indications thérapeutiques diverses pour lesquelles ils sont prescrits.

Notre étude consiste à monter l'interchangeabilité de quelques médicaments génériques du marché algérien avec le princeps l'Aspégic®. Les essais de dissolution in vitro sont préconisés, car ils permettent de préjuger l'équivalence entre les différentes spécialités médicamenteuses (princeps et générique).

L'objectif de notre travail était de faire :

- la synthèse de l'AAS sous forme de poudre buvable.
- le dosage de l'AAS sous différentes formes galéniques (poudre / comprimé).
- l'étude comparative de profil de dissolution de l'AAS poudre et comprimé.

Dans un premier temps, nous commençons par un rappel général sur l'acide acétylsalicylique en matière de découverte, propriétés physico-chimiques, leur rôle et les principales formulations contenant ce principe actif.

Puis, en second temps, on va citer des procédés de synthèse de l'acide acétylsalicylique DL lysine sous forme de poudre buvable et les différentes méthodes de dosage de l'acide acétylsalicylique dans différentes formes galéniques (poudre/ comprimé).

Dans un troisième temps, on va donner des exemples sur l'étude comparative des profils de dissolution de l'acide acétylsalicylique sous forme de comprimé.

CHAPITRE I : Généralité sur l'aspirine

I.1 Historique :

L'histoire de l'aspirine débute par l'utilisation médicinale des feuilles ou de l'écorce de saule comme antidouleur(7).

L'aspirine n'existe pas dans la nature , on a l'habitude de la rapprocher à la salicine, substance naturelle issue des différentes plantes médicinales, parmi lesquelles : le saule blanc (*Salix alba*) et la reine-des-prés (*Filipendulaulmaria*)(8).

Le développement de l'aspirine comme médicament se remonte à l'antiquité au temps des Sumériens et Egyptiens. Le corpus hippocratique préconisait l'utilisation des décoctions à base de feuille de saule blanc (*Salix alba*) à visée antipyrétique et antalgique (400 avant.j.c)(6).

Il a fallu attendre 1829, que le pharmacien français Pierre Josef Leroux récolte le principe actif de l'écorce du saule par une extraction, qu'il nomma la salicine(9).En 1842, RaffaelePiria a permis la première synthèse d'acide salicylique à partir de la salicine, peu avant qu'Hermann Kolbe réalise l'addition de phénate de sodium et de dioxyde de carbone pour obtenir l'acide salicylique (6).

Au sein des Laboratoires Bayer, le chimiste allemand Felix Hoffmann réussit à synthétiser de l'acide acétylsalicylique pur en 1897 en reprenant les travaux antérieurs du français Gerhardt (le premier qui effectua en 1853, dans sans laboratoire Strasbourg, la synthèse de l'AAS qu'il nomma l'acide acéto-salicylique)(7, 10).Les laboratoires Bayer commercialisent cette molécule sous le nom d'Aspirine® (A : acétyl, spir : spisaÛre,rin : suffixe en chimie industriel) dès 1899(9). L'aspirine est commercialisé en 1899 sous forme de poudre cristalline et les premiers comprimés apparurent en 1915(7).

En 1971, John Vane montra le mécanisme d'action de l'Aspirine comme inhibiteur de la synthèse des prostaglandines lui valant le prix Nobel en 1982(6).

Aujourd'hui, l'aspirine utilisée en pharmacopée est obtenue par synthèse chimique à partir du phénol (C₈H₅OH)(11).

I.2. Propriétés physico-chimique de l'aspirine :

I.2.1. Structure chimique :

La formule chimique de l'acide acétylsalicylique (Nomenclature selon IUPAC :

Acide 2-(acétyloxy) benzoïque) commercialiséesous le nom d'aspirine est C₉H₈O₄. La formule développée de la molécule est souvent présentée de la façon suivante :

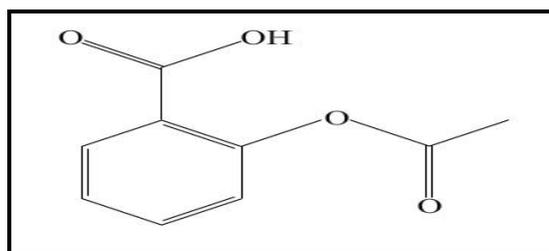


Figure 01 :Structure chimique de l'Aspirine(12)

I.2.2. Propriétés physico-chimique et organoleptique de l'aspirine :

L'acide acétylsalicylique contient au minimum 99.5 pourcent et au maximum l'équivalent de 101.1 pourcent d'acide 2-(acétyloxy) benzoïque, calculé par rapport à la substance desséchée. C'est une poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, peu solubles dans l'eau, facilement solubles dans l'éthanol à 96 pour cent, solubles dans l'éther. L'acide acétylsalicylique fond vers 143 °C (fusion instantanée)(13).

I.3. Propriétés pharmacocinétique de l'aspirine :

La pharmacocinétique de l'aspirine est résumée dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Pharmacocinétique de l'aspirine(12, 14)

| | |
|---------------------|--|
| Absorption | Après ingestion de l'aspirine, il va subir une réabsorption totale et rapide après 1h par l'estomac et l'intestin grêle. Le pic plasmatique atteint environ 20 à 30 min. |
| Distribution | L'aspirine diffuse dans tout l'organisme. L'AS se lie fortement aux protéines plasmatiques (50 à 90 %). L'AS passe la barrière foeteo-placentaire et est trouvé dans le lait maternel. Demi -vie : environ 20 min. |
| Métabolisme | L'aspirine subit une hydrolyse rapide et totale en AS moins actif. Les enzymes hépatiques vont inactiver l'AS par transformation en acide salicylurique, acide gentisique et dérivé glycuronconjugué. |
| Elimination | Par voie rénale sous forme d'AS et ses métabolites inactifs. Une faible fraction subit une élimination par voie biliaire. |

I.4. Effets pharmacologiques de l'aspirine :

La principale action de l'acide acétylsalicylique est d'éviter la synthèse des prostaglandines par inhibition non sélective et non spécifique des cyclo-oxygénases, enzymes impliquées dans les réactions inflammatoires. Il existe deux formes des cyclo-oxygénases : la COX 1 et la COX 2.

COX1 est toujours présente dans les tissus (constitutionnels).

COX 2 survie principalement avec l'état inflammatoire (inductible)(15).

L'aspirine est un médicament en vente libre donc largement utilisé en automédication. Il est couramment utilisé comme :

- **Antalgique :**

L'aspirine est un antalgique périphérique s'adresse aux douleurs d'intensité légère à modérée. Cette action est d'autant plus importante en existence d'un phénomène inflammatoire à l'origine du phénomène douloureux(16).

- **Anti-inflammatoire :**

Cet effet est mécaniquement plus complexe. Elle implique de nombreux processus : acétylation du COX1 et COX2, inhibition de la synthèse de la prostaglandine et réduction de la production des anticorps. Les salicylés ont aussi la propriété de réduire l'augmentation de la perméabilité capillaire et donc de l'œdème observé lors de tout processus inflammatoire(17, 18).

- **Antipyrétique :**

Cet effet observé à dose thérapeutique. Les salicylés contribuent à l'action antipyrétique par découplage des phosphorylations oxydatives, c'est-à-dire perte de chaleur par transpiration(18).

- **Antiagrégant plaquettaire :**

Bien que les effets anti-inflammatoire, antipyrétique et antalgique d'aspirine ont été connus depuis des millénaires, l'effet anti-thrombotique n'est évoqué que depuis l'année 1940(19). Ce n'est qu'en 1968 que Weiss et Aledort ont publié leurs résultats démontrant une inhibition plaquettaire par l'aspirine(14).

Le mécanisme d'action d'aspirine est bien illustré par l'inactivation irréversible de la cyclo-oxygénase en créant une liaison covalente et permanente avec celle-ci.

L'AAS pénètre dans le canal du COX, il se lie avec un résidu arginine 120 qui est le site d'action de tous les AINS et va se réagir comme un donneur du groupement acétyl en créant une liaison covalente avec la sérine 529 du COX1 et la sérine 516 du COX2. C'est cette liaison covalente qui va inhiber irréversiblement le COX présent dans les plaquettes(20).

L'aspirine est 170 fois plus puissant inhibant du COX1 que COX2. C'est pour cette raison, l'effet antiagrégant plaquettaire apparaisse à faible dose(21).

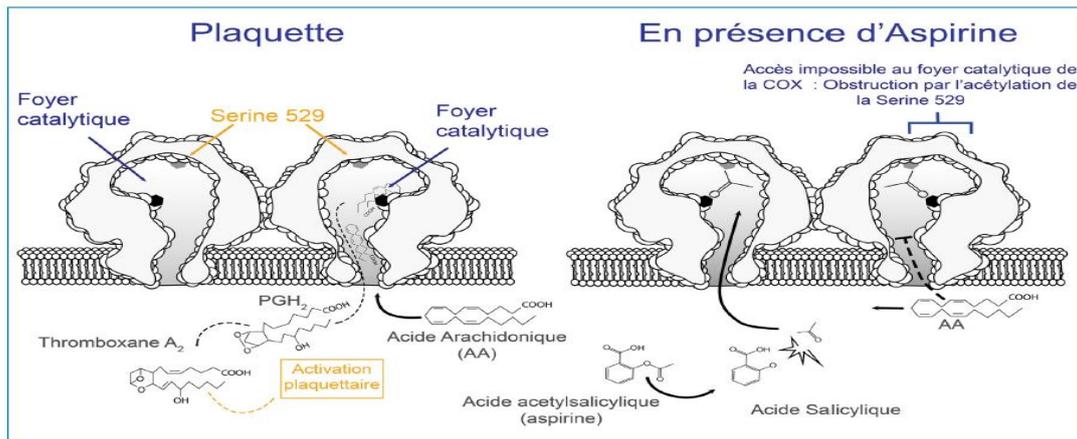


Figure 02 : Mécanisme d'action d'aspirine comme antiagrégant plaquettaire

I.5. La faible solubilité de l'aspirine :

Le degré d'absorption de n'importe quel médicament est lié à sa solubilité, la forme galénique, aux excipients et la taille des particules.

L'aspirine est faiblement soluble dans l'eau (0.33g dans 100 mL) ou dans l'environnement acide de l'estomac et ne peut pas être utilisé que comme préparation orale. Avec cette méthode d'application, l'aspirine entraîne une adhérence des particules non dissoutes sur la muqueuse gastro-intestinale et provoque une irritation topique et une détresse gastrique(22, 23).

En 1970, les chercheurs développèrent une idée d'utiliser des formulations d'aspirine à enrobage entérique pour éviter le contact entre l'aspirine et la paroi de l'estomac. Cependant, l'enrobage entérique est dissout, digéré dans l'intestin grêle et les particules d'aspirine exposées peuvent provoquer une irritation de la muqueuse de l'intestin grêle(24).

Afin d'améliorer la solubilité d'aspirine et minimiser ses effets irritants locaux, les chercheurs proposent de la présenter sous forme d'un sel d'acide aminé basique, en particulier la lysine.

L'acide acétylsalicylique de lysine est 140 fois plus soluble dans l'eau et 275 fois plus hydrophile que l'acide acétylsalicylique, ce qui lui permet d'être absorbé 3 fois plus vite et donc un temps de passage très réduit dans l'estomac(25).

Le risque d'hémorragie digestive sous l'acide acétylsalicylique de lysine est 3 fois moins important que l'acide acétylsalicylique, ce qui a bien été démontré par Aron et Coli dans une étude effectuée sur des érythrocytes marqués des rats(25).

En plus que l'acide acétylsalicylique de lysine ne produit aucun cas d'ulcération contrairement à l'aspirine à cause des particules non dissoutes.

C'est pour cette raison que les personnes âgées doivent bénéficier des avantages de la forme soluble de l'acide acétylsalicylique de lysine puisque ce sont les principaux utilisateurs de ce médicament et les plus touchés par les effets secondaires.

CHAPITRE II : Généralité sur L'acide acétylsalicylique DL lysine

II.1. Historique :

Le sel d'acide acétylsalicylique DL lysine est connu depuis plus de 60 ans. Il a été utilisé dans plusieurs compositions pharmaceutiques(26).

II.2. Propriétés physico-chimique de l'acide acétylsalicylique DL lysine :

II.2.1. Structure chimique :

La formule chimique de l'acide acétylsalicylique DL lysine commercialisée sous le nom d'Aspégic[®] est C₁₅H₂₂N₂O₆. La formule développée de la molécule est souvent présentée de la façon suivante :

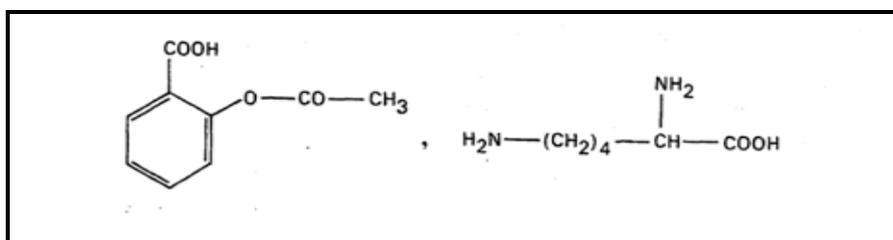


Figure 03 : Structure chimique de l'AAS DL lysine

II.2.2. Propriétés physico-chimique et organoleptique de l'acide acétylsalicylique DL lysine :

L'acide acétylsalicylique DL lysine contient au minimum 97.0 pourcent et au maximum l'équivalent de 103.0 pourcent d'acétoxy-2 benzoate de l'acide di-amino-2,6 hexanoïque-(RS), calculé par rapport à la substance anhydre.

C'est une fine poudre cristalline blanche, hygroscopique. Elle est facilement soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96%.

L'acide acétylsalicylique DL lysine fond instantanément vers 199°C(27).

II.3. Mécanisme d'action :

L'acide acétylsalicylique DL lysine est utilisé comme antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire à dose élevée. A faible dose, il est un anticoagulant efficace utilisé pour prévenir les problèmes cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux.

Son mécanisme d'action est basé sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénases impliquées dans la synthèse des prostaglandines. Il inhibe également l'agrégation plaquettaire par blocage de la thromboxane A₂ responsable de la synthèse des plaquettes(28).

II.4. Les avantages et les inconvénients de l'acide acétylsalicylique DL lysine :

II.4.1. Les avantages :

- Facilement soluble dans l'eau (27), possibilité d'administration sous forme parentérale (29).
- Une augmentation rapide de la concentration du PA dans le sang qui correspond presque à une concentration de l'AAS après une injection de médicament et donc une installation rapide de l'effet thérapeutique (une bonne biodisponibilité) (30).
- Réduction accrue du risque d'hémorragie digestive provoquée par l'acide acétylsalicylique DL lysine par rapport à l'AAS (25).
- Pas d'ulcération de la muqueuse gastrique (25).
- Une bonne tolérance adéquate à une administration à long terme à faible dose (29). C'est le cas des personnes âgées qui utilisent l'AAS quotidiennement pour la prévention secondaire des maladies cardiovasculaires.
- Formulation en poudre facile à utiliser pour les personnes âgées ayant des problèmes de déglutition (2).

II.4.2. Les inconvénients:

- La faible stabilité de l'acide acétylsalicylique DL lysine qui est attribué à une réaction en retour de l'AAS avec l'acide aminé la lysine et par conséquent une libération du produit indésirable l'acide salicylique (29, 30).
- L'acide acétylsalicylique DL lysine est présenté sous forme de poudre uniquement ; il est impossible jusqu'à présent de préparer une forme orale solide de ce PA. Cela est attribué d'un part à la faible stabilité et donc la courte durée de conservation et d'une autre part à des problèmes de formulation. L'AAS peut être facilement compacté mais leur propriété d'écoulement est insuffisante, cette problème peut être résolue par l'ajout d'un lubrifiant, agent de démouillage ou un agent améliorant l'écoulement généralement le stearate de magnésium mais l'AAS est incompatible à ce dernier (29, 31).
- La lysine peut entraîner la réaction de Maillard (31).
- Instabilité à la chaleur, impossibilité de stérilisation par la chaleur pour les formes injectables (29).
- Instabilité en milieu aqueux et une sensibilité à l'humidité, c'est pour cette raison qu'il est conditionné sous forme de poudre sèche (29).

CHAPITRE III : Médicaments contenant de l'aspirine

III.1. Aspégic® :

L'Aspégic® est un médicament extrêmement connu à base de l'acide acétylsalicylique. Il est disponible en vente libre sans ordonnance. Il est mis sur le marché Français depuis 1982. Produit par le laboratoire Sanofi-Aventis France. On le trouve sous forme de poudre pour solution buvable en sachet-dose (de 100 mg , 250mg, 500 mg et 1000 mg), de poudre pour préparation injectable (500 mg/5mL ou 1000 mg).

Type de médicament : Princeps.

III.2. Le rôle des excipients contenant dans la forme poudre d'Aspégic® 100 mg :

- o **Glycine** : Agent tampon ; évite les réactions hydrolytiques du groupe acétyl.
- o **Ammonium glycyrrhizate** : Agent édulcorant
- o **Arome de mandarine** : Améliorer les caractères organoleptiques dont le goût.
- o **Lactose** : Il est surtout employé comme diluant(31).

III.3. Les génériques de l'aspirine 100 mg en Algérie :

Tableau 2 : Les génériques de l'aspirine 100 mg en Algérie

| | Forme et présentation | Excipients | Classe thérapeutique | Classe pharmacologique | Laboratoire |
|-------------------------------|--|--|--------------------------|------------------------|-------------------------|
| ASPIRINE® Cardio 100 mg | Gélule, boîte de 30 ou 90. | Excipients : Amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, laurylsulfate de sodium, acide stéarique. | Hématologie et hémostase | Anticoagulants oraux | BIOPHARM SPA |
| ASPEC® 100 mg | Comprimés sécables, boîte de 28 et 98 comprimés sécables | Excipient : Cellulose microcristalline, l'huile de ricin hydrogénée, silice colloïdale anhydre, laurylsulfate de sodium, acide stéarique, croscarmellose sodique | Hématologie et hémostase | Anticoagulants oraux | BEKER LABORATOIRES SARL |

| | | | | | |
|---------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------|
| ASPEVASC® 100 mg | Comprimé, boite de 30 | Excipient : non mentioné. | Hématologie et hémostase | Anticoagulants oraux | SALEM |
|---------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------|

III.4. Le rôle des excipients contenus dans les génériques de l'aspirine 100 mg :

- **Amidon de maïs** : C'est un délitant ou agent de désagrégation utilisé pour détruire la structure compacte du comprimé en présence d'eau et utilisé aussi comme diluant(32).
- **Cellulose microcristalline** : Utiliser dans la fabrication des comprimés comme liant, diluant, adjuvant de lubrification et délitant(33).
- **La silice colloïdale anhydre** : Introduit dans la formulation des comprimés comme désintégrant ou comme lubrifiant.
- **L'huile de ricin hydrogénée** : C'est un excipient à effet notoire ; entraîne des intolérances individuelles.
- **Acide stéarique** : C'est un lubrifiant utilisé pour réduire la friction entre les granulés et la paroi de la matrice pendant la compression et l'éjection du processus de compactage(34).
- **Laurylsulfate de sodium** : C'est un antiadhérent(34).
- **Croscarméllose sodique** : Utilisé dans les comprimés comme liant, glissant et antiadhérent (35).

III.5. De l'Aspégic® poudre orale pour la prévention secondaire cardiovasculaire chez les personnes âgées vers l'aspirine comprimé :

La polymédication est une conséquence de la polypathologie qui est le résultat du vieillissement physiologique de tous les organes des personnes âgées.

Une même pathologie peut être traitée par différentes classes médicamenteuses et plusieurs formes galéniques. Le choix de la classe ou sa forme doit dépendre avant tout de comorbidité et des autres médicaments associés(36).

Une polymédication conduit à la prise de plusieurs comprimés par jour.

On estime qu'aux États unis plus de 15 millions des personnes éprouvent la difficulté de déglutition des comprimés et des formes solides . Ce sont surtout les personnes âgées les plus touchées car le vieillissement du muscle oesophagien rend la déglutition encore plus difficile(37).

L'utilisation de l'aspirine comprimé au lieu de l'aspégic® poudre orale dans la prévention secondaire cardiovasculaire conduit à l'ajout d'un comprimé en plus dans la liste des médicaments prise par jour.

Une étude établie en France par CEPTA entre Mai 2015 et Aout 2016 sur l'acceptabilité des patients de switcher de Kardégic (générique de l'Aspégic®) vers l'aspirine protect® (comprimé gastro-résistant) a montré que 63.7% des personnes acceptent le switch vers la forme comprimé à cause du caractère pratique de cette forme et l'insertion facile dans un pilulier et l'absence de gout et donc une meilleure observance.

Cette catégorie de personnes gère leur vie normalement et ne prend qu'un nombre limité de médicaments.

Le critère âge joue un rôle dans le choix de la forme galénique. La forme comprimé est beaucoup plus préférée pour les personnes moins de 50 ans alors que pour les personnes âgées plus de 75ans, la forme sachet est plus souhaitable(2).

Le choix de la forme galénique doit dépendre avant tout de rapport bénéfice/risque estimé pour chaque patient.

CHAPITRE IV : Procédés de préparation de l'acide acétylsalicylique DL lysine

L'AAS présente l'inconvénient d'être faiblement soluble dans l'eau ; ce qui limite son administration uniquement à la voie orale sous des formes galéniques le contenant à l'état solide.

Pour améliorer la solubilité de l'AAS dans l'eau, l'art antérieur propose de le présenter sous forme d'un sel d'acide aminé basique, en particulier la lysine.

Cependant, le sel d'acide acétylsalicylique DL lysine est instable notamment en raison de son caractère hygroscopique. L'instabilité est dû à la formation d'un produit de dégradation ; l'acide salicylique ; en présence de l'humidité après une chaîne de réaction.

La présence de l'acide salicylique dans une formulation pharmaceutique est indésirable.

Pour cette raison, l'art antérieur propose des procédés de fabrication d'un sel d'acide acétylsalicylique DL lysine visant à améliorer la stabilité de ce dernier.

IV.1. Différents procédés de la synthèse de l'acide acétylsalicylique DL lysine :

IV.1.1. Procédé 01 : Décrit dans le document US 2002/0091 108(38).

La synthèse s'effectue en mélangeant rapidement l'acide acétylsalicylique et le DL lysine dans des conditions d'excès molaire de DL lysine suivi d'un refroidissement du milieu réactionnel à 0 °C et l'ajout en même temps d'un grand volume d'acétone suivi d'une agitation du milieu réactionnel pendant plusieurs heures pour permettre la formation des cristaux.

➤ L'inconvénient du procédé 01 :

- Procédé long et donc des coûts de revient très élevés.
- Degré de pureté insuffisant non conforme aux exigences de la pharmacopée européenne.

IV.1.2. Procédé 02 : Décrit dans les documents WO 201 1/ 039432, le document FR 2 973 370 ou encore le document 201 1/ 039432(38).

La synthèse s'effectue en mélangeant l'acide acétylsalicylique et le DL lysine dans des conditions de défaut molaire de DL lysine suivi d'une dilution du milieu réactionnel par un grand volume d'acétone pour précipiter le sel.

➤ L'inconvénient de procédé 02 :

- Stabilité insuffisante de sel d'acide acétylsalicylique DL lysine formé.
- Degré de pureté insuffisant non conforme aux exigences de la pharmacopée européenne.

IV.1.3. Procédé 03 : Décrit dans le brevet WO 2015/181304 A1 (38).

IV.1.3.1. Description du procédé :

▪ Préparation des solutions de travail :

- L'AAS est mis en solution dans un liquide miscible à l'eau préférentiellement l'acétone. (Solution A)
- L'acide aminé basique est dissous dans l'eau distillée. (Solution B)
- La concentration de la solution A est comprise entre 0.8 et 0.9 mol/L d'AAS à une température comprise entre 10 et 30 °C.
- La concentration de la solution B est comprise entre 4.5 et 5.5 mol/L de la lysine.

Les avantages de cette étape :

- la concentration de la solution A permet une solubilisation optimale de l'AAS dans l'acétone.
- La concentration de la solution B permet :
 - D'avoir une viscosité minimale qui facilite l'introduction de la solution dans le réacteur par une pompe doseuse classique.
 - De limiter la teneur en eau qui peut empêcher la cristallisation par la suite.

▪ Etape de mélange :

Contrairement aux anciens procédés, les chercheurs dans ce brevet utilisent des quantités équimolaires d'AAS et de DL lysine c'est-à-dire dans le réacteur de synthèse le ratio stoechiométrique acide acétylsalicylique/ acide aminé basique constant à une valeur 1 : 1 .

La synthèse est effectuée en introduisant dans le réacteur la solution A à un débit compris entre 10 et 50 L/h et la solution B à un débit compris entre 2 et 15 L/h.

La température est inférieure ou égale à 30°C à pression atmosphérique en s'assurant qu'à n'importe quel moment t la quantité des deux réactifs soit strictement la même.

L'exothermie de la réaction est maîtrisée par le maintien de la température à une valeur inférieure ou égale 20°C de préférence comprise entre -10 et 20 °C.

Durant cette étape, une agitation faible est préconisée par exemple comprise entre 200 et 500 tr/min.

Les avantages de cette étape :

Les concentrations équimolaires de l'AAS et DL lysine permettront :

- d'éviter la formation de produit indésirable ; l'acide salicylique.
- d'obtenir un sel d'acide acétylsalicylique DL lysine de haut degré de pureté.
- de prévenir la réaction d'hydrolyse, acide ou basique, du sel d'acide acétylsalicylique DL lysine.
- les valeurs de débit sont choisies afin d'assurer qu'à chaque instant de la réaction, la même quantité de l'AAS et le DL lysine est introduite dans le réacteur.
- le contrôle de la température permet :
 - d'éviter la formation des produits secondaires indésirables.
 - une bonne cristallisation du sel d'acide acétylsalicylique DL lysine.

▪ **Étape de murissement des cristaux :**

Lors de cette phase, le milieu réactionnel doit maintenir sous agitation à une température de préférence de -10 °C pendant une durée d'1h sans l'ajout d'aucun solvant.

Les avantages de cette étape :

- il n'y a pas de transfert du milieu réactionnel dans un second réacteur contrairement aux anciens procédés.
- précipitation du sel in situ sans l'ajout d'un grand volume d'acétone.
- le contrôle de la température évite la solubilisation du sel dans le milieu.

▪ **Étape d'isolement :**

Le solide contenu dans le milieu réactionnel est isolé par la technique de filtration ou de centrifugation.

▪ **Étape de lavage :**

Le solide est lavé par un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone ou un mélange de tels solvants.

Les avantages de cette étape :

- débarrasser le solide des impuretés tel que l'acide salicylique

▪ **Étape de recristallisation :**

La recristallisation est réalisée dans un mélange de solvant comprenant l'eau et au moins un alcool.

Le solide isolé du milieu réactionnel par filtration est mis en suspension dans deux volumes d'alcool.

On ajoute deux volumes d'eau dans le mélange obtenu pour solubiliser le produit.

On ajoute quatre volumes d'alcool.

On passe à une première phase de refroidissement à une température de 25 °C et l'amorçage de la recristallisation.

Une deuxième phase de refroidissement est réalisée à 5 °C pendant quelques minutes.

Les avantages de cette étape :

- obtenir une meilleure hétérogénéité de taille des particules de sel.
- obtenir des cristaux de sel de taille homogène avec une surface sphérique qui minimise l'absorption du solvant résiduel et par conséquent une meilleure stabilité lors de la conservation.
- obtenir un sel de haut degré de pureté.

▪ **Etape de séchage :**

Le séchage est réalisé en deux étapes :

- la première étape de séchage est réalisée sous faible agitation à une pression P1 comprise entre 200 et 300 mbar, à une température T1 comprise entre 20 et 25 °C, pendant une durée comprise entre 90 et 250 min comprenant 15 min de montée de température.
- la deuxième étape de séchage est réalisée sous faible agitation à une pression P2 comprise entre 10 et 30 mbar, à une température T2 comprise entre 40 et 50 °C, pendant une durée comprise entre 90 et 250 min comprenant 15 min de montée en température.

Les avantages de cette étape :

- une faible teneur en eau résiduelle dans le sel inférieure à 0.5%.
- très bonne stabilité dans le temps.
- séchage rapide et efficace.
- obtenir une poudre fine cristalline.
- éviter d'obtenir les produits de dégradation de sel d'intérêt.

Une étape de séchage intermédiaire peut être réalisée en préférence sous faible agitation à une température comprise entre T1 et T2 de préférence entre 30 et 40 °C et à une pression comprise entre 200 et 300 mbar de préférence égale à P1, pendant une durée comprise entre 60 et 100 min de préférence 75 min comprenant une durée de 15 min de montée en température puis à une pression comprise entre 10 et 30 mbar de préférence égale à P2, pendant une durée comprise entre 60 et 100 min de préférence d'environ 60 min.

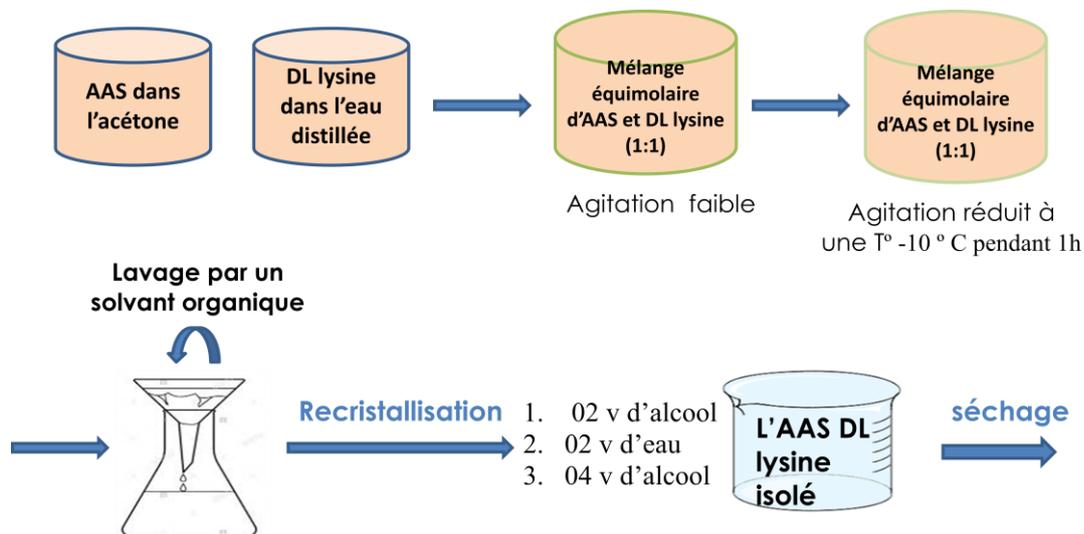


Figure 04 : La synthèse de l'AAS DL lysine selon le procédé 03

IV.1.3.2. Exemple de protocole de la synthèse de l'acide acétylsalicylique DL lysine selon le procédé 03

- Préparation des solutions de travail :
 - **Solution A** : 400 g d'AAS est dissous dans 1856 g d'acétone dans un contenant agité à 450 tr/min.
 - **Solution B** : 600 g d'une solution DL lysine est dissoute dans 308.85 g d'eau osmosée.
- Étape de mélange :

Le mélange s'effectue dans un réacteur double enveloppe sous balayage d'azote, équipé d'une agitation double étage et relié à un cryo-thermostat. Les deux solutions sont introduites dans des conditions équimolaires dans le réacteur en utilisant des pompes doseuses IKA.

- Étape de murissement des cristaux :

Le milieu réactionnel est maintenu à une vitesse d'agitation de 360 tr/min et à une température de -10°C pendant 1 h.

- Étape de filtration et lavage :

Le mélange réactionnel est transféré dans un filtre sécheur agitateur.

Le produit isolé est lavé par le propanol-2 à un volume correspond à 1.5 fois la masse d'acide acétylsalicylique DL lysine obtenu, soit 501.50 g de propanol-2.

- Étape de séchage :

Le séchage est effectué en 3 phases à une pression réduite sous agitation dans un filtre sécheur.

Le rendement : 427.88 g (92.4%) du sel d'acide acétylsalicylique DL lysine.

IV.1.3.3. Les avantages de ce procédé de synthèse :

- Les étapes de filtration, de lavage et de séchage peuvent être réalisées dans le même appareillage.
- Obtention d'une poudre qui a une teneur comprise entre 97 et 100 % de sel d'acide acétylsalicylique DL lysine.
- Obtenir une composition qui peut être utilisée en quantité efficace dans la fabrication d'une formulation pharmaceutique en association avec d'autres PA et tout additif classique en lui-même.
- Une teneur en eau inférieure à 0.3 %.
- Une teneur en acide salicylique inférieure à 0.3%.
- Stable.
- Une homogénéité élevée de taille des cristaux.

IV.1.4. Procédé 04 : Décrit dans le brevet Fr 2992641 A1

IV.1.4.1. Description du procédé :

Ce procédé comprenant les étapes suivantes :

- Préparation des solutions :
 - la solution A : la dissolution d'AAS dans un solvant alcoolique à une température comprise environ 20°C à 35°C de préférence à une température d'environ 21°C à 25°C.
 - La solution B : la dissolution de la lysine dans l'eau distillée avec l'ajout de l'acide acétique.
- Étape de mélange : L'ajout goutte à goutte de la solution B à la solution A à une température de 23°C sur une durée d'une heure.
- Les germes de cristallisation de l'acide acétylsalicylique DL lysine peuvent être ajoutés à la suspension.
- Étape de refroidissement et précipitation : la suspension obtenue est refroidie à une température comprise entre -10 et -5°C on ajoute au même temps de l'acétone goutte à goutte. Cette étape dure environ 90 min.
- Étape de filtration et isolement : récupération du précipité par filtration ; la température est comprise entre -10 et 10°C.
- Étape de lavage : le précipité est lavé par l'acétone.
- Étape de séchage : peut être réalisé à une étuve sous vide à une température de 25°C.

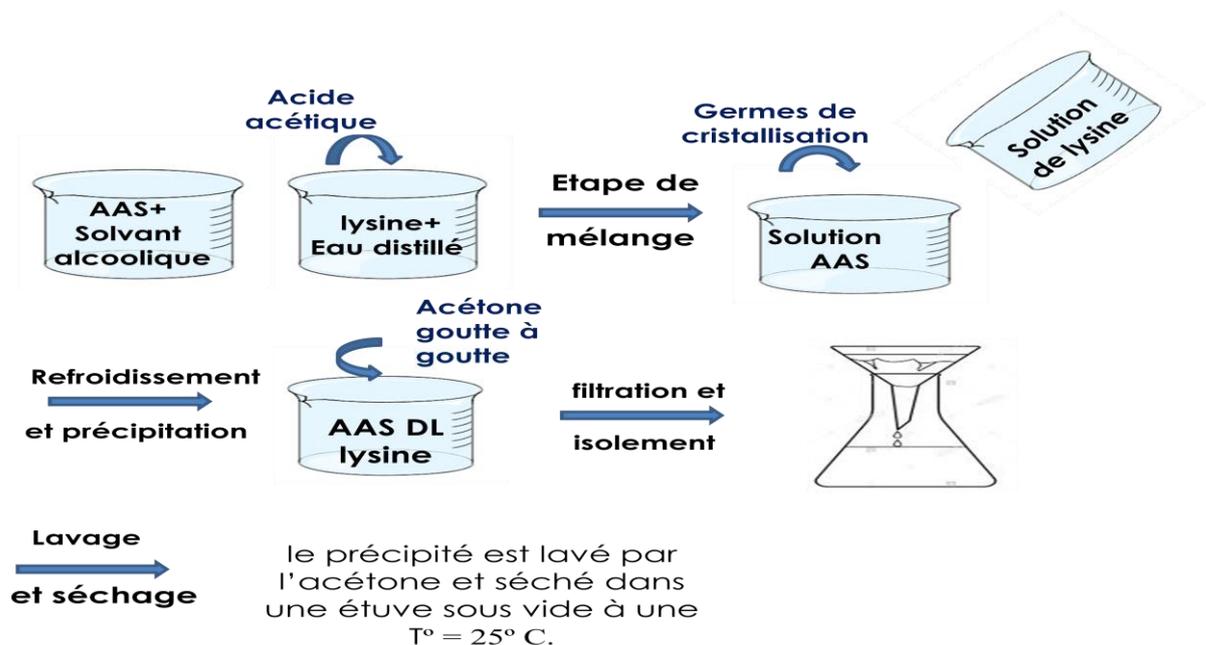


Figure 05 : La synthèse de l'AAS DL lysine selon le procédé 04

IV.1.4.2. Les avantages de ce procédé :

- Raccourcissement du temps de la réaction.
- La reproductibilité du procédé.
- Isolement simple du produit.
- Obtention d'un produit stable :
 - ✓ exempt d'eau et de produit de dégradation.
 - ✓ Réponds aux normes réglementaires : degré de pureté 99.7% lui permettre d'être commercialisé sans procédé de purification et un rendement élevé (90%) sans dégradation du produit de départ.

IV.1.4.3. Exemples des protocoles de la synthèse de l'acide acétylsalicylique DL lysine selon le procédé 04 :

- **Matériaux :**

- un réacteur équipé d'un agitateur mécanique et un thermomètre à reflux, maintenue sous un flux d'azote.
- Filtre de Buchner.
- Étuve sous vide.

- **Les réactifs :**

- Acide acétylsalicylique
- Solution aqueuse de lysine
- Isopropanol
- Eau déminéralisé
- Acide acétique
- Acétone
- Germe cristallin d'AAS de lysine

- **A. Exemple 01 :**

- Préparation des solutions :

Solution A : Dans un réacteur de 500 mL et à une température d'environ 25°C, on mélange 10.0 g (0.055 mole) d'AAS avec 43.2 g d'isopropanol et 7.0 g d'eau déminéralisé.

Ce mélange est maintenu sous agitation à une température d'environ 23 – 25°C jusqu'à dissolution totale d'AAS.

Solution B : dans un réacteur de 100mL à une température environ 23 – 25°C, on met 15.8 g (0.054 mole) d'une solution aqueuse de lysine à environ 50%.

Le mélange est refroidi à environ 5 – 10 °C sous agitation tout en ajoutant goutte-à-goutte 3.24 g d'acide acétique glacial.

- Étape de mélange :

La solution B est ajoutée goutte-à-goutte sur une période d'environ 60 min à la solution A. Le mélange obtenu est maintenu à une température d'environ 23 à 25°C.

- Étape de refroidissement :

La suspension obtenue est refroidi à une température comprise entre -5 et -10 °C tout en ajoutant goutte-à-goutte 43.5 g (0.749 mole) d'acétone.

Le mélange réactionnel est maintenu dans ladite température environ 1H 30 min.

- Étape de filtration :

Le mélange réactionnel est filtré sur un filtre de Buchner.

- Étape de lavage :

Le produit cristallin isolé est lavé avec de l'acétone (2 portions de 119 g chacune).

- Étape de séchage :

Le solide est séché dans une étuve sous vide à une température d'environ 25°C.

Le rendement : 16.3 g (90%) du sel d'acide acétylsalicylique DL lysine.

B. Exemple 02 :

- Préparation des solutions :

Solution A : dans un réacteur de 2 L et à une température ambiante d'environ 25°C, on mélange 150.0 g (0.83 mole) d'AAS avec 647.6 d'isopropanol et 106.0 g d'eau déminéralisé.

Ce mélange est maintenu sous agitation à une température d'environ 23 – 25°C jusqu'à dissolution totale d'AAS.

Solution B : Dans un réacteur de 1 L à une température environ 23 – 25°C, on met 237 g (0.806 mole) d'une solution aqueuse de lysine à environ 50%.

Le mélange est refroidi à environ 5 – 10 °C sous agitation tout en ajoutant goutte-à-goutte 48.4 g d'acide acétique glacial.

On ajoute un germe cristallin d'acide acétylsalicylique de lysine.

- Étape de mélange :

La solution B est ajoutée goutte-à-goutte sur une période d'environ 60 min a la solution A.

Le mélange obtenu est maintenu à une température d'environ 23 à 25°C.

- Étape de refroidissement :

La suspension obtenu est refroidit à une température comprise entre -5 et -10 °C tout en ajoutant goutte-à-goutte 625 g (11.23 mole) d'acétone.

Le mélange réactionnel est maintenu dans ladite température environ 1H 30 min.

- Étape de filtration :

Le mélange réactionnel est filtré sur un filtre de Buchner.

- Étape de lavage :

Le produit cristallin isolé est lavé avec de l'acétone (2 portions de 119 g chacune).

- Étape de séchage :

le solide est séché dans une étuve sous vide à une température d'environ 25°C.

Le rendement : 244 g (90%) du sel d'acide acétylsalicylique DL lysine.

C. Exemple 03 :

- Préparation des solutions :

Solution A : dans un réacteur de 2 L et à une température d'environ 25°C, on mélange 60.0 g (0.33 mole) d'AAS avec 706.5 g d'isopropanol.

Ce mélange est maintenu sous agitation à une température d'environ 23 – 25°C jusqu'à dissolution totale d'AAS

Solution B : dans un réacteur de 1 L à une température environ 23 – 25°C, on met 93.6 g (0.32 mole) d'une solution aqueuse de lysine à environ 50%.

Le mélange est refroidit à environ 5 – 10 °C sous agitation tout en ajoutant goutte-à-goutte 48.4 g d'acide acétique glacial.

A ce mélange, on ajoute 198 g d'eau déminéralisée à une température environ de 5-10 °C.

- Étape de mélange :

La solution B est ajoutée goutte-à-goutte sur une période d'environ 20 min à la solution A. Le mélange obtenu est maintenu à une température d'environ 23 à 25°C avant d'initier la cristallisation par l'ajout d'un germe d'acide acétylsalicylique de lysine.

- Étape de refroidissement :

La suspension ainsi obtenue est refroidie à une température comprise entre 0°C et 5 °C tout en ajoutant goutte-à-goutte 7.2 g (12.26 mole) d'acétone.

Le mélange réactionnel est maintenu dans ladite température environ 2H.

- Étape de filtration :

Le mélange réactionnel est filtré sur un filtre de Buchner.

- Étape de lavage :

Le produit cristallin isolé est lavé avec de l'acétone refroidit à une température d'environ 0 à 5°C (2 portions de 158 g chacune).

- Étape de séchage :

Le solide est séché dans une étuve sous vide à une température d'environ 25°C.

Le rendement : 95.65 g (88%) du sel d'acide acétylsalicylique DL lysine.

D. Exemple 04 :

- Préparation des solutions :

Solution A : Dans un réacteur de 500 mL et à une température ambiante d'environ 25°C, on mélange 10.0 g (0.055 mole) d'AAS avec 70.65 g d'isopropanol.

Ce mélange est maintenu sous agitation à une température d'environ 23 – 25°C jusqu'à dissolution totale d'AAS

Solution B : Dans un réacteur de 100 mL à une température environ 23 – 25°C, on met 15.50 g (0.053 mole) d'une solution aqueuse de lysine à environ 50%.

Le mélange est refroidi à environ 5 – 10 °C sous agitation tout en ajoutant goutte-à-goutte 3.18 g d'acide acétique glacial.

À ce mélange, on ajoute à une température d'environ 5 – 10 °C 16.7g d'eau déminéralisée.

- Etape de mélange :

La solution B est ajoutée goutte-à-goutte sur une période d'environ 20 min à la solution A.

Le mélange obtenu est maintenu à une température d'environ 23 à 25°C avant qu'un germe cristallin d'acide acétylsalicylique de lysine soit ajouté.

- Étape de refroidissement :

La suspension obtenue est refroidie à une température comprise entre 0 à 5 °C tout en ajoutant goutte-à-goutte 71.2 g (1.22 mole) d'acétone.

Le mélange réactionnel est maintenu dans ladite température environ 2h.

- Étape de filtration :

Le mélange réactionnel est filtré sur un filtre de Buchner.

- Étape de lavage :

Le produit cristallin isolé est lavé avec de l'acétone refroidit à environ 0-5°C (2 portions de 119 g chacune).

- Étape de séchage :

Le solide est séché dans une étuve sous vide à une température d'environ 25°C.

Le rendement : 16.3 g (90%) du sel d'acide acétylsalicylique DL lysine.

E. Exemple 05 :

- préparation des solutions :

Solution A : dans un réacteur de 500 mL et à une température d'environ 25°C, on mélange 10.0 g (0.055 mole) d'AAS avec 39.2 g d'isopropanol et 5.79 g d'eau déminéralisée.

Ce mélange est maintenu sous agitation à une température d'environ 23 – 25°C jusqu'à dissolution totale d'AAS

Solution B : Dans un réacteur de 100 mL à une température environ 23 – 25°C, on met 15.5 g (0.053 mole) d'une solution aqueuse de lysine à environ 50%.

Le mélange est refroidi à environ 5 – 10 °C sous agitation tout en ajoutant goutte-à-goutte 3.18 g d'acide acétique glacial.

- Étape de mélange :

La solution B est ajoutée goutte-à-goutte sur une période d'environ 60 min à la solution A.

Le mélange obtenu est maintenu à une température d'environ 23 à 25°C.

- Étape de refroidissement :

La suspension ainsi obtenue est refroidie à une température comprise entre 0°C et 5 °C tout en ajoutant goutte-à-goutte 39.5 g (0.68 mole) d'acétone.

Le mélange réactionnel est maintenu dans ladite température environ 1h 30 min.

- Étape de filtration :

Le mélange réactionnel est filtré sur un filtre de Buchner.

- Étape de lavage :

Le produit cristallin isolé est lavé avec de l'acétone refroidit à une température d'environ 0 à 5°C (2 portions de 31.6 g chacune).

- Étape de séchage :

Le solide est séché dans une étuve sous vide à une température d'environ 25°C.

Le rendement : 15.8 g (87%) du sel d'acide acétylsalicylique DL lysine.

F. Exemple 06 :

- Préparation des solutions :

Solution A : Dans un réacteur de 500 mL et à une température d'environ 25°C, on mélange 10.0 g (0.055 mole) d'AAS avec 43.2 g d'isopropanol et 6.5 g d'eau déminéralisée.

Ce mélange est maintenu sous agitation à une température d'environ 23 – 25°C jusqu'à dissolution totale d'AAS

Solution B : Dans un réacteur de 100 mL à une température environ 23 – 25°C, on met 15.5 g (0.053 mole) d'une solution aqueuse de lysine à environ 50%.

Le mélange est refroidi à environ 5 – 10 °C sous agitation tout en ajoutant goutte-à-goutte 3.18 g d'acide acétique glacial.

- Étape de mélange :

La solution B est ajoutée goutte-à-goutte sur une période d'environ 60 min à la solution A. Le mélange obtenu est maintenu à une température d'environ 23 à 25°C.

- Étape de refroidissement :

La suspension ainsi obtenue est refroidie à une température comprise entre 0°C et 5 °C tout en ajoutant goutte-à-goutte 59.3 g (1.02 mole) d'acétone.

Le mélange réactionnel est maintenu dans ladite température environ 1h 30 min.

- Étape de filtration :

Le mélange réactionnel est filtré sur un filtre de Buchner.

- Étape de lavage :

Le produit cristallin isolé est lavé avec de l'acétone refroidit à une température d'environ 0 à 5°C (2 portions de 31.6 g chacune).

- Étape de séchage :

Le solide est séché dans une étuve sous vide à une température d'environ 25°C.

Le rendement : 16.3 g (90%) du sel d'acide acétylsalicylique DL lysine

IV.1.5. Procédé 05 :Décrit dans le brevet US20190322610A1(26).

IV.1.5.1. Description du procédé :

Ce procédé comprend les étapes suivantes :

- préparation des solutions :
 - Solution A : est obtenue par la dissolution de l'AAS dans l'éthanol.
 - Solution B : est obtenue par la dissolution de la lysine dans l'eau.

Cette étape peut être effectuée à température ambiante mais on préfère refroidir les 02 solutions à une température de 0°C.

- Étape de mélange et d'incubation :

L'AAS est utilisé en excès molaire par rapport à la lysine, de préférence un rapport de 1.1 d'AAS.

La solution B est ajoutée à la solution A. Le mélange réactionnel va subir une agitation. Après la formation du premier précipité, l'acétone est ajoutée.

On incube le mélange pour la formation du produit.

- Étape d'isolement et lavage :

L'acide acétylsalicylique de lysine est isolé par filtration sans l'ajout d'aucun cristal de germination.

Le solide isolé est lavé par l'acétone de préférence 03 fois.

La température durant cette étape doit être égale à celle de l'étape précédente.

Les étapes précédentes peuvent être effectuées à température ambiante mais de préférence à température inférieure à 0°C.

- Séchage :

L'élimination des résidus de solvant peut être effectuée par toute méthode appropriée.

Elle est réalisée de préférence par lyophilisation à température ambiante.

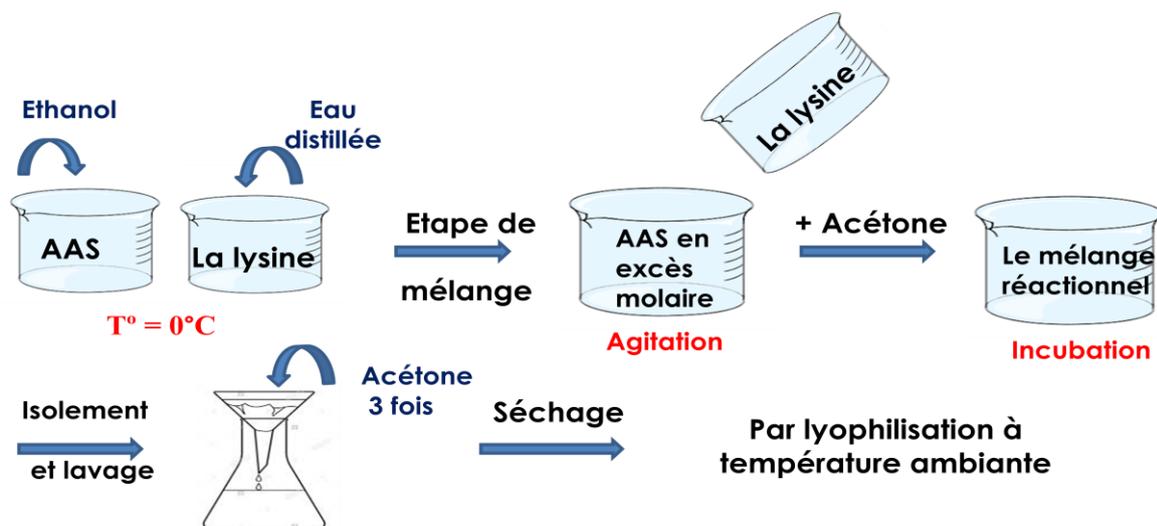


Figure 06 : La synthèse de l'AAS DL lysine selon le procédé 05

IV.1.5.2. Exemple de protocole de la synthèse de l'acide acétylsalicylique DL lysine selon le procédé 05 :

A. Exemple 01 :

- préparation des solutions :
 - **Solution A** : 1 g d'AAS est dissout dans 11 mL d'éthanol
 - **Solution B** : 0.82 g de lysine monohydrate est dissous 2.5 mL d'eau.Les deux solutions sont refroidies.
- Étape de mélange et incubation :

La solution B est ajoutée à la solution A en agitant.
Le milieu réactionnel est préférentiellement refroidi à 0°C.
Après 5 min, un précipité blanc est formé.
On agite pendant 30 min.
Ensuite, on ajoute 12 mL d'acétone et on incube pendant 30 min.
- Étape de filtration et lavage :

Le précipité est recueilli par filtration et lavé par l'acétone.
Le rendement : 1.429g du sel d'acide acétylsalicylique DL lysine.

B. Exemple 02 :

- préparation des solutions :
 - **Solution A** : 135 g d'AAS est mélangé avec 1.5 L d'éthanol.
 - **Solution B** : 117.14 g de DL lysine monohydrate est dissous dans 340 g d'eau désionisée.
- Mélange et incubation :

Lorsque la solution A est devenue limpide, la solution B est rapidement ajoutée.
Après 2 min, il se forme un précipité blanc.
La suspension est fortement agitée pendant 30 min.
On ajoute après 1.8 L d'acétone et l'agitation est poursuivie pendant 30 min.
Il se forme un précipité blanc.
- Isolement et lavage :

Le précipité blanc est filtré et lavé avec 800 mL d'acétone.
- Séchage :

Le séchage est effectué sous vide en chauffant à 45°C au bain-marie.

Le rendement : 222.62 g (95%) du sel d'acide acétylsalicylique DL lysine.

IV.1.5.3. Recristallisation de la glycine et la synthèse des particules d'acide acétylsalicylique glycine de lysine:

On dissout 10 g de glycine dans 50 mL d'eau désionisée puis on chauffe la solution obtenue à 21 °C.

On ajoute 200 mL d'acétone goutte à goutte avec agitation.

La température du mélange ne doit pas dépasser 30 °C. On maintient l'agitation pendant 60 min.

On recueille le précipité par filtration et on lave avec 30 mL d'acétone.

On laisse le précipité séché à l'air.

Rendement : 9.29 g de la glycine recristallisée.

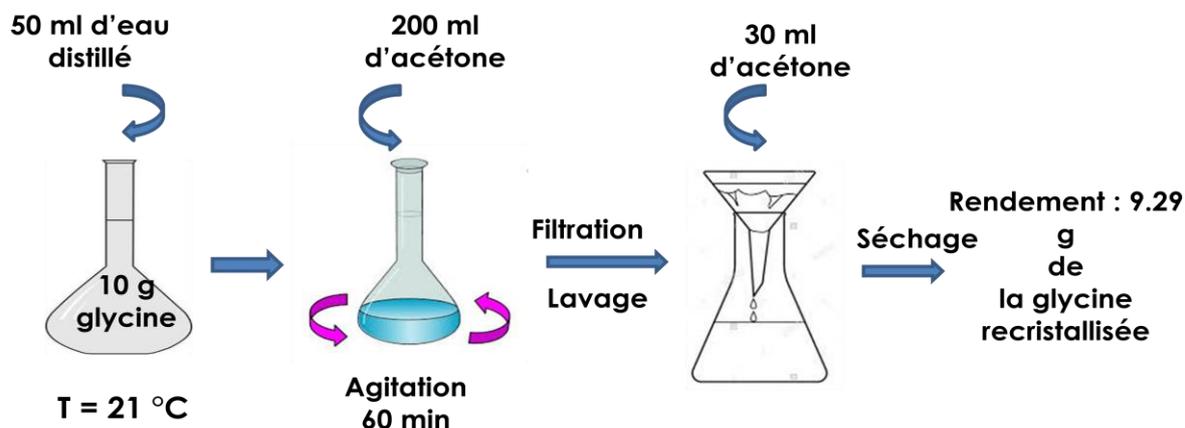


Figure 07 : Recristallisation de la glycine

Dans un ballon à fond rond de 500 mL, on met 28.03 g d'acide acétylsalicylique DL lysine et 2.80 g de glycine. On agite le mélange sur un évaporateur rotatif sans chaleur, avec pression réduite pendant 1h 25min.

La quantité de glycine dans le mélange est de 8 à 12 % en poids.



Figure 08 : Synthèse des particules d'AAS glycine de lysine

IV.1.5.4. Infrarouge de la glycine :

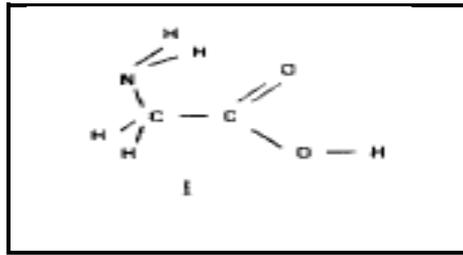


Figure 09 : Structure chimique de la glycine(39)

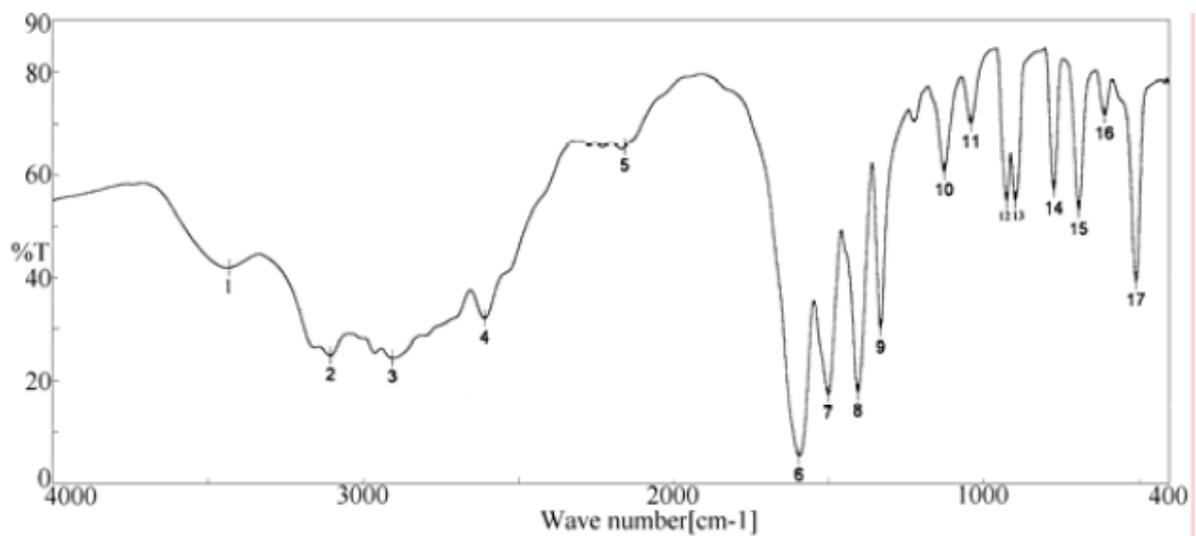


Figure 10 : Spectre FT-IR de la glycine(40)

Tableau 03 : Les bandes caractéristiques du spectre IR de la glycine (40)

| Liaison | Intensité | Longueur d'onde |
|------------------|------------------|----------------------------|
| N-H | Moyenne | 3429 cm ⁻¹ |
| COO ⁻ | Forte | 1672 cm ⁻¹ |
| C-N | Moyenne à faible | 1125-1042 cm ⁻¹ |
| C-C | Faible | 887cm ⁻¹ |

IV.1.5.5. Les avantages de ce procédé :

- Procédé récent et amélioré.
- Préparation facile de l'acide acétylsalicylique DL lysine et des particules d'acétylsalicylate glycine de lysine.
- Il n'y a pas d'ajout des germes de cristallisation.
- Pas de risque de contamination du produit final par l'ajout de germe de cristallisation.
- Meilleur rendement par rapport aux procédés qui n'utilisent pas les germes de cristallisation.
- Meilleur rendement par rapport aux procédés qu'utilisent les germes de cristallisation.

IV.2. Comparaison entre les différents procédés de synthèse de l'acide acétylsalicylique DL lysine :

La synthèse de l'acide acétylsalicylique DL lysine fait l'objectif de plusieurs tentatives d'optimisation.

Plusieurs méthodes de synthèse proposées par l'art antérieur ont l'objectif de surmonter les inconvénients des procédés qu'ils précèdent mais chaque protocole de synthèse présente ses propres avantages et inconvénients.

Dans cette partie, on va faire une comparaison entre les différents procédés de synthèse décrits dans la section précédente et on va justifier le choix d'un protocole parmi les autres on prend en considération les conditions opératoires (matériaux et réactifs) disponibles dans notre laboratoire.

IV.2.1. Procédé 03 :

C'est un procédé bien détaillé qui permet de synthétiser un sel d'acide acétylsalicylique DL lysine très pur (97 à 100 %) avec une teneur très basse en eau, donc une meilleure stabilité.

Mais à notre niveau, ce procédé présente les inconvénients suivants :

- Le ratio équimolaire doit être respecté à chaque moment de l'introduction.

- L'introduction des 2 solutions dans le réacteur avec des pompes doseuses qui ne sont pas disponibles dans notre laboratoire.
- La réaction nécessite un contrôle de la température pour éviter la dégradation du produit.
- Le séchage du produit est réalisé à plusieurs étapes qui nécessitent un contrôle rigoureux de température et de la pression ce qui n'est pas possible par manque de moyens.

Donc pour ce procédé, il y a beaucoup de paramètres à contrôler par rapport aux procédés 4 et 5 et nécessite plus de moyens.

IV.2.2. Procédé 04 :

- Procédé simple, facile à réaliser par les étudiants, ne nécessite pas beaucoup de moyens et peut-être réalisé au niveau de laboratoire.
- C'est un procédé reproductible.
- Il permet d'obtenir un produit stable avec un grand degré de pureté (99.7%).

Mais par rapport au procédé 05 qui est notre procédé de référence, ce procédé présente les inconvénients suivants :

- un rendement plus faible (87-90%).
- L'ajout des germes de cristallisation et donc un risque de contamination.
- Nécessite une quantité plus importante de réactif (AAS et la lysine) par rapport au procédé 05.

IV.2.3. Procédé 05 :

C'est un procédé récent avec un rendement très élevé (le plus important parmi les autres procédés)

- C'est le procédé le plus simple, très facile à réaliser.
- Possibilité de le réaliser par les moyens de base disponibles dans chaque laboratoire.
- Il n'y a pas d'ajout de germe de cristallisation et donc pas de risque de contamination de produit final.
- Il n'y a pas de consommation de réactif (procédé à très petite échelle : exemple 01) : faible cout de réalisation.

CHAPITRE V : Identification et dosage de l'acide acétylsalicylique dans ses différentes formes pharmaceutiques:

L'aspirine est l'un des médicaments anioniques les plus utilisés dans le monde et les plus connus depuis plus d'un siècle. Il est bio-transformé en métabolite majeur ; l'acide salicylique ; qui présente des propriétés pharmacologiques et pharmacodynamiques similaires à celles de l'aspirine. D'autres impuretés peuvent se présenter telle que l'acide acétylsalicylsalicylique et l'acide salicylsalicylique(41).

Il existe de nombreuses méthodes révélées par les études de la littérature pour l'identification et le dosage de l'aspirine et ses produits de dégradation ; à savoir : la spectrophotométrie UV, la spectroscopie IR, chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) et RP-Chromatographie d'injection séquentielle (RP-SIC)(42).

V.1. Spectroscopie à transformée de Fourier de l'acide acétylsalicylique DL lysine :

FT-IR est une méthode développée pour l'analyse rapide et directe de l'acide acétylsalicylique dans les différentes formes pharmaceutiques(43).

FT-IR est souvent utilisée pour identifier les groupes fonctionnels au sein de la molécule et peut-être utiliser pour une détermination quantitative des concentrations de molécule dans un échantillon.

La spectroscopie IR est basée sur l'interaction entre l'énergie de la lumière IR incidente et des liaisons covalentes au sein d'une molécule(44).

Les spectres FT-IR de l'acide acétylsalicylique DL lysine sont recueillis à l'aide d'un spectrophotomètre FT-IR équipé **d'un Spectrum 100(Perkin Elmer)** et mesuré dans **la région 4000-500 cm⁻¹** (45).

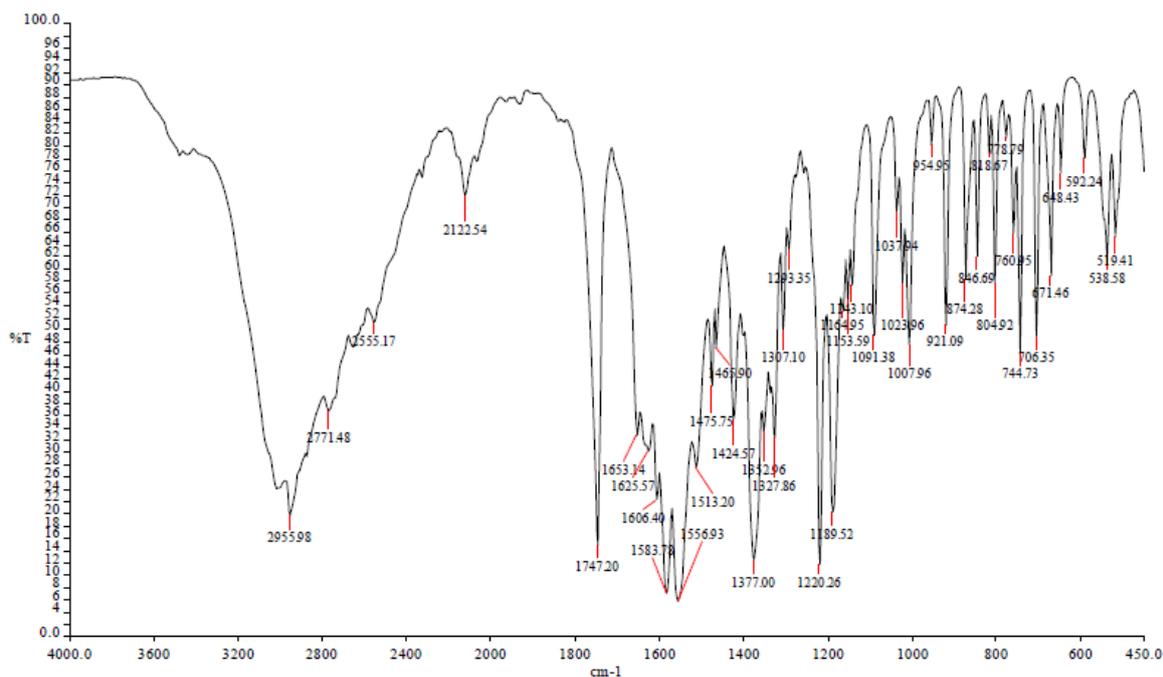


Figure 11 : Spectre FT-IR de l'AAS DL lysine(45)

❖ **Les bandes caractéristiques du spectre FT-IR de l'acide acétylsalicylique DL lysine :**
(Brevet enregistré sous le N° : CN106674036B)

Tableau 04 : Les bandes caractéristiques du spectre FT-IR de l'AAS DL lysine

| Liaison | Nature de vibration | Intensité | Longueur d'onde |
|---|---------------------|---------------------|--|
| CH-aromatique | Valence | Moyenne | 3022.56 cm ⁻¹ |
| C=C aromatique | Valence | Variable | 4 bandes : 1606.40 cm ⁻¹ 1513.20 cm ⁻¹ 1583.78 cm ⁻¹ 1465.90 cm ⁻¹ |
| C-H aromatique hors plan | Déformation | Variable | 744.73 cm ⁻¹ |
| O-H associé à l'acide | Elongation | Forte et très large | 3300 cm ⁻¹ |
| O-H associé à l'acide | Elongation | Forte et très large | 2200 cm ⁻¹ |
| C=O associé cycle phényl (réduction du nombre d'onde) | Elongation | Forte | 1653.14 cm ⁻¹ |
| C=O acide associé à l'amine | Elongation | Forte | 1747.20 cm ⁻¹ |
| C-C aliphatique | Elongation | Forte | 1220.26 cm ⁻¹ |

| | | | |
|---------------------------------|------------------------|----------|--------------------------|
| N-H amine | Elongation | Variable | 3489.72 cm ⁻¹ |
| -CH2- alcane | Elongation asymétrique | Forte | 2955.98 cm ⁻¹ |
| CH3 associé au groupe carboxyle | Elongation asymétrique | Forte | 2913.25 cm ⁻¹ |
| C-O ester | Elongation | Forte | 1091.38 cm ⁻¹ |

V.2. Analyse par HPLC :

V.2.1. HPLC de l'acide acétylsalicylique (AAS) :

La séparation chromatographique est effectuée sur une colonne (phase stationnaire) avec une phase mobile composée de solvant et d'un tampon à un rapport donné et pompé à travers le système chromatographique.

A. Protocole 01 (42) :

- La phase stationnaire : Colonne Kromasil HDC (150 × 4.6 mm, 5 μm)
- La phase mobile : Mélange d'acétonitrile Me CN et de solution aqueuse à 1% (V/V) d'acide orthophosphorique dans un rapport de 40 :60 (V/V) a un débit faible : 1.5 mL/min.
- La détection : a été réalisée à 237 nm en utilisant le détecteur à réseau de diode DAD.
- Le temps de rétention : était 2.78 min
- Chromatogramme de l'AAS selon le protocole 01 :

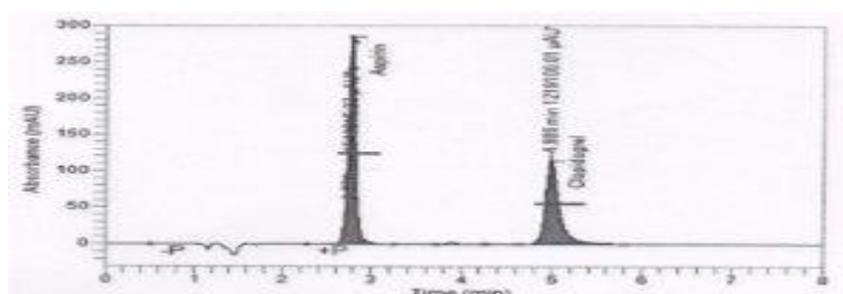


Figure 12: Chromatogramme de l'AAS selon le protocole 01(42)

B. Protocole 02 (46) :

- La phase stationnaire : Bio Sil HL C 18 de 5 mm, colonne 250/4.6 mm
- La phase mobile : Mélange d'acétonitrile MeCN/eau (25 :75 V/V) ajusté à pH 2.5 avec l'acide phosphorique H₃PO₃ a un débit de 2.0 mL/min.
- La détection a été réalisée à 207 nm dans une plage de 0.01 AUFS.
- Le temps de rétention est de 7.78 min.

C. Protocole 03 (47) :

- La phase stationnaire : Colonne Hypersil BDS C 18 (100 × 4.6 mm, 5 µm).
- La phase mobile : Tampon au perchlorate de sodium (pH=2.5) : acétonitrile : alcool isopropylique (85 :14 :1% V/V). à un débit de 1.5 mL/min.
- La détection a été réalisée à 275 nm.
- Le temps de rétention est de 4.6 min.
- Chromatogramme de l'AAS selon le protocole 03 :

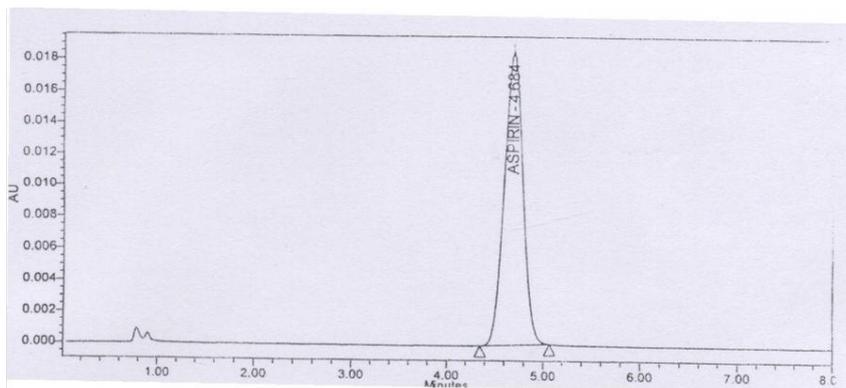


Figure 13 : Chromatogramme de l'AAS selon le protocole 03 (47)

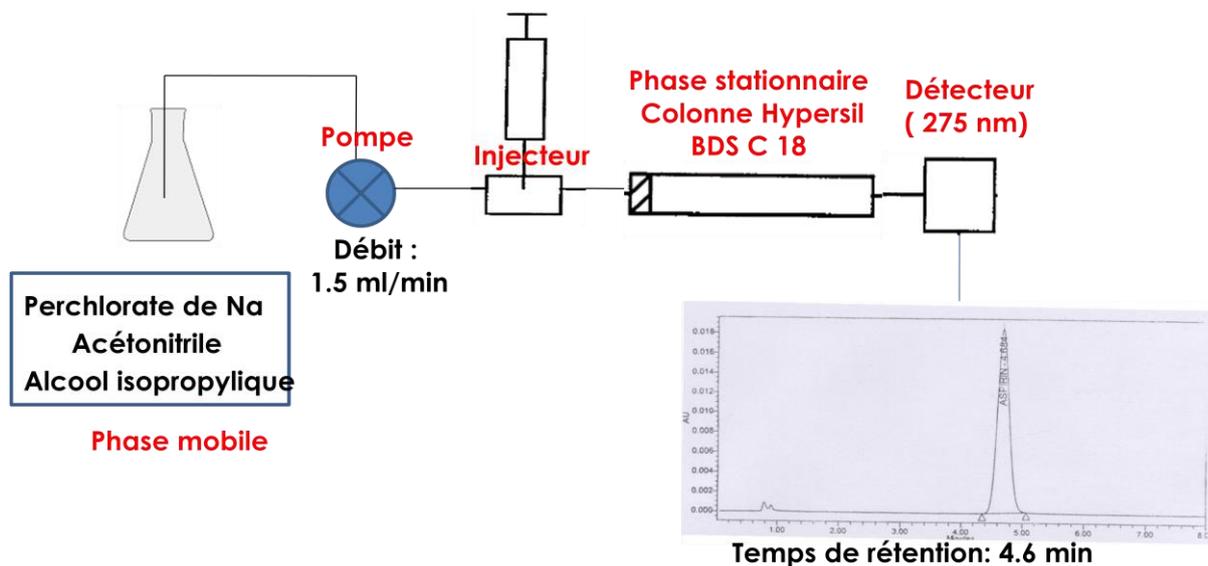


Figure 14 : HPLC de l'AAS selon le protocole 03.

V.2.2. HPLC de l'acide acétylsalicylique DL lysine:

A. Exemple 01 (38) :

L'analyse par l'HPLC est réalisée conformément à la méthode de la pharmacopée européenne pour déterminer la teneur en AAS et son produit de dégradation : l'acide salicylique.

- **Les conditions opératoires :**

- La phase stationnaire :

Colonne : Luna C 18 (référence : 00G – 4041-E0)

Longueur : 250 mm

Diamètre intérieur : 4.6 mm

Granulométrie : 5 µm.

- La phase mobile :

Acétonitile : 400 V

Eau : 600 V

Acide orthophosphorique 85% : 2V

La phase mobile est pompée à travers le système chromatographique à un débit de 1.0 mL/min.

La colonne est maintenue à 25 °C. Le volume d'injection pour effectuer la chromatographie est égal à 10 µL. La durée d'analyse est égale à 15 min.

Dans ces conditions, le temps de rétention de l'acide acétylsalicylique est environ : 5.4 min.

- **Mode opératoire :**

Préparation d'une solution témoin :

50 mg d'AAS est dissous dans 50 mL de la phase mobile puis dilution de 5 mL de la solution obtenue dans 50 mL de phase mobile.

Préparation de solution de travail :

96.0 mg de l'échantillon dissout dans 50 mL de la phase mobile puis dilution de 5 mL de la solution obtenue dans 50 mL de phase mobile.

La teneur de chaque échantillon d'acide acétylsalicylique DL lysine en acide acétylsalicylique est obtenue par l'équation suivante :

$$T = \frac{Pt}{Pe} + \frac{T}{100} + \frac{Ae}{At} + \frac{100 - Ht}{100 - He} \times \frac{326.3}{180.16} \times 100$$

Où :

Ae : représente l'aire de pic d'AAS dans le chromatogramme de la solution d'échantillon à tester.

At : représente l'aire de pic d'AAS dans le chromatogramme de la solution témoin.

Pt : représente le poids de l'AAS dans la solution témoin en mg.

Pe : représente le poids de la solution d'échantillon en mg.

T : représente le titre de l'AAS en %.

Ht : représente la perte halogène du témoin en %.

He : représente la perte halogène de la matière première en %.

- Chromatogramme de l'AAS présent dans l'acide acétylsalicylique DL lysine selon l'exemple 01 :

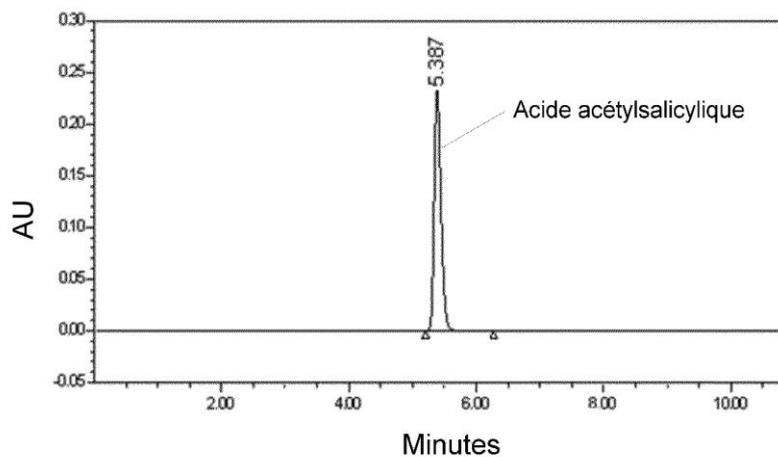
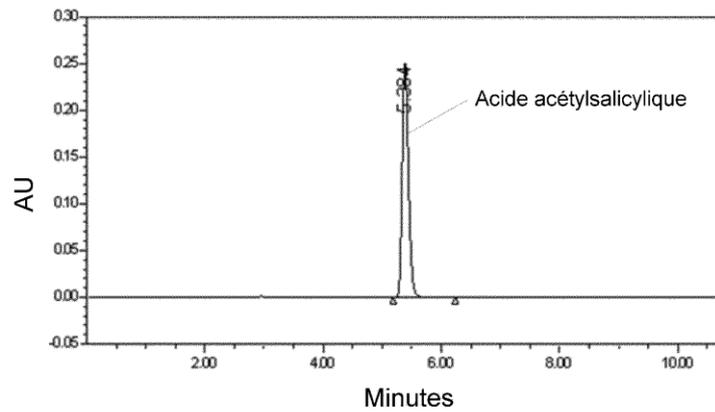


Figure 15 : Chromatogramme de l'AAS présent dans l'AAS DL lysine selon l'exemple 01 (38)

On déduit un titre de 98.3% ce qui est conforme aux spécifications de la pharmacopée européenne qui requiert un titre compris entre 97.0 et 101.0 %.

- Pour le dosage de l'acide salicylique :

Même condition opératoire que le dosage de l'AAS à l'exception de :

Phase mobile : acide orthophosphorique 85% : 4V

Durée d'analyse : 30 min pour les essais et 15 min pour les témoins.

Temps de rétention : AS : environ 8.3 min et AAS : environ 5.8 min

○ **Mode opératoire :**

Préparation de solution témoin à 0.3% :

150.0 mg d'AS est dissous dans 50 mL de la phase mobile puis dilution de 1ml de la solution obtenue dans 100 mL de la phase mobile.

Préparation de solution des échantillons d'acide acétylsalicylique DL lysine à tester pour la teneur en AAS :

100 mg d'échantillon dissout dans 10 mL de la phase mobile.

Le teneur de chaque échantillon d'acide acétylsalicylique DL lysine en AS est obtenu par l'équation :

$$T = \frac{Pt \times T}{100} + \frac{Ae}{At} + \frac{1}{Pe} + \frac{1 - Ht}{1 - He} \times \frac{10}{5000} \times 100$$

Où :

Ae : représente l'aire de pic de l'AS dans le chromatogramme de la solution d'échantillon à tester.

At : représente l'aire de pic de l'AS dans le chromatogramme de la solution témoin.

Pt : représente le poids de l'AS dans la solution témoin en mg.

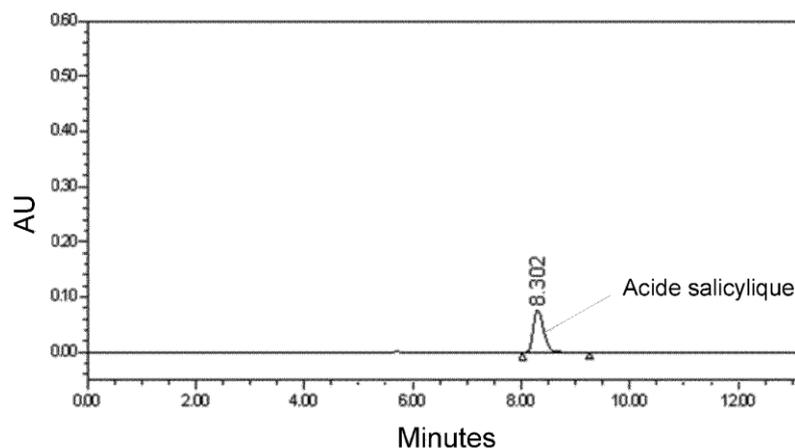
T : représente le titre de l'AS en %

Pe : représente le poids de la solution d'échantillon en mg.

Ht : représente la perte halogène de témoin en %.

He : représente la perte halogène de la matière première en %.

- Chromatogramme de l'AS selon l'exemple 01 :



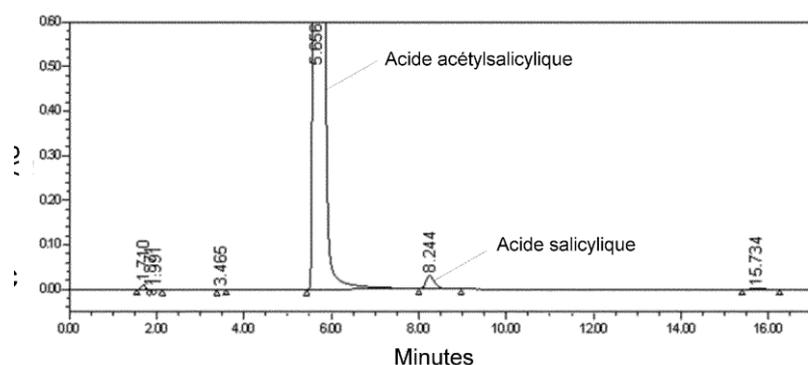
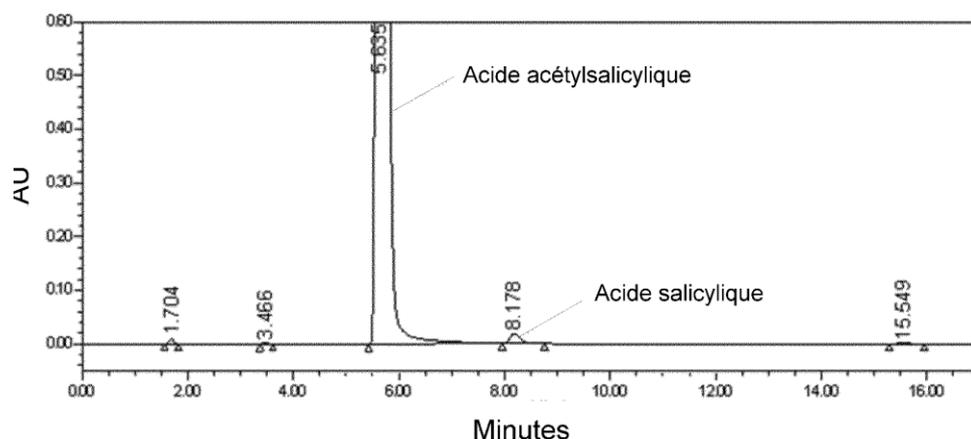


Figure 16 : Chromatogramme de l'AS selon l'exemple 01 (38)

On déduit un titre en AS de 0.08% pour l'acide acétylsalicylique DL lysine avant séchage, et de 0.13% pour l'acide acétylsalicylique DL lysine sec. Résultats conformes aux spécifications de la pharmacopée européenne, qui requiert un titre à l'AS inférieur ou égale à 0.3 %.

B. Exemple 02 (45) Décrit aussi dans le brevet CN 106674036 :

- Les conditions chromatographiques :
 - la phase stationnaire : Colonne analytique C18
 - La phase mobile : Méthanol – eau – acide acétique glacial (40 : 60 : 1)
 - Détection longueur d'onde : 276 nm.
 - Vitesse d'écoulement (débit) : 1 mL/min.
 - Température de colonne : 25 °C.
 - Volume d'injection : 10 µL.
- Préparation de solution du travail :

On mélange 0.005 g d'échantillon avec la phase mobile (Méthanol : eau : acide acétique glacial) (40 : 60 : 1)

Pour 50 ml de solution = une concentration de 100 µg/l.

- Le temps de rétention de l'acide acétylsalicylique DL lysine est environ : 2.979 min. (45)

- Chromatogramme de l'acide acétylsalicylique DL lysine selon l'exemple 02 :

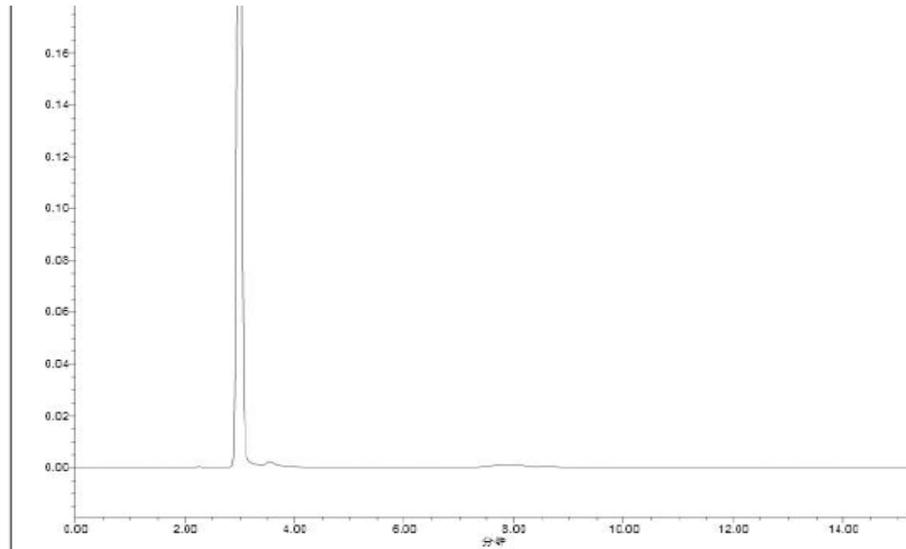


Figure 17 :Chromatogramme de l'AAS DL lysine selon l'exemple 02 (45)

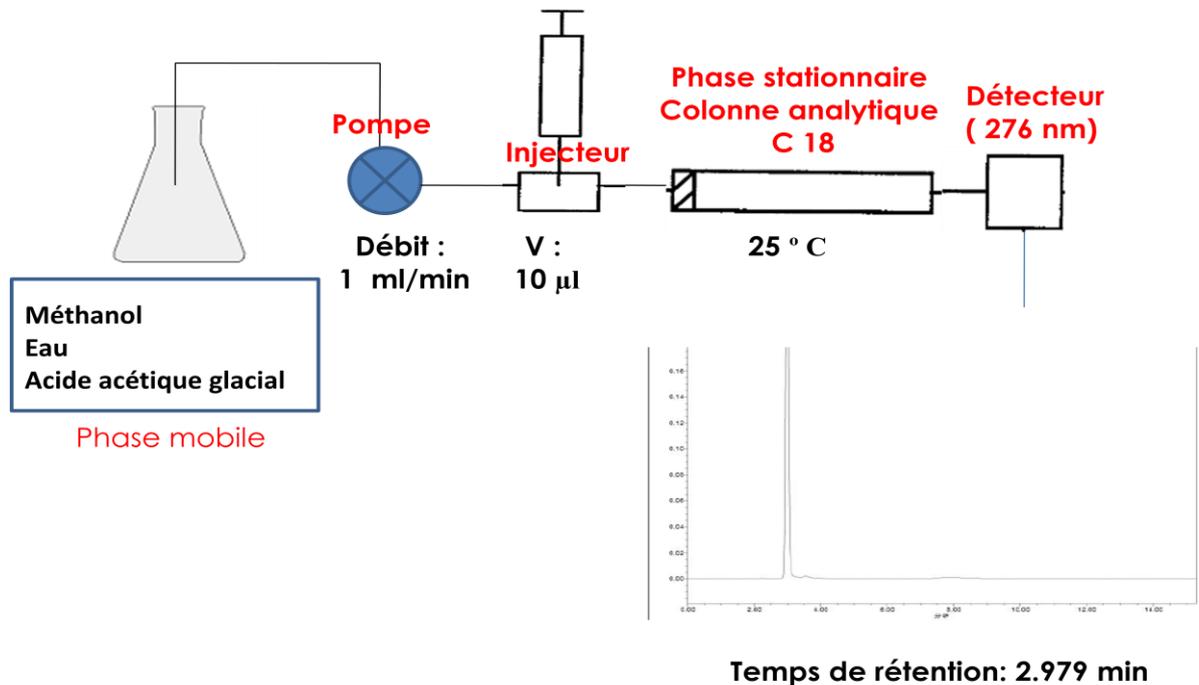


Figure 18 : HPLC de l'AAS DL lysine selon l'exemple 02.

CHPAPITRE VI : Etude de bioéquivalence

VI.1. Introduction :

Le coût des soins de santé publique a augmenté à l'échelle mondiale. Afin de réduire le prix des médicaments et leur contribution aux coûts totaux des soins de santé, une stratégie majeure a été développée consistant à l'introduction sur les marchés mondiaux d'équivalents génériques de médicament de marque.

Les médicaments génériques sont des copies de médicament breveté et peuvent être passés dans le domaine public et commercialisés à faible coût après l'expiration du brevet des préparations de marque.

L'évaluation de l'interchangeabilité entre le générique et le produit de marque doit être réalisée par une manière fiable et efficace.

Les études de biodisponibilité et/ou de bioéquivalence jouent un rôle très important dans la période de développement et d'enregistrement des nouveaux médicaments et leurs équivalents génériques. Ces études conviennent également à la post-commercialisation du médicament princeps.

VI.1.1. Définitions de générique et princeps :

- **Médicament princeps :**

Un médicament princeps (ou médicament de référence) peut être défini comme un médicament original qui incorpore pour la première fois un principe actif qui a été isolé ou synthétisé par un laboratoire pharmaceutique et dont la production et la commercialisation ne sont permises qu'au propriétaire du brevet de la substance active contenu dans le médicament et cependant une durée de 20 ans en général. Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention de l'AMM(48).

- **Médicament générique :** la définition légale a été introduite dans le Code de la santé publique (CSP) depuis 1996 dans l'article L.5121-1.

Un médicament générique est un médicament présentant la même composition qualitative et quantitative en substance active que le médicament princeps de référence, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec le médicament princeps a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Ainsi, le médicament générique n'est pas une copie conforme de la spécialité de référence. Il peut présenter des différences en matière de forme, de taille ou de couleur.

Les médicaments qui sont encore protégés par un brevet n'existent pas sous forme générique(49, 50).

▪ **Types de génériques :**

On distingue 3 types des génériques qui peuvent être figurés comme suit :

Tableau 05 : les 03 types des médicaments génériques(51)

| ✓ Auto-générique (copie-copie) | ✓ Essentiellement similaire | ✓ Assimilable |
|---|--|---|
| Copie conforme du médicament originale : <ul style="list-style-type: none"> ❖ même PA. ❖ Même dosage. ❖ Même forme galénique. ❖ Même(s) excipient(s) ❖ Souvent produit par le même laboratoire pharmaceutique. | <ul style="list-style-type: none"> ❖ Même PA. ❖ Même dosage. ❖ Même forme galénique. ❖ Excipients différents. Des études de bioéquivalence avec le médicament original doivent être réalisées. | <ul style="list-style-type: none"> ❖ Même PA sous une autre forme chimique (Sel au lieu de base par exemple) ❖ Même dosage. ❖ Forme galénique différente. Des études de bioéquivalence avec le médicament original doivent être réalisées. |

VI.2. Bioéquivalence :

VI.2.1. Définition :

La bioéquivalence des produits médicamenteux repose sur l'hypothèse fondamentale que deux produits sont équivalents lorsque le taux et le degré d'absorption des médicaments génériques ne présente pas de différence significative par rapport au taux et au degré d'absorption du médicament de référence lorsqu'il est administré à la même dose molaire de l'ingrédient actif. La bioéquivalence est quantifiée par l'aire sous la courbe (AUC) de la concentration plasmatique en fonction du temps en comparant le taux et la vitesse d'absorption du/des principe (s) actif (s) du médicament générique (C_{max} et T_{max}) et du médicament de référence chez certains nombres de sujets sains(48).

La bioéquivalence est prouvée si les intervalles de confiance à 90% de rapport de ces paramètres cinétiques (C_{max} , T_{max} et AUC) sont inclus dans la fourchette de 80-125 % (52, 53).

VI.2.2. Les paramètres d'évaluation de la bioéquivalence :

Les études de bioéquivalence sont généralement recommandées par la FDA en utilisant les paramètres suivants, classés par ordre de préférence :

1) Critère Pharmacocinétique :

Pour évaluer la bioéquivalence entre deux médicaments princeps et génériques, on va utiliser les paramètres pharmacocinétiques suivants :

- l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique du PA en fonction du temps (AUC) : C'est le paramètre de choix pour la mesure du taux d'absorption et ainsi la quantité de PA qui atteint la circulation générale.
- La concentration plasmatique maximale du PA (C_{max}) : C'est la concentration plasmatique du produit obtenu après administration.
 C_{max} peut donner des indications sur la réponse thérapeutique et les niveaux de toxicité de produit.
- Le temps où la concentration plasmatique maximale du produit après administration est observée (T_{max}) : Paramètre qui mesure la vitesse d'absorption de la substance active. Au T_{max} , l'absorption est maximale et la vitesse d'absorption est égale à la vitesse de distribution et/ou d'élimination du produit (54).

2) Etudes pharmacodynamiques comparatives chez l'homme :

L'étude d'équivalence pharmacodynamique est utilisée pour mesurer l'équivalence entre deux médicaments lorsque l'étude pharmacocinétique ne peut pas être réalisée et la quantification du PA ou de son métabolite ne peut être mesurée dans n'importe quel liquide biologique ; c'est le cas du produit conçu pour agir localement lorsqu'il n'y a pas un passage systémique. Elle est basée sur la mesure de la réponse pharmacodynamique et thérapeutique (55).

3) Essais cliniques comparatifs :

Les essais cliniques peuvent être utilisés pour établir l'équivalence entre deux produits princeps et générique dans le cas d'absence des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sur les deux produits(56).

Dans certains cas comme les produits à usage ophtalmique, la concentration du PA qui atteint la circulation sanguine ne peut pas être mesurée pour réaliser l'étude pharmacocinétique entre deux produits générique et princeps même si l'étude pharmacodynamique est mise en place. Dans d'autres cas il y a un manque de réponse pharmacodynamique significative donc un essai clinique comparatif doit être effectué pour prouver l'équivalence entre les deux produits.

4) Epreuve de dissolution in vitro :

Les études de bioéquivalence in vivo engendrent un coût très élevé pour un petit laboratoire producteur de générique. De ce fait, lorsqu'un générique présente la même forme, le même dosage, les essais in vivo ne sont pas toujours effectués.

Or la qualité des composants, leur provenance, leur origine, le mode de fabrication peuvent être influencés de façon non négligeable sur des paramètres essentiels de la biodisponibilité, sur la vitesse de dissolution.

C'est pourquoi, au vu de toutes ces contraintes, il est intéressant de travailler sur les cinétiques de dissolution afin d'évaluer la qualité biopharmaceutique du médicament générique(57).

VI.3. Exigence et non exigence des études de bioéquivalence selon l'OMS et FDA :

VI.3.1. Non exigences de l'étude de bioéquivalence :

Un produit pharmaceutique générique est considéré automatiquement équivalent à un produit princeps dans les cas suivants :

- a) pour les formes parentérales intraveineuses, intramusculaire et sous-cutané lorsque le principe actif est administré sous forme aqueuse avec la même concentration molaire que le médicament princeps, avec les mêmes excipients en utilisant des excipients comparatifs

qui n'affectent ni l'efficacité ni la sécurité du PA ou bien pour les solutions huileuses à condition d'utilisation de même véhicule huileux.

- b) Pour les solutions à usage orales qui contiennent les mêmes concentrations molaires en PA et les mêmes excipients à des concentrations similaires.
- c) Pour les formes poudres pour reconstitution qui seront utilisées dans les conditions précédentes (a et b).
- d) Lorsque le médicament est un gaz pour inhalation.
- e) Pour les formes à usage otique ou ophtalmique à des concentrations équimolaires du PA par rapport au principeps en utilisant les mêmes excipients ou des excipients différents à condition que ces derniers n'affectent pas la biodisponibilité du produit.
- f) Pour les formes à usage topique avec des concentrations équimolaires du PA.
- g) Pour les solutions aqueuses pour nébulisation ou gouttes nasales(55).

VI.3.2. Les exigences d'étude de bioéquivalence :

- a) Formes à usage oral à action systémique à libération immédiate :
 - avec un usage critique. Exemple : les neuroleptiques, les antidépresseurs.
 - à index thérapeutique étroit. Exemple : Digoxine.
 - qui ont des problèmes de biodisponibilité liés au PA, à sa structure chimique ou à la méthode de formulation similaire. Exemple : Vérapamil
 - Si le procédé de fabrication, les excipients ou le polymorphe du PA peuvent affecter la bioéquivalence.
- b) Forme à libération immédiate à action systémique non orale :

C'est le cas des suppositoires (formulation rectale) qui vont agir par voie systémique.
- c) Forme posologique à libération modifiée à action systémique :
 - forme orale et transdermique à libération modifiée : les études pharmacocinétiques et cliniques sont requises pour prouver l'équivalence.
 - Forme intramusculaire et sous cutanée à libération modifiée.
- d) Produit à application locale (nasale, oculaire, cutané..) avec un risque de passage systémique. L'évaluation de l'exposition systémique est nécessaire pour l'étude d'équivalence.
- e) Association de plusieurs PA(55).

VI.4. Essai d'équivalence in vitro :

Au cours du temps, le test de dissolution in vitro est devenu un outil important pour la caractérisation de la qualité du produit pharmaceutique orale. En plus, la similitude du profil de dissolution in vitro peut être utilisée dans certains cas pour documenter l'équivalence d'un produit générique par rapport à un produit princeps

VI.4.1. Système de classification BCS :

Le système de classification biopharmaceutique est un cadre scientifique qui permet de classer les PA en basant sur leur solubilité aqueuse et leur perméabilité intestinale.

Le but initial de ce système est d'étudier les modifications post-approbation des médicaments en utilisant l'étude de dissolution in vitro. Mais au cours du temps ce système est devenu un outil puissant pour la caractérisation de la qualité du produit pharmaceutique.

Dans ce système, les médicaments sont classés en 4 classes selon la solubilité et la perméabilité intestinale :

- Classe I : Haute perméabilité, haute solubilité.
- Classe II : Haute perméabilité, faible solubilité.
- Classe III : Faible perméabilité, haute solubilité.
- Classe IV : Faible perméabilité, faible solubilité(58, 59).

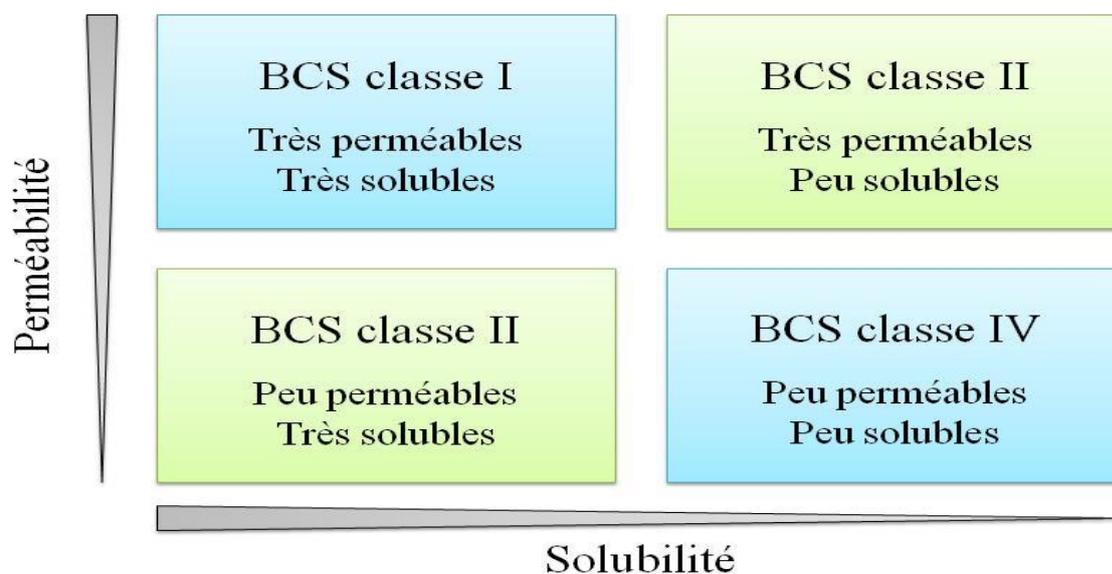


Figure 19 : Système de classification BCS

VI.4.2. Biowaiver :

Biowaiver est un terme scientifique appliqué aux produits pharmaceutiques que leur équivalence est prouvé par un test autre que l'équivalence in vivo.

Biowaiver veut dire que les études de biodisponibilité in vivo peuvent ne pas juger nécessaires pour l'acceptation d'un produit pharmaceutique générique. Les tests de dissolutions peuvent être utilisés comme substituants des études pharmacocinétiques pour dire que ces deux produits pharmaceutiques princeps et générique sont équivalents(55).

VI.4.3. Exigence BCS selon l'OMS et FDA :

Un Biowaiver à base de BCS est appliqué au produit pharmaceutique à libération immédiate administré par voie orale :

- Pour les PA BCS classe I si :
 - o Le médicament générique ne contient pas des excipients qui peuvent affecter la biodisponibilité.
 - o Les deux médicaments princeps et générique se dissolvent très rapidement.
 - o Les deux médicaments princeps et générique se dissolvent rapidement avec similarité des profils de dissolution.
- Pour les PA BCS classe III :
 - o Les deux médicaments générique et princeps se dissolvent très rapidement.
 - o La formulation du générique doit être qualitativement la même et quantitativement très similaire à celle du princeps.
- Ne contient pas des excipients qui peuvent influencer l'absorption.
- N'est pas un médicament absorbé par la cavité buccale.
- N'est pas un médicament à index thérapeutique étroit(58, 59).

➤ Solubilité :

Une substance médicamenteuse est considérée soluble si la dose unique la plus élevée en mg est dissous dans 250 mL de milieu aqueux dans une plage de pH de 1 à 7.5 à 37°C(58, 59).

➤ **Perméabilité :**

Un médicament est considéré hautement perméable si 90% (selon FDA) ou 85% (selon OMS) ou plus de la dose administrée par voie orale passe dans l'intestin grêle. Cette perméabilité peut être évaluée par :

- le degré d'absorption chez l'homme :
 - soit par une étude pharmacocinétique.
 - Soit par une étude de biodisponibilité absolue.
- Méthode de perméabilité intestinale :
 - étude de perfusion intestinale in vivo chez l'homme.
 - Étude de perfusion intestinale in vivo ou in situ chez l'animal.
 - Expérience de perméabilité in vitro avec des tissus intestinaux humains ou animaux.
 - Expérience de perméabilité in vitro sur des monocouches de cellule épithéliale(58, 59).

VI.4.4. Dissolution :

Pour qu'un produit pharmaceutique générique peut juger équivalent à un produit princeps en basant sur l'étude de dissolution in vitro, le médicament générique doit présenter une dissolution très rapide ou rapide et les données in vitro doivent démontrer la similitude du profil de dissolution entre les deux produits princeps et générique.

○ **Dissolution très rapide :**

On dit qu'un médicament se dissout très rapidement s'il libère au moins plus de 85% de son PA en 15 min à $37 \pm 1^\circ\text{C}$ en utilisant un appareil à palette à 75 tour/min ou un appareil à panier à 100 tour/min dans un milieu de 900 mL ou 500 mL des tampons suivants :

- Solution ou tampon HCl (pH=1.2) ou milieu à liquide gastrique simulé
- Tampon acétate (pH=4.5).
- Tampon phosphate (pH=6.8) ou milieu à liquide intestinal simulé.(58, 60)

○ **Dissolution rapide :**

On dit qu'un médicament se dissout rapidement s'il libère au moins plus de 85% de son PA en 30 min à $37 \pm 1^\circ\text{C}$ en utilisant un appareil à palette à 75 tour/min ou un appareil à panier à 100 tour/min dans un milieu de 900 mL ou 500 mL des tampons suivants :

- Solution ou tampon HCl (pH=1.2) ou milieu à liquide gastrique simulé.
- Tampon acétate (pH=4.5).
- Tampon phosphate (pH=6.8) ou milieu à liquide intestinal simulé.(58, 60)

VI.5. Classification BCS de l'aspirine :

Pour la classification BCS de l'aspirine, une monographie de Biowaiver a été présentée en basant sur la littérature et les données expérimentales de la solubilité et la perméabilité de l'aspirine.

VI.5.1. Détermination de la solubilité de l'aspirine :

Pour déterminer la solubilité de l'aspirine, 4 tampons étaient préparés :

| pH | Tampon |
|--------------------------------------|-------------------------------|
| pH = 1 | L'acide chlorhydrique HCl 0.1 |
| pH = 3.5 (est égale au pKa de l'AAS) | Phosphate de sodium 50 mmol |
| pH = 4.5 | Acétate de sodium 50 mmol |
| pH = 6.8 | Phosphate de sodium 50 mmol |

- Dans 4 fioles jaugées, un excès d'AAS est ajouté aux 250 mL de ces tampons.
- Les fioles ont été agitées dans un agitateur d'incubation à 37°C. Les temps d'agitation sont mentionnés dans le tableau suivant :

| pH de tampon | Temps d'agitation |
|----------------------|--------------------------|
| pH = 1 | 45 min |
| pH = 3.5 | 20 min |
| pH = 4.5 et pH = 6.8 | 15 min |

Pour mesurer la concentration en solution, une méthode HPLC est utilisée :

- phase stationnaire : Colonne Phénoinex Luna C18.
- Phase mobile : Méthanol et tampon phosphate (pH = 2.4).
- Détecteur à barrette photo di-iode.
- Chambre d'échantillonnage à 4°C.
- Durée d'injection : 4 min.

Cette méthode peut séparer l'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique et même les quantités avec exactitude.

La quantité de l'AAS dissout dans 250 mL du tampon et selon les exigences de l'OMS et FDA est de 1000 mg et qui est égale à la dose thérapeutique unique la plus élevée utilisée dans les indications thérapeutiques.

Selon les résultats de cette étude, la dose de 1000 mg de l'AAS se dissout facilement dans les tampons à pH compris entre 1 et 6.5 avec une augmentation de la solubilité en augmentant le pH puisque l'AAS est un acide faible et selon l'équation de Henderson - Hasselbalch, la solubilité des acides faibles augmente avec le pH donc l'AAS à un pH final égale à 6.8 répond au critère de hautement soluble.

VI.5.2. Perméabilité de l'aspirine :

Selon cette étude et en basant sur la biodisponibilité absolue de l'AAS qui est proche de 100 % et l'étude de perméabilité in vitro sur les tissus intestinaux humains qui indique que l'AAS est hautement perméable, on peut conclure que l'AAS est un PA hautement perméable(12).

Conclusion : selon toutes ces données, l'AAS est une substance hautement soluble et hautement perméable, donc un PA BCS classe I(12, 58).

CHAPITRE VII : Les études de dissolution de l'AAS et l'acide acétylsalicylique DL lysine :

Les études de dissolution des médicaments solides destinés à la voie orale sont fondées sur le principe de Wagner, qui montre que le principe actif d'un médicament doit être d'abord libéré de sa forme galénique et dissout dans les liquides du tractus gastro-intestinal pour être absorbé et apparaître dans la circulation sanguine.

La dissolution est l'un des tests in vitro utilisés généralement pour évaluer la qualité d'un médicament. Dans l'industrie pharmaceutique, ce test permet d'orienter vers des formes galéniques adéquates. En revenant à l'historique, Noyes et Withney sont les premiers qui ont publiés un article en 1897 décrivant la vitesse de dissolution des substances solides dans leur propre solution(61).

VII.1. Définition :

La dissolution est un test pharmacotechnique qui permet de déterminer l'aptitude de la forme galénique à laisser passer en solution dans un milieu déterminé(61).

L'essai de dissolution des principes actifs solides dans la majorité des pharmacopées consiste à mesurer avec précision, dans des conditions standardisées en fonction du temps, la quantité de substance active libéré par la forme médicamenteuse et qui passe en solution après immersion dans un milieu liquide approprié(62).

VII.2. Principe :

Le principe de ce test consiste à mesurer le taux de dissolution de PA en fonction du temps dans un milieu donné à partir d'une forme galénique(63).

VII.3. Intérêt de la dissolution :

Les essais de dissolution ont pour intérêt le contrôle d'une formulation et de mieux expliquer le comportement biopharmaceutique en cours de :

- pré-formulation : choix de PA...
- Développement : étude comparative entre plusieurs formes pour :
 - o optimiser la formulation.
 - o S'assurer que la libération est totale.
 - o Mesure la vitesse à laquelle le PA, contenu dans la forme, se dissout dans un milieu donné.
- Contrôle qualité :
 - o contrôle de la reproductibilité inter lots, fixation des normes de dissolution.
 - o Comparaison entre un générique et un princeps.
 - o Comparaison entre un produit objet d'étude et une référence(63).

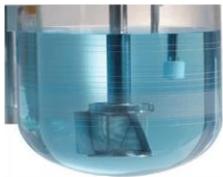
VII.4. Objectifs :

- Fournir des données sur la conformité des formes galéniques solides destinées à la voie orale aux exigences de dissolution.
- Les essais de dissolution permettent de vérifier le profil de dissolution d'un PA vis-à-vis d'une digestion gastrique et/ou intestinale.
- Ces essais permettent de prédire le profil de dissolution in vivo du médicament dans l'organisme(64).

VII.5. Facteurs influençant la dissolution :

- Solubilité.
- Structure chimique.
- pH.
- Température.
- Polymorphisme.
- Substance active.
- Vitesse de dissolution(63).

VII.6. Type d'appareils de test de dissolution :



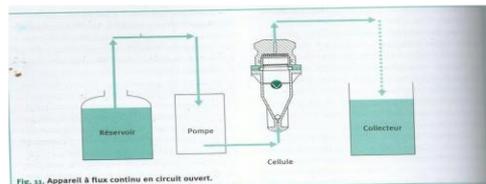
Appareil à panier tournant



Appareil à palette tournante



Appareil à pistons



Appareil à flux continu

Figure 19 : Type d'appareils de dissolution.

• **Appareil à panier :**

- Un récipient cylindrique à fond hémisphérique d'une contenance de 1 L, couvert en verre ou autres matériaux transparents inertes.
- Un agitateur constitué d'une tige servant d'axe moteur et d'un panier cylindrique.
- Un bain d'eau thermostaté permet de maintenir à l'intérieur du récipient une température de 37 ± 0.5 °C.
- La vitesse de rotation de tige est mesurée avec une précision de ± 4 %.

- **Appareil à palette :**

- Un récipient cylindrique à fond hémisphérique d'une contenance de 1L.
- Un agitateur est constitué d'une pale et d'une tige à rotation uniforme et sans oscillation significative susceptible d'affecter les résultats.
- Un bain thermostaté permet de maintenir à l'intérieur du récipient une température de 37 ± 0.5 °C.
- La vitesse de rotation de tige est mesurée avec une précision de ± 4 %.

- **Appareil à pistons :**

- Un jeu de vases cylindriques en verre à fond plat.
- Pistons tubulaires en verre et des tamis
- Un bain thermostaté permet de maintenir à l'intérieur du récipient une température de 37 ± 0.5 °C.
- Les mouvements alternatifs des pistons sont mesurés avec une précision de ± 5 %.

- **Cellule à flux continu :**

- Un réservoir et une pompe assurant la circulation du milieu de dissolution.
- Une cellule à flux continu.
- Un bain thermostaté permet de maintenir à l'intérieur du récipient une température de 37 ± 0.5 °C.
- La pompe assure un débit constant (5 % du débit nominal).(13)

VII.7. Milieux de dissolution :

La dissolution de l'AAS est déterminée dans :

- Un tampon acide chlorhydrique 0.1N (HCl 0.1N) à pH 1.0 ou liquide gastrique simulé.
- Un tampon phosphate de sodium à pH 3.5 (égale au pKa de l'AAS).
- Un tampon acétate de sodium à pH 4.5.
- Un tampon phosphate de sodium à pH 6.8 ou liquide intestinal simulé(12).

VII.8. Exemples des essais d'équivalence in vitro par les tests de dissolution :

Puisque l'AAS est un PA de classe BCS I et pour les formes solides orales à libération immédiate à action systémique, l'étude d'équivalence in vivo peut ne pas juger nécessaire pour prouver la bioéquivalence entre un médicament princeps et générique à base d'AAS. Un test de dissolution in vitro peut remplacer les études pharmacocinétiques in vivo.

En Algérie et au cours de ces trois dernières années, l'Aspégic[®] 100 mg sous forme de poudre pour solution buvable utilisé pour la prévention secondaire cardiovasculaire est remplacé de plus en plus par d'autres médicaments génériques (gélule et comprimé) d'AAS 100 mg.

Le but de notre étude est de savoir si ces génériques d'AAS 100 mg disponible sur le marché algérien sont équivalents à l'Aspégic® 100 mg.

L'étude de bioéquivalence va être réalisée in vitro par des tests de dissolution pour les différentes spécialités d'AAS 100 mg disponibles sur le marché algérien sous différentes formes galéniques.

Pour les formes poudres, l'USP n'indique aucune méthode spécifique et officielle pour les tests de dissolution.(65)

Toute forme galénique poudre destinée à la voie orale doit être préalablement reconstituée dans un volume de solvant approprié.

Donc l'étude de dissolution d'une forme poudre est basée sur l'étude du mélange après reconstitution.

Pour avoir une idée sur les protocoles utilisés pour étudier la bioéquivalence in vitro entre les formes galéniques poudres et comprimés, on a pris de la littérature l'exemple suivant :

VII.8.1. Protocol N°01:

- **Matériel :**

- cristaux fins d'aspirine USP
- Cristaux d'acide salicylique
- Quatre marques commerciales de comprimés d'aspirine nommée A₁, A₂, A₃, A₄.
- Un tampon d'acétate 0.05 M de pH = 4.5 ± 0.05 utilisé comme milieu de dissolution.

- **Méthode :**

- **Tampon acétate à pH 4.5 :** Dissoudre une quantité de 29.9 g d'acétate de sodium avec 16.6 mL d'acide acétique glacial (2N) pour ajuster le pH à 4.5 et remplir avec de l'eau distillée pour produire 10 L.
- La vitesse de dissolution des comprimés d'aspirine a été déterminée en utilisant la méthode USP XX1 (1985) qui utilise un panier rotatif à 100 tr/min dans 500 mL de tampon acétate 0.05 M de pH = 4.5 ± 0.05 à une température de 37 ± 0.05°C.

- **La détection par UV :**

- les échantillons ont été prélevés et filtrés à différents intervalles de 5, 10, 20, 30, 40, 50, et 60 min et analysés par spectrophotométrie de 265 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV.

- **Résultats :**

Tableau06 : Le pourcentage de dissolution des 4 marques d'aspirine selon le protocole01(66)

| Les quatre marques d'aspirine | % de dissolution à 30 min |
|-------------------------------|---------------------------|
| A ₁ | 75.71 |
| A ₂ | 65.75 |
| A ₃ | 63.47 |
| A ₄ | 68.90 |

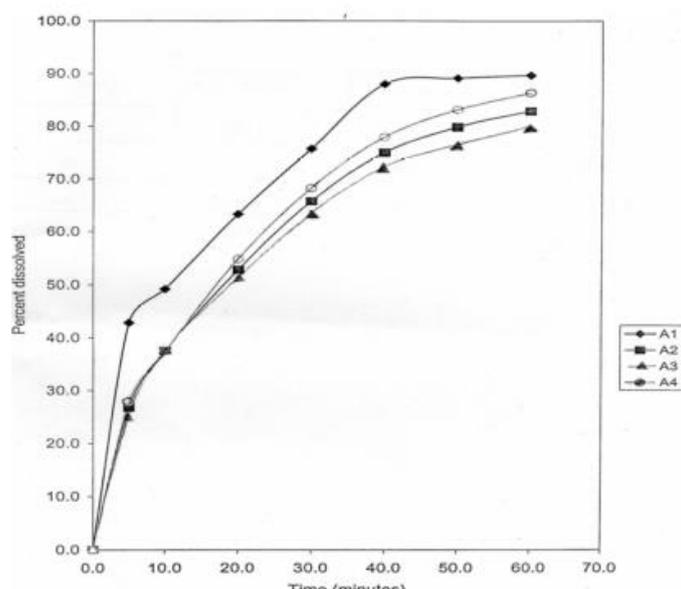


Figure 21 : Pourcentage de la quantité réelle d'aspirine dissoute en fonction du temps pour les quatre marques différentes (66).

- **Discussion :**

D'après le tableau, on remarque que les quatre marques d'aspirine ne répondent pas aux exigences de dissolution.

Après 30 min, la quantité d'AAS dissoute est inférieure à 85 % de la quantité d'aspirine présente dans la formulation (66).

VII.8.2. Protocol N°02 :

- **Matériel :**

- Cinq marques de comprimés d'aspirine 300 mg à libération immédiate nommés A, B, C, D, E.
- La marque A est le produit de référence.

- Un tampon d'acétate à pH = 4.5 a été utilisé comme milieu de dissolution tel que spécifié dans la Pharmacopée Britannique.
- **Méthode :**
 - **Tampon acétate à pH 4.5 :** Dissoudre une quantité de 29.9 g d'acétate de sodium avec 16.6 mL d'acide acétique glacial (2N) pour ajuster le pH à 4.5 et remplir avec de l'eau distillée pour produire 10 L.
 - La poudre d'aspirine pure (AAS) a été dissoute dans le tampon acétate pour obtenir une série de solutions d'étalonnage standard avec différentes concentrations pour le développement d'une courbe d'étalonnage (Spectrophotomètre UV à 265nm).
 - La dissolution in vitro a été effectuée via un appareil USP2 (Palette) à une vitesse de 75 tr/min dans 900 mL de milieu tampon acétate à pH 4.5 maintenu à $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ à l'aide d'un bain-marie équipé d'un agitateur et chauffe-eau.
 - Des échantillons de 5 ± 0.1 mL ont été prélevés manuellement à 10, 20, 30, 45, 60 et 90 min et remplacés avec un volume égal de milieu frais pour maintenir un volume de dissolution constant.
- **La détection par l'UV :**
 - Les échantillons ont été filtrés et l'absorbance a été mesurée à 265 nm en utilisant un spectrophotomètre UV.

La concentration de médicament déterminée par un modèle d'étalonnage a été utilisée pour calculer la masse totale d'un médicament libéré dans le milieu.

Dans ce travail, les profils de dissolution sont représentés comme le pourcentage cumulatif de la quantité du médicament libéré à chaque intervalle d'échantillonnage.

- **Résultats :**

Tableau 07 : Le pourcentage moyen de l'aspirine dissout en fonction du temps (67)

| Les cinq marques d'aspirine | A | B | C | D | E |
|-----------------------------|-------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Temps (min) | % de dissolution | | | | |
| 10 | 69.59 | 72.51 | 65.57 | 64.33 | 68.02 |
| 20 | 86.12 | 85.86 | 81.05 | 79.58 | 82.07 |
| 30 | 91.84 | 91.49 | 89.44 | 88.23 | 92.08 |
| 45 | 92.75 | 92.50 | 93.29 | 92.63 | 98.49 |

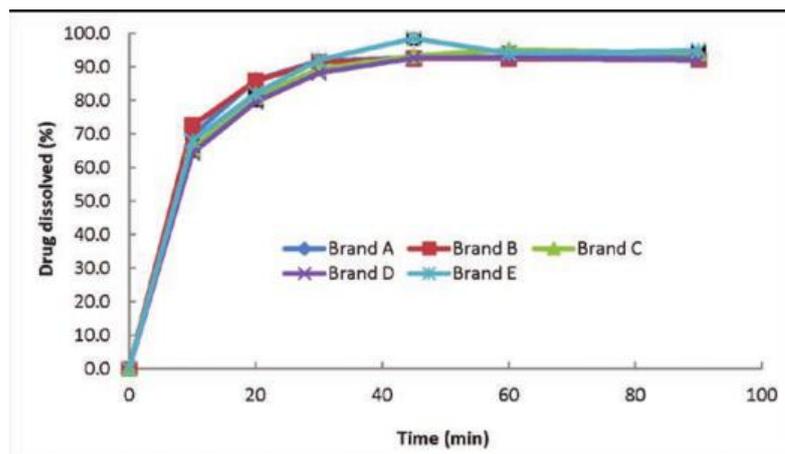


Figure 22 : Variation du taux de dissolution des comprimés princeps (A) et génériques (B, C, D, E) en fonction du temps(67).

- **Discussion :**

D'après les données de dissolution, on remarque que les cinq marques libèrent plus de 85% de sa substance active après 30 min.

Des analyses quantitatives des profils de dissolution ont été effectuées pour évaluer la similitude entre les quatre marques B, C, D, E avec la marque A de référence.

L'analyse a été réalisée en utilisant les méthodes indépendantes du modèle et des méthodes dépendantes du modèle.

Les paramètres suivants sont utilisés pour étudier la similitude :

- le rapport du temps moyen de dissolution.
- Variance de temps de dissolution.
- Dispersion relative du temps de dissolution.
- Le facteur de similitude f_2 .
- Le facteur de différence f_1 .

D'après les facteurs f_1 , f_2 , on remarque que les cinq marques sont similaires.

VII.8.3. Protocol N°03:

Une étude de dissolution des comprimés d'AAS a été réalisée avec le protocole suivant :

la dissolution a été réalisée dans deux milieux différents :

- milieu à liquide gastrique simulé pH = 1.2.
- Milieu à liquide intestinal simulé pH = 6.4.

Le volume des milieux est de 500 mL.

L'agitation du milieu est réalisée à l'aide d'un appareil à palette à 75 tour/min en utilisant un appareil de la pharmacopée des Etats Unis (USP) 2.

Pour le milieu à liquide gastrique, les échantillons ont été prélevés à 15 et 30 min.

Pour le milieu à liquide intestinal, les échantillons ont été prélevés à 15, 30 et 60 min.

Les échantillons prélevés ont été dilués par l'acétonitrile et analysés par une méthode HPLC avec le protocole suivant :

- phase mobile : L'eau, acétonitrile et l'acide ortho-phosphorique à 85 % (740 :180 :0.9).
- Phase stationnaire : R18 (125 × 4 mm², 5µm).
- Débit d'injection : 1.8 mL/min.
- Volume d'injection : 20 µl.
- Détection UV à 237 nm.

La concentration de l'AAS est calculée à l'aide d'une courbe d'étalonnage de l'aspirine préparée par les dilutions des solutions mères.

| % de dissolution | Milieu gastrique | Milieu intestinal |
|------------------|-------------------|-------------------|
| A 15 min | Supérieure à 75 % | Supérieure à 90 % |
| A 30 min | Supérieure à 90 % | Supérieure à 90 % |
| A 60 min | / | / |

Les comprimés d'aspirine utilisés dans cette étude ont une dissolution rapide dans les milieux gastriques et une dissolution très rapide dans les milieux intestinaux(12).

Conclusion générale

L'étude des profils de dissolution entre différentes formes galéniques princeps / générique est l'une des préoccupations majeures de l'industrie pharmaceutique.

Ce présent travail nous a permis de faire une étude théorique sur les différents procédés de synthèse de l'AAS sous forme de poudre buvable, leur dosage par l'IR et l'HPLC ainsi que les protocoles de dissolution in vitro de ce PA.

La partie pratique n'a été pas réalisée, tout d'abord à cause de l'arrivée tardive des réactifs nécessaires à la synthèse de l'AAS DL lysine.

Après avoir reçu les réactifs, nous avons réalisé un essai de synthèse de l'AAS DL lysine selon le procédé 05 détaillé dans notre mémoire mais par manque des moyens dans le laboratoire, le produit final n'a pas été analysé.

Nous avons décidé de faire d'autre essai peu avant que le COVID-19 s'installe et toutes les activités scientifiques ont été arrêtées.

Référence bibliographie :

1. Georges B. Aspirine ou acide acétylsalicylique. Encyclopédia Universalis. 06 février 2017.
2. Bordagaray M. L'aspirine indiquée dans les maladies chroniques cardiovasculaires: l'importance de ne pas en négliger la galénique. 2018.
3. Héту P-O. Rôle de la cyclo-oxygénase-2 constitutive dans la synthèse des prostaglandines et caractérisation de ses relations avec les prostaglandines synthases terminales. 2008.
4. Richard S, Toussaint-Hacquard M, Lecompte T. Variabilité de réponse plaquettaire à l'aspirine et nouvelles cibles thérapeutiques. Journal des maladies vasculaires. 2009;34(1):16-25.
5. Mabro M, De Gramont A. L'aspirine contre le cancer. La Revue de médecine interne. 2000;21:S60-S7.
6. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Gaucherand P, Doret-Dion M, Tsatsaris V. Aspirine et prééclampsie. La Presse Médicale. 2019;48(1):34-45.
7. Lafont O. Du saule à l'aspirine. Revue d'Histoire de la Pharmacie. 2007;94(354):209-16.
8. Kowalski K. Insight into the biological activity of organometallic acetylsalicylic acid (aspirin) derivatives. ChemPlusChem. 2019;84(4):403-15.
9. Tréchet P, Jouzeau J-Y. Bases chimiques et pharmacologiques des AINS. Revue Française d'Allergologie. 2014;54(3):212-7.
10. Frederich M. Les plantes qui nous soignent: de la tradition à la médecine moderne. 2014.
11. Gamus G, Lévy N. L'aspirine. 25-10-2010.
12. Dressman JB, Nair A, Abrahamsson B, Barends DM, Groot D, Kopp S, et al. Biowaiver monograph for immediate-release solid oral dosage forms: acetylsalicylic acid. Journal of pharmaceutical sciences. 2012;101(8):2653-67.
13. Pharmacopée Européenne 9e Edition. Janvier 2017.
14. BELAMINE K. Les antiagregants plaquettaires: donnees bibliographiques 2008.
15. Cloutier L, Chabot JB, Lemay C. Acide acétylsalicylique? Ibuprofène? Acétaminophène?
16. Vuillet-A-Ciles H, Buxeraud J, Nouaille Y. Les médicaments de la douleur: les antalgiques de palier I. Actualités Pharmaceutiques. 2013;52(527):21-6.
17. Pillon F. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Actualités Pharmaceutiques. 2014;53(534):43-6.
18. Schrör K, Voelker M. NSAIDs and Aspirin: Recent Advances and Implications for Clinical Management. NSAIDs and Aspirin: Springer; 2016. p. 107-22.
19. Lévesque H, Lafont O. L'aspirine à travers les siècles: rappel historique. La revue de médecine interne. 2000;21:S8-S17.
20. Fontana P, Reny J. Des anciens aux nouveaux antiplaquettaires. La Lettre du pharmacologue (Boulogne). 2012;26(3):83-7.
21. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Posologie de l'aspirine dans la prévention des maladies cardio-vasculaires: Une revue systematique. JAMA-français. 2007;297(18):2018.
22. Bica K, Rijkse C, Nieuwenhuyzen M, Rogers RD. In search of pure liquid salt forms of aspirin: ionic liquid approaches with acetylsalicylic acid and salicylic acid. Physical Chemistry Chemical Physics. 2010;12(8):2011-7.
23. Bolotova TV, Ermokhin VA, Mikha EA, Gilmutdinova AS, Purygin PP. Synthesis of amino acid acetylsalicylates. Butlerov Communications. 2017;49(3):114-8.
24. Hsiao CH. Aspirin tablet. Google Patents; 1985.
25. Raschka C, Lipinski E, Magnet W, Koch H, Schöneberger A. Risk of gastric bleeding after intake of D, L-mono-lysineacetylsalicylate and acetylsalicylic acid. Therapie. 2004;59(5):566-8.
26. Nocker K, Zuhse R, Ostrovskiy D. Improved synthesis of lysine acetylsalicylate glycine particles. Google Patents; 2019.
27. Pharmacopée française. Janvier 2017.

28. Silva V, Gonçalves P. Effect of lysine acetylsalicylate on aluminium accumulation and (Na⁺/K⁺) ATPase activity in rat brain cortex synaptosomes after aluminium ingestion. *Toxicology letters*. 2015;232(1):167-74.
29. Franckowiak G, Appolt H, Leifker G, Wirges H-P, Ledwoch W. Stable salts of O-acetylsalicylic acid with basic amino acids. Google Patents; 2004.
30. Ecker F, Bullesbach R, Ledwoch W, Franckowiak G, Petersen-Braun M. Stable salts of o-acetylsalicylic acid containing basic amino acids II. Google Patents; 2005.
31. Corbiere J. New pharmaceutical compositions for the buccal tract and process for their preparation. Google Patents; 1991.
32. Veronica N, Liew CV, Heng PWS. Insights on the role of excipients and tablet matrix porosity on aspirin stability. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020:119218.
33. Shah J, Tomar M, Singh AK, Sinha AR. Study of microcrystalline cellulose as a substitute of magnesium stearate towards functionality of lubricant in aspirin formulation. *International Journal of Development Research*, 7 (10). 2017:15879-84.
34. Chan H-K, Chew NY. Excipients: Powders and solid dosage forms. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* 3rd ed USA: Informa Healthcare Publishing. 2007:1646-55.
35. Mumoli N, Cei M, Luschi R, Carmignani G, Camaiti A. Allergic reaction to Croscarmellose sodium used as excipient of a generic drug. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2011;104(8):709-10.
36. Legrain S, Lacaille S. Prescription médicamenteuse du sujet âgé. *EMC-Médecine*. 2005;2(2):127-36.
37. FELIX A, Martin R. Water soluble analgesic formulations and methods for production. Google Patents; 2006.
38. ARNAL T. Procédé de préparation d'un sel d'acide acétylsalicylique et d'un acide aminé basique. 2015.
39. Reva ID, Plokhotnichenko AM, Stepanian SG, Ivanov AY, Radchenko ED, Sheina GG, et al. The rotamerization of conformers of glycine isolated in inert gas matrices. An infrared spectroscopic study. *Chemical physics letters*. 1995;232(1-2):141-8.
40. Ramachandran E, Baskaran K, Natarajan S. XRD, thermal, FTIR and SEM studies on gel grown γ -glycine crystals. *Crystal Research and Technology: Journal of Experimental and Industrial Crystallography*. 2007;42(1):73-7.
41. Verstraeten A, Roets E, Hoogmartens J. Quantitative determination by high-performance liquid chromatography of acetylsalicylic acid and related substances in tablets. *Journal of Chromatography A*. 1987;388:201-16.
42. Masud A, Begum I. Development and validation of a RP HPLC method for simultaneous estimation of aspirine and clopidogrel in combined tablet dosage form. *Int J Pharm Sci Res*. 2016;7(11):4443-8.
43. Bunaciu AA, Aboul-Enein HY, Fleschin S. FT-IR Spectrophotometric analysis of acetylsalicylic acid and its pharmaceutical formulations. *Can J Anal Sci Spectros*. 2006;51:253-9.
44. Gundlach M, Paulsen K, Garry M, Lowry S, Fisher T, Scientific M. Yin and Yang in Chemistry Education: The Complementary Nature of FT-IR and NMR Spectroscopies. Madison: Thermo Fisher Scientific. 2015.
45. Chen K, Zhu X, Tian Q, Zhang L, editors. Improvement of Synthetic Method of Lysine Aspirin. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*; 2019: IOP Publishing.
46. Franeta J, Agbaba D, Eric S, Pavkov S, Aleksic M, Vladimirov S. HPLC assay of acetylsalicylic acid, paracetamol, caffeine and phenobarbital in tablets. *Il Farmaco*. 2002;57(9):709-13.
47. Kumar SS, Jamadar LD, Bhat K, Musmade PB, Vasantharaju S, Udupa N. Analytical method development and validation for aspirin. *Int J Chem Tech Res*. 2010;2:389-99.
48. HARRACHE Z, ATMANE G. Suivi de fabrication et étude comparative en contrôle qualité des comprimés d'un générique et d'un princeps de Sulfaméthoxazole/Triméthoprime 400mg/80mg: université Akli Mouhand Oulhadje-Bouira; 2017.

49. HECQUARD P. Le médicament générique. Rapport adopté lors de la session du Conseil national de l'Ordre des médecins 2010.
50. BOUKLI-HACENE N. Le positionnement stratégique du médicament générique.
51. DE DISSOLUTION ECDP, DU MEDICAMENT PEGS, DIFFERENTES L, ELKARBANE M, BOULAHNA A, ELASRI M. MEMOIRE DE FIN D'ETUDES.
52. MARQUET P. Formulations génériques des médicaments à marge thérapeutique étroite. La Lettre du pharmacologue. 2008;22(1):2-3.
53. Al-Jazairi AS, Blhareth S, Eqtefan IS, Al-Suwayeh SA. Brand and generic medications: are they interchangeable? Annals of Saudi medicine. 2008;28(1):33-41.
54. GOZZI H, SAHNOUN Z, HAMMAMI S, HAKIM A, BEN L, MAHMOUD AZ, et al. LESESSAISDEBIOEQUIVALENCE: CONCEPTS ET PARAMETRES D'EVALUATION. Journal de l'Information Médicale de Sfax.8.
55. Barends D, Dressman J, Hubbard J, Junginger H, Patnaik R, Polli J, et al. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability Draft Revision. WHO, Geneva, Switzerland. 2005.
56. Chen M-L, Shah V, Patnaik R, Adams W, Hussain A, Conner D, et al. Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview. Pharmaceutical research. 2001;18(12):1645-50.
57. Kemel K, Kaci C. Validation analytique d'une méthode de dosage de Dompéridone par spectrophotométrie d'absorption dans l'UV et application au profil de dissolution comparatif du médicament générique Peridium comprimés 10 mg et le princeps Motilium: UMMTO; 2017.
58. Food, Administration D. Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. Food and Drug Administration. 2000.
59. Preparations WECoSfP. WHO Technical Report Series, No. 937, Annex 8. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms. World Health Organization: Geneva. 2006.
60. Organization WH. General notes on Biopharmaceutics Classification System (BCS)-based biowaiver applications. Accessed November 23, 2009. 2009.
61. EL BERBOUCHI L. Optimisation du test de dissolution à l'aide de la méthodologie des plans d'expériences. Cas de l'amlodipine comprimés 2010.
62. Abelli C. Générique humanitaires: Intérêts et limites des cinétiques de dissolution dans le contrôle qualité des gélules. Application à la tétracycline et à l'indométacine: Thèse doctorat pharmacie, Université Clermont-Ferrand; 1996.
63. Kasdi S, Metref Y. Application de la monographie USP pour l'étude de cinétique de dissolution comparative entre le princeps et plusieurs générique à base d'Aspirine en comprimé à libération immédiate: UMMTO; 2014.
64. Mansouri D. Etude comparative du test de dissolution entre deux produits génériques et princeps à base de prednisolone présentés sous des comprimés orodispersible: UMMTO; 2012.
65. Azarmi S, Roa W, Löbenberg R. Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms. International Journal of pharmaceutics. 2007;328(1):12-21.
66. Bamigbola E, Ibrahim M, Attama A. Comparative in vitro dissolution assessment of soluble and plain brands of aspirin tablets marketed in Nigeria. Sci Res and Essays. 2009;4(11):1412-14.
67. Khan F, Li M, Schlindwein W. Comparison of in vitro dissolution tests for commercially available aspirin tablets. Dissolution Technologies, February 2013dx doi org/1014227/DT200113P48. 2013.

Résumé

L'aspirine est commercialisée sous plusieurs spécialités avec des dosages et formes galéniques différentes. Suite à l'introduction dans le marché algérien des génériques à base d'aspirine qui sont utilisés dans la prévention cardiovasculaire, une étude comparative des profils de dissolution de l'AAS sous différentes formes galéniques poudre et comprimé a été privilégiée.

Le choix de la forme galénique (Poudre / comprimé) dépend du rapport bénéfice risque de chaque patient en prenant en considération les avantages et les inconvénients de chaque forme.

Il existe plusieurs procédés de synthèse de l'AAS DL lysine parmi lesquels, le procédé le plus facile et reproductible est réalisé par la dissolution d'AAS dans l'éthanol et la lysine dans l'eau. La solution de la lysine est ajoutée à la solution d'AAS dont le mélange réactionnel obtenu est incubé après avoir ajouté l'acétone. À la fin, le produit isolé par filtration a été lavé à l'acétone puis séché à température ambiante. Ce procédé est réalisé par les moyens de base disponibles dans les laboratoires et il n'engendre aucun risque de contamination du produit final.

Ce dernier est analysé par FT-IR et par HPLC.

Selon la classification BCS des médicaments, le PA AAS est classé en BCS classe I, donc les tests de dissolution peuvent être effectués pour prouver l'équivalence entre les médicaments génériques et princeps à base d'aspirine.

L'étude de la cinétique de la dissolution in vitro d'AAS a montré que les comprimés d'AAS présentent une dissolution rapide dans un tampon acétate à pH 4.5 selon le protocole 02, une dissolution rapide dans un milieu gastrique simulé à pH 1.2 et une dissolution très rapide dans un milieu intestinal simulé à pH 6.8 selon le protocole 03.

Mots clés : Poudre, comprimé, AAS, lysine, synthèse, analyse HPLC, FT-IR, l'équivalence, dissolution in vitro.

Abstract

Aspirin is marketed under several specialties with different dosages and galenic forms. Following the introduction in the Algerian market of aspirin-based generics used in cardiovascular prevention, a comparative study of the dissolution profiles of ASA in different galenic forms (powder and tablet) was preferred.

The choice of galenic form (Powder /tablet forms) depends on the benefit-risk ratio of each patient, taking into consideration the advantages and disadvantages of the powder and tablet forms.

There are several processes for the synthesis of ASA DL lysine among which the easiest, most reproducible process can be achieved by dissolving ASA in ethanol and lysine in water. The lysine solution is added to the ASA solution and the resulting reaction mixture is incubated after the addition of acetone. At the end, the filter-isolated product is washed with acetone and dried at room temperature. This process is simple to perform using the basic means available in laboratories and does not create any risk of contamination of the final product.

This final product is analyzed by FT-IR and HPLC method.

According to the BCS classification of drugs, PA AAS is classified as BCS class I, therefore dissolution tests can be performed to prove equivalence between generic drugs and aspirin-based originator drugs.

In vitro dissolution kinetics study of ASA showed that ASA tablets show rapid dissolution in acetate buffer at pH 4.5 according to protocol 02, rapid dissolution in simulated gastric medium at pH 1.2 and very rapid dissolution in simulated intestinal medium at pH 6.8 according to protocol 03.

Key words: Powder, tablet forms, ASA, lysine, synthesis, HPLC analysis, FT-IR, equivalence, in vitro dissolution.

ملخص

يتوافر الأسبرين في الأسواق بعدة أشكال ذات جرعات مختلفة. و على إثر إدخال أدوية جنيسة لحمض الأسيتيلساليسيليك من أجل الوقاية الثانوية من أمراض القلب و الشرايين للأسواق الجزائرية , يستحسن إجراء دراسة لمقارنة خاصة انحلال الأسبرين بمختلف أشكاله الجالينيكية (أقراص و مسحوق للشرب).

يتطلب اختيار الشكل الجالينيكى مسحوق للشرب أو أقراص الأخذ بعين الاعتبار نسبة الفائدة و المخاطر لكل مريض وبالتالي النظر لإيجابيات و سلبيات كل صيغة دوائية . هناك عدة طرق لصنع الأسبيجيك نذكر من بينها الطريقة التالية : يتم الصنع أولا بإذابة حمض الأسيتيلساليسيليك في الإيثانول و إذابة اللايزين في الماء , ثم نقوم بعد ذلك بإضافة محلول اللايزين إلى محلول حمض الأسيتيلساليسيليك. يترك الوسط التفاعلي مدة من الزمن بعد إضافة الأسيتون إليه. أخيرا نقوم باستخلاص المركب النهائي عن طريق الترشيح و غسله بواسطة الأسيتون و تركه ليبرد على حرارة معتدلة.

تسمح هذه الطريقة بصنع مركب نقي بوسائل بسيطة متواجدة بالمخبر و بطريقة سهلة.

يتم تحليل المركب الناتج عن طريق الأشعة ما فوق الحمراء و طريق الإستشراب السائلي عالي الأداء .

استنادا على نظام تصنيف الأدوية لقد تم تصنيف الأسبرين على أنه درجة أولى في هذا النظام لذلك يمكن إثبات التكافؤ بين أدوية الأسبرين الجنيسة والمنشأة عن طريق اختبار الذوبان المخبري .

لقد أظهرت دراسة ذوبان أقراص الأسبرين في المختبر انحلالا سريعا عند درجة حموضة 4.5 وفقا للمثال الثاني , و انحلالا سريعا في الوسط المعدي المحاكى عند درجة حموضة 1.2 و انحلالا سريعا جدا في الوسط المعوي المحاكى عند درجة حموضة 6.8 بالنسبة للمثال 03.

كلمات البحث:مسحوق للشرب , أقراص , حمض الأسيتيلساليسيليك , اللايزين , التصنيع , الإستشراب السائلي عالي الأداء , الأشعة ما فوق الحمراء , التكافؤ , الذوبان المخبري.