

UNIVERSITE JOSEPH KI-ZERBO

UFR/SCIENCES DE LA SANTE (SDS)

MASTER DE SPECIALITES EN SANTE ET
SCIENCES DU MEDICAMENT



BURKINA FASO
Unité - Progrès - Justice



Année académique 2020-2021

Mémoire N° : 215

Évaluation *in vitro* de la bioéquivalence des différentes marques d'amoxicilline gélules commercialisées au Burkina Faso

MEMOIRE DE MASTER

Présenté et soutenu publiquement le 29 mars 2021

Par ZOUNGRANA Wendpouire (Pharmacienne)

Pour l'obtention du diplôme de

Master de spécialités en santé et sciences du médicament

Option : contrôle et assurance qualité des médicaments et des aliments

Directeur de mémoire : Dr B. Gérard Josias YAMEOGO, MCA

Co-directrice de mémoire : Dr Aïssata DIASSO/SANFO

JURY

Président : Pr Rasmané SEMDE

Membres : Dr B. Gérard Josias YAMEOGO, MCA

Dr Charles SOMBIE

Dr Abdoul Karim SAKIRA

Titre :

**Évaluation *in vitro* de la bioéquivalence des différentes
marques d'amoxicilline gélules commercialisées au
Burkina Faso**

Auteur : ZOUNGRANA Wendpouire

**LISTE DES RESPONSABLES
ADMINISTRATIFS ET DES
ENSEIGNANTS DE L'UFR/SDS**

Liste des responsables administratifs et des enseignants de l'UFR/SDS

	 UNIVERSITE Pr JOSEPH KI-ZERBO ----- UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN SCIENCES DE LA SANTE (UFR/SDS)	Année Universitaire 2018 – 2019
LISTE DES RESPONSABLES ADMINISTRATIFS		

Directeur	Pr Adama SANOU
Directrice Adjointe	Dr Estelle Noëla Hoho YOUL
Coordonnateur de la Section Médecine	Pr Patrice ZABSONRE
Coordonnateur de la Section Pharmacie	Pr Rasmané SEMDE
Coordonnateur de la Section Odontostomatologie	Dr Tarcissus KONSEM
Coordonnateur de la Section T.S.S.	Pr T. Issa SOME
Coordonnateur Pédagogique LMD	Dr Mamoudou SAVADOGO
Directrice des Stages Médecines	Dr Gisèle BADOUM
Directeur des Stages Pharmacies	Dr B. Gérard Josias YAMEOGO
Directeur de Stages (Bobo-Dioulasso)	Pr Athanase MILLOGO
Directeur de Stages d'Odontostomatologie	Dr Youssouf OUEDRAOGO
Chef de Département Médecine et Spécialités Médicales	Pr Antoine Pascal NIAMBA
Chef de Département Chirurgie et Spécialités Chirurgicales	Pr Nazinigouba OUEDRAOGO
Chef de Département Gynécologie Obstétrique	Pr Blandine BONANE/THIEBA
Chef de Département Sciences Biologies Appliquées	Pr Rasmata TRAORE
Chef de Département Pédiatrie	Pr Diarra OUATTARA/YE
Chef de Département Sciences Fondamentales et Mixtes	Pr Olga Mélanie LOMPO/GOUMBRI
Chef de Département Sciences Fondamentales et Physico-chimiques	Pr Jean SAKANDE
Chef de Département Sciences Pharmaceutiques Appliquées	Pr T. Issa SOME
Chef de Département Santé Publique	Pr Laurent T. OUEDRAOGO
Secrétaire Principal	Mr Sansan n°1 KAMBOU
Chef de Service Administratif, Financier	Mr Hamidou OUEDRAOGO
Chef de Service Scolarité	Mr Dialinli LOMPO
Chef de Service Bibliothèque	Mr Florent TIENDREBEOGO



Liste des responsables administratifs et des enseignants de l'UFR/SDS

Secrétaire du Directeur

Mme Josiane BOUDA

Secrétaire de la Directrice Adjointe

Mlle Aminata OUANDAOGO

PROFESSEURS TITULAIRES

Y. Joseph DRABO

Médecine Interne et Endocrinologie

Adama TRAORE

Dermatologie et Vénérologie

Kampadilemba OUOBA

Oto-rhino-laryngologie

Arouna OUEDRAOGO

Psychiatrie

Patrice ZABSONRE

Cardiologie

B. Jean KABORE

Neurologie

Rabiou CISSE

Radiodiagnostic et Imagerie Médicale

Rasmata OUEDRAOGO/TRAORE

Bactériologie-Virologie

Diarra YE/OUATTARA

Pédiatrie

Jean-Baptiste NIKIEMA

Pharmacognosie

Martial OUEDRAOGO

Pneumologie et Phtisiologie

Olga M. GOUMBRI/LOMPO

Anatomie et Cytologie Pathologique

Boubacar NACRO

Pédiatrie

Alain BOUGOUMA

Hépatologie, Gastro-entérologie

Athanase MILLOGO

Neurologie

Nazinigouba OUEDRAOGO

Anesthésie et Réanimation

Lassana SANGARE

Bactériologie-Virologie

P. Antoine NIAMBA

Dermatologie et Vénérologie

Blandine THIEBA/ BONANE

Gynécologie et Obstétrique

Joachim SANOU

Anesthésie et Réanimation

L. Claudine LOUGUE / SORGHO

Radiodiagnostic et Imagerie Médicale

Rasmané SEMDE

Pharmacie Galénique

Jean SAKANDE

Biochimie

Fatou BARRO/TRAORE

Dermatologie et Vénérologie

T. Laurent OUEDRAOGO

Santé Publique

Abel KABRE

Neurochirurgie

Idrissa SANOU

Bactériologie-Virologie



Liste des responsables administratifs et des enseignants de l'UFR/SDS

Kapouné KARFO	Psychiatrie
Emile BANDRE	Chirurgie Pédiatrique
Apollinaire SAWADOGO	Hépatologie, Gastro-entérologie
André K. SAMADOULOGOU	Cardiologie
Fla KOUETA	Pédiatrie
Dieu-Donné OUEDRAOGO	Rhumatologie
Ali OUEDRAOGO	Gynécologie et Obstétrique
Adama SANOU	Chirurgie Générale
Albert WANDAOGO	Chirurgie Pédiatrique
Touridomon Issa SOME	Chimie Analytique
Moussa BAMBARA	Gynécologie et Obstétrique
Eléonore KAFANDO	Hématologie Biologique
Nicolas MEDA	Santé Publique
Arsène Roger SOMBIE	Hépatologie, Gastro-entérologie
Charlemagne OUEDRAOGO	Gynécologie Obstétrique
Maïmouna OUATTARA/DAO	Oto-rhino-laryngologie et Chirurgie Cervico-faciale
Abdel Karim SERME	Hépatologie, Gastro-entérologie
Françoise D. MILLOGO/ TRAORE	Gynécologie et Obstétrique
Gisèle BADOUM/OUEDRAOGO	Pneumologie et Phtisiologie
Ousséini DIALLO	Radiodiagnostic et Imagerie Médicale
Christian NAPON	Neurologie
Yvette Marie Chantal GYEBRE/BAMBARA	Oto-rhino-laryngologie
R. Armel Flavien KABORE	Anesthésie et Réanimation
Bertin Priva OUEDRAOGO	Oto-rhino-laryngologie
Moustapha SEREME	Oto-rhino-laryngologie



MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Issa SANOU	Pédiatrie
Georges Alfred KI-ZERBO	Maladies infectieuses
Théodore OUEDRAOGO	Anatomie
Y. Abel BAMOUNI	Radiodiagnostic et Imagerie Médicale
Elie KABRE	Biochimie
Songahir Christophe DA	Chirurgie Orthopédie-Traumatologie
Dieudonné OUEDRAOGO	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Cheick Oumar COULIBALY	Parasitologie
Ahgbatouhabeba ZABSONRE/AHNOUX	Ophthalmologie
Assita LAMIEN /SANOU	Anatomie Pathologique
P. Gilbert BONKOUNGOU	Chirurgie Générale
Tarcissus KONSEM	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Moussa OUEDRAOGO	Pharmacologie
Hervé TIENO	Médecine Interne
Gérard COULIBALY	Néphrologie
Oumar GUIRA	Médecine Interne
F. Aristide KABORE	Urologie
N. Nina KORSAGA/SOME	Dermatologie et Vénérologie
A. Madina NAPON	Radiodiagnostic et Imagerie Médicale
Edgar OUANGRE	Chirurgie Générale
Georges OUEDRAOGO	Pneumologie et Phtisiologie
Isso OUEDRAOGO	Chirurgie Pédiatrique
Solange OUEDRAOGO/ YUGBARE	Pédiatrie
Mohamed TALL	Chirurgie Traumatologie Orthopédie
Maurice ZIDA	Chirurgie viscérale
Apolline OUEDRAOGO/SONDO	Maladies Infectieuses
Lassina DAO	Pédiatrie
Estelle Noëla Hoho YOUL	Pharmacologie



Liste des responsables administratifs et des enseignants de l'UFR/SDS

Mahamoudou SANOU	Bactériologie-Virologie
Papougnézambo BONKOUNGOU	Anesthésie et Réanimation
Mamoudou SAWADOGO	Chirurgie Traumatologie Orthopédie
N. Valentin YAMEOGO	Cardiologie
Mamoudou SAVADOGO	Maladies Infectieuses
Caroline YONABA/OKEN'GO	Pédiatrie

---oooOOOooo---

MAITRES ASSISTANTS

Boubacar TOURE	Gynécologie et Obstétrique
M. D. Arsène DABOUE	Ophtalmologie
O. Robert ZOUNGRANA	Physiologie Humaine
Sélouké SIRANYAN	Psychiatrie
Charlemagne GNOULA	Chimie Thérapeutique
Hamado KAFANDO	Chirurgie Traumatologie Orthopédie
Abdoulaye ZAN	Chirurgie Générale
Georges R. Christian MILLOGO	Cardiologie
Jérôme KOULIDIATI	Hématologie clinique
Boureima KINDA	Anesthésie Et Réanimation
Patrice Privat GOUMBRI	Psychiatrie
Aïssata KABORE/OUEDRAOGO	Pédiatrie
Serge Aimé SAWADOGO	Immunologie
Wéléboaga Norbert.RAMDE	Médecine Légale
Wendpouiré Laurent Patrice GUIGUIMDE	Chirurgie Buccale
Muriel Sidnoma OUEDRAOGO/OUEDRAOGO	Dermatologie et Vénérologie
B. Gérard Josias YAMEOGO	Pharmacie galénique
Hierrhum Aboubacar BAMBARA	Cancérologie Médicale
Augustin Tozoula BAMBARA	Cancérologie Médicale



Liste des responsables administratifs et des enseignants de l'UFR/SDS

Nayi ZONGO	Cancérologie chirurgicale
D. Sylvain ZABSONRE	Neurochirurgie
Smaïla OUEDRAOGO	Santé publique
W. Joëlle Stéphanie TIENDREBEOGO/ZABSONRE	Rhumatologie
Kisito NAGALO	Pédiatrie
Adama OUATTARA	Gynécologie Obstétrique
Dantola Paul KAIN	Gynécologie Obstétrique
Kadiatou BONCOUNGOU/NIKIEMA	Pneumo-phthisiologie
Koudougou Jonas KOLOGO	Cardiologie
Eric Edi M. NAO	Oto-rhino-laryngologie
Kounpièlimè Sosthène SOMDA	Hépto-Gastro
Benilde Marie Ange KAMBOU/TIEMTORE	Radiodiagnostic et Imagerie médicale
Hyacinthe ZAMANE	Gynécologie Obstétrique
Ismaël DIALLO	Maladies Infectieuses
Aimé Sosthène OUEDRAOGO	Anatomie pathologique
Sibraogo KIEMTORE	Gynécologie obstétrique
Angèle KALMOGHO/ZAN	Pédiatrie
Aboubacar COULIBALY	Hépto Gastrologie
Issa OUEDRAOGO	Gynécologie Obstétrique
Mathieu MILLOGO	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Cheik Tidiane H. W. BOUGOUMA	Anesthésie Réanimation
Hama Abdoulaye DIALLO	Epidémiologie et Santé Publique
Brahima KIRAKOYA	Urologie
Yobi Alexis SAWADOGO	Gynécologie Obstétrique
Wendpoulomé Aimé Désiré KABORE	Odonto Conservatrice
Souleymane OUEDRAOGO	Chirurgie générale
Boubakar OUATTARA	Radiodiagnostic et Imagerie Médicale
Youssouf OUEDRAOGO	Orthodontie
Salimata TRAORE	Toxicologie



Liste des responsables administratifs et des enseignants de l'UFR/SDS

Nina-Astrid NDE/OUEDRAOGO	Radiodiagnostic et Imagerie Médicale
Adama ZIDA	Parasitologie mycologie
Chantal Fati Claude ZOUNGRANA/OUATTARA	Pédiatrie
Absatou KY/BA	Bactério-Virologie
Gilbert Patrice Marie Louis TAPSOBA	Dermatologie vénérologie
Clotaire A. M. K. D YAMEOGO	Urologie
Bertille KI Kelan	Anesthésie réanimation
Sonia KABORET/DOUAMBA	Pédiatrie
K. A. Laure TOGUYENI/TAMINI	Pédiatrie
Moussa ZANGA	Radiologie et imagerie médicale
Anna TALL/THIAM	Cardiologie
Yibar KAMBIRE	Cardiologie
Marthe Sandrine LOMPO	Médecine du travail
Nomtondo Anima OUERDRAOGO	Dermatologie vénérologie
Georges KINDA	Cardiologie

----oooOOOooo----

ASSISTANTS

Fousséni DAO	Pédiatre
Souleymane ZAN	Gynécologie et Obstétrique
Wamarou TRAORE	Hématologie biologique
Koumpingnin NEBIE	Hématologie biologique
T. Maurice ILBOUDO	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
Alfred Anselme DABILGOU	Neurologie
Gertrude Augustine MEDA/HIEN	Ophthalmologie
Alexandre Stanislas KORSAGA	Chirurgie Traumatologie-Orthopédie
Paté SANKARA	Ophthalmologie
Salam SAWADOGO	Hématologie biologique



Liste des responsables administratifs et des enseignants de l'UFR/SDS

Augustin SAWADOGO	Anatomie, physiologie buccales, prothèse adjointe
Nongoba SAWADOGO	Médecine interne
Jérôme SANOU	Ophtalmologie
Jocelyne Valérie GARE ép. KOPIHO	Odonto -Santé Publique
Seydou OUATTARA	Santé publique dentaire
André SIMPORE	Anesthésie-réanimation
Sayouba TINTO	Chirurgie Traumatologie- Orthopédie
A. Jean Innocent OUEDRAOGO	Chirurgie Traumatologie- Orthopédie
Medina FALL	Chirurgie Dentaire
Flore OUEDRAOGO/TRAORE	Pédiatrie
Labodi LOMPO	Neurologie
Siaka Ben-Aziz DAO	Radiodiagnostic et Imagerie Médicale
Mamadou WINDSOURI	Chirurgie Générale
P. Ali OUEDRAOGO	Radiodiagnostic et Imagerie Médicale
Sandrine SOUDRE/ HEMA	Hépatogastrologie
Lassane ZOUNGRANA	Médecine interne
Aminata P.NACOUлма	Pharmacognosie/phytochimie
R. Alfred OUEDRAOGO	Histo-Embryo-Cytogénétique- Cytologie
Joël Arthur KIENDREOBEOGO	Economie de la Santé
Hermine DIAWARA/ ZIME	Pharmacie galénique
Bavouma Charles SOMBIE	Pharmacie galénique et industrielle
W. Raoul KARFO	Pharmacie
Patindoilba Marcel SAWADOGO	Parasitologie médicale
Rakiswendé Alexis OUEDRAOGO	Histo-Embryo-Cytogénétique- Cytologie
Pauline Kiswendsida YANOGO	Santé publique et épidémiologie
Abdoul Karim SAKIRA	Pharmacie
T. Florence OUATTARA	Biophysique médecine nucléaire
Huges SANON	Biophysique
Pierre DJIGUEMDE	Ophtalmologie



Liste des responsables administratifs et des enseignants de l'UFR/SDS

K. Thierry DJIGUEMDE	Parasitologie
T. Julien SAVADOGO	Anatomie
Arnaud Jean Florent TIENDREBEOGO	Physiologie
Y. Juste BONZY	Néphrologie
Boubacar BAGUE	Psychiatrie
H.Y. Aida LENGANI	Néphrologie
Abdoulaziz DIARRA	Parodontologie
T. Céline Alice Rosine KOUMARE/KIBA	Biochimie médicale
F.A.H. Ademayali IDO	Anatomie pathologique
Noé ZAGHRE	ORL
Abdoul Risgou OUEDRAOGO	Pneumologie
Fabienne M.B. Tibo B. SOUDRE	Biochimie
W. Toussaint TAPSOBA	Chirurgie Pédiatrique
Daniel DORI	Santé publique
Carole N. Tenin BADO/OUEDRAOGO	Pédodontie
Fulgence KABORE	Rhumatologie
N. Alice GUINGANE	Hépto-Gastro entérologie

----oooOOOooo----

ENSEIGNANT A TEMPS PLEINS

Joëlle Nicole GUISSOU

Pharmacologie



**DEDICACES ET
REMERCIEMENTS**

Je dédie ce travail,

A Dieu,

« Je puis tout par celui qui me fortifie ».

A mes très Chers parents

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je porte pour vous, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements et vos critiques que je me suis réalisée.

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés sur moi.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

A mon tendre époux Alain B. SOME avec tout mon amour,

Ce travail est aussi le tien, je te remercie pour ton soutien inconditionnel.

Ton amour et ton affection remplissent mes jours de bonheur.

Puisse Dieu nous procurer santé et longue vie réussie.

A mes enfants Bernice Karelle, Daryl et Christ Steeve SOME

Je vous dédie ce travail en signe de mon amour pour vous.

Mon plus grand vœu est de vous voir grandir dans la sagesse divine et la santé parfaite.

A mes frères et sœurs

En témoignage de mon amour fraternel, je vous dédie ce travail en vous souhaitant beaucoup de bonheur et de réussite.

A ma belle famille

En témoignage de ma profonde affection et mon grand respect.

Puisse Dieu vous garder et vous procurer santé et longue vie.

A mes amis, collègues et promotionnaires du Master en santé et sciences du médicament

Merci pour cette solidarité développée et entretenue tout au long de ces années de Master qui nous a permis de produire ce travail.

Puisse Dieu nous unir davantage

MES REMERCIEMENTS

Au Dr B. Gérard Josias YAMEOGO, MCA :

Cher maître, merci pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de diriger ce mémoire. Malgré vos responsabilités et occupations multiples, vous nous avez accordé le temps pour la réalisation de ce travail.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos enseignements à différents moments de notre cursus. Nous gardons de vous l'image d'un homme de sciences rigoureux, appliqué et attaché au travail bien fait.

Puisse ce travail être à la hauteur de vos attentes. Que Dieu vous bénisse et vous comble de grâces pour tous vos bienfaits.

Au Docteur Aissata DIASSO/SANFO :

Vous avez été pour nous une ainée et une grande sœur. Merci pour toutes ces connaissances que vous nous avez transmises. Que le Seigneur abonde votre vie de grâces, de bonheur et de succès.

Merci d'avoir accepté de codiriger ce travail. Qu'il soit à la hauteur de vos attentes.

Au Laboratoire National de Santé Publique du Burkina Faso et toute l'équipe de la DCM/PNA

Merci pour l'accueil, l'encadrement et les orientations dont nous avons bénéficié durant notre stage et à la réalisation de ce modeste travail.

A la coordination du Master de spécialités en santé et sciences du médicament :

Merci pour tout le travail abattu et la compréhension dont vous avez fait preuve afin de nous permettre de mener à bien ces années d'études. Que Dieu vous bénisse.

« Par délibération, l'UFR/SDS a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation ».

**LISTES DES ABREVIATIONS
ET SIGLES**

ABREVIATIONS ET SIGLES

AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ANRP	: Agence Nationale de Règlementation Pharmaceutique
ASI	: Autorisation Spéciale d'Importation
BCS	: Biopharmaceutical Classification System
CV	: Coefficient de Variation
EMA	: European Medicines Agency
FDA	: Food and Drug Administration
g	: gramme
LADME	: Laboratoire du Développement des Médicaments
LNSP	: Laboratoire National de Santé Publique
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ORL	: Oto-rhino-laryngée
min	: Minute
mg	: Milligramme
mL	: Millilitre
USP	: United States Pharmacopeia
UV	: Ultra-Violet

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Liste des réactifs utilisés 9

Tableau II : Liste des équipements utilisés 10

Tableau III : Conditions opératoires pour le test de dissolution de l'amoxicilline 13

Tableau IV : Détails des informations sur des échantillons d'amoxicilline 500 mg gélules collectés. 17

Tableau V : Résultats du contrôle de la qualité pharmaceutique des échantillons d'amoxicilline 500 mg gélules..... 18

Tableau VI : Pourcentages de libération de l'amoxicilline en fonction du temps en milieu pH 1,2 à 37,0°C. 20

Tableau VII : Pourcentages de libération de l'amoxicilline en fonction du temps en milieu pH 4,5 à 37,0°C..... 20

Tableau VIII : Pourcentages de libération de l'amoxicilline en fonction du temps en milieu pH 6,8 à 37,0°C..... 21

Tableau IX : Facteurs de similarité (f_2) et de différence (f_1) des profils de libération de l'amoxicilline aux pH 1,2 - 4,5 - 6,8..... 24

LISTE DES FIGURES

LISTE DES FIGURES

- Figure 1** : Formule développée de l'amoxicilline 7
- Figure 2** : Profils de libération de l'amoxicilline en fonction du temps en milieux pH 1,2 ; 4,5 et 6,8 à partir des différentes marques de gélules d'amoxicilline 500mg. ... 22

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION / ENONCE DU PROBLEME	1
I. OBJECTIFS DE L'ETUDE	4
I.1. Objectif général	5
I.2. Objectifs spécifiques	5
II. MATERIEL ET METHODES	6
II.1. Cadre d'étude.....	7
II.2. Type et période d'étude.....	7
II.3. Matériels et méthodes	7
II.3.1. Matériels	7
II.3.1.1. Substance chimique de référence	7
II.3.1.2. Sélection des échantillons	8
II.3.1.3. Sélection du médicament comparateur	8
II.3.1.4. Réactifs	9
II.3.1.5. Equipements	10
II.3.2. Méthodes	10
II.3.2.1. Essais de contrôle de qualité	10
II.3.2.2. Réalisation des essais de dissolution	11
II.4. Analyse statistique et validation des résultats.....	13
III. RESULTATS ET DISCUSSION	16
III.1. Nombre d'échantillons collectées	17
III.2. Qualité pharmaceutique des différentes marques d'amoxicilline gélules	18
III.3. Profils de dissolution <i>in vitro</i> des différentes marques d'amoxicilline gélules.....	19
III.4. Similarité des différentes marques d'amoxicilline gélules.....	23
CONCLUSION	27
REFERENCES	xxix
ANNEXES	xxxiii
RESUME	xli

INTRODUCTION / ENONCE DU PROBLEME

L'amoxicilline est un antibiotique β -lactamine de la famille des aminopénicillines indiqué dans le traitement des infections bactériennes à germes sensibles. C'est généralement le médicament de choix dans sa classe car il est mieux absorbé, après administration orale [1]. Il est produit par la culture des champignons de l'espèce *Penicillium chrysogenum*, couplée à une hémisynthèse. L'amoxicilline est sensible à la dégradation par les bactéries productrices de β -lactamase, et peut donc être administrée avec de l'acide clavulanique pour diminuer sa sensibilité. Il agit en inhibant la synthèse des parois cellulaires bactériennes en bloquant la réticulation entre les chaînes polymères peptidoglycanes linéaires qui constituent un composant majeur de la paroi cellulaire des bactéries à Gram positif. Du fait de son large spectre d'action, Il est utilisé dans le traitement de diverses maladies infectieuses, notamment celles des voies respiratoires, digestives, urinaires, et de la sphère ORL [2]. Il est inscrit sur les listes des médicaments essentiels de l'OMS et du Burkina Faso [3,4]. Cependant, une résistance à ce produit et à plusieurs autres familles d'antibiotiques s'est rapidement développée et a évolué jusqu'à constituer un problème de santé publique important à l'échelle mondiale [5]. Notre pays n'est pas épargné par ce phénomène. En effet, la résistance bactérienne à certains antibiotiques d'utilisation assez courante y varie de 80 à 95% [6]. La mauvaise qualité des antibiotiques est l'une des raisons qui entraîne, en plus du risque d'échec thérapeutique, l'augmentation de la sélection de mutants résistants [7]. Malheureusement, l'utilisation des médicaments génériques provenant de sources multiples dans le système de santé, fréquemment promu comme un moyen pour réduire les coûts de santé [8] s'est accompagné par l'introduction de médicaments de qualité inférieure sur nos marchés [9, 10,11].

Notre travail s'inscrit donc le cadre d'une vaste d'étude sur la problématique de la qualité des antibiotiques multisources circulant sur le marché burkinabé, notamment les formes solides pour administration orale. Ces formes sont largement utilisées dans la pratique clinique, car elles sont plus pratiques et stables. En revanche, elles posent parfois des problèmes de biodisponibilité liés entre autres à la libération de la substance active à partir de la forme galénique, à sa solubilisation dans des conditions physiologiques et à sa résorption à travers le tractus gastro-intestinal. De ce fait, la garantie de la qualité et de la sécurité de ces formes est essentielle et le test de

dissolution *in vitro* utilisé à cet effet permet de prédire leurs performances *in vivo* [12,13].

Afin de mieux garantir la santé de nos populations, une surveillance de la qualité et notamment, l'évaluation de l'interchangeabilité des différentes marques d'amoxicilline gélules utilisés dans les programmes de santé prioritaires au Burkina Faso s'impose. L'amoxicilline étant une substance active hydrosoluble de la classe BCS I (BCS : Système de classification biopharmaceutique) [14], le test de dissolution comparée *in vitro* peut être utilisé pour l'évaluation de sa bioéquivalence [15].

Notre étude avait pour objectif d'estimer la bioéquivalence des différentes marques de gélules d'amoxicilline 500mg commercialisées au Burkina Faso. La méthode de Fit Factor par le calcul des facteurs de similarité f_2 et de différence f_1 a été utilisée pour comparer les profils de dissolution par rapport au produit comparateur [16,17].

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE

I.1. Objectif général

Evaluer la bioéquivalence des différentes marques d'amoxicilline gélules commercialisées au Burkina Faso.

I.2. Objectifs spécifiques

1. Déterminer la qualité pharmaceutique des différentes marques d'amoxicilline gélules.
2. Etablir les profils de dissolution *in vitro* des différentes marques d'amoxicilline gélules.
3. Vérifier la similarité entre les différentes marques d'amoxicillines gélules.

II. MATERIEL ET METHODES

II.3.1.2. Sélection des échantillons

Toutes les marques d'amoxicilline sous forme gélule dosées à 500 mg ont été collectés au niveau des grossistes répartiteurs de la ville de Ouagadougou en tenant compte de la nomenclature nationale des spécialités pharmaceutiques et médicaments génériques autorisés au Burkina Faso [20]. Pour une même marque, un échantillon d'un (1) lot possédant au moins une année de durée de validité restante a été prélevé. Les lots de médicaments étaient prélevés de manière aléatoire sur le site de prélèvement en tenant compte des quantités disponibles. En cas de quantité insuffisante pour la réalisation des essais, le reste a été collecté dans les officines pharmaceutiques privées de la ville de Ouagadougou qui en possédaient. Durant toutes les étapes de l'étude, les échantillons collectés ont été maintenus dans les conditions de conservation spécifiées par le fabricant.

II.3.1.3. Sélection du médicament comparateur

La sélection du médicament comparateur a été faite suivant les recommandations du guide de l'OMS sur la sélection des comparateurs des produits pharmaceutiques pour l'évaluation de l'équivalence des médicaments multi-sources [21].

Le médicament comparateur sélectionné dans cette étude a été le produit leader des marques d'amoxicilline gélule sur le marché et le premier homologué au Burkina Faso. Il s'agit de Clamoxy[®] gélule 500 mg du laboratoire Glaxo Wellcome, France.

II.3.1.4. Réactifs

La liste des réactifs utilisés dans ce mémoire est présentée dans le tableau I

Tableau I : Liste des réactifs utilisés

Réactifs	Apparence	Numéro de lot	Fabricant
Acide chlorhydrique HCl 37% m/m	Liquide incolore	5N013534	PANREAC
Acétate de sodium trihydraté $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	Poudre cristaline blanche	V7B726197L	CARLO ERBA
Acide acétique anhydre CH_3COOH	Liquide incolore	P8M120029A	CARLO ERBA
Potassium phosphate dibasique KH_2PO_4	Poudre blanche délicuescent	16E94117	ANALAR NORMAPUR
Hydroxyde de sodium NaOH	Solide blanc	181254102	ANALAR NORMAPUR
Eau distillée	Liquide	—	Fraichement préparée au laboratoire

II.3.1.5. Equipements

Les équipements utilisés dans l'étude sont listés dans le tableau II.

Tableau II : Liste des équipements utilisés

Type	Marque
Dissolutest (appareil a palettes)	SOTAX
Spectrophotomètre à double faisceau Cary 3500 UV-Vis	AGILENT
Balance analytique (porté Max : 150 g, précision 0,0001g)	METTLER TOLEDO
DELITEST	ERWEKA ZT3
Chaine HPLC Complète	AGILENT
pH-mètre	WTW INOLAB
Distillateur d'eau	GFL (GESELLSCHAFT FUR LABORTECHNIK)

Les équipements utilisés pour la présente étude étaient tous qualifiés et conviennent aux usages auxquels ils sont destinés.

II.3.2. Méthodes

II.3.2.1. Essais de contrôle de qualité

Tous les échantillons utilisés dans cette étude étaient homologués au Burkina FASO [18] et ont été soumis aux essais de contrôle de qualité selon la monographie de la pharmacopée américaine « USP » [21]. Les essais d'uniformité de masse, de désagrégation, de dissolution, d'identification et de dosage du principe actif ont été effectués pour chaque échantillon.

Pour l'essai d'uniformité de masse, la masse du contenu de 20 gélules de chaque échantillon prélevé au hasard était pesée individuellement. La masse moyenne, la déviation standard et les écarts de masse par rapport à la masse moyenne étaient finalement calculés.

Le test de désagrégation des gélules était effectué sur six unités de chaque échantillon, à 37° C et avec de l'eau distillée comme liquide d'épreuve.

L'identification et le dosage de l'amoxicilline étaient réalisés par HPLC avec détection UV-Visible. Les conditions chromatographiques sont :

- Diluant : Dissoudre 6,80g de dihydrogénophosphate de potassium (KH_2PO_4) dans environ 700 mL d'eau, ajuster le pH à $5,0 \pm 0,1$ à l'aide de quelques gouttes d'hydroxyde de potassium (quelques pastilles de KOH dans un peu d'eau) puis compléter le volume à 1000 mL ;
- Phase mobile : mélange 96 volumes de diluant et 4 volumes d'acétonitrile ;
- Phase stationnaire : Colonne C_{18} L1 ((250 x 4,0) mm ; 5 μm) ;
- Volume d'injection 10 μL ;
- Débit d'élution 1,5mL/min ;
- Température de la colonne 25°C ;
- Longueur d'onde d'absorption = 230 nm.

La spécification pour l'essai de teneur est de 90,0 à 120,0 %.

II.3.2.2. Réalisation des essais de dissolution

➤ *Préparation des milieux de dissolution*

Les essais de dissolution ont été réalisés, dans trois milieux de pH différents conformément aux recommandations pour les études de bioéquivalence *in vitro* [20] à savoir : le tampon pH 1,2 (acide chlorhydrique 0,1 N), le tampon acétate pH 4,5 et le tampon phosphate pH 6,8.

Ces trois milieux ont été préparés selon les indications l'USP 2018 [21] comme suit :

- Tampon pH 1,2 : Mélanger 8,51 mL d'acide chlorhydrique (37% m/m) dans 1000 mL d'eau distillée.
- Tampon pH 4,5 : Dissoudre 2,99 g de CH_3COONa dans 14 mL d'acide acétique 2N et compléter à 1000 mL avec de l'eau distillée.
- Tampon pH 6,8 : Dissoudre 6,80 g de KH_2PO_4 et 0,896 g de NaOH dans 1000 mL d'eau distillée.

➤ **Préparation des solutions standards (étalons) :**

Une quantité équivalente de 11,11 mg de la poudre de la substance chimique de référence primaire USP a été pesé, introduite dans une fiole jaugée de 20 mL dissoute avec le milieu de dissolution puis ramener au trait de jauge avec la même solution. La solution a été ensuite filtrée à l'aide du papier filtre, puis 5 mL de la solution filtrée a été prélevé et dilué au volume avec le milieu de dissolution dans une autre fiole jaugée de 25 mL. On obtient ainsi une solution de concentration de 0,1111 mg/mL en

amoxicilline. L'absorbance de cette dernière solution a été mesurée à 272 nm par spectrophotomètre UV-Visible.

➤ **Réalisation du test proprement dit**

Une gélule d'amoxicilline 500 mg a été introduite dans chaque ballon de dissolution contenant 900 mL du milieu de dissolution préalablement chauffé et maintenu à $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Des prélèvements de 10 mL d'échantillon ont été ensuite réalisés dans chaque ballon après 15, 30, 45 et 60 minutes pour les essais de dissolution comparée et après 60 minutes pour les essais de dissolution en contrôle de qualité. Le volume prélevé à chaque temps a été immédiatement remplacé par addition du milieu de dissolution afin de maintenir constant le volume de dissolution pendant toute la durée du test. Chaque échantillon prélevé a été immédiatement filtré à travers un entonnoir muni d'un papier filtre. 5 mL de chaque solution filtrée a été enfin dilués dans une fiole de 25 mL en utilisant le milieu de dissolution. Les absorbances des solutions diluées ont été mesurées à 272 nm au spectrophotomètre UV-Visible. La spectrophotométrie UV-Visible est une méthode analytique quantitative et qualitative qui consiste à mesurer l'absorbance d'une substance chimique donnée, généralement en solution. Son principe est fondé sur la loi de Beer-Lambert : l'absorbance A d'une solution est proportionnelle à sa concentration C et à la longueur λ du trajet parcouru par la lumière dans la solution : $A = \epsilon \cdot \lambda \cdot C$ [23]

Avec ϵ , le coefficient d'absorption spécifique à une longueur d'onde

Les conditions utilisées pour le test de dissolution sont décrites dans le tableau III ci-après.

Tableau III : Conditions opératoires pour le test de dissolution de l'amoxicilline [22].

Paramètres opératoires pour l'essai de dissolution	Conditions opératoires
Milieux de dissolution	<ul style="list-style-type: none"> - Eau distillée (pour l'essai de dissolution en contrôle de qualité) - Tampons pH 1,2 ; pH 4,5 ; pH 6,8 (pour les essais de dissolution comparée)
Température du milieu de dissolution	37,0°C ± 0,5°C
Volume du milieu de dissolution	900 mL
Vitesse de rotation de la palette	75 rotations/min.
Temps de prélèvement	<ul style="list-style-type: none"> - 60 min ((pour l'essai de dissolution en contrôle de qualité) - 15 min, 30 min, 45 min, 60 min (pour les essais de dissolution comparée)
Volume de prélèvement du milieu de dissolution	10 mL
Nombre d'essai	12

II.4. Analyse statistique et validation des résultats

La substance chimique de référence de l'amoxicilline de la pharmacopée américaine permettant d'établir l'exactitude et la reproductibilité des résultats analytiques, a été utilisée pour la calibration et la validation des essais.

Pour les essais de dissolution comparée, si les deux produits (produit test et comparateur) démontrent 85 % de dissolution au moins en 15 minutes, les profils sont considérés similaires [24].

Si non, la méthode statistique du "fit factor" basée sur le calcul de deux facteurs à savoir le facteur de différence f_1 (pour la mesure de l'erreur relative entre les profils de dissolution) et le facteur de similarité f_2 est utilisée [16, 24].

Les formules utilisées pour calculer f_1 et f_2 sont :

$$F_1 = \left\{ \left[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t| \right] / \left[\sum_{t=1}^n R_t \right] \right\} \times 100$$

$$F_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{0,5} \times 100 \right\}$$

Avec :

- n : nombre de points ou temps de prélèvement ($n = 4$ dans la présente étude soit 15 min., 30 min., 45 min. et 60 min.) ;
- R_t : pourcentage de principe actif dissout au temps t de la référence ;
- T_t : pourcentage de principe actif dissout au temps t du produit test.

La méthode de « fit factor » nécessite :

- des points de prélèvement identiques pour le calcul de deux facteurs à partir des données brutes individuelles de deux profils ;
- un minimum de trois points dans le temps (zéro exclu) ;
- 12 valeurs individuelles pour chaque point dans le temps pour chaque formulation ;

D'autres méthodes statistiques peuvent également être utilisées pour la comparaison des profils de dissolution, à condition que le même critère soit utilisé pour l'acceptation (différence maximum de 10% entre les profils) [16].

➤ **Pourcentage de dissolution (D%) :**

$$D\% = \frac{AE}{CE} \times \frac{CT}{AT} \times \frac{T(100 - XH_2O)}{100} \times \frac{M_{moy}}{M_i}$$

D_i % : pourcentage de dissolution de la gélule i ;

AE : Absorbance des essais ;

AT : Absorbance de la solution de référence (étalon) ;

CE : concentration des essais ;

CT : concentration de la solution de référence (étalon) ;

T : Titre en % de l'étalon de travail ;

XH₂O : Teneur en eau dans l'étalon de travail ;

M moy : la masse moyenne des gélules ;

M_i : la masse de la gélule i .

- Correction de l'effet de dilution après chaque prélèvement

A 15 min : $D_1 = D\%$

A 30min : $D_2 = D\% + D_{10ml} \text{ (correction)} = D\% + 10 D_1 / 900$

A 45min : $D_3 = D\% + D_{10ml} \text{ (correction)} = D\% + 10 D_2 / 900$

A 60min : $D_4 = D\% + D_{10ml} \text{ (correction)} = D\% + 10 D_3 / 900$

➤ Précision des mesures

Elle est calculée à partir de l'écart type des résultats et de la moyenne des essais selon la formule suivante :

Coefficient de variation (CV%) = $\sigma / \mu = (\text{écart type} / \text{moyenne}) \times 100$

➤ Spécification de l'essai de dissolution en contrôle de qualité

L'USP stipule qu'au moins 80 % de quantité indiquée de principe actif doit se libérer en 60 minutes.

➤ Critères d'acceptation pour l'essai de dissolution comparée :

- Coefficient de variation : <20% pour les 15 et 30 min ; <10% pour les 45 et 60 min.
- Taux de dissolution : Deux profils de dissolution sont identiques si $f_2 = 100$. Ces profils sont considérés équivalents si f_2 est supérieur ou égal à 50 [14, 21].

III. RESULTATS ET DISCUSSION

III.1. Nombre d'échantillons collectés

Au total, neuf (9) échantillons d'amoxicilline gélules 500 mg (dont huit produits test et un comparateur) de marques différentes, sur vingt-deux (22) inscrits à la nomenclature nationale des spécialités pharmaceutiques et médicaments génériques autorisés au Burkina Faso, ont été collectés. Les informations sur les échantillons d'amoxicilline collectés sont présentées dans le tableau IV ci-après.

Tableau IV : Détails des informations sur des échantillons d'amoxicilline 500 mg gélules collectés.

Code d'échantillon	Nom de marque	Numéro de lot	Pays d'origine	Date de fabrication	Date de péremption
	Clamoxyl®	AR5U	France	11/2019	10/2022
Comparateur					
A	Euromox®	707190649	Chine	06/2019	05/2022
B	Bactox®	SZ367	France	09/2019	08/2022
C	Amitron®	910481	Inde	04/2019	03/2022
D	Amodex®	806	Abidjan	12/2019	12/2022
E	Ranoxyl®	AA21230	Inde	02/2019	01/2022
F	Amoxicilline	20BEC032	Inde	02/2020	01/2022
G	Amoxicilline ubigen®	193131408	Chine	Non mentionnée	05/2022
H	Imox®	LN169016	Inde	03/2019	02/2023

Cette disponibilité des marques d'amoxicilline en deçà des attentes pourrait s'expliquer par les ruptures de nombreuses molécules enregistrées pendant la période de l'étude d'une part et d'autre part l'absence et/ou l'arrêt commercialisation de certaines marques d'amoxicilline homologuées pour des motifs commerciaux. Nous constatons également que l'Inde, la Chine et la France sont respectivement les principaux fabricants de médicaments multisources au Burkina Faso [18].

III.2. Qualité pharmaceutique des différentes marques d'amoxicilline gélules

Les antibiotiques étant sensibles à la chaleur et l'humidité et sont susceptibles de se détériorer dans certaines conditions climatiques [7], nous avons procédé à la vérification de la qualité pharmaceutique des différentes marques d'amoxicilline gélules aux spécifications de l'USP. Cette vérification de la qualité pharmaceutique est une condition pour la détermination de la bioéquivalence.

Le tableau V donne les résultats du contrôle de qualité des neuf échantillons de notre étude. Chaque valeur représente la moyenne \pm **Ecart type**.

Tableau V : Résultats du contrôle de la qualité pharmaceutique des échantillons d'amoxicilline 500 mg gélules.

Echantillon	Résultats (moyenne \pm Ecart type)				
	Masse moyenne (mg)	Ecart maximum de masse (%)	Temps de désintégration (min)	Teneur (%)	Dissolution en 60 min (%)
Comparateur	580,17 \pm 4,08	1,70	9,20 \pm 0,52	109,91 \pm 0,04	88,40 \pm 0,87
A	590,01 \pm 4,73	1,71	6,12 \pm 1,01	107,33 \pm 0,02	94,51 \pm 3,84
B	579,16 \pm 3,87	0,99	10,26 \pm 0,95	113,13 \pm 0,09	84,73 \pm 3,09
C	575,47 \pm 3,55	4,39	13,44 \pm 1,17	116,04 \pm 0,10	83,21 \pm 3,12
D	591,67 \pm 4,00	1,06	8,13 \pm 0,79	107,65 \pm 0,08	92,99 \pm 2,07
E	582,55 \pm 3,71	2,87	7,86 \pm 1,15	104,60 \pm 3,82	90,01 \pm 4,11
F	586,00 \pm 3,54	1,51	9,06 \pm 0,44	114,94 \pm 0,06	92,49 \pm 3,10
G	583,39 \pm 4,12	1,23	6,22 \pm 0,19	108,63 \pm 0,07	94,93 \pm 2,33
H	582,25 \pm 4,04	1,80	8,07 \pm 1,21	109,19 \pm 0,02	89,20 \pm 2,88
Spécification	-	$\leq 7,5 \%$	$\leq 30 \text{ min}$	90-120 %	$\geq 80 \%$

Toutes les marques de gélules d'amoxicilline 500 mg étaient conformes aux spécifications de l'USP pour les essais effectués.

Aucune marque ne présentait un pourcentage d'écart de masse supérieur à 7,5%. En effet, pour des gélules de masse moyenne supérieure à 300 mg, l'essai d'uniformité de masse est conforme si les masses individuelles de deux unités au plus s'écartent de la masse moyenne de plus de $\pm 7,5\%$ et si aucune unité ne s'écarte de $\pm 15\%$.

Les résultats des tests d'identification ont révélé que tous les échantillons contenaient le principe actif indiqué, puisque les temps de rétention de l'amoxicilline étaient concordants. Par ailleurs, les essais de dosage ont donné des teneurs en amoxicilline comprises entre $114,94 \pm 0,06$ et $104,60 \pm 3,82$ % et donc conformes aux spécifications de l'USP. La teneur la plus élevée et la plus faible a été obtenue pour les produits F et E, respectivement.

Les temps de désagrégation moyens des différentes marques de gélules d'amoxicilline de notre étude sont également tous conformes et compris entre $6,12 \pm 1,01$ et $13,44 \pm 1,17$ minutes. Le produit C présentait le temps de désagrégation le plus élevé (13,44 min) qui est en corrélation avec sa faible dissolution par rapport aux autres échantillons ($83,21 \pm 3,12$ % en 60 minutes). Par ailleurs, tous les échantillons avaient plus de 80 % de libération du principe actif en 60 minutes de dissolution comme exigé par l'USP. La désagrégation est une étape cruciale pour les formes orales à libération immédiate, car il affecte la dissolution et, par la suite, l'efficacité thérapeutique du médicament.

III.3. Profils de dissolution *in vitro* des différentes marques d'amoxicilline gélules

Les données de dissolution en fonction du temps, des différentes marques de gélules d'amoxicilline et du pH du milieu de dissolution sont présentés dans les tableaux VI, VII, et VIII, tandis que les profils de libération sont présentés dans la figure 1.

Tableau VI : Pourcentages de libération de l'amoxicilline en fonction du temps en milieu pH 1,2 à 37,0°C.

Echantillon	Pourcentages de libération (moyenne ± Ecart type)			
	T = 15 min	T = 30 min	T = 45 min	T = 60 min
Comparateur	79,57± 2,45	81,65± 1,62	81,75± 1,64	83,34± 1,64
A	93,49±2,11	98,39±1,11	98,39±1,06	98,07±1,38
B	77,03±1,74	81,07±0,64	81,07±0,65	80,81±0,95
C	78,42±3,34	81,13±3,21	82,29±2,44	82,56±3,46
D	71,69±3,82	76,67±2,39	78,83±2,70	80,76±2,86
E	77,05±1,42	80,48±0,88	81,33±1,22	80,97±1,28
F	70,45±3,65	77,82±2,79	81,79±2,53	91,41±3,47
G	96,86±3,04	101,38±1,24	102,93±1,79	100,17±5,91
H	88,70±2,51	91,16±1,36	91,17±1,23	91,27±1,34

Tableau VII : Pourcentages de libération de l'amoxicilline en fonction du temps en milieu pH 4,5 à 37,0°C.

Echantillon	Pourcentages de libération (moyenne ± Ecart type)			
	T = 15 min	T = 30 min	T = 45 min	T = 60 min
Comparateur	80,33±2,89	85,45±3,08	95,53±4,09	99,18±3,98
A	99,79±4,11	103,50±2,63	108,05±3,10	111,30±3,02
B	83,16±3,28	83,32±3,28	84,26±3,55	84,33±3,34
C	85,93±4,18	93,64±3,98	99,64±2,92	103,63±3,66
D	78,88±3,63	81,45±3,58	89,62±3,74	92,83±3,46
E	83,45±6,65	91,29±6,83	96,61±4,18	104,60±3,82
F	72,82±1,67	80,07±4,63	85,25±3,81	91,03±3,45
G	100,98±4,25	101,77±3,61	105,90±3,17	100,17±1,47
H	92,58±3,34	100,88±6,11	106,16±4,55	110,19±4,42

Tableau VIII : Pourcentages de libération de l'amoxicilline en fonction du temps en milieu pH 6,8 à 37,0°C.

Echantillon	Pourcentages de libération (moyenne ± Ecart type)			
	T = 15 min	T = 30 min	T = 45 min	T = 60 min
Comparateur	80,86±2,31	90,76±0,82	98,73±2,62	103,77±1,70
A	100,95±7,62	108,85±1,95	117,88±1,64	113,84±2,70
B	84,03±3,91	87,74±4,14	95,36±5,05	98,39±4,02
C	82,45±8,86	95,15±4,49	106,31±4,42	107,57±4,49
D	96,22±5,41	101,12±4,67	106,31±5,74	107,74±2,87
E	84,19±4,99	87±4,89	95,59±6,30	101,59±4,62
F	78,44±4,70	83,36±5,02	87,86±4,22	97,27±5,26
G	98,31±5,72	110,69±4,11	117,29±3,18	121,39±3,07
H	94,56±3,59	107,70±3,28	109,68±3,60	112,89±2,88

Résultats et discussion

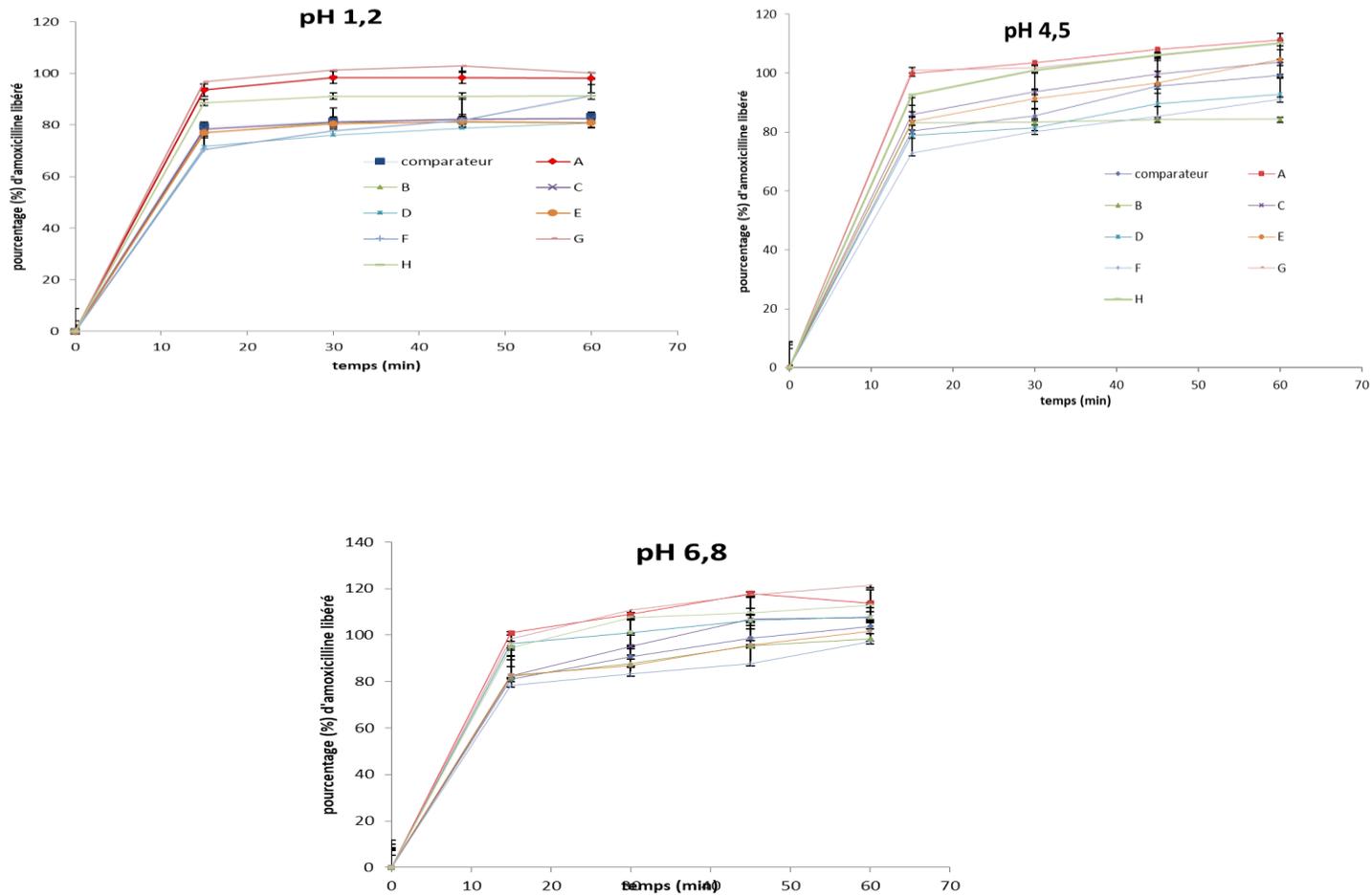


Figure 2 : Profils de libération de l'amoxicilline en fonction du temps en milieux pH 1,2 ; 4,5 et 6,8 à partir des différentes marques de gélules d'amoxicilline 500mg.

La figure 1 met en évidence des profils de dissolution avec des allures similaires mais non superposables pour toutes les différentes marques de gélules d'amoxicilline.

Les résultats présentés dans les tableaux VI, VII, et VIII, montrent que les échantillons testés peuvent être considérés comme se dissolvant bien dans les trois milieux. En effet, les taux de libération de l'amoxicilline se situaient entre 70 et 100 % dans les 15 premières minutes et la dissolution augmente lentement avec le temps. On note globalement, une libération moins marquée en milieu pH 1,2 qu'en milieu pH 4,5 et 6,8. La libération de l'amoxicilline après 60 minutes, n'est pas complète en milieu pH 1,2 alors que dans les autres valeurs de pH, le principe actif est totalement libéré au même temps pour la majeure partie des marques de gélules d'amoxicilline.

Le fait que la dissolution du principe actif est plus marquée en milieu pH 6,8 est en concordance avec les recommandations de l'USP pour le test de dissolution en contrôle de qualité des gélules à base d'amoxicilline qui doit se faire en milieu aqueux [21].

Les coefficients de variation (CV) des pourcentages moyens de dissolution à tous les temps de tous les échantillons étaient inférieurs à 10%. Ce qui traduit une bonne homogénéité de la dissolution de l'amoxicilline.

III.4. Similarité des différentes marques d'amoxicilline gélules

Les valeurs des facteurs de similarité (f_2) et de différence (f_1) des profils de libération de l'amoxicilline à partir des produits tests, par rapport au produit comparateur, sont présentées dans le tableau IX.

Le facteur de différence (f_1) et le facteur de similitude (f_2) sont fréquemment utilisés dans les études de bioéquivalence *in vitro* pour comparer les profils de dissolution de différentes marques de formes pharmaceutiques avec le produit innovateur. Il s'agit d'une technique relativement rapide et peu coûteuse pour prédire les performances *in vivo* des formes galéniques pharmaceutiques.

Tableau IIX : Facteurs de similarité (f_2) et de différence (f_1) des profils de libération de l'amoxicilline aux pH 1,2 - 4,5 - 6,8.

Echantillons	pH 1,2		pH 4,5		pH 6,8		Similarité
	f_1	f_2	f_1	f_2	f_1	f_2	
A	19,46	51,84	19,14	50,37	21,84	47,77	Non similaire
B	5,63	93,58	6,21	69,54	1,52	86,50	Similaire
C	3,90	97,94	6,85	71,49	0,95	74,14	Similaire
D	6,49	72,74	4,34	79,04	6,45	58,56	Similaire
E	5,87	93,16	3,84	80,54	1,65	84,83	Similaire
F	9,65	73,13	8,86	66,33	5,38	67,01	Similaire
G	23,94	47,38	18,11	51,15	20,68	48,88	Non similaire
H	11,54	63,01	14,66	56,16	14,33	54,41	Similaire

Les données de dissolution de toutes les marques de gélules d'amoxicilline génériques de notre étude respectaient les conditions pour l'application du facteur de similarité. En effet, l'OMS recommande comme première condition d'utiliser les données avec moins de 20% de variance au premier point temporel et moins de 10% de variance aux points temporels suivants pour le calcul f_2 [24]. Cette condition est respectée car les variances obtenues à tous les points temporels pour tout l'échantillon (comparateur et produits tests) étaient inférieures à 10%.

Aussi, l'OMS stipule que si le comparateur et les produits tests se dissolvent très rapidement, c'est-à-dire au moins 85% de dissolution en 15 minutes ou moins, dans les trois milieux, une comparaison de profil n'est pas nécessaire [24]. Les pourcentages moyens de dissolution en 15 minutes des échantillons A, G et H étaient supérieurs à 85 % dans tous les trois milieux de dissolution. Cependant les valeurs de pourcentage moyen obtenu au même temps avec le produit comparateur étaient d'environ 80 % dans tous les trois milieux de dissolution. Les produits B, C, D, E et F n'avaient pas également une dissolution très rapide (> 85% en 15 minutes) dans au moins deux milieux de dissolution. Le calcul du facteur de similarité a donc été

appliqué à tous les 8 produits multisources pour la comparaison des profils de libération du principe actif avec ceux du produit de référence.

Le calcul du facteur de similarité a été effectué en utilisant au moins trois points temporels (zéro exclu) et un seul point temporel après 85% de dissolution du comparateur, tel que stipulé dans les documents de référence [16,24].

Les résultats montrent que les marques de gélules d'amoxicilline B, C, D, E, F et H étaient similaires à la marque de référence car les valeurs f_2 étaient supérieures à 50 et les valeurs f_1 inférieures à 15, quel que soit la nature du milieu de dissolution (tableau IX). Cependant les échantillons A et G avaient des valeurs f_2 inférieures à 50 et des valeurs f_1 supérieurs à 15. Ces deux derniers échantillons n'avaient donc pas des profils de dissolution similaires à ceux du produit comparateur. La non-conformité de ces deux marques pourrait être liée à la formulation [29]. En effet, ces deux marques avaient des temps de désagrégation plus faibles de l'ordre de 6 minutes et une libération du principe actif très rapide (>85% en 15 minutes).

L'ensemble des données nous permet de conclure que 75,0% des marques de gélules d'amoxicilline 500 mg multisources étudiées étaient similaires au produit comparateur et donc peuvent être utilisés de manière interchangeable.

Ce taux d'interchangeabilité est largement au-delà de ceux obtenus Kassaye *et al.* et Hailu *et al.* en 2013 en Ethiopie [2, 26], qui retrouvaient respectivement 12,5% et 20,0% d'interchangeabilité entre les formes génériques de gélules d'amoxicilline 500 mg qui y sont commercialisées et la référence.

D'autres évaluations *in vitro* ont montré de bonnes performances biopharmaceutiques de certains médicaments génériques. On peut citer entre autres, une étude réalisée au Nigéria qui a examiné sept marques de comprimés d'amoxicilline/acide clavulanique et a révélé que seulement l'une d'entre elles n'était pas bioéquivalente au produit innovateur [27].

Au Burkina Faso, Semdé *et al.* [28] en 2005 avaient évalués 20 formes génériques d'antibactériens commercialisées et ont trouvé que tous les lots examinés étaient interchangeables aux spécialités de référence. Ces taux élevés de conformité pourraient s'expliquer par la mise en place depuis quelques années de systèmes efficaces d'autorisation de mise sur le marché et de surveillance des produits pharmaceutiques au Burkina Faso. Ces efforts de réglementation pharmaceutique doivent être poursuivis pour le bien-être et la santé de nos populations. Le maintien des contrôles de qualité à l'importation et la surveillance post-marketing restent des

moyens efficaces pour garantir la qualité pharmaceutique des médicaments commercialisés dans les pays à ressources limitées.

CONCLUSION

L'essai de dissolution est un essai incontournable dans l'évaluation de la qualité des médicaments car il fournit une idée sur le comportement du produit *in vivo* à savoir la libération du principe actif à partir de sa forme galénique.

Les résultats obtenus dans ce travail, montrent que toutes les marques de gélules d'amoxicilline 500 mg testées satisfont aux exigences de la pharmacopée (USP) pour les essais de contrôle de qualité physicochimique. L'étude comparée des profils de dissolution a montré que deux marques de générique d'amoxicilline (25%) sur huit ne sont pas similaires avec la marque innovatrice (CLAMOXYL®) sur la base des calculs statistiques des facteurs de similarité et de différence.

Au vu de ces observations, il est important que l'autorité national de réglementation pharmaceutique insiste sur la démonstration de la bioéquivalence des produits génériques avec le princeps avant tout octroie d'autorisation de mise sur le marché. Elle devra également renforcer la surveillance post-commercialisation des médicaments sensibles comme les antibiotiques afin de s'assurer qu'ils conservent leur qualité pharmaceutique dans leur milieu réel d'utilisation.

Pour une vision plus large sur la qualité des différentes marques de gélules d'amoxicilline réellement utilisées, cette étude pourra être complétée en testant les marques d'amoxicilline non homologuées, importées sous autorisation spéciale.

REFERENCES

1. **Abrue L, Ortiz R, Castro S, Pedrazzoli J.** Détermination par HPLC de la biodisponibilité comparative de l'amoxicilline chez des volontaires sains après une administration à dose unique. *J Pharm Sci.* 2003 ; 6 (2) : 223–30.
2. **Kassaye L, Genete G.** Évaluation et comparaison des profils de dissolution *in vitro* pour différentes marques de capsules d'amoxicilline. *Afr Health Sci.* 2013 ; 13(2) :369-75
3. **World Health Organization.** WHO model list of essential medicines—18th list. 2013 April. Available from: http://www.who.int/medicines/publications/essential_medicines/18th_EML_Final_web_8Jul13.pdf.
4. **Ministère de la santé du Burkina Faso.** Liste nationale des médicaments essentiels et autres produits de santé. Edition 2020
5. **Carte S.** La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique importante. *B Pharm. MsC pharmactuel* vol 42 supplement 2 décembre 2009.
6. **Santé tropicale.com.** Le guide de la médecine et de la santé tropicale. Revue de presse : résistances aux antibiotiques/ Diallo I. Burkina Faso /26/11/2019
7. **Ouedraogo AS, Jean Pierre H, Banuls AL, Ouedraogo R, Godreuil S.** Emergence et diffusion de la résistance aux antibiotiques en Afrique de l'Ouest : facteurs favorisants et évaluation de la menace. *Med Sante Trop* 2017 ; 27 : 147-154. doi : 10.1684/mst.2017.0678
8. **Organisation Mondiale de la Santé.** Stratégie pharmaceutique de l'Organisation mondiale de la santé, pays au cœur de 2004–2007. 2004. p. 68. Disponible sur <http://libdoc.who.int/hq/2004/WHO>.
9. **Hailu GS, Gutema GB, Asefaw AA, Hussen DA and Hadera MG.** Comparative assessment of the physicochemical and *in vitro* bioavailability equivalence of co-trimoxazole tablets marketed in Tigray, Ethiopia. *Int J Pharm Sci Res* 2011 ; 2 : 1000-8
10. **Al-Ameri MN, Nayuni N, Kumar KA, Perrett D, Tucker A and Johnston A.** The differences between the branded and generic medicines using solid dosage forms: *In-vitro* dissolution testing. *Results Pharma Sci.* 2012 ; 2 : 1–8.
11. **Kyriacos S, Chahine RP and Khouzam O.** Quality of amoxicillin formulations in some Arab countries. *J Clin Pharm Ther* 2008 ; 33 : 375-379
12. **Ferraz HG, Carpentieri LN, Watanabe SP.** Évaluation du profil de dissolution des formes pharmaceutiques solides contenant du chloramphénicol

- commercialisé au Brésil. Archives brésiliennes de biologie et de technologie. 2007; 50: 57–65.
13. **Menegola J, Steppe M, Schapoval E.** Dissolution test for citalopram in tablets and comparaison of *in vitro* dissolution profiles. Eur J Pharm Biopham 2007; 67: 524-30.
 14. **Dhanusha Thambavita et cool.** Monographie de biowaiver pour les formes posologiques orales solides à libération immédiate : Amoxicilline trihydratée. *J Pharm Sci* 2017 ; 106 (10).
 15. **Organisation Mondiale de la Santé.** Proposal to waive *in vivo* bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms Annex 8 WHO_TRS_937 in section 9.2.1
 16. **Vinod PS, Yi T, Pradeep S, Jen-Pei L.** *In vitro* dissolution profile Comparison- Statistics and analysis of the similarity factor, f_2 . *Pharmaceutical Research* 1998 ; 15(6) : 889-96.
 17. **Moore JW, Flanner HH.** Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharmaceuticals Technology* 1996, 20 : 64-74
 18. **Ministère de la santé du Burkina Faso.** Nomenclature nationale 2020 des spécialités pharmaceutiques et des médicaments génériques autorisés au Burkina Faso.
 19. **World Health Organization.** Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products. WHO Technical Report Series 2002; 902, 11, 20p.
 20. **U.S Food and Drug Administration.** Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. Guidance for Industry 2017, 16p.
 21. **United States Pharmacopoeia Convention.** United States Pharmacopoeia and National formulary USP 41/NF 36 2018
 22. **European Medicines Agency.** Guideline on the investigation of bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, 2010; 27p
 23. **Heinz-Helmut Perkampus.** UV-VIS Spectroscopy and its Applications, Springer Science and Business Media, 2013; 3p.

24. **World Health Organization.** Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability Annex 7 WHO_TRS_937; 2006
25. **U.S Food and Drug Administration.** Guidance for industry dissolution testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. 1997; 10p.
26. **Hailu GS, Gutema GB, Hishe HZ, Ali YS and Asefaw AA.** Comparative *In vitro* Bioequivalence Evaluation of Different Brands of Amoxicillin Capsules Marketed in Tigray, Ethiopia. 2013; MS ID: IJPSN-9-13-12
27. **Olanrewaju OJ, Paul AC, Olusola AM.** Quality assessment of amoxicillin-clavulanate potassium tablets in Lagos, Nigeria. J Chem Pharm Res 2012 ; 4(12) 5032-38
28. **Semdé R, Ouédraogo HW, Guissou IP, Amighi K.** Evaluation *in vitro* de la bioéquivalence des quelques forms génériques d'antibactériens. Journal de Pharmacie de Belgique 2005 ; 60, 2 :51-5.

ANNEXES

Annexe : résultats des essais de dissolution par marque en pourcentage

comparateur pH1,2				
n°du pot	15 min	30 min	45min	60 min
1	80,73	81,77	81,84	85,92
2	75,96	80,80	80,86	83,22
3	80,73	82,80	82,88	82,80
4	80,11	82,67	82,72	85,92
5	79,90	82,01	82,18	84,05
6	79,28	80,44	80,51	81,36
7	80,11	83,22	83,34	82,18
8	82,80	82,39	82,46	81,77
9	76,16	78,03	78,11	80,94
10	77,41	80,05	80,13	84,06
11	83,84	84,02	84,18	84,49
12	77,41	81,65	81,67	83,43
moyenne	79,57	81,65	81,75	83,34
écart type	2,45	1,62	1,64	1,64
CV	3,08	1,99	2,01	1,96

A pH1,2				
n°du pot	15 min	30 min	45min	60 min
1	90,05	97,49	98,93	100,37
2	94,37	98,45	99,41	99,41
3	95,81	97,49	97,49	98,93
4	93,41	99,65	100,37	99,65
5	91,49	99,41	99,41	99,17
6	94,13	98,93	98,93	97,97
7	92,93	98,69	97,73	97,01
8	96,29	100,13	98,29	96,29
9	91,25	98,21	97,73	97,11
10	96,05	98,45	96,45	96,37
11	91,25	96,05	97,97	97,31
12	94,85	97,73	97,97	97,25
moyenne	93,49	98,39	98,39	98,07
écart type	2,11	1,11	1,06	1,38
CV	2,26	1,13	1,08	1,41

B pH 1,2				
n°du pot	15 min	30 min	45min	60 min
1	74,19	80,33	80,32	80,70
2	77,76	81,12	81,21	81,91
3	78,94	80,33	80,38	81,51
4	76,96	82,11	82,15	82,11
5	75,38	81,91	81,96	81,71
6	77,56	81,51	81,55	80,72
7	76,57	81,32	81,33	80,93
8	79,34	80,50	80,54	81,32
9	75,18	80,92	80,93	80,86
10	79,14	81,12	81,18	78,76
11	75,18	80,14	80,12	79,93
12	78,15	81,53	81,50	80,13
moyenne	77,03	81,07	81,07	80,81
écart type	1,74	0,64	0,65	0,95
CV	2,26	0,79	0,81	1,17

C pH 1,2				
n°du pot	15 min	30 min	45min	60 min
1	80,92	82,31	83,31	85,47
2	74,99	80,53	81,02	84,88
3	79,73	85,65	85,67	85,87
4	83,89	86,86	87,15	86,86
5	84,28	83,69	83,89	85,08
6	79,54	82,50	82,86	82,11
7	76,17	78,55	80,27	86,07
8	76,77	81,32	82,35	79,34
9	74,99	76,17	78,56	78,94
10	74,99	78,52	80,80	78,55
11	75,97	78,15	81,32	78,15
12	78,74	79,34	80,32	79,34
moyenne	78,42	81,13	82,29	82,56
écart type	3,34	3,21	2,44	3,46
CV	4,26	3,96	2,97	4,19

D pH1,2				
n°du pot	15 min	30 min	45min	60 min
1	77,76	79,14	82,7	86,26
2	74,79	75,97	81,91	85,87
3	72,02	73,80	81,51	82,11
4	73,20	75,97	76,17	78,94
5	67,67	73,60	75,97	77,36
6	72,22	73,20	77,36	79,54
7	72,22	76,57	75,58	78,94
8	69,84	78,74	81,32	82,11
9	63,71	80,33	79,93	80,53
10	68,65	75,97	77,76	78,35
11	72,22	77,63	75,58	78,74
12	75,97	79,34	80,13	80,33
moyenne	71,69	76,67	78,83	80,76
écart type	3,82	2,39	2,70	2,86
CV	5,33	3,12	3,43	3,54

E pH1,2				
n°du pot	15 min	30 min	45min	60 min
1	77,56	79,54	78,35	78,55
2	76,96	80,92	80,72	82,31
3	76,96	81,12	81,51	82,31
4	77,95	81,12	81,32	81,51
5	74,19	80,33	82,31	81,91
6	78,15	81,51	82,50	81,71
7	77,16	79,73	80,72	80,33
8	76,96	80,13	81,51	79,93
9	79,14	81,51	82,70	79,73
10	76,77	78,74	81,12	80,53
11	74,59	79,93	80,53	80,13
12	78,15	81,12	82,70	82,70
moyenne	77,05	80,48	81,33	80,97
écart type	1,42	0,88	1,22	1,28
CV	1,84	1,09	1,50	1,58

F pH1,2				
n°du pot	15 min	30 min	45min	60 min
1	67,86	72,61	86,86	93,98
2	71,62	78,35	83,89	94,85
3	63,11	78,15	78,55	89,94
4	71,03	79,54	81,91	90,22
5	73,60	81,91	82,70	91,61
6	66,68	72,61	77,36	87,05
7	74,59	78,35	80,92	94,97
8	72,41	76,17	80,33	88,30
9	68,65	78,35	80,72	98,53
10	68,65	78,94	81,71	87,85
11	76,17	78,55	83,89	89,43
12	70,83	80,33	82,70	90,22
moyenne	70,45	77,82	81,79	91,41
écart type	3,65	2,79	2,53	3,47
CV	5,18	3,59	3,09	3,79

G pH1,2				
n°du pot	15 min	30 min	45min	60 min
1	97,03	100,5	101,98	100,99
2	99,51	103,47	102,72	99,51
3	95,79	100,50	104,70	98,76
4	101,98	102,72	104,46	102,72
5	101,49	102,48	106,68	102,23
6	97,53	101,98	104,21	100,99
7	95,79	101,73	103,47	100,50
8	92,58	100,99	101,49	99,51
9	92,58	101,24	100,74	100,00
10	94,56	98,76	101,73	97,28
11	95,55	101,49	101,98	100,01
12	97,77	100,74	100,99	99,51
moyenne	96,85	101,38	102,93	100,17
écart type	3,04	1,24	1,79	1,47
CV	3,14	1,22	1,74	1,47

H pH1,2				
n°du pot	15 min	30 min	45min	60 min
1	91,26	92,04	92,14	91,6
2	92,14	92,92	93,02	92,98
3	85,44	92,26	92,38	91,60
4	90,94	92,48	92,74	93,58
5	88,52	90,26	90,84	91,16
6	89,84	92,48	91,94	91,82
7	87,86	90,16	89,44	88,96
8	84,12	89,02	90,06	89,18
9	86,98	89,64	91,04	90,50
10	91,50	92,04	90,17	90,72
11	87,76	89,62	89,68	91,60
12	88,08	91,04	90,62	91,60
moyenne	88,70	91,16	91,17	91,27
écart type	2,51	1,36	1,23	1,34
CV	2,83	1,49	1,35	1,46

comparateur pH4,5				
n°du pot	15 min	30 min	45min	60 min
1	82,05	87,21	96,21	98,06
2	79,85	84,97	92,26	97,00
3	78,74	83,50	91,47	97,00
4	76,27	81,16	90,15	93,84
5	76,54	81,45	95,68	97,00
6	81,50	86,72	95,68	98,32
7	81,78	87,02	98,06	103,33
8	82,88	88,19	103,85	107,54
9	83,43	88,78	94,63	97,00
10	77,09	82,04	90,67	95,58
11	78,75	83,79	97,26	102,27
12	85,08	90,53	100,43	103,06
moyenne	80,33	85,45	95,53	99,17
écart type	2,89	3,08	4,09	3,98
CV	3,59	3,61	4,28	4,01

A pH4,5				
n°du pot	15 min	30 min	45min	60 min
1	98,85	102,27	106,23	108,86
2	96,74	103,85	104,38	105,44
3	95,42	102,54	107,54	110,97
4	97,00	101,75	103,59	109,65
5	98,85	103,85	109,39	111,50
6	109,13	104,12	109,92	113,34
7	102,54	100,16	103,33	110,44
8	97,53	104,12	108,86	110,44
9	101,48	100,16	109,65	109,39
10	95,42	103,33	111,76	116,51
11	99,64	105,96	109,13	114,66
12	104,91	109,92	112,82	114,40
moyenne	99,79	103,50	108,05	111,30
écart type	4,11	2,63	3,10	3,02
CV	4,12	2,54	2,86	2,72

B pH 4,5				
n°du pot	15 min	30 min	45min	60 min
1	80,27	80,58	81,29	83,13
2	80,88	81,14	82,77	83,03
3	84,03	84,11	84,39	82,77
4	80,58	80,63	81,03	81,19
5	81,37	81,41	82,40	83,56
6	80,29	80,36	81,98	82,46
7	84,62	84,74	85,19	84,08
8	84,91	85,08	85,40	82,72
9	81,83	82,16	82,13	82,93
10	80,73	80,90	82,35	83,82
11	88,87	89,08	89,25	89,46
12	89,51	89,67	92,82	92,83
moyenne	83,16	83,32	84,25	84,33
écart type	3,28	3,28	3,55	3,34
CV	3,94	3,94	4,21	3,96

C pH 4,5				
n°du pot	15 min	30 min	45min	60 min
1	89,88	98,58	99,37	106,23
2	90,15	90,57	98,42	112,82
3	82,77	84,35	98,58	103,06
4	79,34	90,83	95,28	100,16
5	89,88	94,94	98,42	106,75
6	86,19	90,23	94,63	99,37
7	84,88	97,00	99,80	104,91
8	87,78	97,26	100,69	102,01
9	80,92	94,21	100,80	101,48
10	90,94	94,89	104,91	101,22
11	88,04	95,95	102,80	102,80
12	80,39	94,88	101,95	102,80
moyenne	85,93	93,64	99,64	103,63
écart type	4,18	3,98	2,92	3,66
CV	4,87	4,25	2,93	3,53

D pH4,5				
n°du pot	15 min	30 min	45min	60 min
1	85,67	86,51	92,26	95,16
2	86,10	86,93	90,18	91,73
3	73,54	76,13	85,93	92,78
4	75,91	77,08	90,94	92,78
5	78,55	80,45	86,19	96,86
6	78,55	79,61	87,51	89,09
7	79,08	84,64	91,47	92,62
8	76,65	78,98	85,64	88,83
9	76,97	83,89	95,86	97,16
10	78,31	79,19	95,96	98,58
11	78,44	83,62	86,46	88,84
12	78,81	80,35	86,98	89,47
moyenne	78,88	81,45	89,62	92,83
écart type	3,63	3,58	3,74	3,46
CV	4,60	4,39	4,18	3,73

E pH4,5				
n°du pot	15 min	30 min	45min	60 min
1	97,53	103,06	103,06	100,16
2	81,19	92,52	98,32	106,49
3	81,45	91,47	98,32	106,75
4	79,60	84,35	89,09	103,33
5	88,57	100,43	96,74	108,07
6	76,44	83,03	91,99	102,27
7	93,31	98,85	100,69	103,06
8	79,08	91,47	95,68	105,70
9	81,19	88,30	99,11	112,55
10	78,81	83,29	91,47	97,79
11	86,72	93,57	100,16	104,64
12	77,50	85,14	94,63	104,38
moyenne	83,45	91,29	96,61	104,60
écart type	6,65	6,83	4,18	3,82
CV	7,97	7,48	4,33	3,65

F pH4,5				
n°du pot	15 min	30 min	45min	60 min
1	74,07	81,19	84,08	91,73
2	71,96	76,44	87,78	93,31
3	73,54	75,39	79,60	86,19
4	71,17	74,07	84,88	85,67
5	73,01	82,77	87,25	95,68
6	71,43	83,03	89,36	89,09
7	72,49	83,56	87,25	92,52
8	72,22	76,44	88,83	94,10
9	74,07	76,44	78,81	90,67
10	71,70	77,23	80,03	89,62
11	76,97	88,04	88,72	94,10
12	71,17	86,19	86,40	89,62
moyenne	72,82	80,07	85,25	91,03
écart type	1,67	4,63	3,81	3,14
CV	2,30	5,78	4,47	3,45

G pH4,5				
n°du pot	15 min	30 min	45min	60 min
1	89,88	93,32	98,85	109,92
2	100,86	101,47	104,38	108,86
3	99,79	100,50	102,27	105,96
4	99,81	100,11	105,44	109,92
5	98,94	99,48	105,70	106,75
6	102,01	102,98	104,91	107,02
7	104,64	105,02	107,81	108,33
8	104,91	105,44	107,28	111,23
9	104,83	105,75	110,44	128,10
10	104,79	105,21	109,65	106,09
11	98,46	99,02	106,23	109,92
12	102,80	102,94	107,81	110,18
moyenne	100,98	101,77	105,90	110,19
écart type	4,25	3,61	3,17	5,91
CV	4,21	3,55	2,99	5,36

H pH4,5				
n°du pot	15 min	30 min	45min	60 min
1	94,59	95,32	106,94	108,99
2	92,05	95,43	102,55	107,82
3	90,46	96,51	101,67	107,82
4	87,92	95,54	100,20	104,30
5	88,24	102,84	106,36	107,82
6	93,95	98,71	106,36	109,28
7	94,27	103,79	108,99	114,85
8	95,54	102,84	115,44	119,54
9	96,17	96,49	104,89	107,82
10	88,87	101,57	100,79	106,36
11	90,78	105,06	108,11	113,68
12	98,08	116,49	111,63	114,56
moyenne	92,58	100,88	106,16	110,24
écart type	3,34	6,11	4,55	4,42
CV	3,61	6,05	4,29	4,01

comparateur pH6,8				
n°du pot	15 min	30 min	45min	60 min
1	80,99	89,62	93,94	107,19
2	83,97	90,52	97,66	100,94
3	79,50	90,81	92,76	105,40
4	84,26	91,41	92,45	104,21
5	81,29	90,81	98,56	101,53
6	82,18	91,71	98,85	103,02
7	81,29	91,11	98,88	105,40
8	77,71	89,92	99,94	103,62
9	81,58	91,71	96,47	103,32
10	76,82	90,52	98,75	103,92
11	82,18	91,72	94,64	103,62
12	78,61	89,33	97,87	103,02
moyenne	80,87	90,77	96,73	103,77
écart type	2,31	0,82	2,62	1,70
CV	2,86	0,91	2,71	1,63

A pH6,8				
n°du pot	15 min	30 min	45min	60 min
1	85,42	107,55	115,70	114,36
2	90,67	108,10	119,26	113,54
3	106,64	109,19	117,90	113,00
4	107,28	107,28	114,36	114,09
5	102,38	106,41	117,36	111,91
6	106,19	108,91	118,61	107,01
7	98,84	111,37	120,08	115,72
8	91,49	108,64	118,17	116,54
9	104,56	106,74	119,81	112,50
10	108,30	112,87	117,99	117,63
11	104,56	110,82	117,36	115,10
12	104,91	108,28	116,94	114,40
moyenne	100,94	108,85	117,88	113,84
écart type	7,62	1,95	1,64	2,70
CV	7,55	1,80	1,39	2,37

B pH 6,8				
n°du pot	15 min	30 min	45min	60 min
1	88,93	90,88	94,52	100,95
2	81,38	97,32	97,80	97,32
3	78,02	85,29	91,16	98,44
4	80,54	85,01	96,48	106,82
5	83,33	83,89	91,44	94,52
6	83,30	86,41	92,84	95,08
7	87,81	89,77	97,04	94,24
8	80,26	83,89	90,33	94,80
9	81,66	86,97	107,66	104,59
10	74,39	91,44	100,95	99,55
11	81,10	83,05	91,72	97,04
12	83,61	88,93	92,28	97,32
moyenne	82,03	87,74	95,35	98,39
écart type	3,91	4,14	5,05	4,02
CV	4,76	4,72	5,30	4,08

C pH 6,8				
n°du pot	15 min	30 min	45min	60 min
1	94,80	98,99	110,74	112,42
2	79,98	94,80	106,27	113,26
3	71,03	90,33	105,71	108,00
4	76,34	90,88	111,86	110,46
5	76,90	94,24	110,06	114,38
6	76,62	97,32	105,71	109,62
7	89,21	97,60	108,43	107,10
8	82,78	96,20	109,62	105,43
9	93,68	98,16	102,87	101,79
10	85,29	100,11	107,38	103,19
11	93,40	98,44	108,68	102,35
12	69,35	84,73	95,36	102,85
moyenne	82,45	95,15	106,89	107,57
écart type	8,86	4,49	4,42	4,49
CV	10,74	4,72	4,14	4,18

D pH6,8				
n°du pot	15 min	30 min	45min	60 min
1	105,48	107,36	117,02	111,39
2	101,46	103,07	116,49	108,38
3	97,70	100,11	102,53	103,33
4	96,36	99,31	103,07	107,09
5	91,79	99,85	99,85	105,80
6	97,70	97,97	99,31	110,01
7	99,04	104,95	108,97	105,65
8	94,75	103,87	107,90	108,43
9	86,43	106,82	103,33	110,85
10	87,77	91,53	108,97	109,51
11	97,97	95,55	106,31	102,53
12	98,24	103,07	108,97	109,51
moyenne	96,22	101,12	103,31	107,74
écart type	5,41	4,67	5,74	2,87
CV	5,62	4,62	5,56	2,66

E pH6,8				
n°du pot	15 min	30 min	45min	60 min
1	81,61	93	103,6	100,69
2	81,87	91,94	98,83	102,54
3	80,02	83,46	98,80	105,46
4	89,03	91,94	102,81	103,52
5	76,84	88,76	97,27	98,83
6	93,80	94,06	96,18	100,69
7	79,49	85,05	91,94	92,29
8	81,61	83,73	85,58	95,82
9	79,22	82,40	102,01	108,90
10	87,17	86,64	95,65	106,25
11	77,90	78,69	86,91	101,19
12	83,73	84,26	87,44	104,93
moyenne	82,69	87,00	95,59	101,76
écart type	4,99	4,89	6,30	4,62
CV	6,04	5,62	6,59	4,54

F pH6,8				
n°du pot	15 min	30 min	45min	60 min
1	68,44	86,41	93,68	100,87
2	74,67	76,62	87,53	90,61
3	86,41	90,05	94,80	94,53
4	81,23	84,17	90,33	100,71
5	83,18	84,66	86,41	103,82
6	79,42	84,17	87,81	93,49
7	80,54	92,08	88,37	91,05
8	77,74	83,05	87,53	92,97
9	78,87	78,02	81,66	91,72
10	77,18	80,26	85,85	101,19
11	73,55	75,78	80,26	102,63
12	80,16	85,01	90,05	103,49
moyenne	78,45	83,36	87,86	97,27
écart type	4,70	5,02	4,22	5,26
CV	5,98	6,02	4,80	5,41

G pH6,8				
n°du pot	15 min	30 min	45min	60 min
1	90,83	112,77	112,77	120,27
2	97,50	103,89	118,89	121,94
3	88,61	111,11	118,05	123,88
4	95,00	106,66	111,66	123,05
5	98,89	109,72	119,44	126,66
6	100,83	108,33	117,22	125,55
7	98,89	109,16	112,77	120,27
8	100,83	113,89	120,27	116,39
9	96,66	107,50	116,94	117,77
10	96,94	110,50	120,83	120,00
11	110,27	117,77	118,61	121,94
12	104,44	116,94	120,00	118,89
moyenne	98,31	110,69	117,29	121,38
écart type	5,72	4,11	3,18	3,07
CV	5,82	3,71	2,71	2,53

H pH6,8				
n°du pot	15 min	30 min	45min	60 min
1	90,44	110,25	115,2	112,85
2	92,74	105,03	106,60	114,42
3	94,61	106,34	111,03	116,24
4	94,00	111,29	106,20	115,46
5	90,62	113,37	109,20	118,85
6	96,86	103,73	107,64	117,80
7	90,44	107,64	117,02	112,85
8	94,87	107,32	107,12	109,20
9	91,58	108,16	105,29	110,51
10	98,40	101,38	107,64	112,59
11	99,88	109,00	110,77	114,42
12	100,16	107,70	109,46	111,55
moyenne	94,55	107,60	109,68	113,90
écart type	3,59	3,28	3,60	2,88
CV	3,80	3,05	3,28	2,53

RESUME

TITRE : Évaluation *in vitro* de la bioéquivalence des différentes marques d'amoxicilline gélule commercialisées au Burkina Faso.

L'amoxicilline est un antibiotique utilisé pour la prise en charge thérapeutique de certaines infections prioritaires au Burkina Faso. La surveillance de la qualité des différentes marques génériques d'amoxicilline est importante pour garantir la santé de la population. Le but de cette étude était d'évaluer la qualité physicochimique ainsi que la bioéquivalence *in vitro* des différentes marques de gélules d'amoxicilline commercialisées au Burkina Faso. Neuf marques différentes de gélules d'amoxicilline (y compris le produit comparateur) ont été achetées auprès des distributeurs locaux agréés. Les essais de contrôle de qualité (uniformité de masse, désagrégation, dissolution, identification et dosage) ont été réalisés selon la monographie de la pharmacopée américaine (USP). La comparaison des profils de dissolution *in vitro* a été réalisée dans trois milieux de pH différents (1,2 - 4,5 - 6,8) en utilisant les calculs statistiques des facteurs de différence (f_1) et de similitude (f_2).

Les résultats des essais d'identification ont révélé que tous les échantillons contenaient le principe actif indiqué. Les teneurs moyennes en principe actif se situaient entre 104,60 et 114,94 %, les temps désagrégation étaient de 6,12 à 13,44 minutes et les pourcentages moyens de dissolution en 60 minutes étaient compris entre 83,21 à 94,93 %. Deux échantillons (c'est-à-dire 25,0%) avaient des profils de dissolution non similaires à ceux du produit comparateur. Les valeurs de f_1 étaient >15 et les valeurs de f_2 étaient < 50 pour ces deux échantillons.

Cette étude a révélé que toutes les marques de gélules d'amoxicilline étudiés étaient conformes aux spécifications de l'USP pour la qualité physicochimique. Cependant, la similitude des profils de dissolution avec la référence n'a pu être démontrée que pour six marques génériques (75,0 %) qui pourraient être considérées comme interchangeables avec le produit innovateur dans la pratique clinique.

Mots clés : Antibactérien, Amoxicilline, Dissolution *in vitro*, Lyodisponibilité, Interchangeabilité.

Auteur : Dr ZOUNGRANA Wendpouire - Email : zwendpouire@gmail.com