



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE RABAT



Année : 2022

Thèse N° : 34

**ÉVALUATION D'UNE APPROCHE ANALYTIQUE ET CHIMIOMÉTRIQUE
POUR LA DISCRIMINATION DES MÉDICAMENTS À BASE DE
L'OMÉPRAZOLE GRANULÉ**

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2022

PAR

Monsieur LARE Sulikoia

Née le 25 Avril 1993 à Lomé

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Oméprazole, Inhibiteur de la pompe à protons, Granulométrie, Spectroscopie infrarouge, Chimiométrie.

Membres du Jury

Monsieur Yassir BOUSLIMAN
Professeur en Toxicologie

Président

Monsieur Moustapha BOUATIA
Professeur en chimie analytique

Rapporteur

Madame Yasmina TADLAOUI
Professeur Assistant en Pharmacie Clinique

Juge

Monsieur Jaouad EL HARTI
Professeur en chimie thérapeutique

Juge

Agbéméyé
TOUT EST POSSIBLE



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIERABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997 : Professeur Mohamed
Tahar ALAOUI 1997 - 2003 :
Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013 : Professeur Najia
HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :
Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général
Mr. Mohamed KARRA

*Enseignant militaire

1 ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique **Méd. Chef Maternité des Orangers**
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- **Dir. du Centre National PV Rabat**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale **Doyen de FMPT**
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - **Directeur du CHUIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

*Enseignant militaire

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie **Inspecteur du SSM**
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

*Enseignant militaire

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQLI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants Rabat**
Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie

*Enseignant militaire

Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nouridine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie **Directeur Hôp. des Spécialités**

*Enseignant militaire

Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha*
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne **Directeur ERSSM**
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique

*Enseignant militaire

Février 2013

| | |
|---------------------------------------|--|
| Pr. AHID Samir | Pharmacologie |
| Pr. AIT EL CADI Mina | Toxicologie |
| Pr. AMRANI HANCHI Laila | Gastro-Entérologie |
| Pr. AMOR Mourad | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. AWAB Almahdi | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. BELAYACHI Jihane | Réanimation Médicale |
| Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. BENCHEKROUN Laila | Biochimie-Chimie |
| Pr. BENKIRANE Souad | Hématologie |
| Pr. BENSGHIR Mustapha* | Anesthésie Réanimation |
| Pr. BENYAHIA Mohammed* | Néphrologie |
| Pr. BOUATIA Mustapha | Chimie Analytique et Bromatologie |
| Pr. BOUABID Ahmed Salim* | Traumatologie orthopédie |
| Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub | Anatomie |
| Pr. CHAIB Ali* | Cardiologie |
| Pr. DENDANE Tarek | Réanimation Médicale |
| Pr. DINI Nouzha* | Pédiatrie |
| Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali | Anesthésie Réanimation |
| Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa | Radiologie |
| Pr. ELFATEMI NIZARE | Neuro-chirurgie |
| Pr. EL GUERROUJ Hasnae | Médecine Nucléaire |
| Pr. EL HARTI Jaouad | Chimie Thérapeutique |
| Pr. EL JAOUDI Rachid* | Toxicologie |
| Pr. EL KABABRI Maria | Pédiatrie |
| Pr. EL KHANNOUSSI Basma | Anatomie Pathologique |
| Pr. EL KHLOUFI Samir | Anatomie |
| Pr. EL KORAICHI Alae | Anesthésie Réanimation |
| Pr. EN-NOUALI Hassane* | Radiologie |
| Pr. ERREGUIG Laila | Physiologie |
| Pr. FIKRI Meryem | Radiologie |
| Pr. GHFIR Imade | Médecine Nucléaire |
| Pr. IMANE Zineb | Pédiatrie |
| Pr. IRAQI Hind | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| Pr. KABBAJ Hakima | Microbiologie |
| Pr. KADIRI Mohamed* | Psychiatrie |
| Pr. LATIB Rachida | Radiologie |
| Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra | Médecine Interne |
| Pr. MEDDAH Bouchra | Pharmacologie |
| Pr. MELHAOUI Adyl | Neuro-chirurgie |
| Pr. MRABTI Hind | Oncologie Médicale |
| Pr. NEJJARI Rachid | Pharmacognosie |
| Pr. OUBEJJA Houda | Chirurgie Pédiatrique |
| Pr. OUKABLI Mohamed* | Anatomie Pathologique |
| Pr. RAHALI Younes | Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie |
| Pr. RATBI Ilham | Génétique |
| Pr. RAHMANI Mounia | Neurologie |
| Pr. REDA Karim* | Ophthalmologie |
| Pr. REGRAGUI Wafa | Neurologie |
| Pr. RKAIN Hanan | Physiologie |
| Pr. ROSTOM Samira | Rhumatologie |
| Pr. ROUAS Lamiaa | Anatomie Pathologique |
| Pr. ROUIBAA Fedoua* | Gastro-Entérologie |
| Pr. SALIHOUN Mouna | Gastro-Entérologie |
| Pr. SAYAH Rochde | Chirurgie Cardio-Vasculaire |

*Enseignant militaire

Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généco-logie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

*Enseignant militaire

JUN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique

*Enseignant militaire

| | |
|----------------------------|---|
| Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN* | Chirurgie Générale |
| Pr. EL KAOUI HAKIM* | Chirurgie Générale |
| Pr. EL WALI ABDERRAHMAN* | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. EN-NAFAA ISSAM* | Radiologie |
| Pr. HAMAMA JALAL* | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB* | O.R.L |
| Pr. HJIRA NAOUFAL* | Dermatologie |
| Pr. JIRA MOHAMED* | Médecine interne |
| Pr. JNIENE ASMAA | Physiologie |
| Pr. LARAQUI HICHAM* | Chirurgie-Générale |
| Pr. MAHFOUD TARIK* | Oncologie Médicale |
| Pr. MEZIANE MOHAMMED* | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES* | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| Pr. MOUZARI YASSINE* | Ophtalmologie |
| Pr. NAOUI HAFIDA* | Parasitologie-Mycologie |
| Pr. OBTEL MAJDOULINE | Médecine préventive, santé publique et Hyg. |
| Pr. OURRAI ABDELHAKIM* | Pédiatrie |
| Pr. SAOUAB RACHIDA* | Radiologie |
| Pr. SBITTI YASSIR* | Oncologie Médicale |
| Pr. ZADDOUG OMAR* | Traumatologie-Orthopédie |
| Pr. ZIDOUH SAAD* | Anesthésie-Réanimation |

2- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

| | |
|-------------------------------------|---|
| Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie-chimie |
| Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| Pr. BARKIYOU Malika | Histologie-Embryologie |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop. |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbes | Pharmacologie |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine | Biologie |
| moléculaire/Biotechnologie | |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed | Chimie Organique |
| Pr. RIDHA Ahlam | Chimie |
| Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |

PROFESSEURS HABILITES :

| | |
|----------------------------------|------------------------|
| Pr. BENZEID Hanane | Chimie |
| Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie-chimie |
| Pr. DOUKKALI Anass | Chimie Analytique |
| Pr. EL JASTIMI Jamila | Chimie |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Histologie-Embryologie |

*Enseignant militaire

Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines FMPR



Dédicaces



A ma Maman adorée Mme YAJA Gnangue

Je ne saurai te dire merci pour tout ce que tu m'as offert. Cet amour inconditionnel et ce soutien indéfectible.

Maman, en témoignage de toute ma reconnaissance et mon amour pour toi, je te dédie ce travail. Puisse Dieu, dans sa bonté infinie, te préserver et t'accorder la santé et une longue vie. Je t'aime !

A mon Papa LARE Lenga

Homme battant et brave, je suis très heureux aujourd'hui de te rendre fier. Je suis content pour ce modèle du travail acharné et bien fait que tu as toujours représenté pour moi.

Pour ton assistance et la confiance que tu as placée en ma personne, je te dédie ce travail Papa. Trouve ici l'accomplissement de la promesse que je t'avais fait. Que le bon Dieu te garde encore aussi longtemps que possible à mes côtés Dady.

*A ma petite sœur Yendoutienne LARÉ et mes grands frères Damigou LARÉ,
Pakindam LARÉ.*

A mon ami et frère Dr Kossi François De Paule ADJIOU,

A Anette MENSAH, Consuela AFANDOMI et Esther AYASSOR,

A Evrard ADJALÀ et Lucky SILI,

A Ella ASSOTI, Jérôme AFANGNIBO et René BANKATI.

A Flavien LAWSON,

*A mes préférées TCHANGBÉDJI Nabilatou, MAWOUVIWO Brinda,
IDRISSOU Richalatou et TCHAKALÀ Yasmine.*

A Laetitia OUEDRAOGO,

A toute 30^{ème} promotion de pharmaciens marocains et étrangers de la FMPR,

A Honoré BEGUEM,

*A mes amis Noukouma BANAWA, Perpétue ANAREME, Laurent ADJIOU,
Cédric DOUTI, Carole ABI, Brigitte DOMEKPE, Hakime SINHANI, Eudes
GBODJO, Richalatou ANWONE, Victor GADEDISSO, Aya KOUASSI,
Maryse DOSSOU-YOVO, Lucie KAPOU, Marie-José AMOUZOU, Bienvenu
BALO, Arafat OURO-KOURA, Reine FANGBEDJI, Jack COMBEY,
Oubeida HASSAN, Emmanuel GNAGNON,*

A Dr Wahiba HAMDOUN et Dr Imane Amrani,

*A M. Koukouvi ABASSAH, Mme Zineb ALAOUI, M. Bienvenu ATOUSSA,
Dr Casimir ADADE, Dr Lotfi AMAR, Dr Walid GUERRAB, Dr Christiana
NAHM-TCHOUGLI, Dr Miguella ASIEDU, Dr Viviane AGBOGAN, M.
Paul AKAKPO, Dr Nicole EDOH, Dr Sophia, Dr Jalila,*

A Véra, Lala, Eva, Sophia, Jalila, Théodora, Dania, Emma



Remerciements



*A notre Maître et Président de Thèse
Monsieur Yassir BOUSLIMA
Professeur d'Enseignement Supérieur en Toxicologie, Faculté
de Médecine et de Pharmacie, Rabat*

*Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de présider
le jury de cette thèse. Merci pour votre disponibilité et
l'intérêt accordé à notre travail.*

*Veillez trouver dans cet ouvrage l'expression de notre
profonde respect et toute l'estime que nous vous accordons.*

*A notre Maître et Directeur de Thèse
Monsieur Mustapha BOUATIA
Professeur en Chimie Analytique, Faculté de Médecine et de
Pharmacie, Rabat*

*Nous avons été très honorés d'élaborer ce travail sous votre
tutelle. Votre patience, votre disponibilité, votre simplicité,
votre précision et votre dévouement pour la recherche sont
sans pareil.*

*Ceci est le fruit de votre confiance, votre soutien inébranlable
et vos conseils sans cesse renouvelés.*

*Je vous prie d'accepter, cher Maître, à travers ce travail
l'expression de notre plus grande estime et nos plus profonds
respects à votre égard.*

*A notre Maître et Juge de Thèse
Madame Yasmina TADLAOUI
Professeur Assistant en Pharmacie Clinique, Faculté de
Médecine et de Pharmacie, Rabat*

*C'est pour nous un honneur et un privilège que vous ayez
accepter la responsabilité de juger cette thèse.*

*Veillez croire, cher Maître, à l'expression de notre profond
respect et de notre sincère admiration à votre égard.*

*A notre Maître et Juge de Thèse
Monsieur Jaouad EL HARTI
Professeur en Chimie Thérapeutique, Faculté de Médecine et
de Pharmacie, Rabat*

*Vous nous faites un immense honneur en acceptant de juger
ce travail. Vos apports et remarques nous serons d'un grand
intérêt sans nul doute.*

*Veillez recevoir ici, cher Maître, l'expression de notre
profonde considération.*

A tous mes Professeurs de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat et ceux de la Faculté des Sciences Dhar El Mehraz de Fès en passant par la FST Settat

Cette thèse est un résultat du dur labeur qui sans vous, mes chers Professeurs, ne verra certainement pas le jour. Nous vous prions de recevoir à travers cet ouvrage, l'expression de nos profondes gratitudees pour toutes ces années où vous nous avez enseigné et éduqué.

A toute l'équipe de la Pharmacie AMAR

Je tiens sincèrement à vous remercier, Dr AMAR, pour la confiance que vous m'avez accordé dès mes premiers stages en officine. Merci à toute l'équipe pour m'avoir accepté, adopté et formé. Que Dieu vous bénisse.

A toutes ces personnes qui de près ou de loin m'ont soutenu

Merci !



Liste des abréviations

| | |
|------------------------|---|
| Ac₂O | : Anhydride acétique |
| AcOH | : Acide acétique |
| ACP | : Analyse en Composantes Principales |
| ADL | : Analyse Discriminante Linéaire |
| AFD | : Analyse Factorielle Discriminante |
| AIMA | : Automatic iterative moving average |
| AINS | : Anti-inflammatoires non stéroïdiens |
| airPLS | : Adaptive iteratively reweighted Penalized Least Squares |
| AMM | : Autorisation de Mise sur le Marché |
| AMPc | : Adénosine monophosphate cyclique |
| ANSM | : Agence nationale de sécurité du médicament |
| Ar | : Aryle |
| ASC | : Aire sous la courbe |
| Astra | : AstraZeneca |
| ATP | : Adénosine triphosphate |
| ATR | : Attenuated Total Reflectance |
| CAN | : Nitrate de Cérium et d'Ammonium (NH ₄) ₂ Ce(NO ₃) ₆ |
| CCK | : Cholécystokinine |
| CCP | : Certificat complémentaire de protection |
| CgA | : Chromogranine A |
| CMN 131 | : Pyridyl-2-thioacetamide monohydrochloride |
| CPMAS | : Croised Polarisation-Magic Angle Solid |

| | |
|---------------------------|--|
| CYP | : Cytochrome P |
| DCI | : Dénomination Commune Internationale |
| DMP | : Direction du Médicament et de la Pharmacie |
| DMSO-d₆ | : Diméthylsulfoxyde deutéré |
| ECL | : Cellule entérochromaffine-like |
| ESD | : Décharge électrostatique |
| EtOH | : Ethanol |
| FT/IR | : Spectromètre infrarouge à transformée de Fourier |
| GIP | : Polypeptide inhibiteur gastrique |
| HP | : <i>Helicobacter pylori</i> |
| INPI | : Institut National de la Propriété Industrielle |
| IPBF | : Iterative polynomial baseline fitting |
| IPP | : Inhibiteur de la Pompe à Proton |
| LECS | : Lupus érythémateux cutané Subaigu |
| IR | : Infrarouge |
| m-CPBA | : Acide méta-chloroperbenzoïque |
| Mg | : Magnésium |
| MeOH | : Méthanol |
| Mo | : Molybdène |
| OPDA | : Ortho-phénylènediamine |
| PC | : Composante principale |
| pH | : Potentiel d'hydrogène |

| | |
|--------------|--|
| RGO | : Reflux Gastro-Œsophagien |
| RMN | : Résonance magnétique nucléaire |
| SDBS | : Base de données spectrales des composés organiques |
| SNFGE | : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie |
| THF | : Tétrahydrofurane |
| TMS | : Tétraméthylsilane |
| UICPA | : Union internationale de chimie pure et appliquée |
| UV | : Ultraviolet |
| VIP | : Polypeptide intestinal vasoactif |



Liste des illustrations

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Cycle de vie administratif des médicaments princeps et génériques..... | 8 |
| Figure 2 : Structures générales des noyaux benzimidazole et imidazole | 8 |
| Figure 3 : Spectre Infrarouge du benzimidazole d'après la base de données SDBS, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)(36) | 10 |
| Figure 4 : Spectre de masse du benzimidazole d'après la base de données SDBS, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)(36) | 11 |
| Figure 5 : Structure moléculaire des composés [CMN 131] et [H 124/26]. | 15 |
| Figure 6 : Structure moléculaire du Timoprazole [H 83/69] et du Picoprazole [H 149/94]. .. | 16 |
| Figure 7 : Structure moléculaire de l'Oméprazole [H 168/68] et de Ésoméprazole..... | 18 |
| Figure 8 : Structure des deux énantiomères [R,S] de l'oméprazole..... | 30 |
| Figure 9 : Structure moléculaire du [R,S]-oméprazole magnésien et [R,S]-oméprazole sodique | 31 |
| Figure 10 : Modèle XRPD de l'oméprazole, Astra Forme - A, scanné et numérisé à partir du modèle divulgué dans le brevet américain 6,150,380. | 33 |
| Figure 11 : Modèle XRPD de l'oméprazole, Astra Form - B, scanné et numérisé à partir du modèle divulgué dans le brevet américain 6,150,380. | 33 |
| Figure 12 : Vue stéréoscopique de l'oméprazole, vue perpendiculairement au cycle pyridine | 34 |
| Figure 13 : Spectres d'ordre zéro de l'oméprazole (—), de l'oméprazole décomposé à 10% (– .. –) et de l'oméprazole totalement décomposé (...) dans des solutions de méthanol à 20mg.ml ⁻¹ | 36 |
| Figure 14 : Le spectre d'absorption UV de l'oméprazole | 37 |
| Figure 15 : Spectre CPMAS/RMN du ¹³ C de l'oméprazole | 37 |
| Figure 16 : Spectre du 1 H de l'oméprazole dans le DMSO-d ₆ | 38 |
| Figure 17 : Spectre de masse de l'oméprazole..... | 39 |
| Figure 18 : Spectre d'absorption infrarouge de l'oméprazole..... | 39 |
| Figure 19 : Spectre IR complet de l'oméprazole selon la Pharmacopée Japonaise. | 40 |
| Figure 20 : Représentation des trois composants essentiels de la structure générale des IPP. 41 | |

| | |
|---|----|
| Figure 21 : Mécanisme de la formation d'acide chlorhydrique par la cellule pariétale..... | 43 |
| Figure 22 : Transformation de l'oméprazole en sulfénamide actif.(32)..... | 44 |
| Figure 23 : (a) représentation initiale des données, (b) représentation dans le nouvel espace PC1 vs PC2..... | 55 |
| Figure 24 : Spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier type Jasco FT/IR- 460Plus. | 61 |
| Figure 25 : Spectrophotomètre Jasco FT/IR-460Plus avec accessoires. | 61 |
| Figure 26 : Ordinateur branché au Spectrophotomètre. | 62 |
| Figure 27 : Mortier et pilon pour broyage. | 63 |
| Figure 28 : Spatule | 63 |
| Figure 29 : Pinceau..... | 64 |
| Figure 30 : Solution d'acétone. | 64 |
| Figure 31 : Étuve pour séchage. | 65 |
| Figure 32 : Microscope pour analyse granulométrique..... | 65 |
| Figure 33 : Cuvette porte-échantillon..... | 65 |
| Figure 34 : Domaines spectraux du rayonnement électromagnétique. | 69 |
| Figure 35 : Modes vibrationnels infrarouge d'une liaison C-H. | 70 |
| Figure 36 : Composants de base d'un spectromètre FT/IR..... | 71 |
| Figure 37 : Schéma d'un interféromètre de Michelson. | 72 |
| Figure 38 : Interférogrammes obtenus pour (a) un rayonnement monochromatique et (b) un rayonnement polychromatique. | 73 |
| Figure 39 : Dispositif ATR d'un spectromètre Jasco FT/IR-460Plus (cristal en Germanium). | 74 |
| Figure 40 : Une cellule typique de réflectance totale atténuée. D'après Stuart, B., Spectroscopie infrarouge moderne, Séries ACOL, UK, 1996..... | 75 |
| Figure 41 : Échantillon broyé dans un mortier à l'aide d'un pilon..... | 76 |
| Figure 42 : Graduation du microscope. | 78 |
| Figure 43 : Diamètres des granules par microscope..... | 78 |
| Figure 44 : Granules des différents échantillons. | 80 |

| | |
|---|----|
| Figure 45 : Représentation spectrale des différents échantillons de l'oméprazole. | 82 |
| Figure 46 : Carte factorielle des individus PC1-PC3. | 83 |
| Figure 47 : Taille moyenne des granules en fonction des spécialités. | 88 |
| Figure 48 : Boxplot des populations des échantillons d'Oméprazole..... | 89 |
| Figure 49 : Carte factorielle des individus PC1-PC3 (granulométrie). | 91 |

Liste des schémas

| | |
|---|----|
| Schéma 1 : Les formes tautomères du benzimidazole..... | 9 |
| Schéma 2 : Synthèse du 2,5-diméthylbenzimidazole selon Hobrecker (1872). | 12 |
| Schéma 3 : Synthèse de dérivés du benzimidazole à partir de l'o-phénylènediamine et des acides carboxyliques | 13 |
| Schéma 4 : Synthèse des 2-arylbenzimidazoles à partir des dérivés de l'o-phénylènediamine et des aldéhydes aromatiques | 13 |
| Schéma 5 : Schéma de synthèse de l'oméprazole | 20 |
| Schéma 6 : Schéma de synthèse de l'ésoméprazole..... | 21 |
| Schéma 7 : Réactions de protonation des précurseurs b, c et d. | 21 |
| Schéma 8 : Synthèse du 2-chlorométhyl-4-méthoxy-3,5-diméthyl-pyridine à partir du triméthylpyridine..... | 23 |
| Schéma 9 : Synthèse de l'oméprazole à l'aide d'oxydants inorganiques..... | 24 |
| Schéma 10 : Synthèse de l'Oméprazole [5] via l'ester de benzimidazole [n] et le pyridyle Grignard [o]..... | 25 |
| Schéma 11 : Synthèse de l'oméprazole selon la méthode de Singh et al..... | 26 |
| Schéma 12 : Synthèse de l'oméprazole selon la méthode de Baldwin et al. | 27 |
| Schéma 13 : Synthèse de l'oméprazole à partir du 4-méthoxy-o-phénylènediamine | 28 |
| Schéma 14 : Synthèse de l'oméprazole par la méthode de Liu..... | 29 |
| Schéma 15 : Interconversion tautomérique dans l'oméprazole | 32 |

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Angles de diffusion et espacement d des 10 pics les plus intenses (US Brevet 6,150,380)..... | 34 |
| Tableau 2 : Distances de liaisons (Å) et angles (o) pour les atomes non-H avec les ESD entre parenthèses. | 35 |
| Tableau 3 : Affectations vibrationnelles des bandes d'absorption infrarouge de l'oméprazole. | 40 |
| Tableau 4 : Liste des médicaments utilisés et leurs différentes caractéristiques. | 60 |
| Tableau 5 : Spécification du spectrophotomètre Jasco FT/IR 460Plus..... | 62 |
| Tableau 6 : Matrice de confusion des échantillons d'oméprazole obtenue par AD..... | 86 |
| Tableau 7 : Tailles des granules du princeps MOPRAL*..... | 87 |
| Tableau 8 : Différents paramètres statistiques de la taille des granules d'oméprazole. | 88 |
| Tableau 9 : Les différents groupes (9) issus de la comparaison par paire. | 90 |



Sommaire

Table des matières

| | |
|--|-------|
| <i>Dédicaces</i> | i |
| <i>Remerciements</i> | iv |
| <i>Liste des abréviations</i> | x |
| <i>Liste des illustrations</i> | xiv |
| Liste des figures | xv |
| Liste des schémas | xvii |
| Liste des tableaux | xviii |
| <i>Sommaire</i> | xix |
| <i>Introduction générale</i> | 1 |
| <i>Partie I : Etude théorique</i> | 5 |
| I. Princeps et génériques | 6 |
| I-1. Définition du médicament | 6 |
| I-2. Médicament princeps | 7 |
| I-3. Médicament générique | 7 |
| II. Le 1H-Benzimidazole et ses dérivés | 8 |
| II-1. Propriétés physicochimiques du benzimidazole | 9 |
| II-1-1. Solubilité, point de fusion et point d'ébullition | 9 |
| II-1-2. Spectrométrie Infrarouge | 10 |
| II-1-3. Spectrométrie de masse | 11 |
| II-2. Synthèse du benzimidazole et ses dérivés | 12 |
| II-3. Synthèse de l'oméprazole | 14 |
| II-3-1. Histoire du médicament | 14 |
| II-3-2. Processus de synthèse de l'oméprazole | 19 |
| II-3-3. Oméprazole : Structure et propriété chimiques | 30 |

| | |
|---|----|
| II-3-4. Oméprazole : caractéristiques physiques | 32 |
| II-3-5. Relation structure activité de l'oméprazole..... | 40 |
| III. Pharmacologie de l'oméprazole | 42 |
| III-1. Mécanisme de la sécrétion gastrique acide | 42 |
| III-2. Mécanisme d'action de l'oméprazole..... | 43 |
| III-3. Indications..... | 45 |
| III-4. Contre-indications et précautions d'emploi..... | 46 |
| III-5. Interactions médicamenteuses..... | 46 |
| III-6. Effets indésirables..... | 49 |
| III-7. Propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de l'oméprazole..... | 49 |
| III-7-1. Propriétés pharmacodynamiques | 49 |
| III-7-2. Propriétés pharmacocinétiques..... | 50 |
| IV. Chimométrie | 52 |
| IV-1. Définition | 52 |
| IV-2. Méthodes chimométriques | 53 |
| IV-2-1. Prétraitement des données..... | 53 |
| IV-2-2. Méthodes non supervisées : analyse en composantes principales | 53 |
| IV-2-3. Méthodes supervisées : analyse discriminante linéaire..... | 55 |
| <i>Partie II : Étude pratique</i> | 57 |
| I. Introduction | 58 |
| II. Matériel et méthodes | 59 |
| II-1. Cadre de l'étude | 59 |
| II-2. Matériel..... | 59 |
| II-2-1. Médicaments | 59 |
| II-2-2. Appareil | 61 |

| | |
|---|----|
| II-2-3. Autres accessoires | 62 |
| II-3. Méthodes | 66 |
| III-3-1. Étude spectrale | 66 |
| II-3-2. Étude granulométrique | 77 |
| III- Résultats et discussion | 79 |
| III-1. Aspect macroscopique | 79 |
| III-2. Analyse spectrale | 80 |
| III-3. Analyse multivariée : | 82 |
| III-4. Analyse statistique de la granulométrie | 87 |
| <i>Conclusion générale</i> | 92 |
| <i>Résumés</i> | 92 |
| <i>Références bibliographiques</i> | 92 |



Introduction générale

L'ulcère gastroduodéal est une lésion de la paroi digestive amputant, plus ou moins, le plan musculaire et limité au fond par une réaction inflammatoire(1). Le plus souvent bénins et de régression spontanée, ils se compliquent parfois d'une hémorragie ou d'une perforation des parois de l'estomac ou du duodénum. Au niveau mondiale l'infection à *Helicobacter pylori* (HP) est l'infection bactérienne chronique la plus fréquente parce qu'elle touche 50% de la population mondiale. Cette forte prévalence étant très inégalement répartie dans la population(2). Selon la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE), près de 90 000 ulcères gastro-duodénaux (0,2% de la population) sont diagnostiqués par endoscopie chaque année en France. A eux seuls, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS : entre 15 et 40%) et la bactérie *Helicobacter pylori* (70-80%) sont responsables de la grande majorité des ulcères. Au total 20 000 cas d'ulcères sont découverts au stade de complications avec un taux de mortalité des complications ulcéreuses de 10%(3). Au Maroc l'infection à *Helicobacter pylori* (HP) concerne 70% de la population(4). La prévalence de l'HP est de 98 à 100% au cours de l'ulcère duodéal et de 70 à 80% au cours de l'ulcère gastrique. La fréquence des récives ulcéreuses chez les patients éradiqués est de 2 à 5% à 1an(5).

On observe une forte diminution de la prévalence dans les pays développés depuis plusieurs décades du fait de l'augmentation du niveau de vie, des conditions d'hygiène et de l'utilisation importante des antibiotiques(2). Cependant, dans les pays en voie de développement, ces affections sont de plus en plus récurrentes de nos jours. Elle est liée au mode de vie, à l'alimentation (consommation importante de café, du thé, de l'alcool, des aliments acides ou fortement épicés), au stress prolongé, au tabagisme, à certaines maladies (cardiovasculaires, rénales, digestives, pancréatiques et hépatiques) et à certaines prédispositions génétiques. Une hypersécrétion acide peut également être causé par une tumeur pancréatique comme le cas du syndrome de Zollinger-Ellison. Cette recrudescence s'accompagne de l'émergence des médicaments génériques pour la prise en charge.

Depuis leur mise sur le marché en 1989, les IPP constituent une forte dépense pour l'assurance maladie en France. Ils représentaient, en 2005, la troisième classe de médicaments la plus coûteuse après les hypocholestérolémiants et les médicaments de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque. Ils ont une AMM dans l'œsophagite à pleine dose et dans le reflux

gastro-œsophagiens (RGO) à demi-dose. Les deux premiers ayant eu l'indication dans le RGO étaient l'oméprazole 10 mg et le lansoprazole 15 mg en 1996, suivi par le pantoprazole 20 mg en 1999 et l'ésoméprazole 20 mg en 2000(6). Depuis 2004, les génériques de l'oméprazole sont disponibles sur le marché. Au Maroc, il existe plus de 7000 médicaments autorisés. Selon le site officiel de la Direction du Médicament et de la Pharmacie (DMP) on a pu recenser 83 formes et doses différentes de 22 génériques de l'oméprazole(7).

Face à l'explosion des génériques pour répondre à ce problème relatif à l'ulcère gastroduodéal, la question de leur qualité demeure posée et reste essentielle. Si de nombreux producteurs de génériques sont en mesure de produire des médicaments de bonne qualité, il est de la responsabilité de chaque pays de garantir la qualité des médicaments dont il autorise la commercialisation sur son territoire. En Allemagne, entre 2008 et 2013, 600 000 boîtes d'oméprazole falsifié ont pénétré le circuit légal du médicament(8). L'oméprazole étant considéré comme un médicament présentant un risque élevé de falsification(9), l'authentification des médicaments à base de ce principe actif tire ainsi son importance pour les patients, les autorités réglementaires et certains industriels.

Les différents moyens de vérification ont conduit à la mise en place dans certains pays de dispositif de sécurité constitué d'un identifiant unique et d'un dispositif antieffraction(8,9). A ceci s'ajoute des techniques analytiques en relation avec les variations minimales de la composition chimique de ces médicaments comme les techniques d'identification (chromatographie couche mince, chromatographie liquide), de dosage (chromatographie liquide), d'essais d'unité de masse et de temps de désagrégation(10).

De nos jours, de nombreuses approches analytiques faisant appel à des méthodes vibrationnelles (spectroscopie proche infrarouge (NIR), spectroscopie moyen infrarouge (MIR), spectroscopie Raman) sont de plus en plus utilisées dans l'analyse des médicaments(11–13). Ils sont parfois combinés à des méthodes mathématiques et statistiques pour une exploitation optimales des données(14).

Notre travail est subdivisé en deux grandes parties. Une première théorique qui rappelle le médicament (princeps et générique) puis tous les aspects de la molécule de l'oméprazole depuis

la découverte jusqu'aux propriétés chimiques, physiques et pharmacologiques. La deuxième partie qui est pratique présente à travers la méthode IMRAD les résultats de l'exploration de la discrimination des médicaments à base de l'oméprazole selon les fabricants par la spectroscopie à Transformée de Fourier couplée à la chimiométrie.



Partie I : Etude théorique

I. Princeps et génériques

I-1. Définition du médicament

Le Dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n°17-04 portant code du médicament et de la pharmacie au Maroc, définit dans son article 1^{er} le « médicament » comme étant, au sens de la présente loi, : « Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques »(15).

En France, le code de la santé publique (article L.5111-1) définit le médicament comme : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique »(16).

La réglementation prévoit ainsi deux aspects en ce qui concerne la définition du médicament : le médicament par présentation (« un produit sera qualifié de médicament s'il est présenté comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Il s'agira donc d'un médicament du seul fait de sa présentation, alors même que le produit n'aurait pas effectivement les propriétés qu'il annonce. ») et le médicament par fonction (« un produit sera qualifié de médicament quand celui-ci pourra être utilisé chez l'homme ou l'animal ou leur être administré en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. ») Certains produits sont considérés comme des médicaments du fait de la loi comme par exemple, les produits présentés comme supprimant l'envie de fumer ou réduisant l'accoutumance au tabac selon l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM)(17).

I-2. Médicament princeps

Un médicament dit « princeps » ou spécialité de référence est le médicament d'origine à partir duquel sont conçus les médicaments génériques. Il est composé d'un ou plusieurs principes actifs ou « substances actives », responsable(s) de son effet thérapeutique, et d'excipients. Les principes actifs demeurent inchangés dans les médicaments génériques, seuls les excipients peuvent être modifiés par rapport à ceux du princeps.

Les médicaments princeps sont caractérisés par une protection avec un brevet, délivré par l'Institut National de la Propriété Industrielle (INPI), qui couvre toute la période de l'invention à la commercialisation. Ce brevet comporte la protection des données administratives (8 à 10 ans) et la protection commerciale d'une durée de 10 à 11 ans soit un total de 20 ans de monopole d'exploitation dont dispose le fabriquant. Un certificat complémentaire de protection (CCP) d'une durée maximale de 5 ans peut être accordé. A la date d'échéance du brevet, le médicament générique peut être commercialisé par les autres laboratoires(18).

I-3. Médicament générique

Selon le législateur marocain dans la loi n°17-04 portant code du médicament et de la pharmacie, « la spécialité générique d'une spécialité de référence est considérée comme une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs et la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence, et dont la bioéquivalence avec cette dernière a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. La spécialité de référence et la ou les spécialités qui en sont génériques constituent un groupe générique. »

Sa commercialisation débute à l'échéance du brevet qui protège le médicament princeps. Les demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments génériques ne contiennent pas les études précliniques et cliniques requises pour les médicaments princeps et sont adressées à peu près au même moment que l'étape d'enregistrement des médicaments originaux. Cependant des études de bioéquivalence sont demandées pour tous les médicaments génériques.

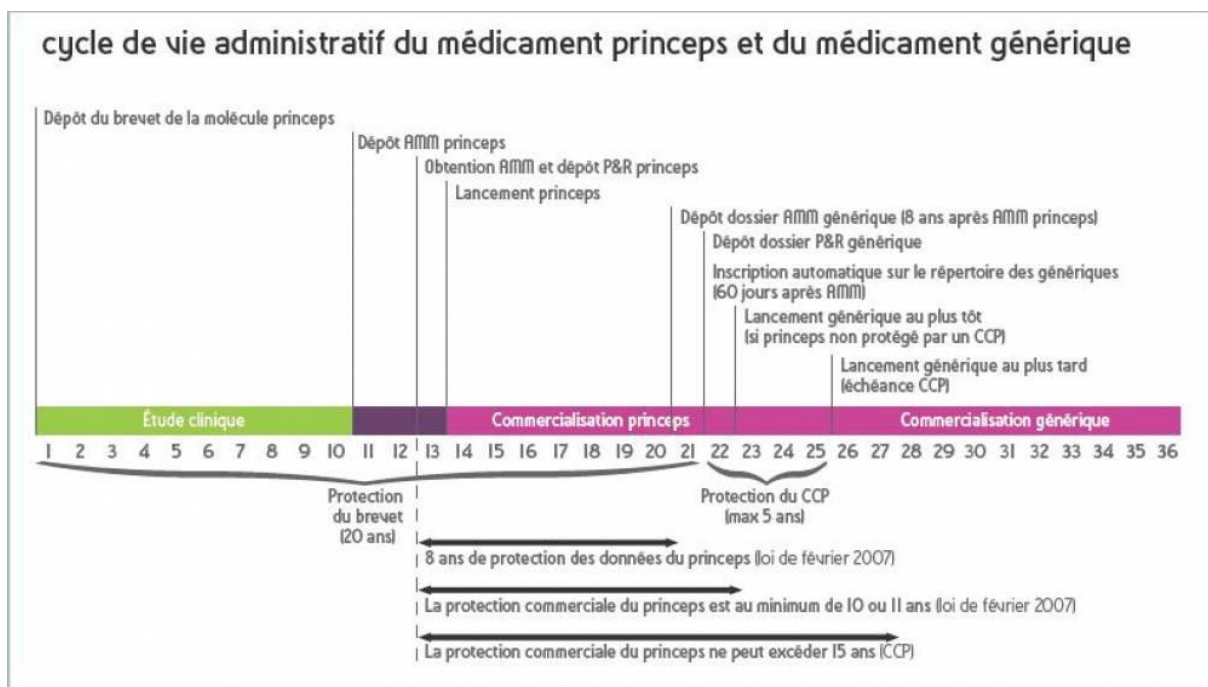


Figure 1 : Cycle de vie administratif des médicaments princeps et génériques

II. Le 1H-Benzimidazole et ses dérivés

Le benzimidazole (**a**) est un composé qui résulte de la fusion de l'homocycle benzénique en position 4,5 du cycle imidazole (**b**). D'origine naturel, il sert de ligand axial pour le cobalt dans la vitamine B12(19). Le benzimidazole a été obtenu de manière synthétique, pour la première fois, par Hobrecker en 1872(20).



Figure 2 : Structures générales des noyaux benzimidazole et imidazole

C'est une structure qui possède un hydrogène imino libre et un azote tertiaire formant des systèmes tautomères (c) et (d). Les deux formes tautomères possibles du benzimidazole sont identiques (*Schéma 1*)(21).

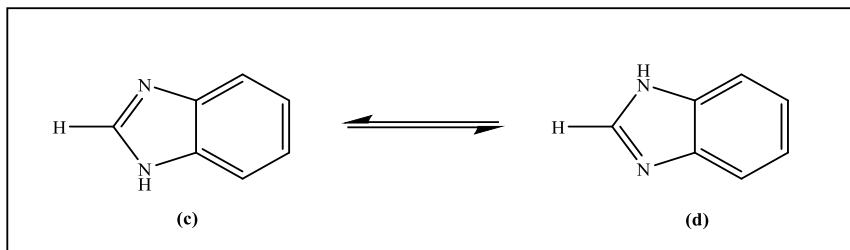


Schéma 1 : Les formes tautomères du benzimidazole.

Les noyaux imidazole et benzimidazole constituent d'importants pharmacophores dans la découverte des médicaments(22). Les dérivés du benzimidazole sont explorés dans l'industrie pharmaceutique et sont couramment rencontrés dans des médicaments qui présentent une diversité d'activités pharmacologiques comme les anti-inflammatoires et analgésiques(23,24), les antihypertenseurs(25), anthelminthiques(26), antibactériennes(27), antifongiques(28), antivirales(29), anti-protozoaires(30). Ailleurs, les dérivés de benzimidazole, condensés avec d'autres hétérocycles tels que le pyrazole, le thiadiazole, le triazole, le thiazole, la coumarine et les fragments de 2-azétidinone ont montré divers activités pharmacologiques(31). Des agents antiulcéreux de la famille des IPP comme l'oméprazole, l'ésoméprazole, le lansoprazole et le pantoprazole sont aussi des dérivés du benzimidazole(32).

II-1. Propriétés physicochimiques du benzimidazole

II-1-1. Solubilité, point de fusion et point d'ébullition

Les substituants du benzimidazole n'apportent pas de propriétés chimiques spécifiques mais sont susceptibles de modifier sa solubilité. Le benzimidazole est un composé décrit dans la littérature comme une base faible. Cependant avec un pKa de 5,3 à 25°C, le 1H-benzimidazole est suffisamment acide pour former des composés N-métalliques dans les solutions aqueuses alcalines. Il est soluble dans les solutions aqueuses d'acides et est aussi soluble dans les solutions aqueuses de bases fortes. Dans l'eau, la solubilité du benzimidazole est de 2010mg/l à 20°C(33). Avec un poids moléculaire de 118,14g/mol, le benzimidazole se présente sous

forme d'un solide blanc à légèrement beige et possède une température de fusion de 170.5°C et une température d'ébullition de 360°C(34).

II-1-2. Spectrométrie Infrarouge

Des études systématiques des spectres infrarouges (IR) des benzimidazoles ont été réalisées par Morgan, Rabiger et Joullié. La spectroscopie IR a été utilisée spécifiquement pour un certain nombre de problèmes dans la chimie du benzimidazole, notamment en ce qui concerne le phénomène de liaison hydrogène. En général, les groupes attachés aux cycles du benzimidazole montrent leurs bandes caractéristiques normales. Par exemple, l'absorption du benzimidazole en phase solide entre 2400-3200 cm^{-1} indique la présence d'un alkyle simple ou du perfluoroalkyle. Son absorption près de 3400 cm^{-1} en solution peut être attribuée à la vibration d'étirement N-H et près de 1690 cm^{-1} on retrouve l'élongation de la liaison C-N du benzimidazole. Entre 1500-1650 cm^{-1} on trouve les élongations C=C et C=N(35).

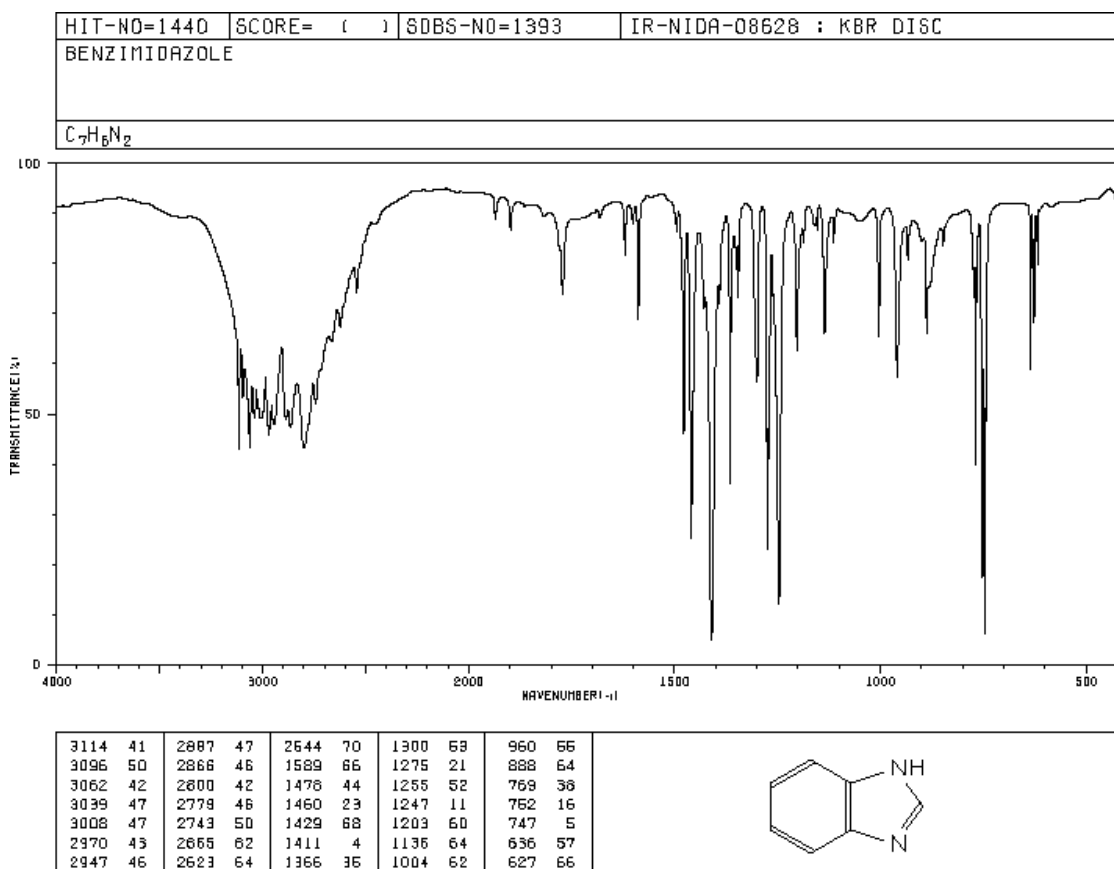
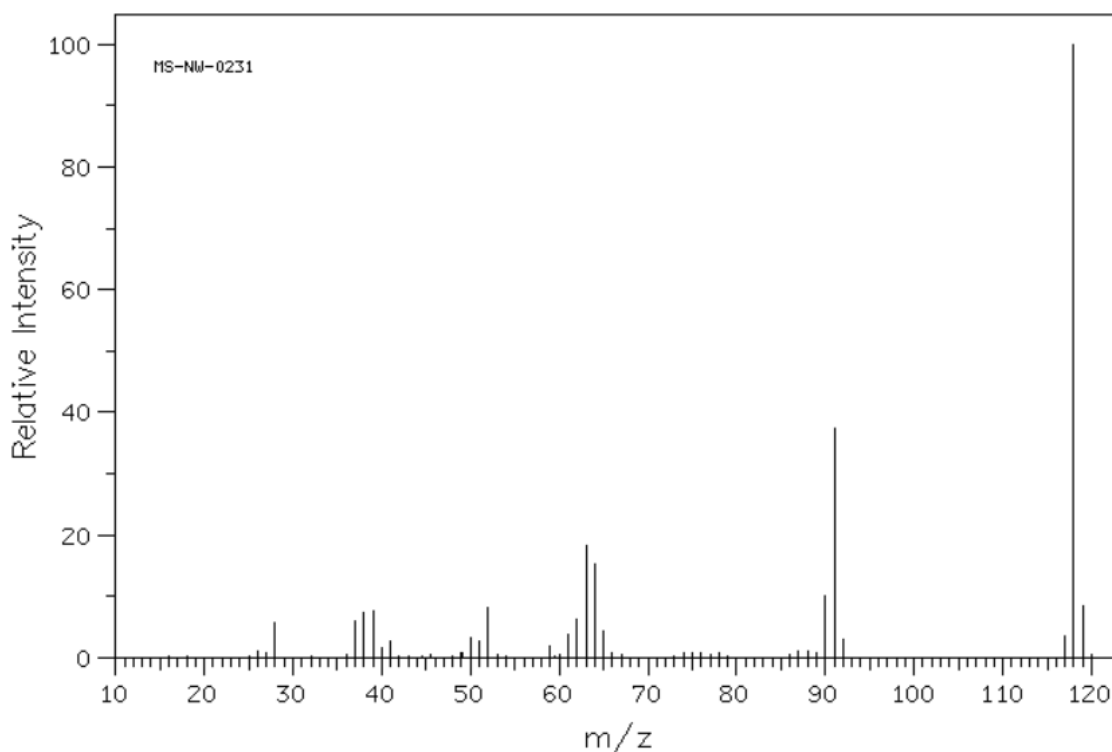


Figure 3 : Spectre Infrarouge du benzimidazole d'après la base de données SDBS, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)(36)

II-1-3. Spectrométrie de masse

Un certain nombre de recherches sur les spectres de masse des benzimidazoles ont été réalisées dans la littérature. L'étude la plus systématique a été rapportée par Bowie. Selon cette dernière il apparaît que les voies de fragmentation des benzimidazoles simples sont similaires à celles des imidazoles. Le spectre de masse du benzimidazole indique une perte séquentielle de deux molécules de cyanure d'hydrogène à partir de l'ion moléculaire. La fragmentation du 2-n-propylbenzimidazole montre une élimination de l'éthylène de l'ion moléculaire. Celle des 2-acyl- et 2-benzoylbenzimidazoles sont caractérisés par la perte de monoxyde de carbone à partir de l'ion moléculaire(37).

MS-NW-0231 SDBS NO. 1393
benzimidazole
C7H6N2 (Mass of molecular ion: 118)



Source Temperature: 190 °C
Sample Temperature: 0 °C
Direct, 75 eV

Figure 4 : Spectre de masse du benzimidazole d'après la base de données SDBS, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)(36)

II-2. Synthèse du benzimidazole et ses dérivés

Plusieurs méthodes de synthèse du benzimidazole ont été décrites dans la littérature. La méthode la plus ancienne d'accès au noyau a été décrite par Hobrecker dans les années 1872 (**Schéma 2**). Elle commence par une réduction du 2-nitro-4-méthylacétanilide suivie d'une condensation pour aboutir à la 2,5 (ou 2,6) - diméthylbenzimidazole(38).

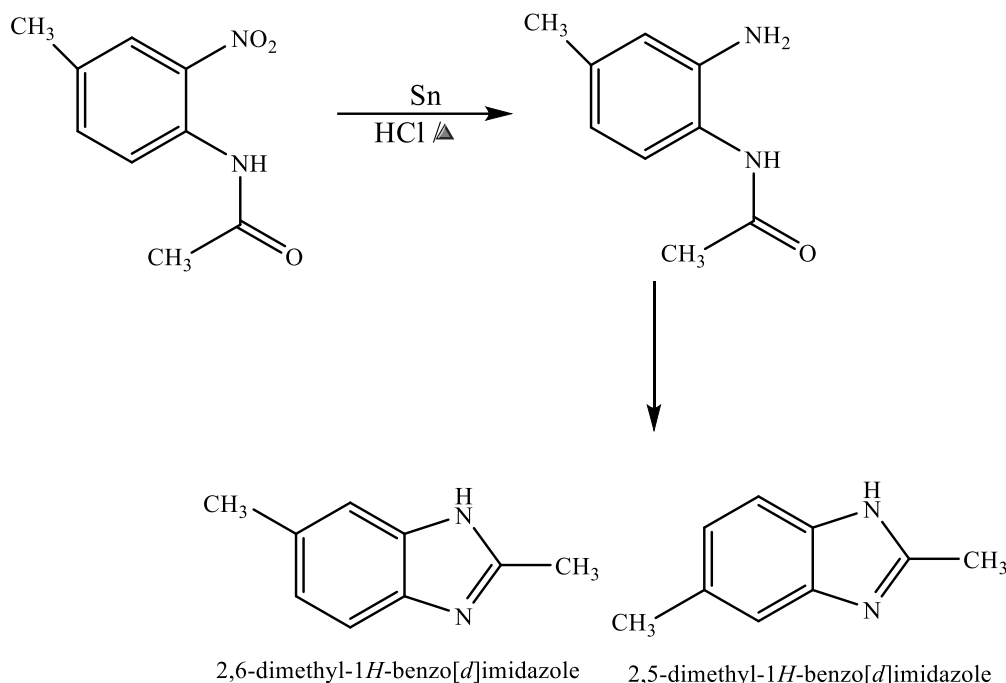


Schéma 2 : Synthèse du 2,5-diméthylbenzimidazole selon Hobrecker (1872).

D'autres procédures de synthèse ont été décrites. Les plus importantes sont celles mettant en jeu la condensation de l'ortho-phénylènediamine (OPDA) avec des acides carboxyliques (**Schéma 3**) dans des conditions réactionnelles de déshydratation, en utilisant des acides forts tels que l'acide polyphosphorique, l'acide chlorhydrique, l'acide borique ou l'acide *p*-toluène sulfonique : Méthode de Phillips (1928). Certaines formes de benzimidazoles peuvent être produites par couplage de l'o-phénylènediamine avec les nitriles, les ortho-esters, les carboximides, les anhydrides ou les lactones(31). Ailleurs, la condensation de l'OPDA avec des aldéhydes (**Schéma 4**) nécessitant un réactif oxydant produit également un noyau benzimidazole(39).

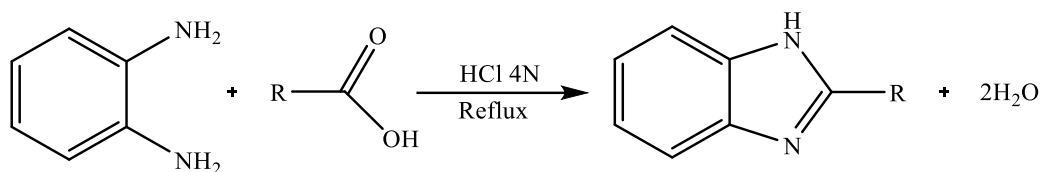


Schéma 3 : Synthèse de dérivés du benzimidazole à partir de l'o-phénylènediamine et des acides carboxyliques

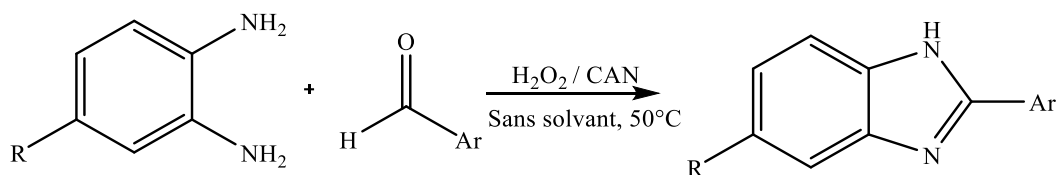


Schéma 4 : Synthèse des 2-arylbenzimidazoles à partir des dérivés de l'o-phénylènediamine et des aldéhydes aromatiques

Les dérivés du benzimidazole sont également synthétisés à partir des uréides, des monoacyl- et diacyl-o-phénylènediamine, l'ortho-nitroaniline, des phényluréthanes, des diazoïques (composés o-phénylène aminoazoïques) et d'autres procédés(33).

Le noyau benzimidazole est connue pour sa grande stabilité. Il n'est pas affecté par l'acide sulfurique concentré, l'acide chlorhydrique ni par les bases. Toutefois, les acides sont capables de protoner les noyaux benzimidazoles en position 1 ou 3 donnant ainsi naissance à des monochlorhydrates, mononitrates, monopicates ou monoacétates correspondants. Par ailleurs, l'oxydation défait le noyau benzénique du benzimidazole uniquement sous des conditions drastiques. Le benzimidazole apparait aussi très résistant à la réduction. Cependant, on peut procéder à la préparation de tétrahydro et hexahydrobenzimidazole par réduction catalytique(33).

Les benzimidazoles sont considérés comme une classe prometteuse de composés hétérocycliques bioactifs qui présentent une série d'activités biologiques telles que des activités antimicrobiennes, antivirales, antidiabétiques, antifongiques, antihelminthique, anti-inflammatoire, antihistaminique, antioxydant, des propriétés antihypertensives, anti-coagulantes et anticancéreuses. En 1960, Fort et *al.* ont rapporté la découverte de dérivés du

benzimidazole en tant que inhibiteurs de la pompe à protons. En outre, la synthèse et l'évaluation de différents dérivés substitués du benzimidazole ont abouti à la découverte de l'oméprazole, du lansoprazole, du rabéprazole et du pantoprazole. Des observations récentes suggèrent que les benzimidazoles substitués et les hétérocycles, qui présentent des interactions faciles avec les biopolymères, possèdent une activité potentielle avec une toxicité moindre dans l'approche chimiothérapeutique chez l'homme(40).

II-3- Synthèse de l'oméprazole

II-3-1. Histoire du médicament

Contexte : À la fin des années 1960, la société pharmaceutique Hässle (une société de recherche au sein d'Astra aujourd'hui AstraZeneca) a décidé de créer une division de recherche dans le but de trouver un médicament puissant pour l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique à utiliser chez les patients souffrant d'ulcères gastriques. À cet effet, un laboratoire gastro-intestinal a été créé ; et le premier projet de ce laboratoire a abouti à un composé antisécrétoire très efficace chez le rat, qui a été utilisé comme modèle de dépistage. Cependant, le composé était complètement inefficace chez l'homme, ce qui indique que de nouveaux modèles de dépistage sont nécessaires(41).

Projet oméprazole : En 1972, le projet d'inhibition de l'acide gastrique a été relancé avec une nouvelle approche. Des chiens anesthésiés ont été utilisés comme modèle de dépistage initial, puis des tests ont été effectués sur des chiens conscients atteints de fistules gastriques. Une recherche documentaire a permis de trouver un article décrivant un composé antisécrétoire : pyridyl-2-thioacetamide monohydrochloride (CMN 131) [1] mis au point par la société pharmaceutique Servier. Ce composé a toutefois présenté une toxicité aiguë sévère et les recherches ultérieures ont donc été abandonnées. Comme il semblait raisonnable de supposer que le groupe thioamide dans la structure chimique du CMN 131 était responsable de la toxicité, la nouvelle approche visait à éliminer ce groupe en l'incorporant entre ou dans des systèmes hétérocycliques. En 1973, le premier succès a été découvert : le benzimidazole H 124/26 [2], qui était un puissant composé antisécrétoire sans toxicité aiguë et qui est donc devenu le composé principal(41).

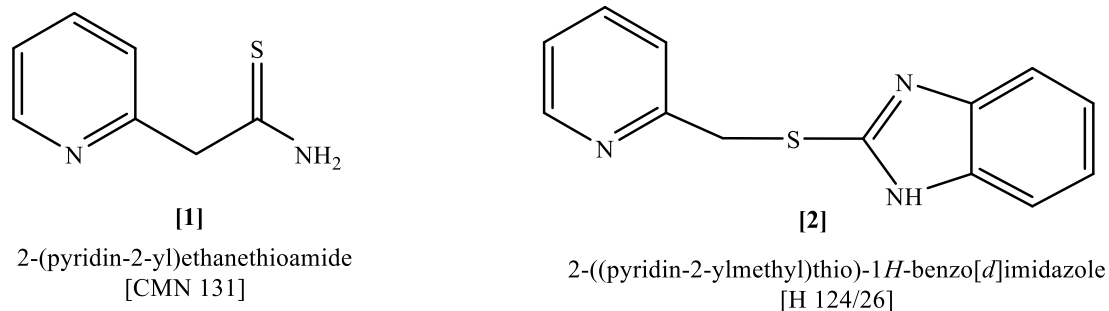


Figure 5 : Structure moléculaire des composés [CMN 131] et [H 124/26].

Problème de brevet : Après l'identification du H 124/26 (**Figure 5**), il a été découvert que la molécule était déjà brevetée par une société hongroise. En effet, le composé était plutôt décrit comme un médicament pour le traitement de la tuberculose. Cependant, un métabolite du H 124/26, qui n'était pas inclus dans le brevet hongrois, s'est avéré être un composé antisécrétoire encore plus puissant. Le métabolite H 83/69 était le sulfoxyde du H 124/26 nommé timoprazole [3]. Il devient ainsi le nouveau composé principal. Le site de l'action inhibitrice dans la voie menant à la sécrétion acide était resté inconnu à ce stade(41).

Défis toxicologiques : D'après les études toxicologiques à long terme réalisées sur le timoprazole, il s'est avéré que ce dernier provoquait une hypertrophie de la glande thyroïde (dont il a été démontré par la suite qu'elle était due à l'inhibition de la captation de l'iode) ainsi qu'une atrophie du thymus. Les thiourées sont des inhibiteurs bien connus de la fixation de l'iode dans la thyroïde. Une recherche bibliographique sur la chimie des composés thiourées a montré quelques mercapto-benzimidazoles substitués n'ayant aucun effet sur la fixation de l'iode. L'introduction de ces substituants dans le timoprazole a permis d'éliminer les effets sur la thyroïde et le thymus, sans réduire l'effet antisécrétoire. Des essais sur plusieurs benzimidazoles substitués ont montré que la séparation de l'inhibition de la sécrétion acide de l'inhibition de l'absorption d'iode était obtenue dans une gamme spécifique de lipophilie de ces composés. Le composé antisécrétoire le plus puissant sans effet sur la thyroïde ou le thymus était le H 149/94, qui a été nommé picoprazole [4].

Cependant, lors des études toxicologiques prolongées du picoprazole (**Figure 6**), quelques chiens traités ont développé une vascularite nécrosante. Il a été observé également la vascularite nécrosante chez un des chiens témoins. Les investigations ont démontré que tous les chiens

atteints de vascularite émanaient d'un seul chien mâle et qu'ils avaient tous des anticorps contre les vers intestinaux, probablement obtenus après une vermifugation. De nouvelles études toxicologiques chez une autre souche de beagle, et chez des chiens non parasités dans un autre laboratoire, se sont révélées tout à fait correctes. Le picoprazole a été utilisé dans une étude conceptuelle chez des volontaires humains et a montré une action antisécrétoire puissante de très longue durée(41).

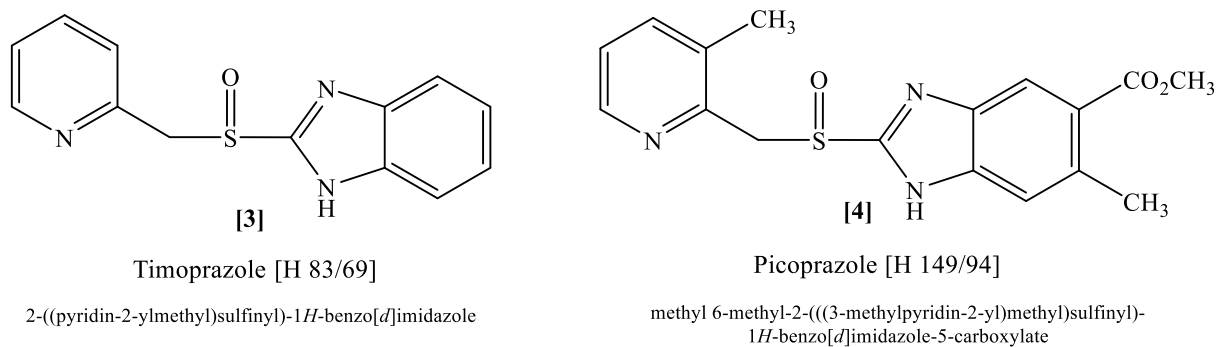


Figure 6 : Structure moléculaire du Timoprazole [H 83/69] et du Picoprazole [H 149/94].

Optimisation des composés : Des techniques *in vitro* plus simples étaient essentielles pour tester un grand nombre de benzimidazoles substitués différents pour obtenir l'inhibition optimale de la sécrétion d'acide gastrique. La muqueuse sécrétrice d'acide gastrique isolée du cobaye a été introduite comme modèle *in vitro* approprié. Plus tard, des glandes sécrétrices d'acide isolées de lapin ont été utilisées, et une microméthode pour isoler les glandes sécrétrices d'acide à partir de biopsies gastriques humaines a été développée. Ces techniques ont permis de tester un grand nombre de composés, y compris des tests sur le tissu cible humain.

À peu près à la même époque, il est apparu que l'activation d'une pompe à protons récemment découverte (une H^+K^+ -ATPase) dans les membranes sécrétoires de la cellule pariétale constituait l'étape finale de la sécrétion acide. Ces résultats ont soulevé la possibilité intrigante que les benzimidazoles tels que le timoprazole puissent être des inhibiteurs de la H^+K^+ -ATPase. Des recherches ont été lancées dans ce domaine parallèlement à la poursuite du développement des benzimidazoles, et il a effectivement été démontré que les benzimidazoles substitués inhibent la sécrétion d'acide gastrique en bloquant la H^+K^+ -ATPase.

L'optimisation de l'effet antisécrétoire des benzimidazoles substitués est basée sur un principe simple. Comme les bases faibles s'accumulent dans le compartiment acide de la cellule pariétale à proximité de la pompe à protons, des substituants ont été ajoutés au cycle pyridine du timoprazole pour obtenir une valeur de pKa plus élevée, maximisant ainsi l'accumulation dans la cellule pariétale. Le résultat était le composé H 168/68, qui a été nommé oméprazole [5]. Ce dernier s'est révélé être l'inhibiteur le plus puissant de la sécrétion d'acide gastrique stimulée chez le rat et le chien in vivo. Aucun effet sur l'absorption d'iode, aucune induction d'atrophie du thymus, aucune vascularite nécrosante et aucun autre signe de toxicité n'ont été constatés dans les études initiales de sécurité. Une demande d'AMM a été déposée en 1980, et l'oméprazole a fait l'objet d'essais sur l'homme en 1982 avec des résultats très encourageants. Cependant, il restait d'autres défis à relever.

Autres problèmes toxicologiques : Des études toxicologiques à long terme sur de très fortes doses d'oméprazole chez le rat ont révélé le développement de tumeurs endocrines (carcinoïdes) dans l'estomac, ce qui a conduit à l'arrêt de toutes les études cliniques en 1984. Les carcinoïdes provenaient des cellules entérochromaffines-like (ECL), un type de cellules endocrines de la muqueuse gastrique qui synthétisent et sécrètent de l'histamine en réponse à la stimulation de l'hormone gastrique, la gastrine. Cependant, la stimulation à long terme par la gastrine a une action trophique puissante sur les cellules ECL. Si l'on ajoute à cela le fait que l'on sait que la gastrine est libérée en quantités croissantes par l'antrum de l'estomac à mesure que la quantité de sécrétion d'acide diminue, on peut envisager une explication possible des effets de très fortes doses d'oméprazole observés chez le rat : l'élimination de la sécrétion d'acide gastrique, entraînant une hypergastrinémie massive. Il a été démontré que c'était la cause de l'hyperplasie des cellules ECL chez les rats traités à l'oméprazole, car l'hyperplasie ne s'est pas produite chez les rats soumis à une résection de l'antrum gastrique. En outre, les carcinoïdes des cellules ECL ont également été produits dans des études à vie sur des rats auxquels on a administré un antagoniste des récepteurs H₂ (ranitidine) à fortes doses, ainsi que par une procédure chirurgicale qui a créé une hypergastrinémie massive. Ces données ont permis de reprendre les études cliniques avec l'oméprazole.

Reprise des études cliniques : L'oméprazole s'est avéré significativement supérieur aux schémas thérapeutiques précédents d'antagonistes des récepteurs H₂ chez les patients souffrant d'ulcères duodénaux et gastriques. Une supériorité particulièrement notable de l'oméprazole par rapport à la ranitidine, un antagoniste des récepteurs H₂, est observée avec les patients atteints de RGO, chez qui les taux de guérison étaient environ deux fois plus élevés avec l'oméprazole. Sur la base de ces études, l'oméprazole a été introduit en Europe sous le nom de Losec® en 1988 et aux États-Unis en 1990 sous le nom de Prilosec®. Les doses cliniques d'oméprazole produisent une hypergastrinémie modeste du même ordre que la procédure chirurgicale de la vagotomie, et aucun des deux traitements n'a produit de carcinoïdes à cellules ECL sur un suivi à long terme (c'est-à-dire, plus de 10 ans). Chez l'homme, une hypergastrinémie massive est observée chez les patients atteints de tumeurs productrices de gastrine, et ces patients développent une hyperplasie des cellules ECL, mais pas de carcinoïdes des cellules ECL. De toute évidence, la réponse des cellules ECL à l'hypergastrinémie est différente chez l'homme et le rat.

La recherche du meilleur : Au cours des années 1990, Astra a testé plusieurs centaines de composés chimiquement basés sur le composé parent de l'oméprazole afin de trouver un inhibiteur de la pompe à protons aux propriétés supérieures à celles de l'oméprazole. Finalement, l'ésoméprazole est apparu. L'oméprazole est un composé racémique de deux isomères optiques (énantiomères), l'un étant l'image miroir de l'autre. L'isomère S, l'ésoméprazole [6], s'est avéré être le premier médicament nettement supérieur à l'oméprazole, à la fois comme inhibiteur de l'acide gastrique et pour la prise en charge clinique du RGO.

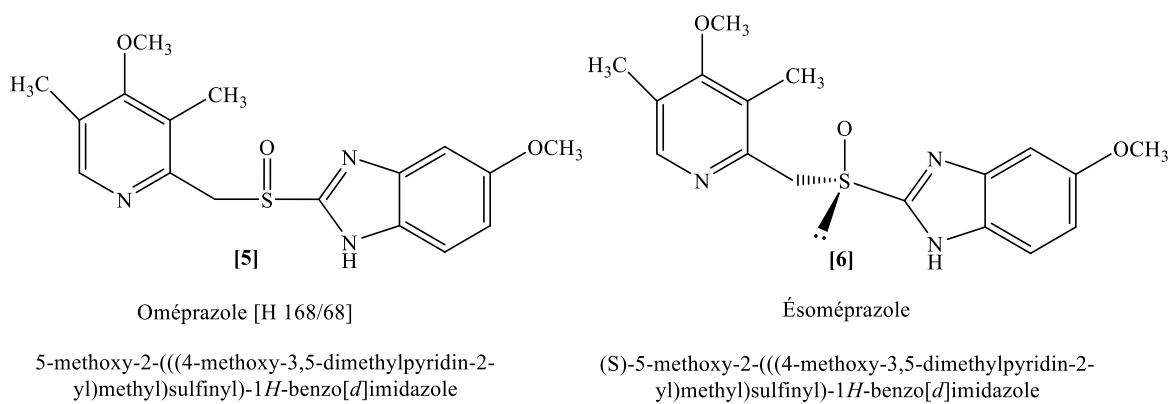


Figure 7 : Structure moléculaire de l'Oméprazole [H 168/68] et de Ésoméprazole.

II-3-2. Processus de synthèse de l'oméprazole

Les composés sulfurés et les sulfoxydes attirent les chercheurs depuis quelques décennies. De nombreuses molécules biologiquement actives ont des atomes de soufre et de sulfényle stéréogènes dans leur structure. Les exemples les plus marquants sont les benzimidazoles substitués par un groupe sulfényle, qui sont des inhibiteurs de la pompe à protons, une classe puissante d'agents antiulcéreux. Le principal membre de cette famille, l'oméprazole, était le médicament le plus vendu au monde en 1997. L'isomère énantiomériquement pur, l'ésoméprazole, a été introduit sur le marché plus tard et était le septième médicament le plus vendu en 2003(42). L'oméprazole avait été précédemment synthétisé par une séquence de réaction linéaire impliquant la chloration du (4-méthoxy-3,5-diméthylpyridine-2-yl) méthanol (alcool pyrméthylque) **[a]** en présence de chlorure de thionyle. On procède ensuite à une réaction de substitution nucléophile entre le 5-méthoxy thiobenzimidazole (5-méthoxy-1H-benzimidazole-2-thiol ou metmercazole) **[b]** déprotoné par la soude et la 2-chlorométhyl-4-méthoxy-3,5-diméthyl-pyridine (chlorure de pyrmétyle : le produit de la chloration) **[c]**. Elle donne lieu au pyrmétazole **[d]**. Ce dernier soumis à une oxydation non chirale avec des peroxydes tels que l'acide méta-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) **[e]** ou H₂O₂ pour fournir l'oméprazole **[5]**(17,26-27).

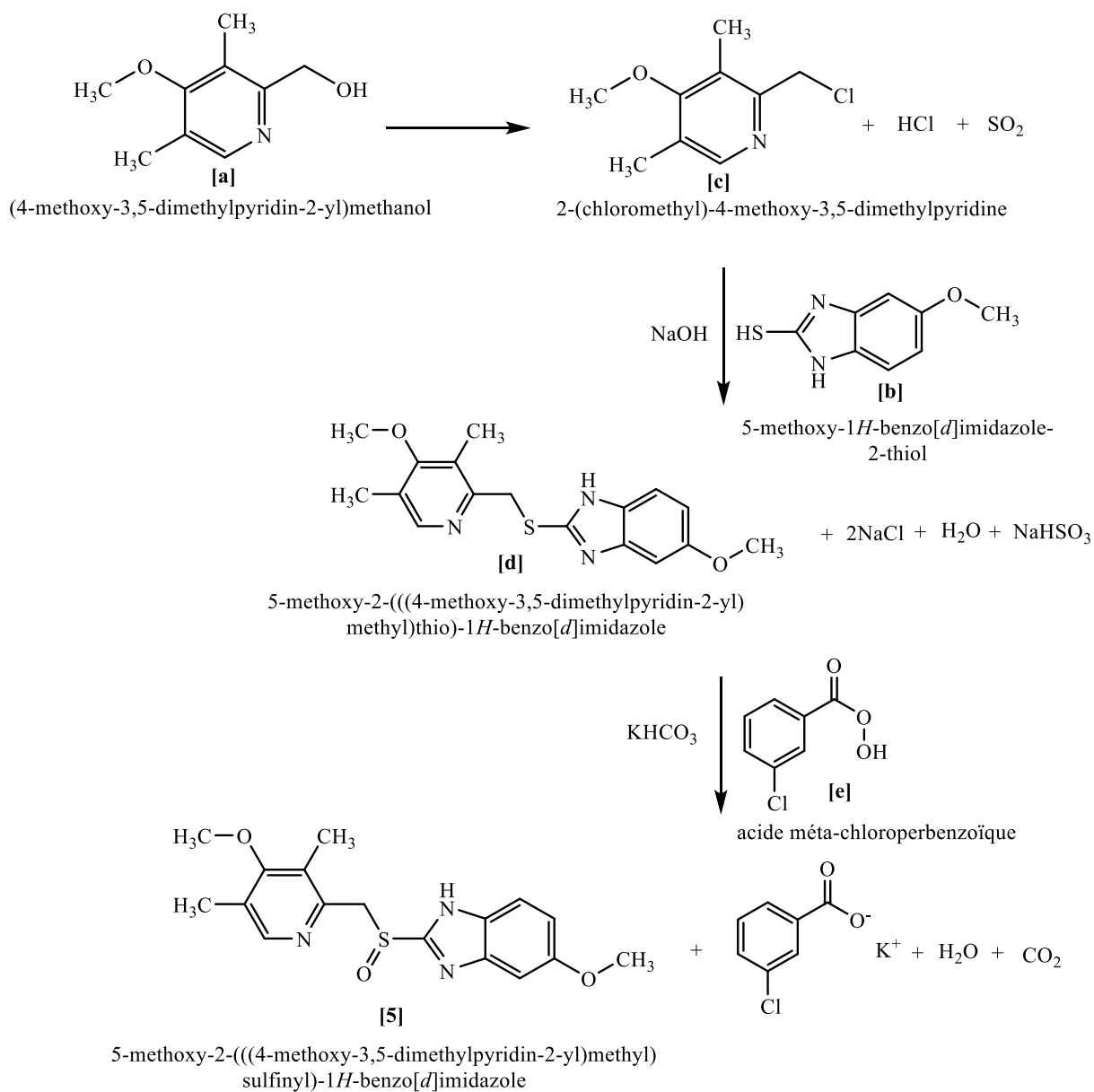


Schéma 5 : Schéma de synthèse de l'oméprazole

Cependant, une oxydation asymétrique médiée par des dérivés du Titane (Ti) du pyrmetazole permet d'aboutir après traitement par le méthanolate de magnésium (Mg (OCH₃)₂) à des sels de magnésium de l'ésoméprazole(41).

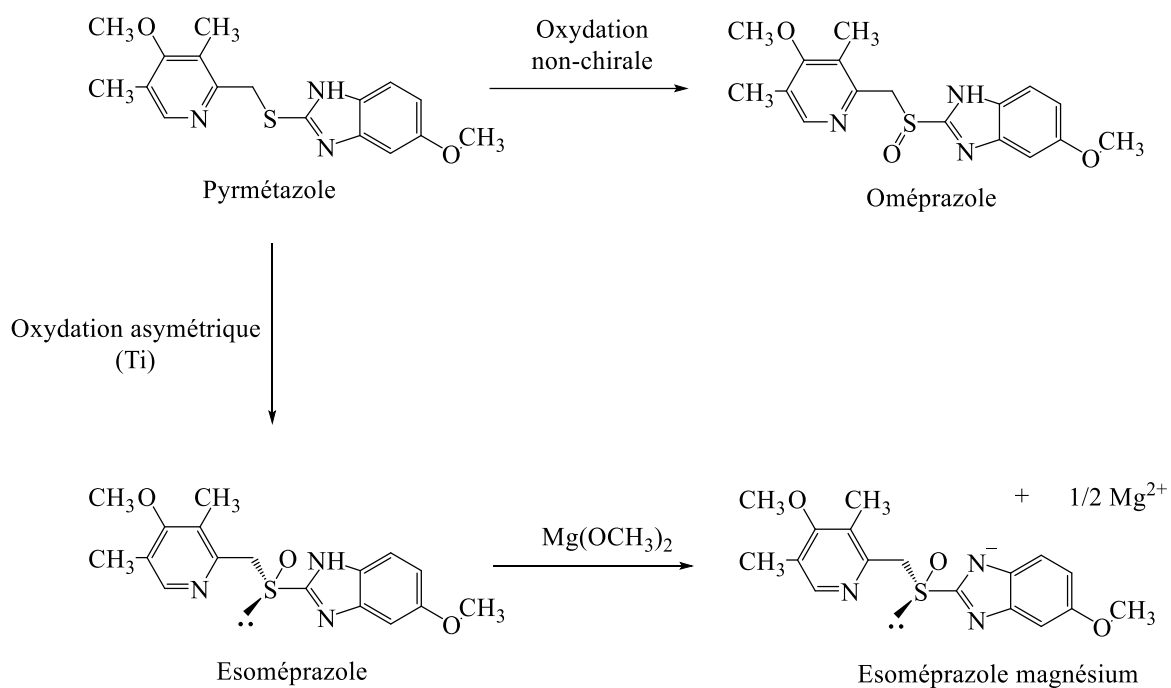


Schéma 6 : Schéma de synthèse de l'ésoméprazole.

Les réactions de protonation sont réalisées sur les composés précurseurs (**b**, **c** et **d**) dans la première étape de la synthèse de l'Omeprazole(43).

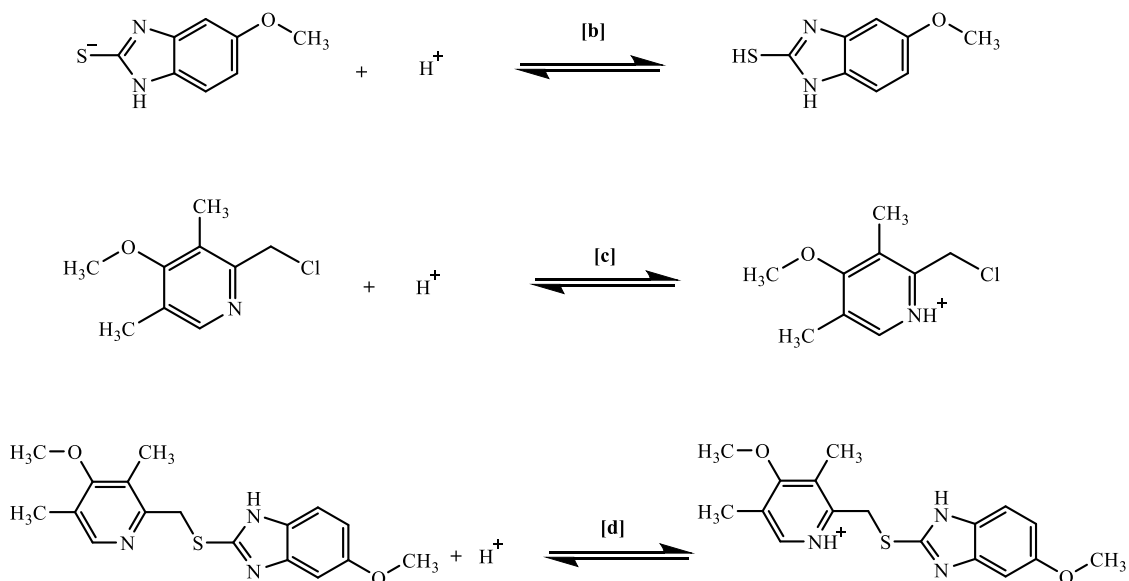


Schéma 7 : Réactions de protonation des précurseurs b, c et d.

Les préparations synthétiques de l'oméprazole se trouvent presque exclusivement dans la littérature des brevets. Après le tout premier rapport sur la synthèse de l'oméprazole par Junggren et al. (1981), de nombreux brevets ont été déposés au fil des années, revendiquant des procédures de synthèse améliorées : Brandstrom, 1991 ; Slemon et Macel, 1994 ; Smahovsky et al., 1998 ; Baldwin et al., 1999 ; Correia et al., 2003(44).

La non-disponibilité parfois, dans le commerce, du metmercazole [b] et du chlorure de pyrmytyle [c] a conduit au développement d'un certain nombre de voies de synthèse pour la préparation de l'oméprazole et de ses précurseurs.

Branstrom et al, qui ont mis au point l'oméprazole chez la société pharmaceutique Astra, ont divulgué leur méthode de préparation du chlorure de pyrmytyle (*Schéma 8*) et cette voie, essentielle dans toutes ses parties, est encore utilisée aujourd'hui dans la procédure de synthèse(45). L'oxydation de la triméthylpyridine [f] par le peroxyde d'hydrogène dans l'acide acétique (AcOH) donne le N-oxyde [g]. La nitration de ce dernier donne le dérivé 4-nitro pyridine [h] qui après substitution méthoxy (MeOH) qui déplace le groupe nitro donne l'espèce 4-méthoxy pyridyle [i]. Le traitement ultérieur avec de l'anhydride acétique (Ac₂O) va donner l'acétate de 2- pyridylméthyle [j](46). Le dérivé alcool correspondant [k] a été obtenu par traitement avec une base. Une réaction du composé [k] avec du chlorure de thionyle (SOCl₂) permet de déplacer le groupe hydroxyle avec du chlorure, ce qui donne naissance à la pyridine cible [c]. L'oméprazole [5] a été obtenu par réaction du thiol [b] avec la pyridine [c] en présence de NaOH ; l'oxydation du sulfure de pyrmetazole [d] avec du *m*-CPBA [e] a donné l'oméprazole sous forme de mélange racémique(45).

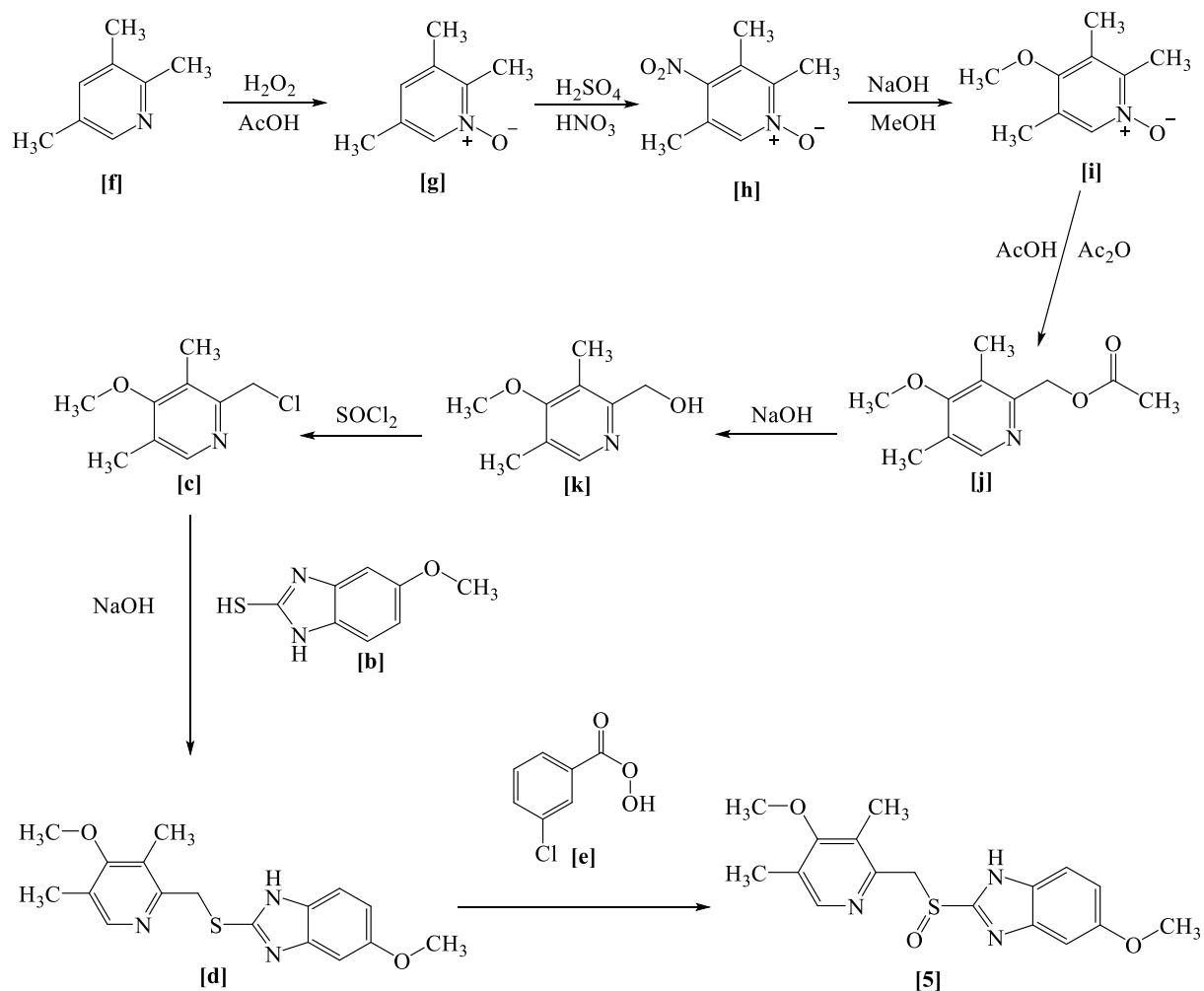
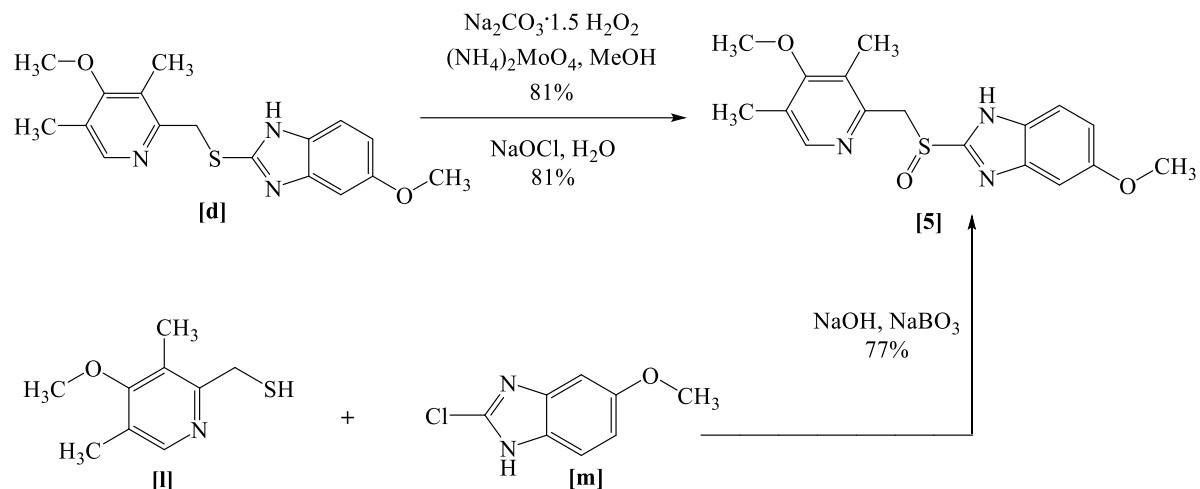


Schéma 8 : Synthèse du 2-chlorométhyl-4-méthoxy-3,5-diméthyl-pyridine à partir du triméthylpyridine

Des oxydations à grande échelle dans l'industrie pharmaceutique utilisant des oxydants inorganiques tels que le perborate de sodium, l'hydrochlorite de sodium ou le percarbonate de sodium en présence de catalyseur au Mo pour produire de l'Omeprazole [5] à partir de pyrmétazole [d] ont été décrites (*Schéma 9*). Ces réactifs inorganiques sont relativement peu coûteux et génèrent des sous-produits plus facilement à éliminer du produit que les oxydants à base organique ; certains sont également non dangereux, inoffensifs pour l'environnement(47).



(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methanethiol 2-chloro-5-methoxy-1H-benzo[d]imidazole

Schéma 9 : Synthèse de l'oméprazole à l'aide d'oxydants inorganiques

Bhalerao et ses collègues ont présenté en 2010 une nouvelle voie de synthèse de l'Oméprazole **[5]**, via la formation de l'ester de benzimidazole **[n]** et une réaction in situ avec le pyridyle Grignard **[o]** (*schéma 10*). Cette méthodologie fournit une entrée généralisée à divers prazoles et permet d'obtenir un rendement de 30 % pour l'oméprazole. Le composant ester a été préparé par le traitement de **[b]** avec divers alcools en présence de 30% H₂O₂. Les alcools simples tels que les alcools méthylique, éthylique et benzylique ont formé les esters correspondants, tandis que les alcools chiraux tels que le menthol et le glucose diacétonide n'ont pas donné lieu aux esters chiraux respectifs(42).

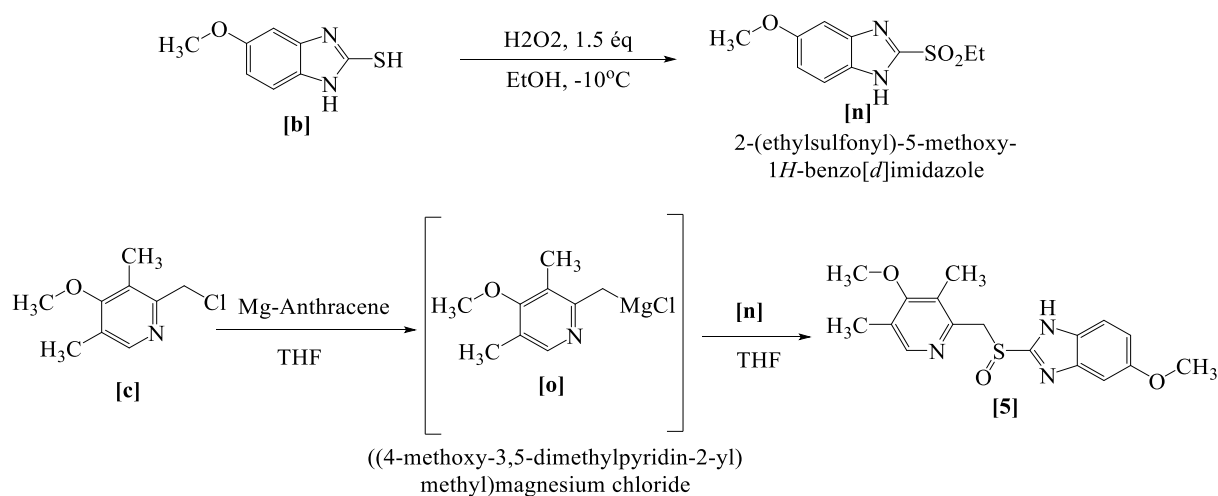


Schéma 10 : Synthèse de l'Oméprazole [5] via l'ester de benzimidazole [n] et le pyridyle Grignard [o].

Singh et al.(48) ont procédé à la préparation de l'oméprazole en utilisant la méthode suivante : le 5-Diméthyl pyridine **1** a été traité avec du peroxyde d'hydrogène dans de l'acide acétique pour donner le 3,5-diméthyl pyridine-N-oxyde **2**. Ce dernier a été converti en 3,5-diméthyl-4-nitropyridine-N-oxyde **3** par traitement avec un mélange d'acides sulfurique et nitrique. Le composé **3** a été traité avec du sulfate de diméthyle pour donner le méthylsulfate de 3,5-diméthyl-4-nitro-1-méthoxypyridinium **4**. Ils ont procédé ensuite à la conversion du **4** en 3,5-diméthyl-4-nitro-2-hydroxyméthyl pyridine **5** par traitement avec du persulfate d'ammonium et du méthanol. Le composé **5** a été traité avec du chlorure de thionyle pour donner le chlorhydrate de 3,5-diméthyl-4-nitro-2-chlorométhyl pyridine **6**. Lorsque le composé **6** a été mis en réaction avec le 5-méthoxy-2-mercaptobenzimidazole **7** dans l'hydroxyde de sodium et le dichlorométhane, on a obtenu le 5-méthoxy-2-[(3,5-diméthyl-4-nitro-2 pyridinyl)méthylthio]-1H-benzimidazole **8**. Le traitement du composé **8** avec de l'hydroxyde de sodium et du méthanol remplace le groupe 4-nitro de **8** par un groupe 4-méthoxy pour donner le **9**. Le composé **9** a été converti en le sel chlorhydrique **10**. Ce dernier a été oxydé par du peroxyde d'hydrogène dans de l'anhydride phtalique pour donner l'oméprazole **11** (*Schéma 11*).

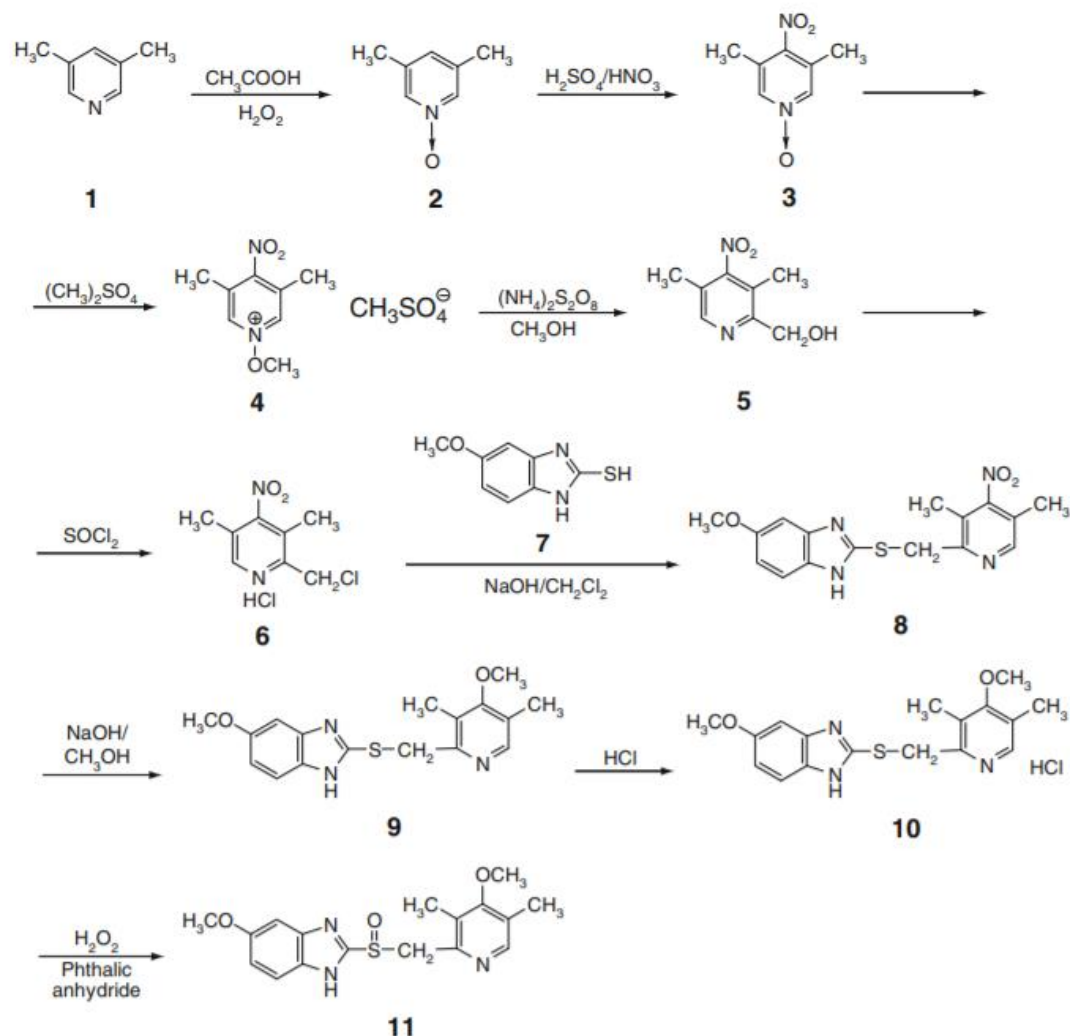


Schéma 11 : Synthèse de l'oméprazole selon la méthode de Singh et al.

Ailleurs, Al-Badr donne un aperçu d'une dizaine de méthodes parmi les voies de synthèse brevetées, dans son livre consacré à l'Oméprazole(49). On peut trouver entre autres la méthode de Baldwin et al., Singh et al, Liu, Rao et al.

Selon Baldwin et al.(49), la préparation de l'oméprazole peut se faire à partir du 2-méthyl-1-penten-3-one-1-ol **1** (Schéma 12). Ce dernier et l'acide acétique glacial dans le benzène ont été ajouté à la pyrrolidine pour donner la 2-méthyl-1-pentène-1-[N-pyrrolidinyl]-3-one **2**. Le composé **2** a été traité avec du chlorure d'oxalyle et du méthanol a été ajouté, on obtient la 3,5-diméthyl-2-méthoxycarbonyl-4-pyrone **3**. Le traitement du composé **3** avec du borohydrure de sodium dans du méthanol donne 3,5-diméthyl-2-hydroxyméthyl-4-pyrone **4**. Le composé **4** a

été converti en 3,5-diméthyl-2-hydroxyméthyl-4-pyridone **5** par chauffage avec de l'ammoniac aqueux dans un ballon scellé. Le composé **5** a été converti en 4-chloro-2-chlorométhyl-3,5-diméthylpyridine **6** par traitement avec de l'oxychlorure de phosphore. Le traitement du composé **6** avec le 5-méthoxy-2-mercaptobenzimidazole dans le tétrahydrofurane THF a donné le 2-[2-(4-chloro-3,5-diméthyl pyridinyl)méthylthio]-5-méthoxy benzimidazole **7**. Lorsque le composé **7** a été traité avec de l'hydroxyde de potassium dans du diméthylsulfoxyde contenant du méthanol, on a obtenu le 2-[2-(3,5-diméthyl-4-méthoxypyridinyl)méthylthio]-5-méthoxybenzimidazole **8**. Le composé **8** a été dissous dans du méthanol et traité avec du chlorure d'hydrogène pour donner le sel chlorhydrique **9**. Ce dernier a ensuite été converti en oméprazole **10** par traitement avec de l'acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) [e].

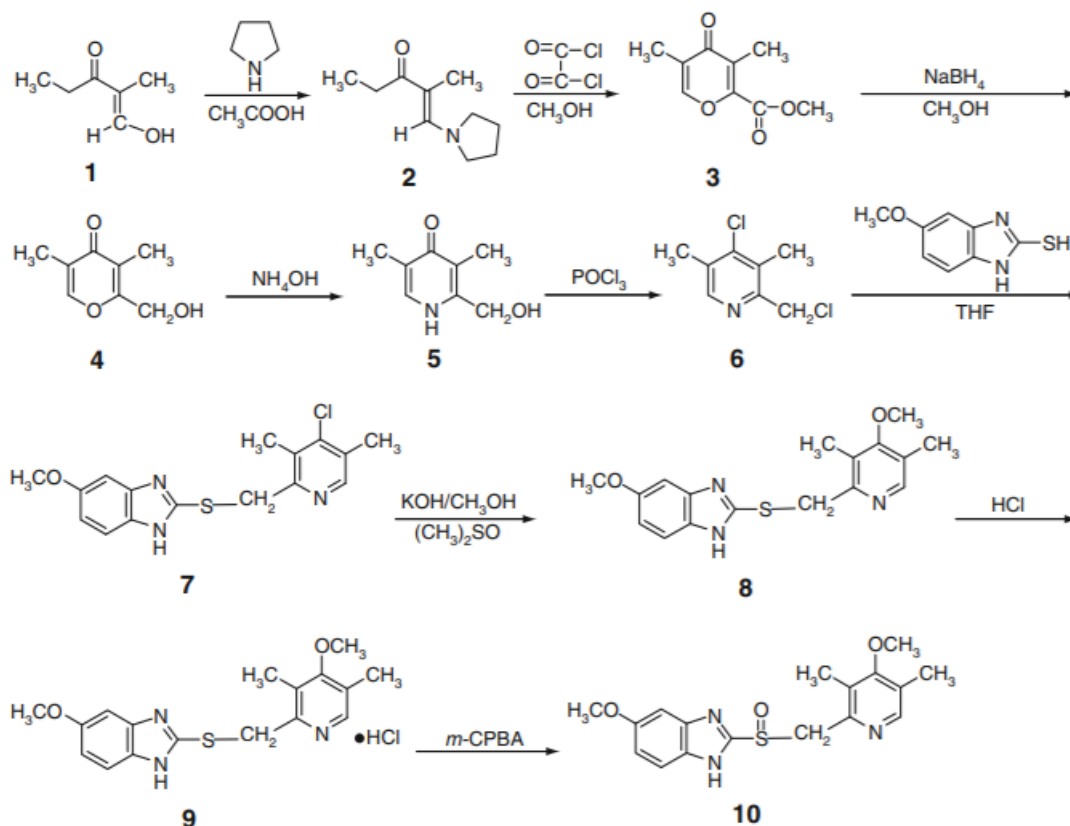


Schéma 12 : Synthèse de l'oméprazole selon la méthode de Baldwin et al.

L'oméprazole a été aussi préparé par réaction de la 4-méthoxy-o-phénylènediamine **1** avec le xanthogénate d'éthyle de potassium **2** pour donner le 5-méthoxy-2-mercapto-1H-benzimidazole **3**. Le traitement du composé **3** avec la 3,5-diméthyl-4-méthoxy-2-chlorométhylpyridine **4** dans

l'hydroxyde de sodium donne le 5-méthoxy-2-[(3,5-diméthyl-4-méthoxy-2-pyridinyl)méthyl]thio]-1H-benzimidazole **5**. L'oxydation du composé **5** avec l'acide 3-chloroperbenzoïque a produit l'oméprazole **6**(49).

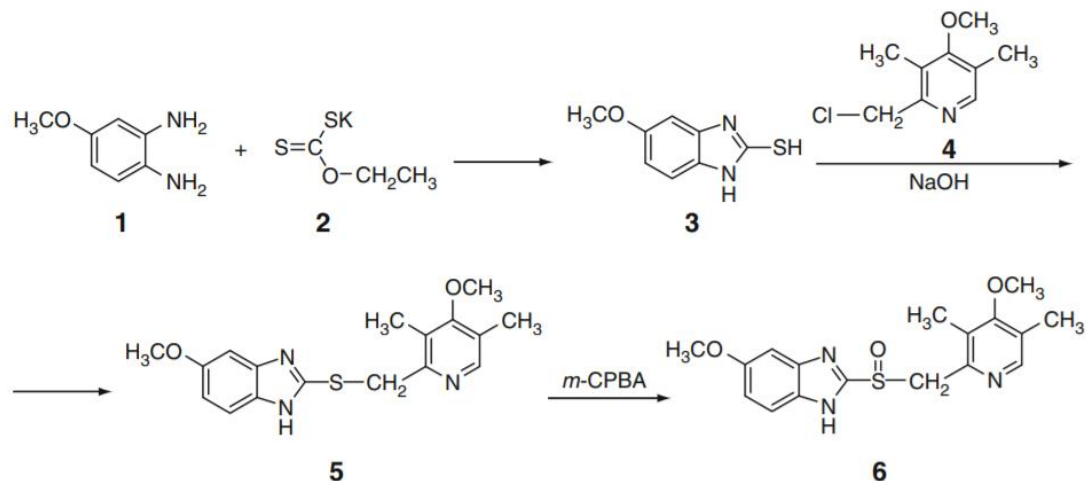


Schéma 13 : Synthèse de l'oméprazole à partir de la 4-méthoxy-o-phénylènediamine

Selon Liu(49), la synthèse de l'oméprazole peut partir aussi du *p*-méthoxyaniline (*Schéma 14*). La *p*-méthoxyaniline **1** a été convertie en 4-méthoxyacétanilide **2** par traitement avec de l'anhydride acétique. Le composé **2** a été nitré avec un mélange d'acides nitrique et sulfurique pour produire la 4-méthoxy-2-nitro-aniline **3**. Le groupe nitro dans le composé **3** a été réduit au groupe amino pour donner la 2-amino-4-méthoxy-aniline **4**. Le composé **4** a été converti en 5-méthoxy-2-mercaptobenzimidazole **5** par traitement avec du disulfure de carbone.

La 3,5-diméthyl pyridine **6** a été traitée avec du peroxyde d'hydrogène et le 3,5-diméthyl pyridine-N-oxyde **7** a été obtenu. Le composé **7** a été nitré avec un mélange d'acides nitrique et sulfurique pour donner le 3,5-diméthyl-4-nitropyridine-N-oxyde **8**. Le composé **8** a été converti en 3,5-diméthyl-4-méthoxypyridine-N-oxyde **9** par réaction avec du méthanol. Le composé **9** a été traité avec un mélange de méthanol et de dithionite d'ammonium pour donner le 3,5-diméthyl-4-méthoxy-2-hydroxyméthyl-pyridine-N-oxyde **10**. Le composé **10** a été converti en 3,5-diméthyl-4-méthoxy-2-chlorométhyl-pyridine **11** par traitement avec du chlorure de thionyle. Le composé **11** a été mis en réaction avec le composé **5** dans de l'hydroxyde de sodium et on a produit le 5-méthoxy-2-[(3,5-diméthyl-4-méthoxy-2-pyridinyl)méthylthio]-1H-benzimidazole **12** qui a été oxydé par l'acide *m*-CPBA pour donner l'oméprazole **13**.

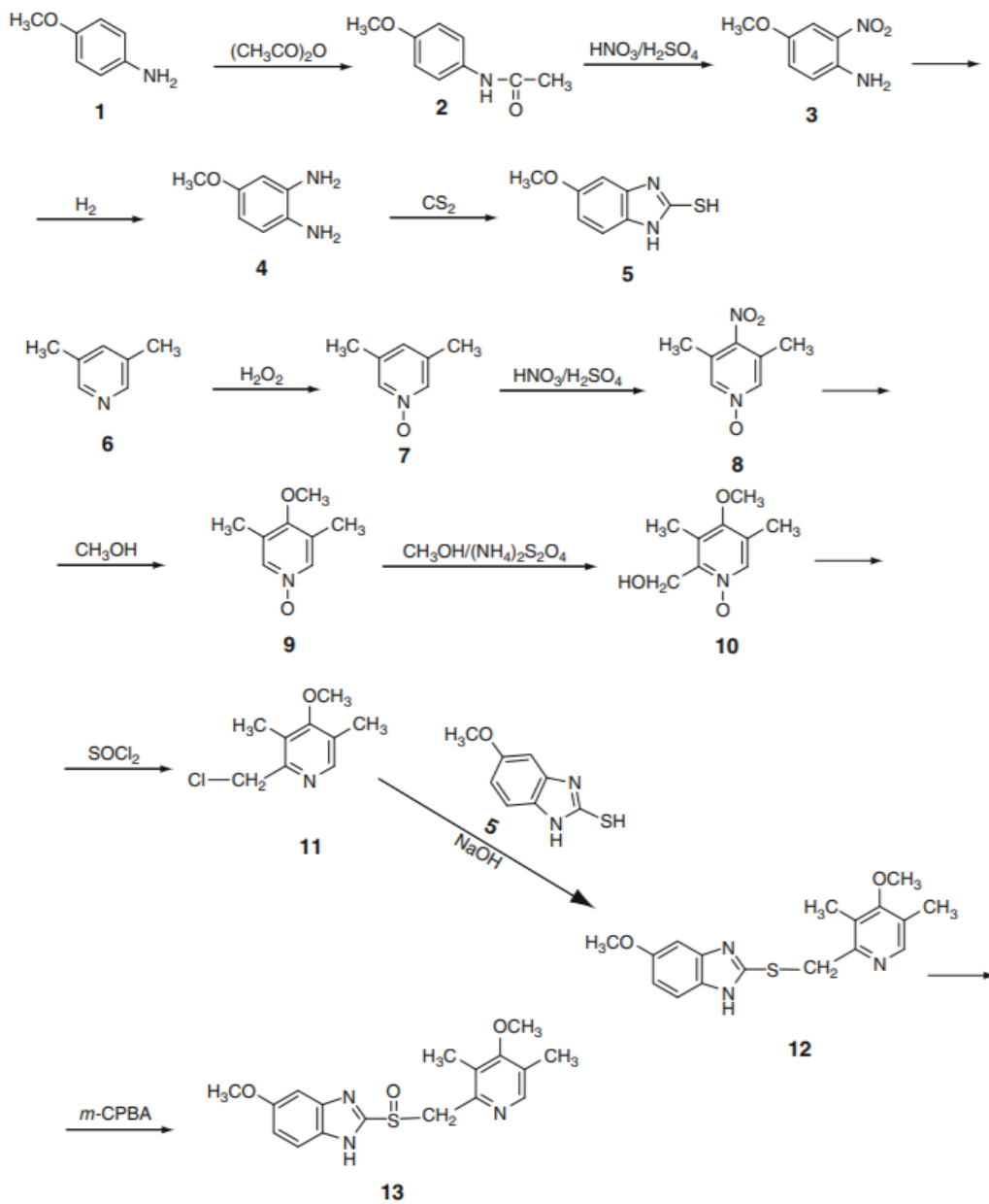


Schéma 14 : Synthèse de l'oméprazole par la méthode de Liu.

II-3-3. Oméprazole : Structure et propriétés chimiques

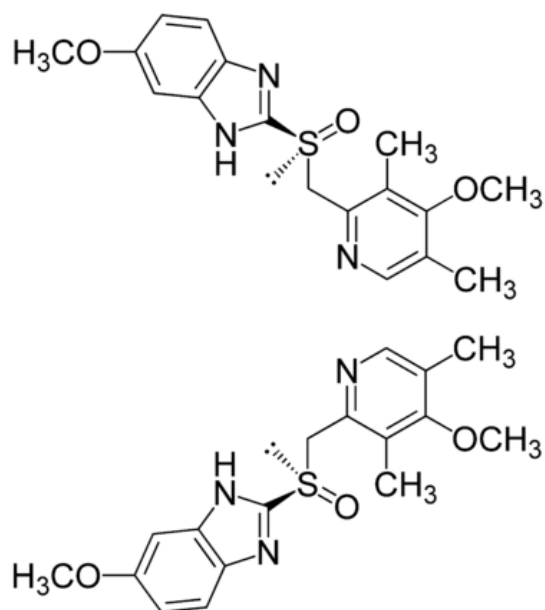


Figure 8 : Structure des deux énantiomères [R,S] de l'oméprazole

UICPA : (RS)-5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-pyridin-2-yl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazole

DCI : Oméprazole

Code ATC : A02BC01

Formule : C₁₇H₁₉N₃O₃S

Masse molaire : 345,416 ± 0,021 g/mol

Analyse élémentaire : C 59,11 %, H 5,54 %, N 12,17 %, O 13,9 %, S 9,28 %

pKa = 4.61 et 9.08(50)

L'oméprazole est un composé qui se présente sous forme de poudre blanche ou presque blanche. C'est une substance cristalline non-hygroscopique. Il est très peu soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol 96% et dans le méthanol, soluble dans le chlorure de méthylène. Avec son polymorphisme, il se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins(35-36). Il s'agit d'un composé amphotère (pyridine N. pKa 4,13 ; benzimidazole N-H. pKa 1,68) qui est labile en milieu acide. Par conséquent, le produit oméprazole est formulé sous forme de capsules à libération retardée contenant des granules à enrobage entérique(50).

La molécule contient une fonction sulfoxyde asymétrique : elle est donc chirale. Cette chiralité s'explique par l'organisation tétraédrique des orbitales autour du soufre, inclus son doublet libre. L'oméprazole a donc deux énantiomères (**Figure 8**) :

- (R)-(+)-oméprazole (dextrogyre)
- (S)-(-)-oméprazole ou ésoméprazole (lévogyre)

En ce qui concerne l'amélioration de la solubilité et de la biodisponibilité de l'oméprazole, il est important de noter que le médicament original peut exister sous deux formes (**Figure 9**) : de sels de magnésium (oméprazole magnésien) [7] ou de sodium (oméprazole sodique) [8]. Ce dernier, 5-méthoxy-2-[(RS)-[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridinyl) méthyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole sodique, est une poudre blanche hygroscopique qui est facilement soluble dans l'eau et dans l'alcool, très légèrement soluble dans le dichlorométhane et soluble dans le propylène glycol. Le pH d'une solution à 2% dans l'eau est de 10,3-11,3. Il s'agit d'une base faible avec $pK_{a1} = 7,07$ et $pK_{a2} = 14,73$. De plus, il est labile dans les acides et se décompose rapidement à un $pH < 5,0$. Il est sensible à la chaleur, à l'humidité, aux solvants organiques et, dans une certaine mesure, à la lumière. La dégradation de l'oméprazole se manifeste par une perte de la teneur en médicament et des quantités croissantes de produits de dégradation(51,53).

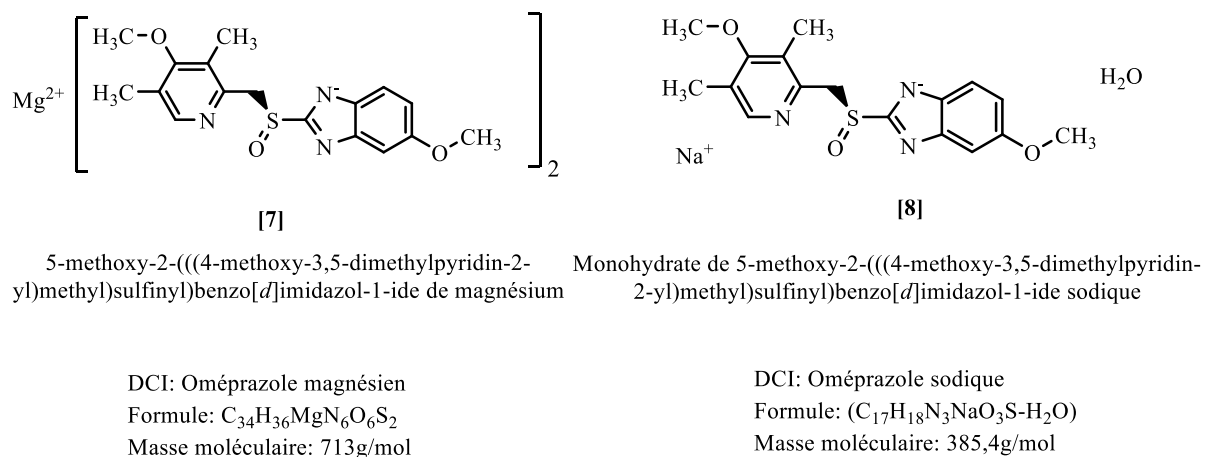


Figure 9 : Structure moléculaire du [R,S]-oméprazole magnésien et [R,S]-oméprazole sodique

L'oméprazole peut exister sous deux formes tautomères (**Schéma 15**), soit la forme 5-méthoxy ou 6-méthoxy benzimidazole(54,55). Par convention, l'oméprazole est représenté dans la

littérature comme l'isomère 5-méthoxy, néanmoins, des études ont montré que l'espèce 6-méthoxy pourrait être la forme la plus courante à l'état solide et en solution(56).

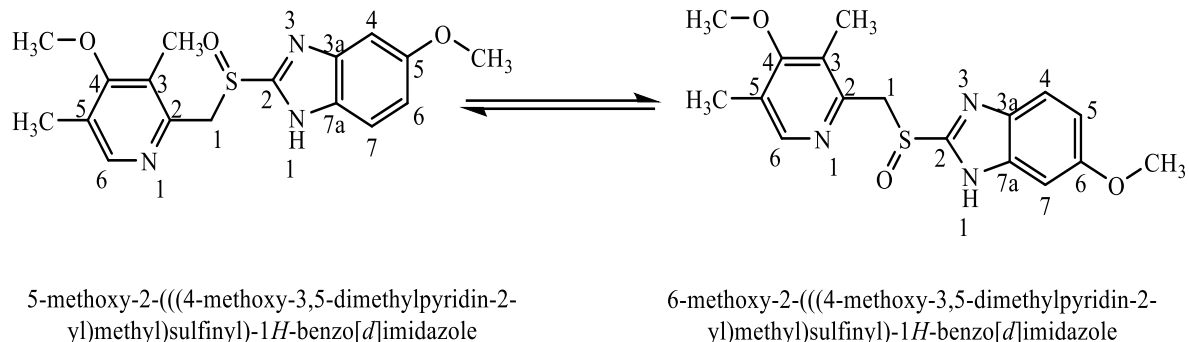


Schéma 15 : Interconversion tautomérique dans l'oméprazole

II-3-4. Oméprazole : caractéristiques physiques

D'une densité de $1,4 \pm 0,1$ g/cm³ et un indice de réfraction à 1.669, l'oméprazole possède un point de fusion aux alentours de 156°C et un point d'ébullition $600,0 \pm 60,0$ °C à 760mmHg. Stocker dans l'obscurité à cause de sa photosensibilité, le composé est incompatible avec les agents oxydants forts(57).

II-3-4-1. Structure cristalline

La structure cristalline de l'oméprazole C₁₇H₁₉N₃O₃S, M = 345,42g/mol, est triclinique, P1, a = 10,686(5) Å, b = 10,608(7) Å, c = 9,666(6) Å, $\alpha = 119,75(5)^\circ$, $\beta = 112,02(5)^\circ$, $\gamma = 68,33(4)^\circ$. V = 859(1) Å³, Z = 2, D_m = 1.332(2), D_x = 1.335 g/cm³, Cu K α , $\lambda = 1.5418$ Å, $\mu = 18.04$ cm⁻¹, F(0 0 0) = 364, T = 293 K, R = 0.057 pour 1962 réflexions observées selon Ohishi et al. Le groupe méthylsulfinyle, avec une conformation trans, relie les cycles pyridine et benzimidazole dans une orientation presque coplanaire. Ainsi, la molécule, dans son ensemble, adopte une forme presque étendue. Deux molécules liées de façon centrosymétrique forment un dimère cyclique par liaison hydrogène intermoléculaire N--H...O. Les dimères quant à eux sont maintenus ensemble par des liaisons de Van Der Waals entre les cycles aromatiques voisins dans la structure cristalline(49,58).

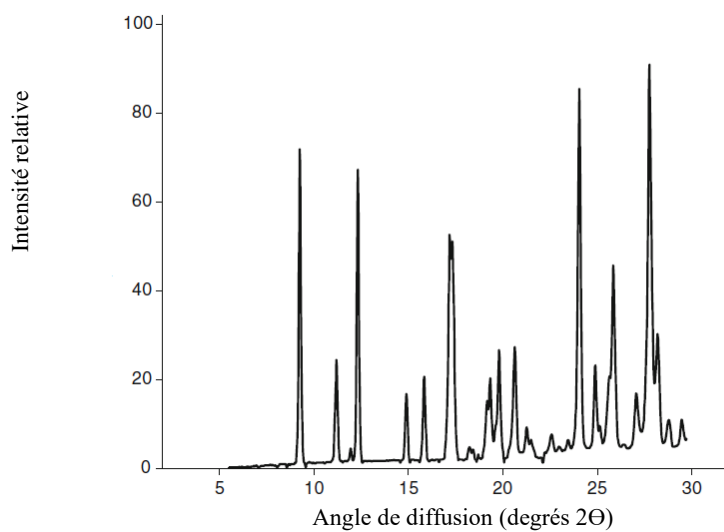


Figure 10 : Modèle XRPD de l'oméprazole, Astra Forme - A, scanné et numérisé à partir du modèle divulgué dans le brevet américain 6,150,380.

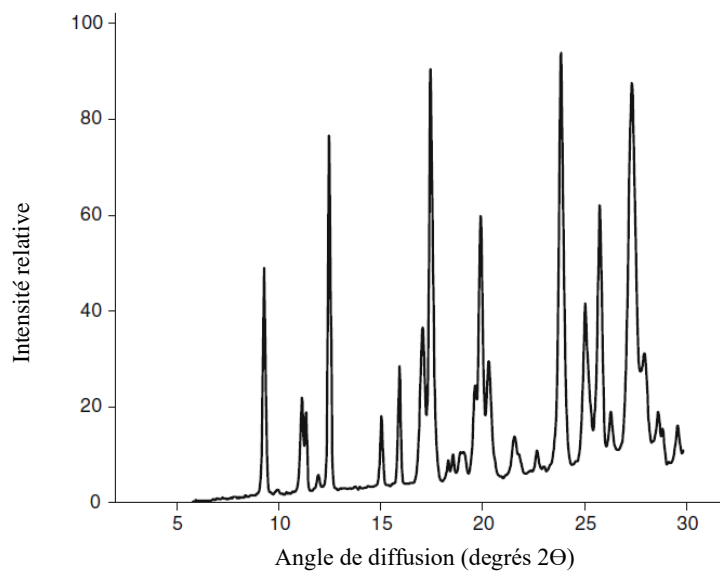


Figure 11 : Modèle XRPD de l'oméprazole, Astra Form - B, scanné et numérisé à partir du modèle divulgué dans le brevet américain 6,150,380.

Tableau 1 : Angles de diffusion et espacement d des 10 pics les plus intenses (US Brevet 6,150,380)

| Angle de diffusion (degrés 2 θ) | d-Espacement (Å) |
|---|------------------|
| 9.25 | 9.557 |
| 11.19 | 7.901 |
| 12.32 | 7.180 |
| 14.90 | 5.941 |
| 15.83 | 5.595 |
| 17.18 | 5.157 |
| 20.63 | 4.302 |
| 24.04 | 3.699 |
| 25.84 | 3.445 |
| 27.74 | 3.214 |

La structure moléculaire de l'oméprazole **1** dessinée par ORTEPII (Johnson, 1976) est présentée dans la (**Figure 12**). Les distances et les angles des liaisons sont présentés dans le **Tableau 2**. Toutes ces distances et tous ces angles sont normaux dans les limites de leurs décharges électrostatiques (ESD) par rapport aux composés apparentés(58).

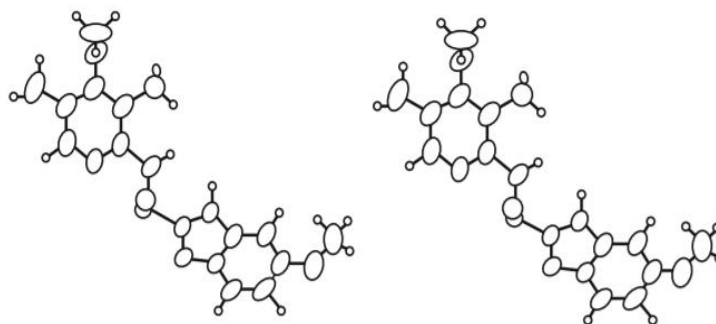
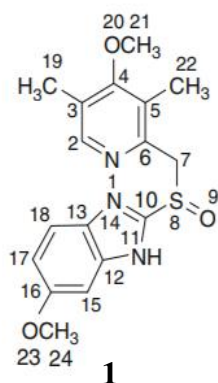


Figure 12 : Vue stéréoscopique de l'oméprazole, vue perpendiculairement au cycle pyridine

La molécule prend une conformation étendue, dans laquelle les cycles pyridine et benzimidazole sont liés par la chaîne méthylsulfinyle prenant une conformation trans [C(6)-C(7)-S(8)-C(10) = 179, 1(3) $^\circ$]; les angles de torsion N(1)-C(6)-C(7)-S(8), C(5)-C(6)-C(7)-S(8), C(6)-C(7)-S(8)-C(10) et C(7)-S(8)-C(10)-N(14) sont respectivement de -33,6(4) $^\circ$, 148,3(5) $^\circ$, 60,9(5) $^\circ$ et -121,3(5) $^\circ$, et l'angle dièdre entre les cycles aromatiques est de 30,0(2) $^\circ$. La liaison sulfinyle dépasse le plan du benzimidazole.

Le groupe méthoxy attaché au cycle pyridine est presque perpendiculaire au plan du cycle [C(3)-C(4)-O(20)-C(21) = 89,5(6)°, C(5)-C(4)-O(20)-C(21) = -93. 4(5)°], tandis que celui attaché au cycle benzimidazole est presque coplanaire avec le cycle [C(15)-C(16)-O(23)-C(24) = 6,0(5)°, C(17)-C(16)-O(23)-C(24) = -175,4(6)°].

Tableau 2 : Distances de liaisons (Å) et angles (°) pour les atomes non-H avec les ESD entre parenthèses.

| | | | |
|------------------|----------|-------------------|----------|
| N(1)–C(2) | 1.339(8) | C(10)–N(11) | 1.361(7) |
| N(1)–C(6) | 1.319(7) | C(10)–N(14) | 1.306(7) |
| C(2)–C(3) | 1.358(9) | N(11)–C(12) | 1.396(7) |
| C(3)–C(4) | 1.368(8) | C(12)–C(13) | 1.381(7) |
| C(3)–C(19) | 1.53(1) | C(12)–C(15) | 1.382(7) |
| C(4)–C(5) | 1.396(7) | C(13)–N(14) | 1.376(7) |
| C(4)–O(20) | 1.392(7) | C(13)–C(18) | 1.398(8) |
| C(5)–C(6) | 1.387(7) | C(15)–C(16) | 1.387(8) |
| C(5)–C(22) | 1.516(8) | C(16)–C(17) | 1.377(8) |
| C(6)–C(7) | 1.527(8) | C(16)–O(23) | 1.357(7) |
| C(7)–S(8) | 1.815(6) | C(17)–C(18) | 1.369(8) |
| S(8)–O(9) | 1.487(4) | O(20)–C(21) | 1.421(9) |
| S(8)–C(10) | 1.768(6) | O(23)–C(24) | 1.409(8) |
| C(2)–N(1)–C(6) | 117.4(4) | S(8)–C(10)–N(14) | 120.7(2) |
| N(1)–C(2)–C(3) | 123.5(4) | N(11)–C(10)–N(14) | 115.6(3) |
| C(2)–C(3)–C(4) | 118.0(4) | C(10)–N(11)–C(12) | 104.0(3) |
| C(2)–C(3)–C(19) | 121.0(4) | N(11)–C(12)–C(13) | 106.1(3) |
| C(4)–C(3)–C(19) | 120.9(4) | N(11)–C(21)–C(15) | 130.5(3) |
| C(3)–C(4)–C(5) | 120.9(4) | C(13)–C(12)–C(15) | 123.4(3) |
| C(3)–C(4)–O(20) | 121.2(3) | C(12)–C(13)–N(14) | 110.8(3) |
| C(5)–C(4)–O(20) | 117.9(3) | C(12)–C(13)–C(18) | 120.6(3) |
| C(4)–C(5)–C(6) | 115.6(3) | N(14)–C(13)–C(18) | 128.6(3) |
| C(4)–C(5)–C(22) | 120.8(4) | C(10)–N(14)–C(13) | 103.6(3) |
| C(6)–C(5)–C(22) | 123.6(4) | C(12)–C(15)–C(16) | 114.1(3) |
| N(1)–C(6)–C(5) | 124.5(3) | C(15)–C(16)–C(17) | 124.0(4) |
| N(1)–C(6)–C(7) | 115.7(3) | C(15)–C(16)–O(23) | 122.4(3) |
| C(5)–C(6)–C(7) | 119.8(3) | C(17)–C(16)–O(23) | 113.6(3) |
| C(6)–C(7)–S(8) | 108.7(2) | C(16)–C(17)–C(18) | 120.9(4) |
| C(7)–S(8)–O(9) | 105.9(3) | C(13)–C(18)–C(17) | 117.0(3) |
| C(7)–S(8)–C(10) | 96.6(3) | C(4)–O(20)–C(21) | 114.6(4) |
| O(9)–S(8)–C(10) | 108.0(2) | C(16)–O(23)–C(24) | 116.0(4) |
| S(8)–C(10)–N(11) | 123.7(2) | | |

II-3-4-2. Spectroscopie ultraviolette

Ces dernières années, les techniques dérivées en spectrophotométrie UV ont été utilisées comme méthodes de séparation pour l'analyse des mélanges de médicaments, la détermination

des produits de dégradation ainsi que dans les études de stabilité. Les premières données de la littérature, sur la détermination de l'oméprazole dans les produits pharmaceutiques par spectroscopie UV dérivée de second ordre dans un tampon borate (pH 10,0 ; 0,1 M) ont été rapportées par Özaltın et Koçer(59).

Castro *et al.* ont utilisé une méthode spectrophotométrique UV dérivée de premier ordre pour la détermination de l'oméprazole dans des solutions aqueuses pendant la période de stabilité. Pour les mesures dérivées, une solution mère a été préparée en pesant avec précision 50mg d'oméprazole dans une fiole jaugée de 50ml, dissoute et diluée au volume avec du méthanol pour obtenir une concentration de 1mg.ml^{-1} . La solution mère a été à nouveau diluée avec du méthanol pour atteindre une gamme de concentration de $10 - 30\text{mg.ml}^{-1}$. L'étude comparative des différentes procédures spectrophotométriques utilisées pour doser la solution d'oméprazole récemment préparée et les solutions d'échantillons d'oméprazole partiellement décomposées, a été réalisée. Pour la procédure spectrophotométrique conventionnelle, les spectres d'absorption de l'oméprazole (20mg.ml^{-1}), de l'oméprazole décomposé à 10% et de l'oméprazole totalement décomposé dans la région des longueurs d'onde $200 - 400\text{nm}$ (**Figure 13**). Les spectres présentent clairement un chevauchement considérable. L'oméprazole présente un maximum d'absorption à 300nm , tandis que les produits de décomposition de l'oméprazole ont présenté une absorbance dans la plage de longueurs d'onde de 200 à 400 nm (60).

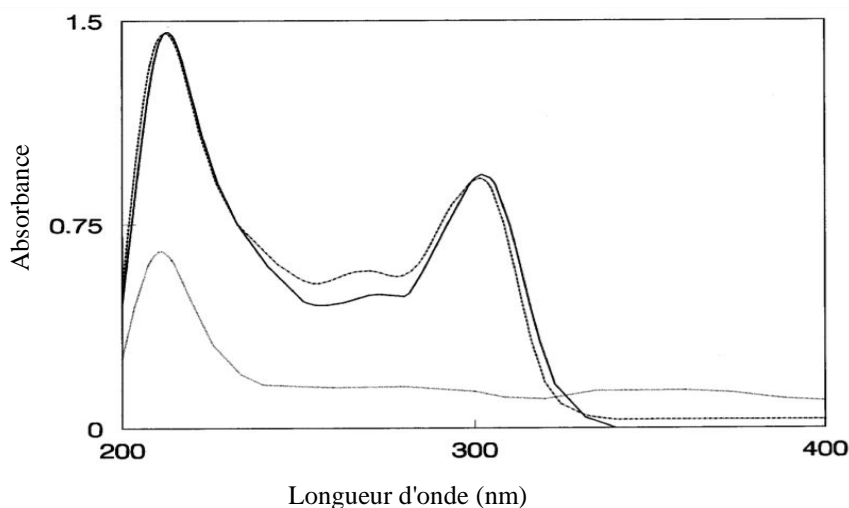


Figure 13 : Spectres d'ordre zéro de l'oméprazole (—), de l'oméprazole décomposé à 10% (- .. -) et de l'oméprazole totalement décomposé (...) dans des solutions de méthanol à 20mg.ml^{-1} .

Wahbi et *al.* ont récemment rapporté la méthode de compensation et d'autres méthodes chimiométriques (dérivée, fonction orthogonale et spectrophotométrie de différence) pour la détermination de l'oméprazole, lansoprazole et pantoprazole dans les formulations pharmaceutiques et le dosage des médicaments en présence de produits de dégradation induits par les acides(61).

Selon Clarke(52), le spectre UV de l'oméprazole a montré les résultats suivants : acide aqueux (0,2mol/l NH₂SO₄), 277 et 303nm ; basique, 276 et 305nm (**Figure 14**).

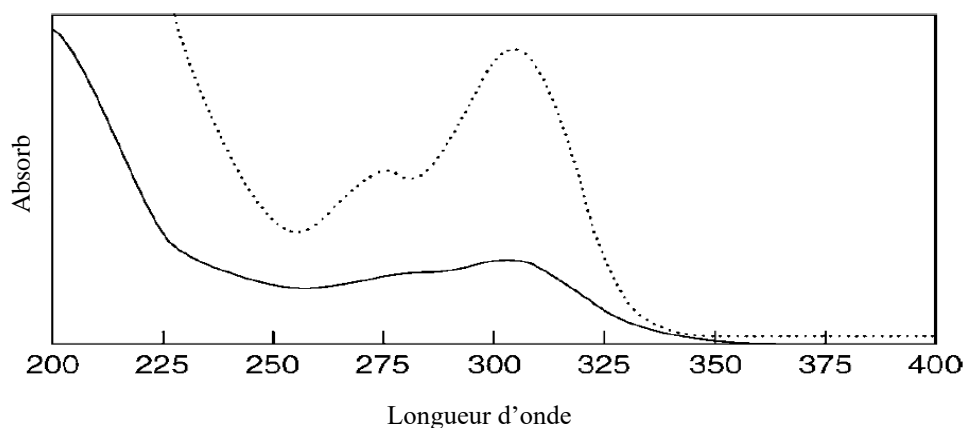


Figure 14 : Le spectre d'absorption UV de l'oméprazole

II-3-4-3. Spectrométrie par résonance magnétique nucléaire

Les spectres CPMAS/RMN ¹³C et ¹⁵N d'un échantillon solide d'oméprazole ont été enregistrés et tous les signaux ont été attribués dans une étude réalisée par Claramunt et *al.* en 2006 (**Figure 15**). L'échantillon est constitué uniquement du tautomère 6-méthoxy. À des fins analytiques, les signaux de l'autre tautomère, le 5-méthoxy, ont été estimés à partir des données en solution(62).

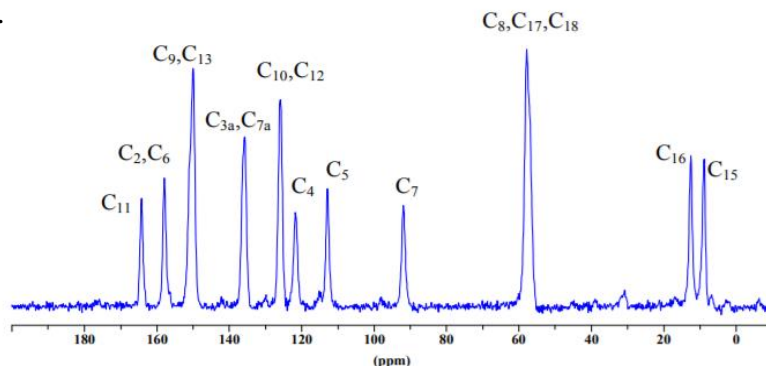


Figure 15 : Spectre CPMAS/RMN du ¹³C de l'oméprazole

Le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton ^1H de l'oméprazole a été obtenu à l'aide d'un instrument Bruker fonctionnant à 300, 400 ou 500MHz. Le logiciel standard de Bruker a été utilisé pour exécuter l'enregistrement des spectres. L'échantillon a été dissous dans du DMSO- d_6 et toutes les bandes de résonance ont été référencées par rapport au tétraméthylsilane (TMS) comme standard interne. Les spectres de ^1H de l'oméprazole sont présentés dans la (**Figure 16**)(49,56).

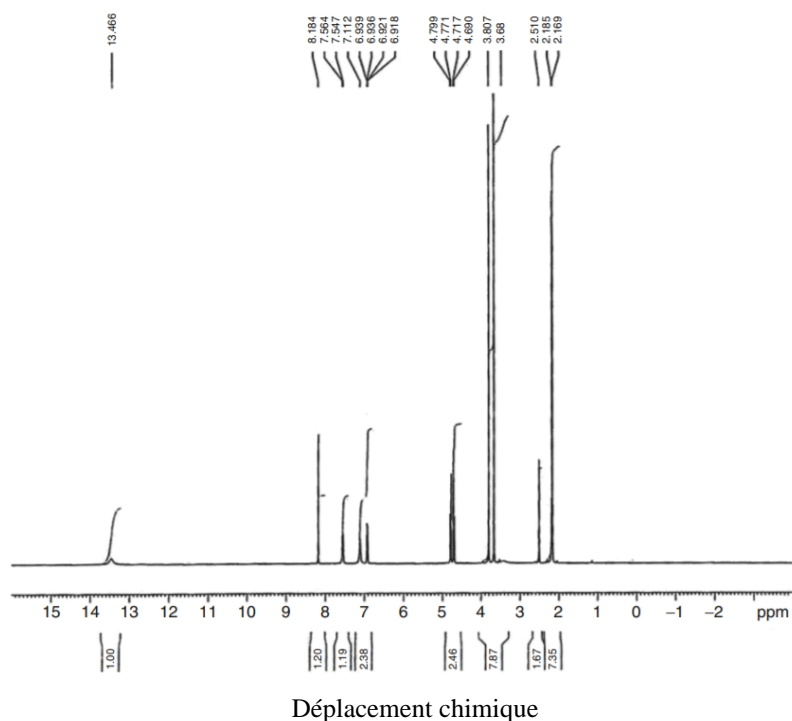


Figure 16 : Spectre du ^1H de l'oméprazole dans le DMSO- d_6 .

II-3-4-4. Spectrométrie de masse

Le spectre de masse de l'oméprazole a été obtenu à l'aide d'un spectromètre de masse Shimadzu PQ5000. L'ion parent a été mis en collision avec de l'hélium comme gaz porteur(49). Selon Clarke, les principaux ions sont à m/z 151, 136, 121, 120, 180, 297, 77 et 93. La (**Figure 17**) montre le schéma de fragmentation de masse de la substance médicamenteuse(52).

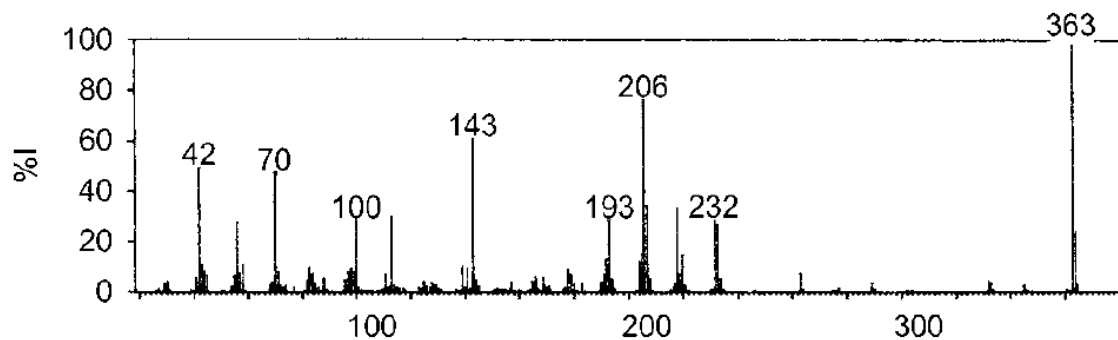


Figure 17 : Spectre de masse de l'oméprazole

II-3-4-5. Spectroscopie infrarouge

Les principaux pics par rapport aux attributions des principales bandes d'absorption de l'oméprazole dans un disque de KBr (*Figure 18*) rapportés par Clarke et *al.* sont : 1625cm^{-1} , 1205cm^{-1} , 1015cm^{-1} (52).

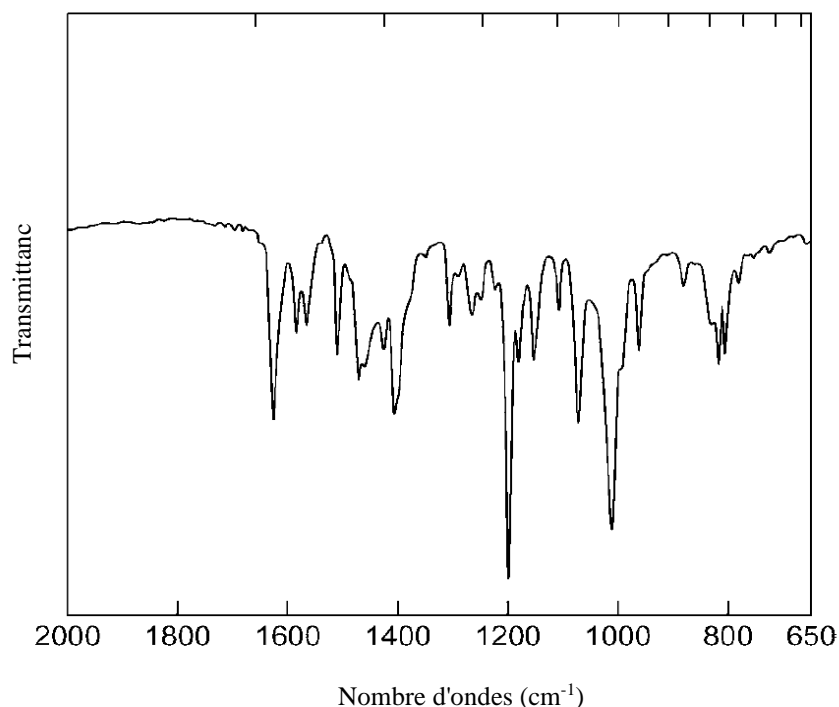


Figure 18 : Spectre d'absorption infrarouge de l'oméprazole.

Le spectre d'absorption IR de l'oméprazole, d'après Al-Badr, a été obtenu dans une pastille de KBr à l'aide d'un spectrophotomètre IR Perkin-Elmer. Les affectations des principales bandes d'absorption IR sont indiquées dans le **Tableau 3**.

Tableau 3: Affectations vibrationnelles des bandes d'absorption infrarouge de l'oméprazole.

| Fréquence (cm ⁻¹) | Affectation |
|-------------------------------|------------------------------------|
| 3431 | Élongation N-H |
| 3058 | Élongation C-H du cycle aromatique |
| 2943 et 2904 | Élongation C-H |
| 1627 | Élongation C = C |
| 1587 | Élongation C = N |
| 1510 | Flexion CH ₂ |
| 1402 et 1309 | Flexion CH |
| 1157 | Élongation C = O |
| 1070 | Élongation C = S |
| 966, 885, et 821 | Flexion C-H |

Le spectre d'absorption IR complète selon la pharmacopée japonaise(63) est présentée sur la (*Figure 19*).

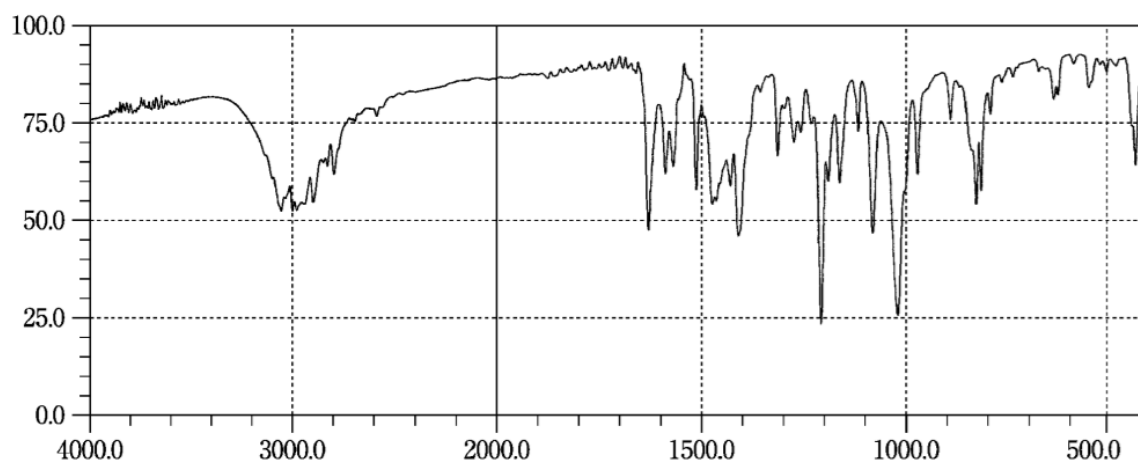


Figure 19 : Spectre IR complet de l'oméprazole selon la Pharmacopée Japonaise.

II-3-5. Relation structure activité de l'oméprazole

L'oméprazole est une prodrogue qui après protonation donne naissance à un sulfénamide responsable de l'activité antisécrétoire. Tous les IPP ont une structure générale similaire, de type benzimidazole pyridil-méthyl-sulfinyl substitué. De manière plus précise la structure générale est composée de trois parties (*Figure 20*) :

- Un noyau pyridine dont l'atome d'azote est un donneur d'électron,
- Un noyau benzimidazole dont le carbone en position 2 joue le rôle d'accepteur d'électron,
- Une chaîne aliphatique contenant un groupement sulfoxyde reliant les deux cycles aromatiques.

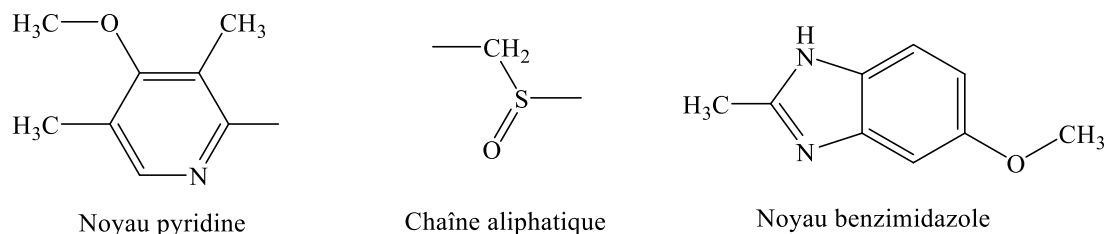


Figure 20 : Représentation des trois composants essentiels de la structure générale des IPP.

Au cours du développement de l'oméprazole, de nombreux travaux ont porté sur la structure de base. Le remplacement de l'un des trois éléments structurels, le cycle pyridine, le cycle benzimidazole et la chaîne entre ces deux cycles par une variété de groupes hétérocycliques a donné lieu à des composés sans effet antisécrétoire. Parmi un grand nombre de chaînes aliphatiques reliant les cycles testés, seuls les composés contenant (-CH₂S-), (-CH₂SO-) et (-CH(CH₃)SO-) ont montré une activité antisécrétoire *in vivo*. Cependant, seuls les sulfoxydes ont été actifs *in vitro* dans la préparation de la glande gastrique. Cette divergence entre les résultats obtenus *in vitro* et *in vivo* avec les analogues sulfurés (-CH₂S-) est due à l'oxydation *in vivo* en sulfoxydes correspondants (-CH₂SO-). Les points d'attache de la chaîne de connexion se sont avérés aussi importants. Ainsi, (-CH₂SO-) doit être attaché par le carbone (-CH₂-) en position 2 du cycle pyridine et par l'atome de carbone en position 2 du cycle benzimidazole(64).

Les substituants du cycle pyridine ont un impact important sur l'effet biologique. Il a été constaté que l'effet était renforcé par l'augmentation des valeurs de pK_a du cycle pyridine. Les composés contenant la pyridine 3,5-diméthyl-4-méthoxysubstituée se sont avérés être les plus puissants. L'effet des substituants dans le cycle benzimidazole est beaucoup moins spectaculaire que dans le cycle pyridine. Presque tous les composés synthétisés avec le cycle 3,5-diméthyl-4-méthoxy pyridine ont été très actifs lorsqu'ils ont été testés *in vivo*. La substitution 5-méthoxy

de l'oméprazole a été choisie en raison de son position avantageuse entre une puissance élevée et une bonne stabilité neutre(64).

III. Pharmacologie de l'oméprazole

III-1. Mécanisme de la sécrétion gastrique acide

Les cellules pariétales sont activées par trois stimuli majeurs : l'histamine, l'acétylcholine et la gastrine. Il a été démontré que l'activation de l'histamine implique le couplage de son récepteur à l'enzyme adénylate cyclase, ce qui conduit à une augmentation des concentrations intracellulaires d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) et à l'élévation des niveaux de calcium (Ca^{2+}). En revanche, la liaison de l'acétylcholine ou de la gastrine entraîne une élévation des concentrations intracellulaires de Ca^{2+} sans modification de l'AMPC. En dehors de l'action directe de la gastrine et de l'acétylcholine sur la cellule pariétale, ces deux agents sont en mesure de libérer de l'histamine à partir du stock d'histamine dans la muqueuse gastrique. De cette manière, l'histamine agirait comme le médiateur final de la sécrétion acide. La transformation massive de la membrane qui se produit dans la cellule pariétale est l'un des premiers événements du processus conduisant à la sécrétion d'acide. Cette membrane est caractérisée par de nombreuses tubulovésicules dans le cytoplasme de la cellule à l'état de repos. Ces tubulovésicules fusionnent et forment un canalicule sécrétoire élargi lorsque la cellule est stimulée. La H^+ , K^+ -ATPase a été localisée dans le pool de la membrane apicale (tapissant le canalicule sécrétoire) de la cellule pariétale (par des techniques immunohistochimiques)(45).

Il a été démontré que la H^+ , K^+ -ATPase est une pompe cationique électroneutre, qui catalyse un échange biunivoque d'ions hydrogène et potassium. Pour que la pompe puisse fonctionner, le potassium (K^+) luminal est nécessaire. Le KCl pénètre dans la membrane apicale par une voie de transport récemment découverte. Par l'action combinée de la pompe H^+ , K^+ -ATPase et de la voie de transport du KCl, ce dernier entre dans l'espace luminal, poussé par le gradient de K^+ entre la lumière et le cytosol. Le K^+ est ensuite recyclé dans le cytosol de la cellule par l'action de la pompe H^+ , K^+ -ATPase. Ces événements entraînent le transport net des ions H^+ et Cl^- dans le canalicule de la cellule pariétale, puis dans l'estomac (*Figure 21*).

La régulation de cette sécrétion acide se fait au niveau central, périphérique et cellulaire. Elle met en jeu le système nerveux central avec notamment l'hypothalamus et le nerf vague X, le

plexus nerveux de l'estomac, les hormones de l'estomac (gastrine, somatostatine, histamine) et les hormones du duodénum (CCK, VIP, GIP, sécrétine)(65).

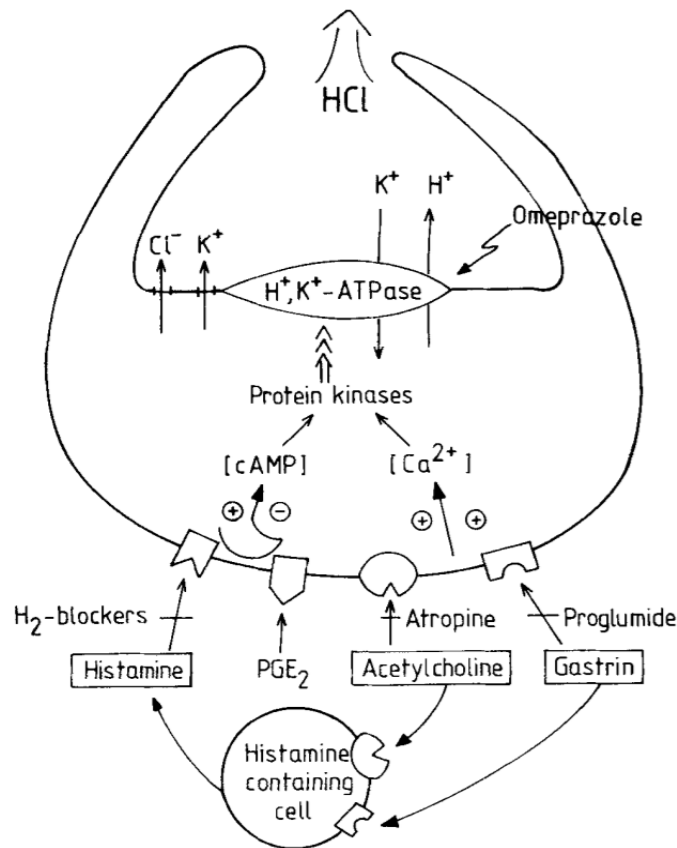


Figure 21 : Mécanisme de la formation d'acide chlorhydrique par la cellule pariétale.

III-2. Mécanisme d'action de l'oméprazole

Les IPP (l'oméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole et le rabéprazole) ont comme propriétés commune l'inhibition de la sécrétion gastrique en bloquant l'activité de l'enzyme adénosine triphosphatase (ATPase) H⁺ / K⁺ qui constitue la voie finale commune de la sécrétion d'ions H⁺ par la cellule pariétale gastrique. La H⁺, K⁺-ATPase est une enzyme située dans les canalicules de la cellule pariétale. Elle est appelée pompe à protons, car c'est à son niveau que les ions H⁺ sont générés et sécrétés dans la lumière gastrique maintenant ainsi un gradient de pH entre les espaces canaliculaires à pH 1 et le cytoplasme à pH 7,4. Les pompes à protons sont des structures composées de trois parties avec une sous-unité alpha qui est stabilisée par la présence d'une sous-unité bêta. Environ 80 % de la sous-unité alpha restent dans le cytosol de la cellule

pariétale, 15 % se trouvent à travers la membrane et 5 % sont exposés dans le compartiment extracellulaire très acide. Au repos, les pompes à protons sont stockées au sein de la membrane des tubulovésicules intracytoplasmiques des cellules pariétales sous forme inactives. A la suite d'une stimulation, les tubulovésicules migrent vers la partie apicale des cellules pariétales et fusionnent avec la membrane des canalicules sécrétoires. La pompe libère un ion H^+ dans la lumière gastrique en échange d'un ion K^+ avec consommation d'une molécule d'adénosine triphosphate par transport active(66). Les inhibiteurs de pompe à protons nécessitent un milieu fortement acide pour s'activer, d'où leur forte sélectivité des cellules pariétales par rapport aux autres parties de l'organisme.

Après absorption intestinale des IPP administrés par voie orale, ils se retrouvent dans le cytoplasme des cellules pariétales sous forme de prodrogues. Grâce à leur forte affinité pour les milieux acides et une lipophilie marquée, les IPP traversent très facilement la membrane canaliculaire pour se concentrer dans l'espace canaliculaire acide. Les IPP sont protonisés à ce pH acide puis transformés en sulfénamide (**Figure 22**). Ce dernier représente la forme active du médicament.

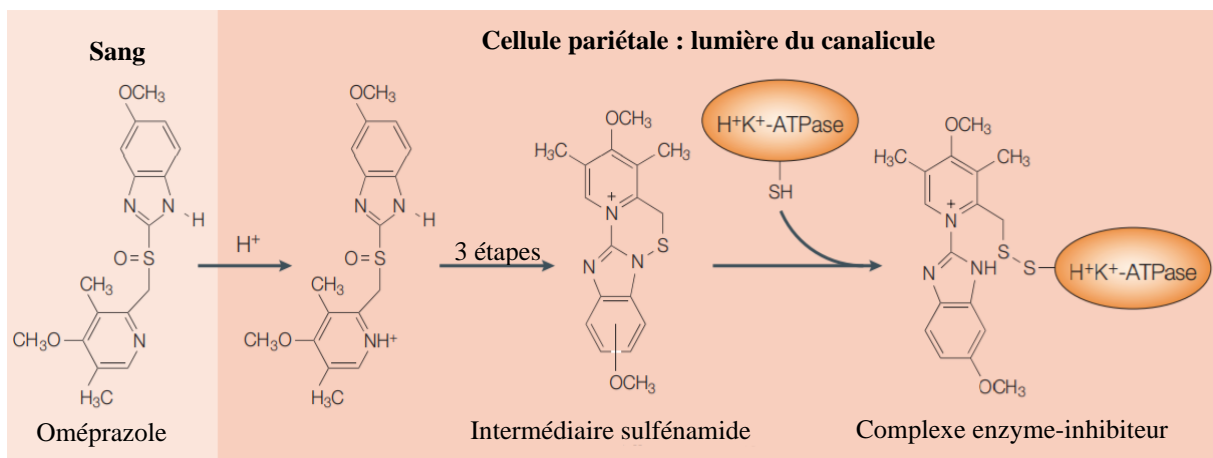


Figure 22 : Transformation de l'oméprazole en sulfénamide actif.(32)

Pendant la production acide, la pompe à proton exprime à la surface luminale de la sous-unité alpha des molécules de cystéines. Ces derniers représentent la cible du sulfénamide. Le sulfure de la molécule sulfénamide forme une liaison avec le groupe thiol des cystéines et plus précisément la cystéine 813 qui se situe sur la zone de transport des ions hydrogènes. Il s'agit

d'une liaison covalente, stable qui ne permet pas la reprise de l'activité de la pompe. Il faut la synthèse d'une nouvelle pompe à proton par la cellule pariétale pour produire à nouveau l'acide chlorhydrique. Il en résulte une inhibition stable dont la durée dépend du délai nécessaire pour la synthèse d'une nouvelle pompe (demi-vie des pompes à protons environ 18 h)(66).

L'action directe des IPP et donc de l'oméprazole sur la pompe à protons fait que leur mode d'action ne dépend pas des stimuli agissant en amont au niveau de la cellule pariétale. Cette propriété explique leur efficacité remarquable dans l'inhibition de la sécrétion acide et l'absence de phénomène de tolérance tel qu'observé avec les antagonistes des récepteurs H₂ à l'histamine (cimétidine, ranitidine, famotidine, nizatidine)(67).

III-3. Indications

L'oméprazole est une gélule gastro-résistante indiqué dans le traitement des affections où une diminution de la sécrétion acide gastrique est nécessaire selon le résumé des caractéristiques du produit(68).

Chez l'adulte, l'oméprazole est indiqué dans le traitement des ulcères duodénaux ainsi que la prévention de leurs récives ; le traitement et la prévention des récives d'ulcères gastriques ; le traitement et la prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque. En association à des antibiotiques appropriés, l'oméprazole intervient aussi dans l'éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale. C'est aussi un médicament utilisé dans le traitement de l'œsophagite par reflux ainsi que le traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une œsophagite par reflux ; le traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique et le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.

En pédiatrie, chez les enfants à partir d'un an et \geq à 10 kg, il est indiqué pour le traitement de l'œsophagite par reflux et le traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien. Chez les enfants de plus de 4 ans et adolescents, en association à des antibiotiques, l'oméprazole est utilisé pour traiter l'ulcère duodéal consécutif à une infection par *H. pylori*.

III-4. Contre-indications et précautions d'emploi

L'oméprazole, tout comme les autres IPP, ne doit pas être administré de façon concomitante avec le nelfinavir(68). Il est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'oméprazole ou à d'autres inhibiteurs de la pompe à protons similaires, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients(68,69).

Plusieurs précautions doivent être prises dans l'utilisation de l'oméprazole(68) :

- Un suivi régulier lors d'un traitement au long cours chez les patients disposant de réserves réduites de la vitamine B12 doit être fait car l'oméprazole, comme tous les médicaments antisécrétoires gastriques acides, peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine), en raison de l'hypo – ou achlorhydrie(70,71).
- Des carences en magnésium sévères ont été rapportées chez des patients traités par des IPP tels que l'oméprazole pendant au moins trois mois, et dans la plupart des cas pendant un an. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves tels que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses, arythmie ventriculaire.
- L'utilisation des IPP à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an) chez les patients à risque de fracture (sujets âgés), peut augmenter modérément de 10 à 40% le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres.
- Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à de très rares cas de Lupus érythémateux cutané Subaigu (LECS).
- L'action des IPP peut interférer avec des tests de laboratoire, notamment le dosage du taux de Chromogranine A, utilisé dans la recherche de tumeur neuroendocrine. Pour éviter cette interférence, le traitement par l'oméprazole doit être interrompu au moins 5 jours avant de mesurer le taux de CgA.
- Un traitement par IPP pourrait légèrement augmenter le risque d'infections gastrointestinales (par *Salmonella*, *Campylobacter* et éventuellement par *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés) à cause de l'augmentation du pH.

III-5. Interactions médicamenteuses

La diminution de l'acidité gastrique remarquée lors du traitement par des IPP est non négligeable et peut avoir des influences remarquables sur un certain nombre de médicaments dont l'absorption est pH-dépendante.

Effets de l'oméprazole sur la pharmacocinétique des autres substances actives

- **Substances actives dont l'absorption est dépendante du pH**

Nelfinavir, atazanavir : les concentrations plasmatiques de l'atazanavir et du nelfinavir diminuent en cas de co-administration avec l'oméprazole.

L'étude de Annie F. Fang *et al.* a montré que l'administration concomitante d'oméprazole (40 mg/jour) a entraîné une diminution de l'exposition moyenne au nelfinavir de 40 % et une diminution de l'exposition moyenne de son métabolite pharmacologiquement actif M8 de 75-95 %. Étant donné que le nelfinavir et le M8 sont considérés comme des inhibiteurs du VIH d'efficacité égale *in vitro*, l'effet combiné de l'oméprazole est susceptible d'entraîner une perte significative de l'activité thérapeutique du nelfinavir(72).

L'oméprazole (40 mg/jour) administré en association avec l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg, chez des volontaires sains, a entraîné une diminution de 75 % de l'exposition à l'atazanavir. L'augmentation de la posologie de l'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'impact de l'oméprazole sur l'exposition à l'atazanavir(68,73).

Digoxine : une association avec l'oméprazole (20 mg/jour) entraîne chez des sujets sains une potentialisation de la biodisponibilité de la digoxine de 10%. Cette dernière étant un médicament à marge thérapeutique étroite, la consommation concomitante avec l'oméprazole peut entraîner un surdosage. La surveillance thérapeutique de la digoxine doit alors être renforcée.

Clopidogrel : c'est une prodrogue dont la transformation en métabolite actif doté d'activité antiplaquettaire nécessite une métabolisation hépatique préalable via deux réactions d'oxydation successives par les cytochromes P450 (CYP), et plus précisément les isoformes CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2C9, CYP2B6. Les cytochromes impliqués dans l'élimination des métabolites des IPP sont principalement le CYP2C19 et le CYP3A4. Les IPP, ou leurs métabolites, vont donc être à l'origine d'une inhibition du CYP2C19, variable selon les molécules, entraînant une diminution de l'activité de cette enzyme, ainsi moins disponible pour

métaboliser d'autres molécules(74). Certaines études randomisées comme celle de Martine Gilard et *al.*, ont montré clairement que l'oméprazole diminue significativement l'effet du clopidogrel sur les plaquettes(75). Par mesure de précaution, l'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée.

- **Substances actives métabolisées par le CYP2C19**

L'oméprazole est un inhibiteur modéré du CYP2C19, principal enzyme de métabolisation de l'oméprazole. Une administration concomitante avec des substances actives métabolisées par le CYP2C19 peut entraîner une diminution de la métabolisation et une augmentation de l'exposition systémique de ces substances. Ces médicaments sont essentiellement la R-warfarine et les autres anti-vitamines K, le cilostazol, le diazépam et la phénytoïne(68).

- **Mécanisme inconnu**

L'oméprazole interagit avec certaines molécules selon un mécanisme jusqu'ici inconnu.

Saquinavir : une augmentation des concentrations plasmatiques d'environ 70% pour le saquinavir a été observée dans le cas d'une association de l'oméprazole avec l'inhibiteur de protéase saquinavir/ritonavir chez les patient VIH.

Tacrolimus : une augmentation des concentrations sériques du tacrolimus est observée en cas d'administration concomitante avec l'oméprazole. La surveillance de la fonction rénale et des concentrations de tacrolimus doit être renforcée.

Méthotrexate : en administration concomitante avec les IPP, on assiste à une augmentation des concentration sériques du méthotrexate chez certains patients. Il est nécessaire d'arrêter le traitement avec l'oméprazole lors de l'administration de fortes doses de méthotrexate.

Effets des autres substances actives sur la pharmacocinétique de l'oméprazole(68)

- **Inhibiteurs du CYP2C19 et/ou du CYP3A4**

L'oméprazole étant métabolisé par CYP2C19 et CYP3A4, des substances actives, comme la clarithromycine et le voriconazole, connues pour inhiber CYP2C19 ou CYP3A4 peuvent conduire à une augmentation des taux sériques d'oméprazole par diminution de sa métabolisation. A forte dose, l'oméprazole est bien toléré et l'ajustement des doses n'est

généralement pas nécessaire. Cependant, un ajustement de dose peut être nécessaire en cas d'insuffisance hépatique sévère et si un traitement à long terme est indiqué.

- **Inducteurs du CYP2C19 et/ou du CYP3A4**

Certains produits, tels que la rifampicine et le millepertuis, connus pour leur effet inducteur du CYP2C19 et/ou CYP3A4 sont en mesure de diminuer les concentrations plasmatiques de l'oméprazole par une augmentation de sa métabolisation.

III-6. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus rencontrés avec les IPP concernent 1 à 10% des patients et sont essentiellement les céphalées, les douleurs abdominales, la constipation, la diarrhée, les flatulences et les nausées/vomissements(68).

Cependant en dehors des données rassurantes sur la tolérance à court terme des IPP, des réserves ont vu le jour ces dernières années sur d'éventuels effets indésirables graves associés à une exposition aux IPP au long terme. On distingue principalement les risques de néphrite tubulointerstitielle, de fracture, d'infections pulmonaires et digestives, de cancer digestif, de carence en vitamine B12, en fer ou en magnésium et de pharmacodépendance. À ces effets indésirables s'ajoutent des risques d'interactions médicamenteuses qui sont d'autant plus à prendre en compte que la prescription est de longue durée. Enfin, les conséquences d'une exposition chronique des enfants aux IPP doivent être étudiées attentivement(76).

III-7. Propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de l'oméprazole

III-7-1. Propriétés pharmacodynamiques

La prise per os d'oméprazole une fois par jour entraîne une bonne inhibition de la sécrétion acide gastrique sur 24 heures. Une diminution moyenne d'au moins 80% de l'acidité intragastrique sur 24 heures est maintenue chez les patients ayant un ulcère duodéal avec une diminution moyenne de 70% environ du pic de débit acide après stimulation par la pentagastrine 24 heures après la prise d'oméprazole 20 mg. Chez les patients souffrant d'un ulcère duodéal, le pH intragastrique est maintenu à une valeur ≥ 3 pendant en moyenne 17 heures sur une période de 24 heures avec une prise d'oméprazole 20mg. Chez les patients souffrant du reflux gastro-œsophagien, la diminution de la sécrétion acide et de l'acidité intragastrique a pour but

une réduction/une normalisation dose dépendante de l'exposition acide de l'œsophage. L'inhibition de la sécrétion acide est liée à l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de l'oméprazole (ASC), et non à la concentration plasmatique réelle à un temps donné(68).

Les études pharmacodynamiques des IPP reposent essentiellement sur la pHmétrie gastrique sur 24 heures chez le sujet sain et les ulcéreux duodénaux. Un maximum d'efficacité est obtenu lorsque l'IPP est présent dans la cellule pariétale au moment la période de stimulation postprandiale (période de synthèse du plus grand nombre de pompes). Avec une demi-vie plasmatique de 2heures, l'heure de prise du médicament est avant le repas. En prenant en compte le taux de renouvellement des pompes et la proportion inhibée lors d'une première prise d'oméprazole, il faut environ 2 à 3 jours pour atteindre un plateau en termes d'efficacité. Une administration d'une dose de charge le premier jour suivi de la dose normale permet d'atteindre plus vite le plateau d'effet antisécrétoire ainsi qu'une prise d'IPP le matin et le soir(66).

III-7-2. Propriétés pharmacocinétiques

Le profil pharmacocinétique de l'oméprazole a été bien établi dans l'étude originale de Clissold et Campoli-Richards (1986). Avec une faible solubilité dans l'eau et sa labilité en milieu acide, l'oméprazole nécessite une formulation à enrobage pour l'administration orale afin de maximiser l'absorption et de minimiser sa dégradation avant absorption. Les granulés gastro-résistants en gélules ou comprimés sont les formes utilisées(77).

❖ Absorption

L'absorption, après une prise de l'oméprazole est rapide, avec un pic plasmatique qui apparait environ 1 à 2 heures après la prise. Elle se fait au niveau de l'intestin grêle et est habituellement totale en 3 à 6 heures. La prise concomitante d'aliments n'influence pas la biodisponibilité. Cette dernière est d'environ 40% après une dose unique d'oméprazole et peut aller jusqu'à environ 60% à 65% après l'administration répétée de doses quotidiennes uniques(68,78).

❖ **Distribution**

Le volume de distribution apparent chez le sujet sain est d'environ 0,30 à 0,37l/kg de poids corporel. La liaison de l'oméprazole aux protéines plasmatiques est de 95% à 97 %. Les études ont montré un passage placentaire chez les animaux et chez l'homme(68,77,78).

❖ **Biotransformation**

Après absorption, l'oméprazole est rapidement métabolisé par le cytochrome P450. Trois (3) métabolites ont été identifiés dans le plasma humain : sulfone d'oméprazole (isoforme spécifique, le CYP3A4), l'oméprazole sulfure et l'hydroxy-oméprazole. Ce dernier est le principal métabolite plasmatique et est généré par l'enzyme CYP2C19. Avec sa forte affinité pour le CYP2C19, l'oméprazole inhibe de façon compétitive d'autres substrats du CYP2C19 donnant ainsi lieu à des interactions médicamenteuses métaboliques. Cependant, l'oméprazole n'inhibe pas le métabolisme d'autres substrats du CYP3A4 du fait de sa faible affinité. En plus, l'oméprazole n'a pas d'effet inhibiteur sur les principales enzymes CYP. Certaines individus possèdent une enzyme CYP2C19 peu fonctionnelle avec un métabolisme lent de l'oméprazole grâce au CYP3A4(68,78).

❖ **Elimination**

L'oméprazole est éliminé rapidement et presque complètement par métabolisme. Après une administration quotidienne unique et répétée, sa demi-vie d'élimination plasmatique est généralement inférieure à 1 heure. L'oméprazole est éliminé complètement du plasma entre 2 administrations sans tendance à l'accumulation pour une administration quotidienne. Environ 80% de l'administration d'une dose orale d'oméprazole est excrété sous forme de métabolites dans les urines, le reste dans les fèces, provenant principalement de la sécrétion biliaire(68,77,78).

IV. Chimométrie

IV-1. Définition

La chimométrie est une discipline qui a vu le jour dans les années 1970 et qui désigne l'ensemble des techniques mathématiques et statistiques appliquées à la chimie(79). Son apparition et son développement sont liés à celui de la chimie et permet une exploitation maximale des données recueillies.

L'utilisation des nouvelles techniques analytiques instrumentales permettent de générer d'énormes quantités de données sous forme de chromatogrammes ou de spectres des échantillons analysés. Ces spectres contiennent un grand nombre de variables qui rendent complexe leur traitement. Les méthodes chimométrique constituent donc des outils de prédilection pour une analyse plus approfondie. Ils permettent l'identification des modèles dans les données, la classification des échantillons sur la base de caractéristiques communes, ou la quantification des échantillons(80).

Les outils chimométriques peuvent être classés en deux principaux groupes en fonction de leurs objectifs et par rapport aux données sur lesquelles ils devront être appliqués. On distingue ainsi :

Les méthodes non supervisées ou outils d'exploration de données : elles n'utilisent que des données spectrales, par exemple. Il s'agit uniquement de mesures, sans information sur l'état du système. L'objectif est de mieux comprendre comment les données sont structurées.

Les méthodes supervisées : elles sont des méthodes qui utilisent en plus des données spectrales au moins une information quantitative ou qualitative relative à l'état du système. Elles peuvent être divisées en deux catégories :

- Les techniques de discrimination et de classification,
- Les techniques de régression et de prédiction.

IV-2. Méthodes chimiométriques

IV-2-1. Prétraitement des données

Les données obtenues contiennent parfois des signaux de fond indésirables comme les effets des réflexions spéculaires en spectroscopie, la dispersion, le recouvrement de bandes, l'écart par rapport à la ligne de base, le bruit de fond, etc. Ces paramètres peuvent entraver la bonne exploitation des données recueillies. On procède alors à un prétraitement afin d'éliminer ou de réduire ces signaux spatiaux et/ou spectraux(81). Nombreuses méthodes de prétraitement ont été mises en place pour corriger ou atténuer les altérations dans les données brutes comme par exemple les effets multiplicatifs ou additifs(82), la fluorescence en spectrométrie Raman(83).

Le prétraitement devient une étape incontournable avant la soumission des spectres à des méthodes statistiques multivariées ou chimiométriques pour obtenir des informations pertinentes. Des méthodes de correction des effets additifs et multiplicatifs sont alors appliquées de façon à atténuer ces effets indésirables et ainsi aider les modèles à se focaliser sur la partie informative dans le spectre.

Dans les prétraitements les plus connus on retrouve notamment : les corrections de ligne de base (detrend : IPBF (Iterative polynomial baseline fitting), la méthode airPLS (Adaptive iteratively reweighted Penalized Least Squares) et la méthode AIMA (Automatic iterative moving average)), la Standard Normal Variate (SNV), la Multiplicative Scatter Correction (MSC), les dérivées première et seconde (Savitzky-Golay, Norris Gap), le lissage pour diminuer le bruit spectral (l'algorithme Savitzky-Golay(84)). D'autres méthodes plus avancées peuvent également être utilisées : l'Extended-MSC (EMSC), les méthodes d'orthogonalisation (EPO, EROS, DOP, ...)(85).

IV-2-2. Méthodes non supervisées : analyse en composantes principales

L'analyse en composantes principales (ACP) fait partie du groupe des méthodes descriptives multidimensionnelles appelées méthodes factorielles (descriptives, non supervisées), elle constitue un domaine important de la chimiométrie et représente la première étape du traitement des données(86). Elle est utilisée pour réduire la dimension des données avant d'entreprendre une autre technique multivariée telle que l'analyse en grappes ou l'analyse discriminante (87).

En chimiométrie, l'ACP est l'une des méthodes les plus utilisées. Cette méthode est utilisée pour les objectifs suivants :

- La visualisation des données dans l'espace multivarié,
- La détection de clusters,
- L'effet de facteurs de variabilité,
- La détection d'échantillons atypiques,
- La compression des données, en réduisant la dimensionnalité de X,
- La suppression de bruit.

Cette méthode multivariée développée en 1930 par Harold Hotelling(88) permet de réduire les données en transformant des variables corrélées en de nouvelles variables décorrélées les unes des autres. Ces dernières sont nommées « composantes principales ou axes principaux ».

Il s'agit d'une approche à la fois géométrique et statistique. D'un point de vue géométrique, l'ACP est considérée comme une méthode de rotation des données afin de permettre à l'observateur de mieux comprendre les relations entre les individus. Ces derniers sont représentés dans un nouveau système d'axes appelés : composantes principales. Le premier axe est choisi dans la direction de la plus grande dispersion (plus grande variabilité) du nuage de points. Le deuxième axe est orthogonal au premier pour éviter d'avoir la même information dans la deuxième composante principale (*Figure 23*). Chaque axe nouvellement créé définit une direction qui décrit une partie de l'information globale. Supposons que la première composante principale représente 65% de la variance totale, et que la seconde composante principale représente 20%, la projection dans le plan des deux premières composantes principales permettra donc de visualiser 85% de l'information totale(89).

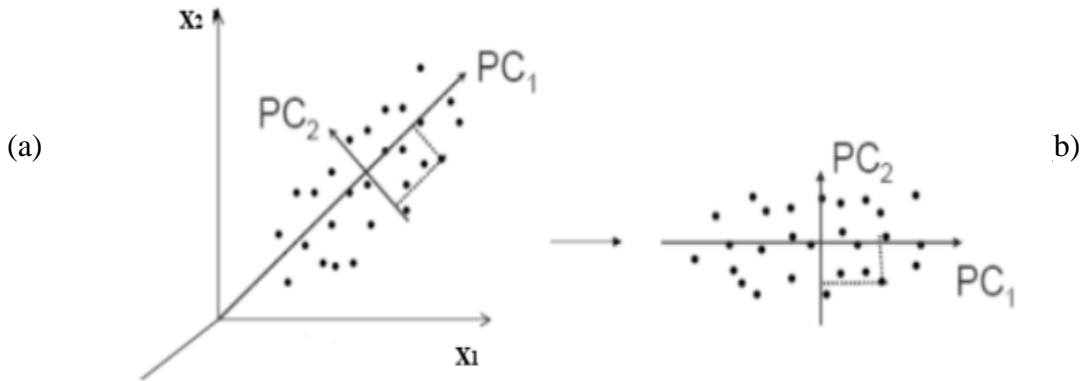


Figure 23 : (a) représentation initiale des données, (b) représentation dans le nouvel espace PC_1 vs PC_2 .

Sur le plan mathématique, l'ACP consiste à décomposer une matrice de données X en une partie de la structure et une partie du bruit selon l'équation :

$$X = T \cdot P^T + E$$

Avec :

X (n , p) : la matrice des données originales constituée de n lignes (objets) et p colonnes (variables).

T (n , k) : la matrice des scores avec n lignes et k colonnes (nombre de composantes principales), elle décrit les échantillons dans l'espace des composantes principales.

P (p , k) : la matrice des chargements avec p lignes et k colonnes, elle décrit les variables originales dans l'espace des PCs.

P^T (k , p) : la matrice transposée de P .

E (n , p) : la matrice des résidus entre les données originales et leurs projections.

IV-2-3. Méthodes supervisées : analyse discriminante linéaire

L'analyse discriminante est à la fois une méthode prédictive (analyse discriminante linéaire – ADL) et descriptive (analyse factorielle discriminante – AFD). Elle vise à expliquer et prédire l'appartenance des individus à des groupes (des classes), représentés par une variable cible catégorielle, à partir d'une collection de variables explicatives/descriptives, principalement quantitatives, mais qui peuvent être qualitatives moyennant un aménagement.

L'ADL est une méthode multivariée de classification, linéaire et paramétrique avec des caractéristiques discriminantes. Initiée par Fisher en 1936(90), elle se concentre sur la recherche de frontières optimales entre les classes en sélectionnant les directions qui permettent leur séparation maximale (91). Il s'agit de l'un des algorithmes les plus couramment utilisés pour la classification supervisée de données spectrales de premier ordre, en particulier pour les applications de spectroscopie en analyse discriminante (92).

La prédiction de l'appartenance à une classe d'échantillons inconnus par l'ADL passe par la construction de modèle statistique combinant p variables quantitatives X_j ($j=1$) pour distinguer q modèles (q classes)(93).



Partie II : Étude pratique

I. Introduction

Depuis leur découverte en 1980, les IPP (l'oméprazole) ont révolutionné la prise en charge des maladies liées à l'acidité gastrique. Ils gardent une place majeure dans la prise en charge des ulcères gastro-duodénaux et du reflux gastro-œsophagien (RGO). Leur prévalence pour un traitement de longue durée est en forte augmentation. Ceci suscite des interrogations sur d'éventuels effets indésirables au long cours bien que leur efficacité et leur tolérance à court terme sont prouvées.

Ailleurs, on assiste à la mise en place de plusieurs génériques de cette classe médicamenteuse depuis l'arrivée à terme du brevet dans les années 2000. Au Maroc, on a pu recenser 83 formes et doses différentes de 22 génériques en ce qui concerne l'oméprazole seul selon le site de la Direction des Médicaments et de la Pharmacie. Cette inondation des marchés par les génériques pose un problème de qualité des médicaments. On assiste ainsi souvent à l'introduction des médicaments de mauvaise qualité ou des falsifiés, ce qui pose un problème pour le patient ainsi que les autorités de réglementation.

Il apparaît donc important de mettre en place des techniques analytiques simples et rapides permettant de discriminer entre les médicaments à base de l'oméprazole à des variations de leur composition chimique.

L'objectif de notre étude est d'explorer une méthode d'analyse spectrale à partir de la spectroscopie infrarouge avec les outils de chimiométrie afin de développer une méthode discriminante qui sera capable de distinguer les médicaments à base d'oméprazole et de créer des empreintes à utiliser dans de futures enquêtes d'authenticité.

Cette deuxième partie de notre travail va suivre un plan IMRAD. Après cette brève introduction où nous avons posé le cadre de l'étude, nous allons aborder le volet matériel et méthode. Cette dernière nous permettra de décrire l'ensemble du matériel utilisé ainsi que la méthodologie adoptée dans notre travail. Nous verrons ensuite les résultats de notre étude que nous allons enfin analyser et discuter.

II. Matériel et méthodes

II-1. Cadre de l'étude

L'étude a été menée de Juin à Juillet 2021. Elle s'est déroulée principalement au laboratoire de chimie analytique au sein de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

II-2. Matériel

II-2-1. Médicaments

Dans notre étude, nous avons utilisé au total seize (16) médicaments à base de l'oméprazole : quinze (15) génériques et un (01) princeps provenant de seize fabricants différents. Ces médicaments ont été achetés un peu partout dans les officines de la ville de Rabat et en France.

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ne comportent pas moins de huit spécialités princeps correspondant à cinq principes actifs différents. Tous ces médicaments appartiennent à la même famille moléculaire et partagent les mêmes indications et le même mécanisme d'action(94). L'oméprazole, découvert par le laboratoire AstraZeneca, utilisé aux Etats-Unis depuis 1989, est commercialisé en France par ce même laboratoire sous le nom de Mopral* et Zoltum* (princeps). Au Maroc, on dispose juste du princeps Mopral*. Ce dernier est l'objet de notre étude de discrimination avec les différents génériques.

Le **Tableau 4** présente les différents médicaments utilisés avec les différentes caractéristiques.

Tableau 4 : Liste des médicaments utilisés et leurs différentes caractéristiques.

| Spécialités | Princeps / Génériques | DCI | Famille thérapeutique | Dosage | Voie d'administration | Forme pharmaceutique | Date de péremption |
|-----------------------|-----------------------|------------|---------------------------------|--------|-----------------------|----------------------|--------------------|
| MOPRAL (Spé 1) | Princeps | Oméprazole | Inhibiteur de la pompe à proton | 20mg | Orale | Gélules | Valide |
| (Spé 2) | Génériques | Oméprazole | | | Orale | | Valide |
| (Spé 3) | | Oméprazole | | | Orale | | Valide |
| (Spé 4) | | Oméprazole | | | Orale | | Valide |
| (Spé 5) | | Oméprazole | | | Orale | | Valide |
| (Spé 6) | | Oméprazole | | | Orale | | Valide |
| (Spé 7) | | Oméprazole | | | Orale | | Valide |
| (Spé 8) | | Oméprazole | | | Orale | | Valide |
| (Spé 9) | | Oméprazole | | | Orale | | Valide |
| (Spé 10) | | Oméprazole | | | Orale | | Valide |
| (Spé 11) | | Oméprazole | | | Orale | | Valide |
| (Spé 12) | | Oméprazole | | | Orale | | Valide |
| (Spé 13) | | Oméprazole | | | Orale | | Valide |
| (Spé 14) | | Oméprazole | | | Orale | | Valide |
| (Spé 15) | | Oméprazole | | | Orale | | Valide |
| (Spé 16) | | Oméprazole | | | Orale | | Valide |

II-2-2. Appareil

L'appareil utilisé dans le cadre de notre étude est un spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier type Jasco FT/IR - 460Plus avec accessoires de transmission. Il a été utilisé en mode transmission pour l'acquisition des spectres infrarouges.



Figure 24 : Spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier type Jasco FT/IR- 460Plus.

Le FT/IR est un appareil d'analyse vibrationnelle très simple et rapide qui fournit des informations précieuses sur la nature des liaisons chimiques, les propriétés structurales et les caractéristiques optiques des matériaux organiques et inorganiques. Elle vient en complément à d'autres techniques à savoir la diffraction RX.



Figure 25 : Spectrophotomètre Jasco FT/IR-460Plus avec accessoires.

Les principales spécifications de la spectroscopie infrarouge utilisée pour notre analyse sont regroupées dans le **Tableau 5**.

Tableau 5 : Spécification du spectrophotomètre Jasco FT/IR 460Plus

| Spécifications | Jasco FT-IR 460Plus |
|------------------------------------|---|
| Plage de longueur d'onde mesurable | 7800 - 350 cm^{-1} , 15000 - 2200 cm^{-1} (option, modèle NIR), 5000 - 220 cm^{-1} (option d'usine, modèle Far-IR) |
| Résolution | 0.9, 2, 4, 8, 16 cm^{-1} |
| Système optique | Poutre simple |
| Interféromètre | Interféromètre de Michelson à incidence de 45 degrés, miroire en coin, structure scellée, purgeable. |
| Source de lumière | Lumière à haute intensité, lampe halogène (Option) |
| Détecteur | DLATGS avec élément Peltier (KRS-5), option MCT-N (- 750 cm^{-1}), MCT-M |
| Poids | Environ 41kg |
| Puissance requise | AC 100~240 \pm 10 V, 50 o 60Hz, 105VA |

II-2-3. Autres accessoires

❖ Ordinateur

Branché au spectrophotomètre, l'ordinateur permet d'enregistrer en temps réel les spectres transmis par l'appareil. Il permet également de stocker les données pour le traitement.



Figure 26 : Ordinateur branché au Spectrophotomètre.

❖ Mortier et Pilon

Le mortier et le pilon constituent un dispositif qui nous a permis de réduire en poudre les granules des médicaments à base d'oméprazole (princeps et génériques) dans le cadre de l'étude. Cette poudre sera ensuite analysée par le spectrophotomètre.

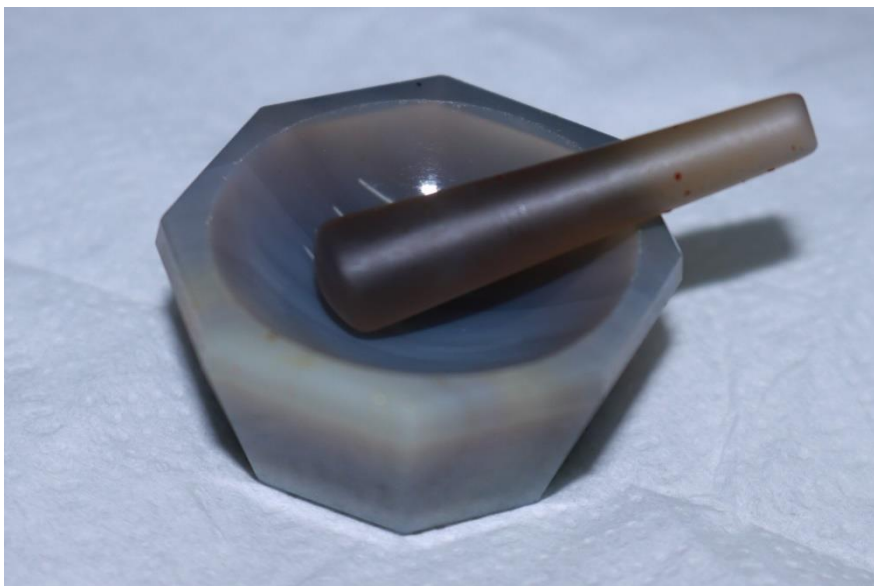


Figure 27 : Mortier et pilon pour broyage.

❖ Spatule

Il s'agit du dispositif qui permet de mettre les poudres obtenues sur la surface d'analyse du spectrophotomètre.



Figure 28 : Spatule

❖ Pinceau

C'est un outil qui sert à éliminer soigneusement les poudres de la zone de mesure du spectrophotomètre après chaque analyse.



Figure 29 : Pinceau

❖ Solution d'acétone

Elle permet de nettoyer tout le matériel utiliser dans l'analyse avant et après les manipulations. Le nettoyage à l'acétone s'est fait aussi entre chaque échantillon analysé.

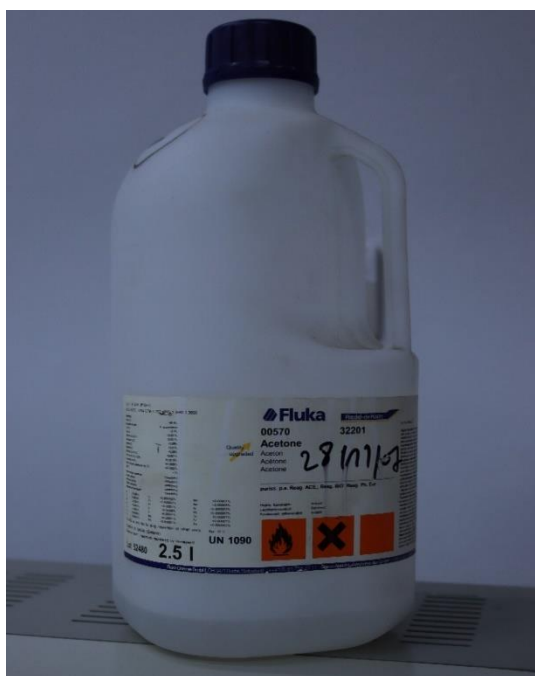


Figure 30 : Solution d'acétone.

❖ Étuve

Elle nous a permis de conserver le mortier, le pilon, le pinceau et la spatule après chaque manipulation. Ceci nous permet de les garder bien sec pour les prochaines analyses.



Figure 31 : Étuve pour séchage.

❖ Microscope



Figure 32 : Microscope pour analyse granulométrique.

❖ Cuvette

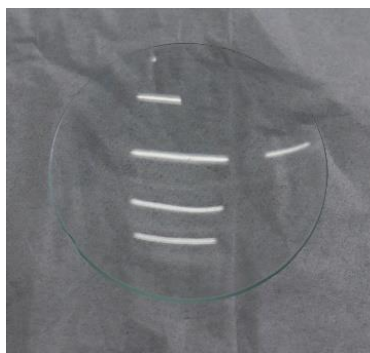


Figure 33 : Cuvette porte-échantillon

II-3. Méthodes

III-3-1. Étude spectrale

L'étude s'est déroulée dans une atmosphère close avec une température variant entre 22 à 25°C. Nous avons analysé au total seize (16) échantillons de médicaments à base de l'oméprazole 20mg. Chaque boîte contenait 28 gélules et pour chacune d'entre elles quatorze gélules (soit la moitié) ont été analysées. Chaque gélule est analysée deux (02) fois avec un ensemble de soixante (60) scan pour chaque analyse. Nous avons ainsi généré vingt-huit (28) spectres pour chaque échantillon soit un total de 448 spectres pour les 16 médicaments.

Dans cette partie, nous allons traiter la méthodologie d'échantillonnage, les conditions précédant l'analyse puis la technique de la spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier. Nous nous attèlerons ensuite sur l'analyse chimométrique ayant permis le traitement des résultats.

II-3-1-1. Méthodologie d'échantillonnage

L'échantillonnage des médicaments utilisés dans le cadre de cette étude a été effectué au hasard. Ces produits médicamenteux ont été achetés dans des pharmacies un peu partout dans la ville de Rabat et en France (une spécialité). Après achat, une série de vérification est effectuée pour chacun des médicaments notamment : le nom de spécialité, le dosage, la composition, la date de péremption, le numéro de lot et le nombre de gélules présent à l'intérieur de la boîte.

II-3-1-2. Conditions pré-analytiques et analytiques

Pour tous les échantillons, la méthodologie et la technique expérimentale sont restées les mêmes. Avant tout, la température de la salle d'analyse est fixée entre 22 à 25°C. On procède ensuite au lancement du spectrophotomètre qu'on laisse se stabiliser pendant une vingtaine de minutes. L'identification de l'échantillon à analyser est réalisée dans un carnet puis les quatorze gélules sont récupérées.

Une portion des granulés de chaque gélule est récupérée dans le mortier et à l'aide du pilon ils sont soigneusement réduits en poudre (*Figure 41*). Entre chaque gélule du même échantillon, on effectue un nettoyage du pilon et du mortier, de la spatule ainsi que la surface d'analyse du

spectrophotomètre (ATR) à l'aide de la solution d'acétone. Cette dernière a été choisie pour sa volatilité et l'absence d'interaction avec la technique analytique. La même opération de nettoyage est effectuée entre chaque échantillon.

II-3-1-3. Technique analytique : Spectroscopie infrarouge

La technique utilisée dans cette étude est la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier ou spectroscopie (FT/IR). De manière conventionnelle, la partie infrarouge du spectre électromagnétique est divisée en trois régions : le proche infrarouge, le moyen infrarouge et le lointain infrarouge. La nomination est faite en relation avec le spectre visible. L'infrarouge lointain, allant approximativement de 400 à 10 cm^{-1} (gamme $1000 - 30\mu\text{m}$ en pratique), est caractérisée par une faible énergie et peut être utilisé pour la spectroscopie rotationnelle. Le rayonnement infrarouge moyen qui s'étend approximativement de 4000 à 400 cm^{-1} (gamme $30 - 1,4\mu\text{m}$ en pratique) et reste utilisable dans l'étude des vibrations fondamentales et la structure rovibrationnelle associée. Le proche infrarouge, plus énergétique, elle va approximativement de 14000 à 4000 cm^{-1} (gamme $1,4 - 0,8\mu\text{m}$ en pratique) et est susceptible d'exciter les vibrations harmoniques. Les classifications de ces sous-régions avec leur dénomination ne sont pas basées sur des divisions strictes ou sur des propriétés moléculaires ou électromagnétiques exactes.

La technique infrarouge permet plusieurs analyses dont(95) :

- **L'analyse fonctionnelle :**

La constante de raideur d'une liaison étant peu modifiée par son environnement, la position des bandes d'absorption des fonctions est relativement fixe ce qui permet de les identifier sur les spectres IR.

- **L'analyse structurale :**

A l'aide d'un spectre infrarouge, on peut visualiser et distinguer entre les isomères de position (cis ou trans) ou encore entre des isomères optiques. Cette possibilité permet d'identifier et de faire une analyse structurale des différentes molécules à partir de leur spectre.

- **L'analyse qualitative :**

La spectroscopie infrarouge est basée sur la théorie selon laquelle les différentes molécules avec différentes combinaisons d'atomes avec leurs fréquences vibratoires caractéristiques produisent leurs propres spectres caractéristiques. Ainsi à la vue d'un spectre IR, on peut établir une corrélation avec la structure d'un matériau par comparaison avec des spectres de référence contenus déjà dans des bibliothèques de spectres.

- **L'analyse quantitative**

La spectrométrie IR est également une méthode d'analyse quantitative par application de la loi de Beer-Lambert.

$$A = \epsilon \cdot l \cdot C$$

Avec :

A = absorbance,

ϵ = coefficient d'extinction molaire ou l'absorptivité,

l = longueur du trajet,

c = concentration de l'échantillon.

Une molécule illuminée par des radiations dans l'infrarouge peut absorber certaines d'entre elles à des longueurs d'onde qui correspondent aux fréquences de vibration des groupements chimiques constituant la molécule. La mesure de l'intensité de lumière absorbée à chaque longueur d'onde λ conduit à un spectre caractéristique du produit étudié.

Le spectre obtenu représente :

$$I/I_0 = f(\tau)$$

Avec

I = intensité absorbée,

I_0 = intensité initiale et

τ = nombre d'onde = $1/\lambda$.

Le FT/IR (de l'anglais Fourier Transform InfraRed spectroscopy) est une technique d'analyse utilisée dans l'identification de composés ou pour déterminer la composition d'un échantillon. Elle exploite l'énergie vibrationnelle des molécules et reste utiliser dans plusieurs domaines entre autre celui des biomolécules comme les lipides(96), les protéines ou peptides ou les acides nucléiques(97).

Le spectromètre infrarouge à transformée de Fourier (FT/IR) est préféré au spectromètre dispersif, car il est capable de traiter toutes les fréquences simultanément avec un débit élevé, ce qui réduit le temps nécessaire à l'analyse. Cette spectroscopie infrarouge est dite à transformée de Fourier parce qu'elle utilise le processus mathématique appelé transformée de Fourier pour traduire les données brutes (interférogramme) en spectre réel. La méthode FT/IR est utilisée pour obtenir le spectre infrarouge de transmission ou d'absorption d'un échantillon solide, liquide ou gazeux. Il permet d'identifier la présence de composés organiques et inorganiques dans l'échantillon et en fonction de la gamme de fréquences d'absorption infrarouge $400 - 4000 \text{ cm}^{-1}$ (**Figure 34**), les groupes moléculaires spécifiques présents dans l'échantillon seront déterminés grâce aux données du spectre dans le logiciel automatisé de spectroscopie(98).

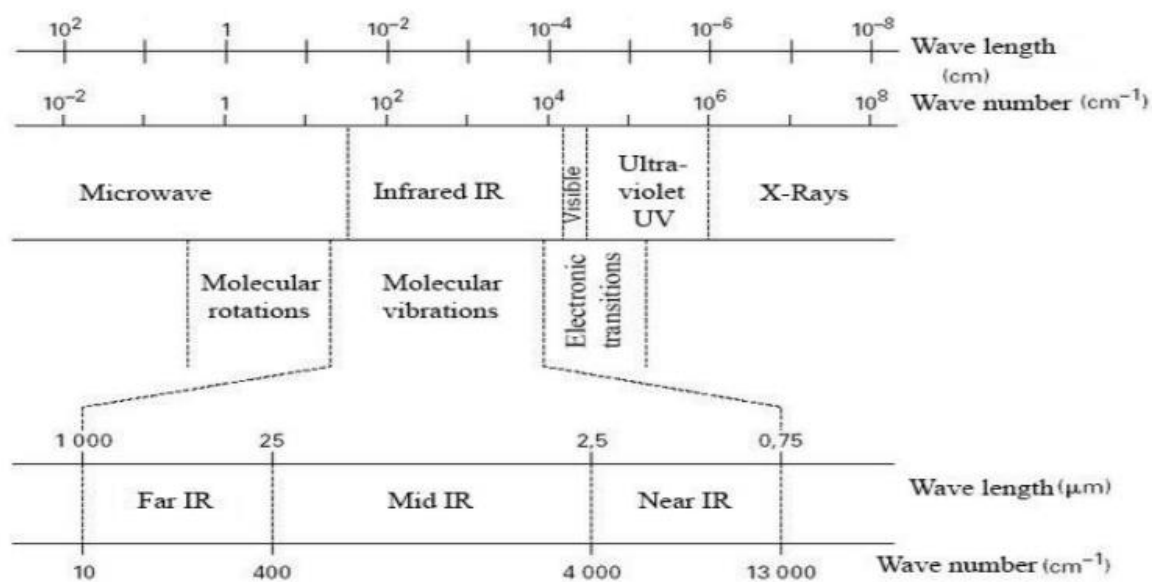


Figure 34 : Domaines spectraux du rayonnement électromagnétique.

a. Principe

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier repose sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par un échantillon à l'état gazeux, solide ou liquide à analyser. Elle permet de déterminer la présence de certaines fonctions chimiques dans l'échantillon à travers l'absorption des vibrations caractéristiques des liaisons chimiques.

Le principe du FT/IR est basé sur l'absorption du rayonnement infrarouge, provenant d'un interféromètre, par un échantillon lorsque la longueur d'onde (l'énergie) du faisceau est égale à l'énergie vibrationnelle de la molécule. Le domaine infrarouge comprise entre 4000 cm^{-1} et 400 cm^{-1} (IR moyen $2,5 - 25\text{ }\mu\text{m}$) contient les signatures spectrales de la plupart des composés atmosphériques (**Figure 34**). Néanmoins, certaines molécules comme celles diatomiques homo-nucléaires (N_2 , O_2 , etc.) n'absorbent pas dans le domaine infrarouge car leur moment dipolaire est nul(99).

Principalement on distingue deux types de vibrations : les élongations (stretching) le long de l'axe de la liaison, et les déformations (bending) occasionnant une modification de l'angle entre deux liaisons adjacentes, dans le plan ou hors du plan. Ces mouvements vibrationnels peuvent être symétriques ou asymétriques comme l'illustre l'exemple d'une liaison C-H dans la (**Figure 35**)(99).

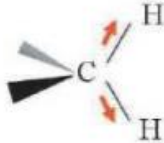
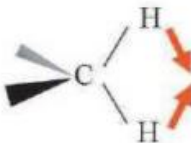
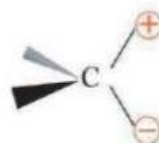
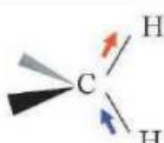


| | Elongations | Déformations angulaires | |
|-------------|---|--|--|
| | | dans le plan | hors du plan |
| Symétrique |  <p>Elongation symétrique</p> |  <p>Cisaillement (scissoring)</p> |  <p>Torsion (twisting)</p> |
| Asymétrique |  <p>Elongation asymétrique</p> |  <p>Balancement (rocking)</p> |  <p>Hochement (wagging)</p> |

Figure 35 : Modes vibrationnels infrarouge d'une liaison C-H.

b. Appareillage et fonctionnement

La FT/IR est basée sur l'idée de l'interférence du rayonnement entre deux faisceaux pour produire un interférogramme. Ce dernier est un signal produit en fonction de la variation de la longueur du trajet entre les deux faisceaux. Les deux domaines de distance et de fréquence sont interconvertibles par la méthode mathématique de la transformation de Fourier. Les composants de base d'un spectromètre FT/IR sont schématiquement selon la (*Figure : 36*)(100) :

- Une source,
- Un interféromètre,
- Un échantillon,
- Un détecteur,
- Un amplificateur,
- Un convertisseur analogique-numérique,
- Un ordinateur.



Figure 36 : Composants de base d'un spectromètre FT/IR.

❖ Sources et détecteurs

Les spectromètres FT/IR utilisent une source Globar ou Nernst pour la région de l'infrarouge moyen. Si l'on veut examiner la région de l'infrarouge lointain, on peut utiliser une lampe à mercure à haute pression. Pour le proche infrarouge, des lampes tungstène-halogène sont utilisées comme sources.

Il existe deux détecteurs couramment utilisés pour la région de l'infrarouge moyen. Le détecteur normal pour une utilisation de routine est un dispositif pyroélectrique incorporant du sulfate de deutérium triglycine (DTGS) dans une fenêtre d'halogénure alcalin résistant à la température.

Pour des travaux plus sensibles, on peut utiliser du tellure de mercure et de cadmium (MCT), mais celui-ci doit être refroidi à des températures d'azote liquide. Dans la région de l'infrarouge lointain, le germanium ou d'indium-antimoine sont employés, fonctionnant à des températures

d'hélium liquide. Pour le proche infrarouge, les détecteurs utilisés sont généralement des photoconducteurs en sulfure de plomb(100).

❖ Interféromètre de Michelson

L'interféromètre de Michelson constitue la composante principale du spectrophotomètre à transformée de Fourier. Il est constitué de deux miroirs plans perpendiculaires, dont l'un peut se déplacer dans une direction perpendiculaire au plan (*Figure 37*), un film semi-réfléchissant et le diviseur de faisceau qui coupe en deux les plans de ces deux miroirs.

Le rayonnement émergent de la source passe par un interféromètre jusqu'à l'échantillon, avant d'atteindre un détecteur. Après amplification du signal, dans lequel les contributions à haute fréquence ont été éliminées par un filtre, les données sont converties sous forme numérique par un convertisseur analogique-numérique et transférées à l'ordinateur pour une transformation de Fourier.

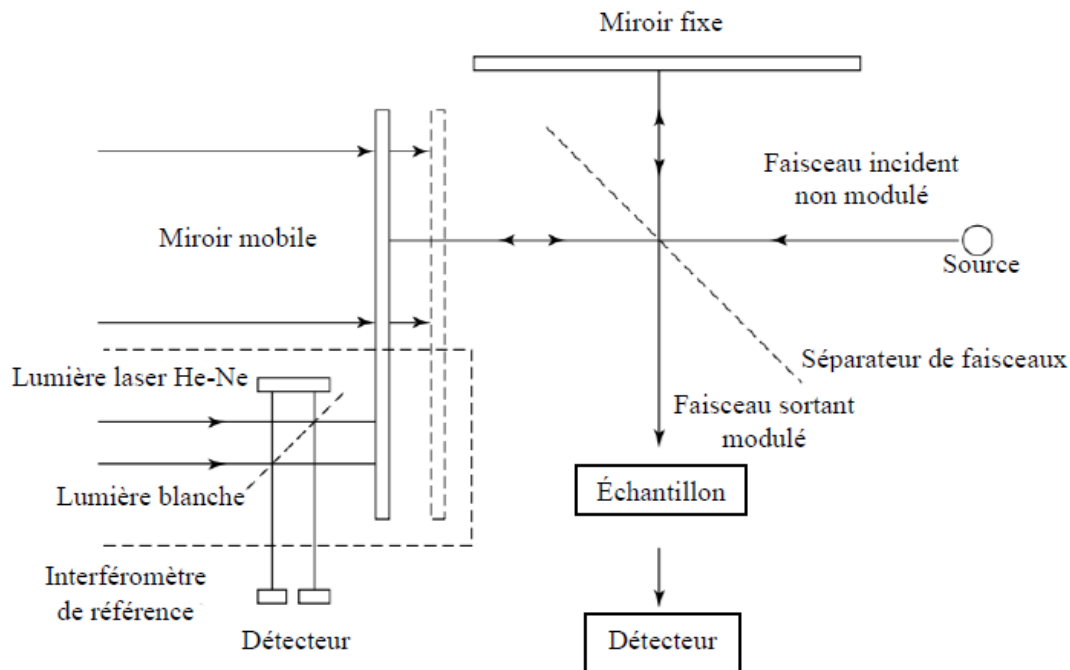


Figure 37 : Schéma d'un interféromètre de Michelson.

Le matériau du diviseur de faisceau doit être choisi en fonction de la région infrarouge à examiner. Pour les régions de l'infrarouge moyen ou proche, des matériaux tels que le germanium ou l'oxyde de fer sont déposés sur un substrat "transparent à l'infrarouge", comme le bromure de potassium ou l'iodure de césium, pour produire des diviseurs de faisceau. Des

films organiques minces, tels que le poly(éthylène téréphtalate), sont utilisés dans la région de l'infrarouge lointain(100).

Lorsqu'on fait passer un faisceau collimaté de rayonnement monochromatique de longueur d'onde λ (cm) dans un diviseur de faisceau idéal, 50 % du rayonnement incident est réfléchi vers l'un des miroirs tandis que 50 % est transmis vers l'autre miroir. Les deux faisceaux sont réfléchis par ces miroirs et retournent au séparateur de faisceaux où ils se recombinent et interfèrent. Cinquante pour cent du faisceau réfléchi par le miroir fixe est transmis par le diviseur de faisceau tandis que 50 % est renvoyé en direction de la source. Le faisceau qui sort de l'interféromètre à 90° du faisceau d'entrée est appelé faisceau transmis et c'est le faisceau détecté en spectrométrie FT/IR.

Le miroir mobile produit une différence de chemin optique entre les deux bras de l'interféromètre. Pour des différences de chemin de $(n + 1/2)\lambda$, les deux faisceaux interfèrent de manière destructive dans le cas du faisceau transmis et de manière constructive dans le cas du faisceau réfléchi. La (**Figure 38**) montre l'image d'interférence résultante pour (a) une source de rayonnement monochromatique et (b) une source de rayonnement polychromatique (b). La première est une simple fonction cosinus, mais la seconde est de forme plus compliquée car elle contient toutes les informations spectrales du rayonnement qui tombe sur le détecteur(100).

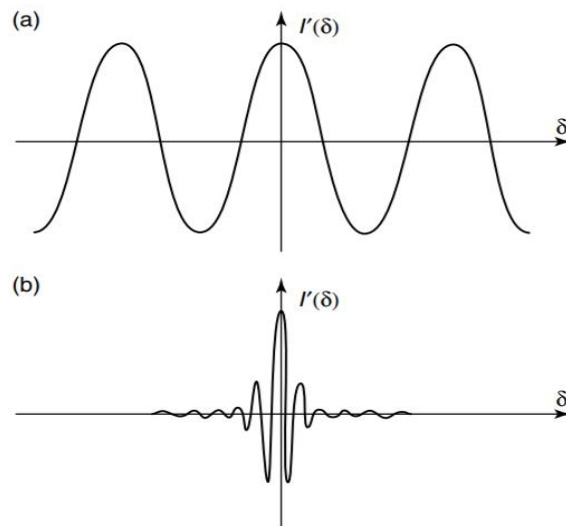


Figure 38 : Interférogrammes obtenus pour (a) un rayonnement monochromatique et (b) un rayonnement polychromatique.

❖ Réflectance Totale Atténuée (ATR)

Il existe différents modes de FT/IR : en transmission, en réflexion ou en réflectance totale atténuée (ATR). Le FTIR en transmission exige une préparation de l'échantillon dans un matériau transparent aux infrarouges : pastille de KBr, cellule de NaCl ou de CIF_2 , tandis que les autres modes ne nécessitent aucune préparation, si ce n'est, dans certains cas, le prélèvement d'une partie de l'échantillon. L'ATR est le mode qui a été utilisé dans notre étude.

La réflectance totale atténuée est devenue la technique la plus utilisée en spectrométrie infrarouge pour le fait que la technique nécessite peu ou pas de préparation de l'échantillon, et des résultats cohérents peuvent être obtenus avec relativement peu de soin ou d'expertise(101).



Figure 39 : Dispositif ATR d'un spectromètre Jasco FT/IR-460Plus (cristal en Germanium).

La spectroscopie de réflectance totale atténuée est basée sur le phénomène de réflexion totale interne (**Figure 40**). Un faisceau de rayonnement entrant dans un cristal (en germanium ou séléniure de zinc ou diamant), interagit avec l'échantillon qui est placé en fine couche de façon homogène sur ce cristal. Il subit une réflexion interne totale lorsque l'angle d'incidence à l'interface entre l'échantillon et le cristal est supérieur à l'angle critique, ce dernier étant fonction des indices de réfraction des deux surfaces (une approximation de la loi de Descartes-Snell.). Le faisceau pénètre une fraction de longueur d'onde au-delà de la surface réfléchissante et lorsqu'un matériau qui absorbe sélectivement le rayonnement est en contact étroit avec la

surface réfléchissante, le faisceau perd de l'énergie à la longueur d'onde où le matériau absorbe. Le rayonnement atténué résultant est dirigé vers le détecteur puis mesuré et tracé en fonction de la longueur d'onde par le spectromètre et donne lieu aux caractéristiques spectrales d'absorption de l'échantillon(100).

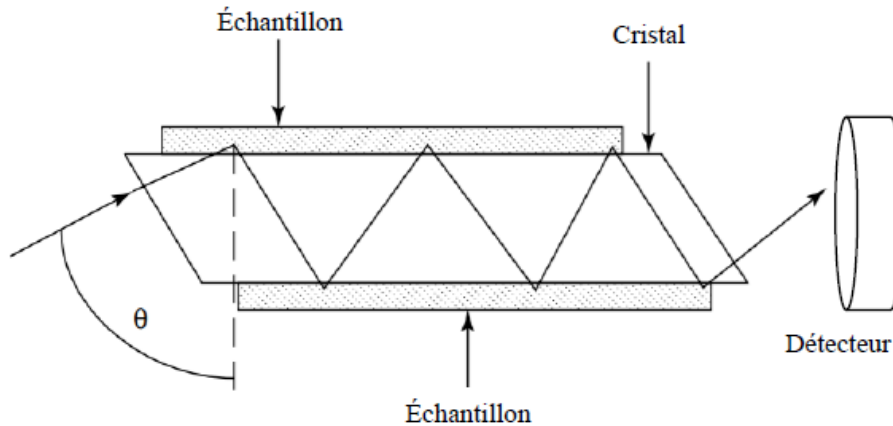


Figure 40 : Une cellule typique de réflectance totale atténuée. D'après Stuart, B., Spectroscopie infrarouge moderne, Séries ACOL, UK, 1996.

Le faisceau modulé est ensuite dirigé du porte-échantillon au détecteur. Au niveau du détecteur, le faisceau produit un signal électrique appelé interférogramme. Il s'agit de la signature de l'intensité en fonction de la position du miroir. L'interférogramme est la somme de toutes les fréquences du faisceau. Cet interférogramme est ensuite converti en un spectre infrarouge par une opération mathématique appelée transformée de Fourier.

c. Protocole

❖ Préparation de l'échantillon

Les gélules de l'oméprazole sont remplies par des granules. L'échantillon à analyser est préalablement identifié et enregistré sur un registre. Quatorze gélules sur vingt-huit ont été analysées par FT/IR pour chaque échantillon. Pour chaque gélule, une quantité de granules est préalablement broyée à l'aide d'un mortier et d'un pilon jusqu'à obtention d'une poudre.



Figure 41 : Échantillon broyé dans un mortier à l'aide d'un pilon.

❖ **Analyse proprement dite**

Après broyage de l'échantillon jusqu'à obtention d'une poudre, un film mince de ce broyat est appliqué sur la plaque de mesure de l'ATR à l'aide de la spatule. Avec le logiciel Spectra Manager sur l'ordinateur on réalise au préalable le blanc avant de lancer l'analyse de l'échantillon à une fréquence de 60 scans. On élimine ensuite les interférences éventuelles générées par dioxyde de carbone (CO_2) dans les trois bandes correspondantes à 2349 cm^{-1} , 1388 cm^{-1} et 667 cm^{-1} ainsi que celles de la vapeur d'eau à 3756 cm^{-1} , 3652 cm^{-1} et 1595 cm^{-1} . Entre chaque analyse d'échantillon, on procède à un nettoyage soigneux de la plaque de mesure de l'ATR avec le pinceau puis avec de l'acétone.

Le spectre du blanc est effectué entre chaque gélule. Pour plus de représentativité, nous avons effectué deux spectres par gélules obtenant ainsi 28 spectres par boîte de médicament. L'opération est répétée de la même façon pour tous les médicaments analysés. Le spectre obtenu est enregistré au fur et à mesure sur l'ordinateur en attendant une analyse chimométrique.

II-3-1-4. Analyse chimométrique

Afin de traiter et d'exploiter les données spectrales obtenue par spectroscopie FT-MIR dans notre étude, nous avons eu recours à différentes méthodes statistiques. L'Analyse en Composantes Principales (ACP) nous a permis dans un premier temps de trouver de nouvelles variables synthétiques et représenter les données dans un espace dimensionnel réduit à l'aide des composants principaux afin d'assurer l'exploration et la représentation des données. Ces composants principaux ont ensuite été soumis à l'analyse discriminante linéaire (ADL).

Dans cette étude, l'évaluation des modèles de classification (ADL) s'est faite par les paramètres suivants :

- **La sensibilité** : définie comme la capacité du modèle à identifier correctement les échantillons qui donnent lieu à l'attribution de vrais positifs.
- **La spécificité** : mesure les observations négatives correctement classifiées par rapport à la somme de toutes les observations négatives.
- **La précision** : indique la proportion d'observations correctement classifiées par rapport au nombre total d'observations.

Ces paramètres sont calculés selon les formules suivantes :

$$\text{Sensibilité} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FN}} \quad (1)$$

$$\text{Spécificité} = \frac{\text{TN}}{\text{TN} + \text{FP}} \quad (2)$$

$$\text{Précision} = \frac{\text{TP} + \text{TN}}{\text{TP} + \text{TN} + \text{FP} + \text{FN}} \quad (3)$$

Avec : TP : le nombre de vraies classifications positives,

FP : le nombre de fausses classifications positives,

TN : le nombre de vraies classifications négatives,

FN : le nombre de classifications faussement négatives.

L'analyse en composante principale et l'analyse discriminante linéaire ont été appliqués en utilisant le logiciel Unscrambler X version 10.4.

II-3-2. Étude granulométrique

Dans le but de mettre en évidence une éventuelle relation entre les gélules du point de vue de la taille des granules, nous avons procédé à une étude statistique. À l'aide du microscope

gradué OPTIKA B-353-POL (*Figure 32*), on procède à la détermination du diamètre des granules.

Pour chacune des seize échantillons de 28 gélules, nous avons analysé quatorze (14) gélules. Cinq (5) tailles par gélule soit un total de 70 tailles par échantillon de médicament.

Pour obtenir les tailles, les granules sont posés dans la cuvette porte-échantillon (*Figure 33*) puis placé sur le portoir du microscope. La lecture est réalisée à l'objectif x40. Le microscope possède deux axes orthogonaux gradués (16 graduations chacun) (*Figure 42*) correspondant à 3mm chacun par extrapolation à la règle graduée.

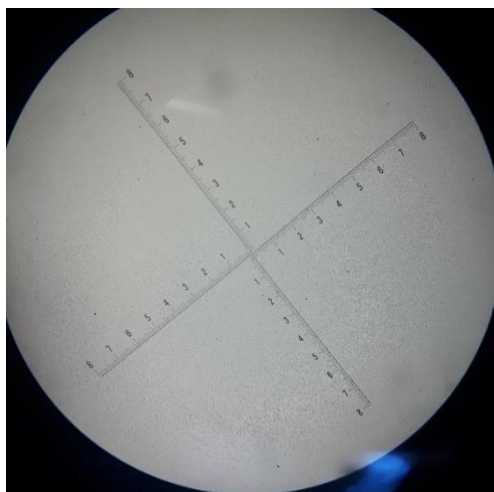


Figure 42 : Graduation du microscope.

On procède à la détermination du nombre de graduations correspondant au diamètre, puis la conversion en millimètre (16 graduations pour 3mm soit 1 graduation pour 0.1875mm).

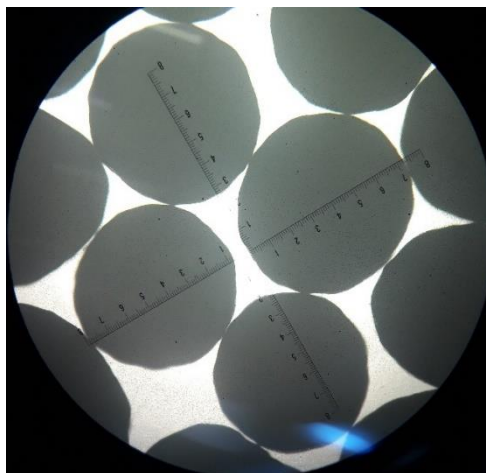


Figure 43 : Diamètres des granules par microscope.

Les données ont été traitées par le test de l'analyse de la variance (ANOVA). ANOVA est un test statistique qui permet de déterminer si les moyennes des groupes étudiés sont statistiquement différentes.

Nous sommes partis de l'hypothèse H_0 = la moyenne des tailles des granules de nos différents échantillons sont identiques, avec un seuil de signification de 0,05 (soit un risque de 5%) et H_1 = les tailles des différents échantillons ne sont pas identiques.

III- Résultats et discussion

Cette étude se concentre sur l'oméprazole et explore une méthode d'analyse spectrale avec la chimométrie afin de développer une méthode discriminante qui sera capable de distinguer 16 fabricants et de créer des empreintes digitales à utiliser dans de futures enquêtes d'authenticité.

III-1. Aspect macroscopique

Sur le plan macroscopique, les granules de nos échantillons se présentent sous une forme plus ou moins globuleuse et parfois allongés. Ils sont tous de couleur blanche sauf pour la spécialité 4 (**Spé 4**) qui est marron (*Figure 44*). Les tailles des granules du princeps Mopral* sont visiblement plus grandes que celles de tous les autres génériques.

La forme des granules est importante car elle a une influence sur la plupart de ses propriétés à savoir : la vitesse de dissolution, l'homogénéité de répartition, la biodisponibilité des principes actifs peu solubles administrés sous forme solide. Elle peut être appréciée à l'œil nu ou à l'aide d'un système optique approprié comme un microscope. Les granules peuvent se présenter selon les cas plus ou moins régulières, arrondies ou allongés. Ils se présentent sous forme de petits grains de grosseur sensiblement uniforme, de forme irrégulière, plus ou moins poreux selon le mode de fabrication. Du point de vue physique, ce sont des agrégats de particules de poudres diverses cristallisées ou amorphes : principes actifs, sucres et adjuvants divers comme des colorant(102). La couleur de la **Spé 4** peut donc être expliqué par l'ajout d'un colorant dans la formule de fabrication.



Figure 44 : Granules des différents échantillons.

III-2. Analyse spectrale

Au total 448 spectres ont été générés à partir des seize échantillons. L'exploitation visuelle des spectres montre que toutes les formes de l'oméprazole présentent des propriétés spectrales similaires. L'analyse des différents médicaments par la spectroscopie du moyen infrarouge montre la présence des bandes spectrales importante entre 1700 et 600 cm^{-1} , ces bandes correspondent à des groupements fonctionnels importants présents dans l'oméprazole (**Figure 45**).

La présence de bandes spectrales au niveau des nombres d'ondes $883,72$ et $751,62\text{ cm}^{-1}$ correspond à une flexion de la liaison C-H. A $1015,86\text{ cm}^{-1}$ on a des bandes vibrationnelles caractéristiques de l'étirement S = O. Les pics spectraux obtenus entre $1578,45$ et $1298,34\text{ cm}^{-1}$

ont été attribués aux pics vibrationnels des liaisons d'étirement C=N et ceux des flexions des liaisons CH et CH₂ (**Tableau 3**).

Pour avoir une meilleure vue sur l'attribution du spectre vibrationnel de l'oméprazole, la molécule est divisée en quatre fragments. Le premier fragment est un cycle pyridine substitué (pyridine-C-OCH₃) avec un pic vibrationnel à 1423, 1181, 1013cm⁻¹, le deuxième est un fragment benzimidazole avec des pics à entre 2400 - 3200cm⁻¹ pouvant aller jusqu'à 3400cm⁻¹, et le troisième est le pont C-SO avec des pics possibles à 978, 618, 422, 381cm⁻¹. Le quatrième fragment est constitué de divers groupes méthoxyl (R-O-CH₃) avec des pics d'absorption à 1312, 1293cm⁻¹ (103).

L'étirement du groupe NH dans le spectre infrarouge est habituellement visible comme une bande d'intensité moyenne dans la gamme entre 3500 et 3200cm⁻¹. Cependant, le groupe NH de la partie benzimidazole de la molécule est un fort donneur de protons, qui peut participer à des liaisons hydrogènes avec différents types d'accepteurs de protons, ce qui signifie que la fréquence d'étirement NH se déplace vers le bas en fonction de la force de la liaison hydrogène établie. La formation de liaisons hydrogène élargit également la bande de vibration NH. Par conséquent, la vibration d'étirement NH peut être trouvée dans le spectre infrarouge de l'oméprazole comme une large bande près de 2930cm⁻¹. Une autre bande caractéristique du groupe NH est la déformation NH, qui est située près de 1587cm⁻¹. Ce type de vibration est rarement strictement localisé. Dans le cas de l'oméprazole, elle est couplée à l'étirement C-C et aux déformations CH(103).

Toutes ces bandes caractéristiques des différentes fonctions et groupements de l'oméprazole décrits dans la littérature sont retrouvés sur nos différents spectres représentés sur la **Figure 45**. Nos différents échantillons présentent donc des propriétés spectrales similaires.

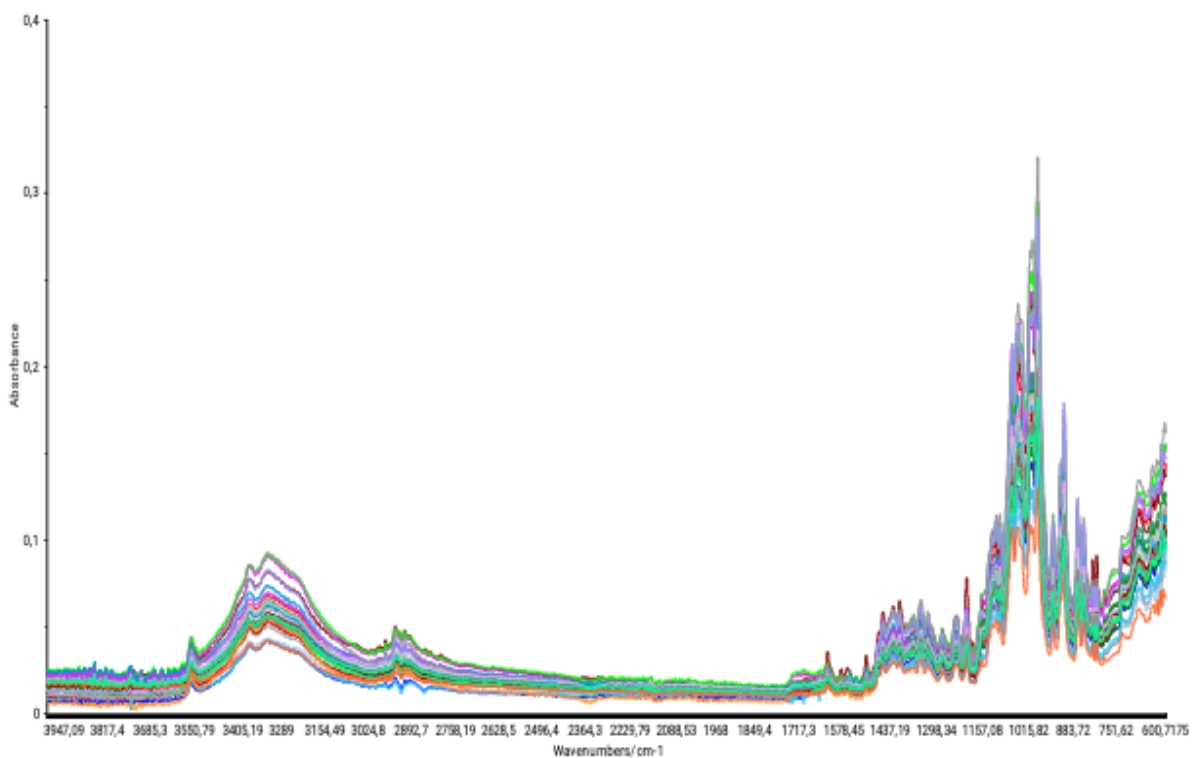


Figure 45 : Représentation spectrale des différents échantillons de l'oméprazole.

L'exploitation spectrale des spectres du moyen infrarouge ne permet pas de distinguer entre les différentes marques de l'oméprazole. Afin de bien exploiter ces résultats spectraux, des outils chimiométrique d'analyse exploratoire et de discrimination ont été appliqués pour étudier les ressemblances entre les échantillons de l'oméprazole et de les discriminer selon une source spécifique qui est la marque.

III-3. Analyse multivariée :

- **Analyse en composante principale**

Afin d'étudier la similarité des échantillons de l'oméprazole issue de différents laboratoires pharmaceutiques, une analyse en composante principale ACP a été appliquée sur la base de données spectrale issue du moyen infrarouge. L'application de l'ACP montre que les trois premières composantes résument (53%, 18%, 9%) 80% de la variabilité totale des données.

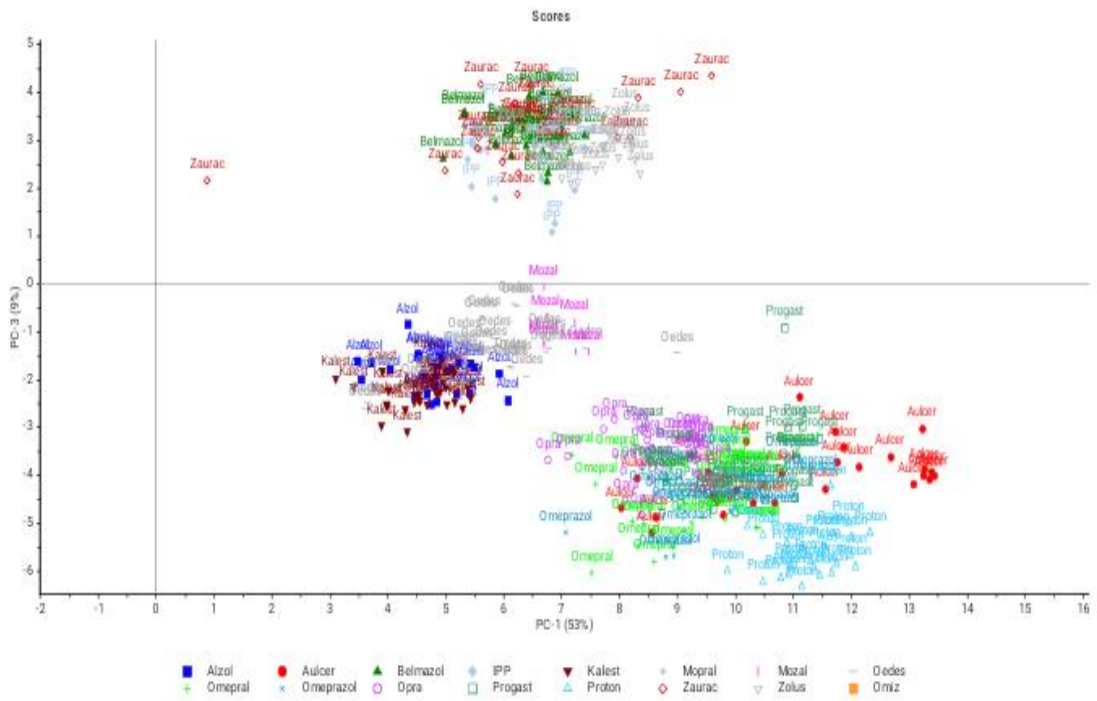
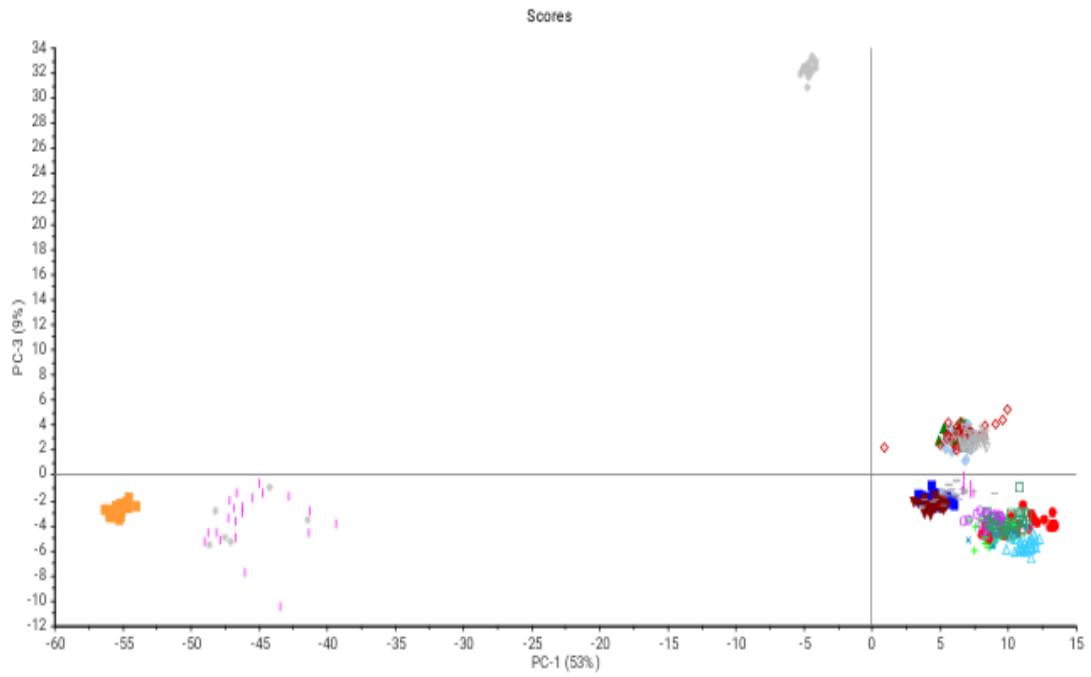


Figure 46 : Carte factorielle des individus PC1-PC3.

L'observation de la carte factorielle des individus montre qu'il y a un regroupement des échantillons en 5 groupes :

Groupe 1 : Spé 2 et Spé 3

Groupe 2 : Spé 14, Spé 9, Spé 7 et Spé 12

Groupe 3 : Spé 6, Spé 10 et Spé 11

Groupe 4 : Spé 13, Spé 8, Spé 16, Spé 5, Spé 15 et Spé 4

Groupe 5 : Mopral (Spé 1)

Ce regroupement d'échantillons est expliqué par le fait que ces médicaments ont des propriétés spectrales similaires.

- **Analyse discriminante linéaire**

Afin de développer une méthode de classification supervisée capable de classer et d'authentifier les produits à base d'oméprazole en fonction de leur source (fabricant), le modèle de discrimination ADL a été développé pour ces produits. Les performances des modèles construits ont été évaluées à l'aide de paramètres statistiques tels que la sensibilité, la spécificité et le taux de classification correcte.

L'application de la méthode ACP-ALD montre des résultats performants de classification des différents produits de l'oméprazole. Cette performance est expliquée par le pourcentage de classification qui atteint 93%. La matrice de confusion montre que la majorité des échantillons font partie de leur classe avec une spécificité qui varie entre 98,26% et 100%, et une sensibilité entre 75,67% et 100%.

Un groupe de travail européen sur les ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) a proposé une étude de surveillance du marché sur l'oméprazole et l'oméprazole magnésium avec pour objectifs de contrôler la qualité pharmaceutique des échantillons et de collecter des empreintes analytiques qui pourraient être utilisées ultérieurement pour différencier les sources de fabrication lors de futures enquêtes d'authenticité. L'étude a été effectuée par 7 laboratoires européens sur 28 échantillons provenant de 11 fabricants. Cinq (5) techniques analytiques différentes : substances apparentées avec chromatographie liquide haute performance (HPLC), solvants résiduels avec chromatographie gazeuse couplée à la spectroscopie de masse (CG-MS), spectroscopie proche infrarouge, spectroscopie de résonance magnétique nucléaire

protonique (RMN) et diffractométrie des poudres aux rayons X (DPRX) ont été utilisées. La grande quantité de données analytiques résultantes a été centralisée et traitée par deux méthodes chimiométriques : l'analyse en composantes principales et l'analyse de regroupement hiérarchique. Les données ont été analysées séparément et en combinaison (fusion de données). Ceci a permis de conclure que la RMN et la DPRX permettaient de différencier les échantillons provenant de 9 des 11 fabricants. Les empreintes analytiques associées à la chimiométrie se sont révélées être une méthodologie précieuse pour distinguer les fabricants d'ingrédients pharmaceutiques actifs d'oméprazole et d'oméprazole magnésium et de détecter les futurs IPA de qualité inférieure et falsifiés(104).

Tableau 6 : Matrice de confusion des échantillons d'oméprazole obtenue par AD

| | Ensemble d'entraînement réel | | | | | | | | | | | | | | | | Sensibilité (%) | Spécificité (%) | Exactitude de Classification (%) |
|---------|------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----------------|-----------------|----------------------------------|
| Prédite | 24 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 96 | 98,97 | 85,71 |
| | 0 | 27 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 100 | 99,73 | 96,42 |
| | 0 | 0 | 24 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 100 | 98,97 | 85,71 |
| | 0 | 0 | 0 | 28 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 100 | 100 | 100 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 25 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 89,28 | 99,22 | 89,28 |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 23 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 100 | 98,72 | 82,14 |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 28 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 77,78 | 100 | 100 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 25 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 89,28 | 99,22 | 89,28 |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 26 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 96,29 | 99,48 | 92,85 |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 13 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 100 | 98,26 | 65 |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 28 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 100 | 100 | 100 |
| | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 6 | 0 | 28 | 0 | 0 | 0 | 0 | 75,67 | 100 | 100 |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 28 | 0 | 0 | 0 | 100 | 100 | 100 |
| | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 28 | 0 | 0 | 87,5 | 100 | 100 |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 27 | 0 | 100 | 100 | 100 |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 27 | 100 | 100 | 100 | |

III-4. Analyse statistique de la granulométrie

Avec le microscope optique nous avons obtenu 70 tailles de granules d'oméprazole à partir de 14 gélules par échantillons (soit 5 tailles par gélules) (**Tableau 7**). Au total 1120 tailles de granules ont été relevées sur les seize échantillons.

Nous avons procédé à une étude comparative des moyennes afin de déterminer une éventuelle relation entre les échantillons par le test ANOVA.

Tableau 7 : Tailles des granules du princeps MOPRAL*.

| Spécialité | | Tailles (mm) | | | | | Moyennes |
|-----------------------------|-----|--------------|------|------|------|------|-------------|
| | | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | |
| Spé 1 MOPRAL | G1 | 1,88 | 1,91 | 1,56 | 3,00 | 2,93 | 2,25 |
| | G2 | 2,06 | 1,69 | 2,10 | 1,91 | 2,29 | 2,01 |
| | G3 | 2,85 | 1,84 | 1,46 | 1,69 | 1,88 | 1,94 |
| | G4 | 2,51 | 2,44 | 1,80 | 1,93 | 1,74 | 2,09 |
| | G5 | 1,97 | 1,88 | 1,91 | 2,06 | 1,95 | 1,95 |
| | G6 | 1,74 | 1,91 | 2,29 | 1,99 | 2,06 | 2,00 |
| | G7 | 1,89 | 1,74 | 1,97 | 1,59 | 1,88 | 1,82 |
| | G8 | 1,84 | 1,95 | 1,80 | 2,12 | 3,04 | 2,15 |
| | G9 | 1,93 | 2,29 | 1,78 | 1,59 | 1,76 | 1,87 |
| | G10 | 2,31 | 1,84 | 2,04 | 1,95 | 1,65 | 1,96 |
| | G11 | 1,91 | 1,91 | 1,31 | 3,15 | 2,12 | 2,08 |
| | G12 | 1,78 | 1,54 | 2,16 | 1,89 | 1,54 | 1,78 |
| | G13 | 2,03 | 2,06 | 1,39 | 2,25 | 1,41 | 1,83 |
| | G14 | 2,48 | 2,19 | 1,97 | 1,80 | 2,16 | 2,12 |
| Moyenne des moyennes | | | | | | | 1,99 |

Les différents paramètres statistiques : la moyenne, la variance, le mode, la médiane, le maximum, le minimum, le 1^{er} quartile et le 3^{ème} quartile sont résumés dans le **Tableau 8**.

Tableau 8 : Différents paramètres statistiques de la taille des granules d'oméprazole.

| Spécialités | Moyenne | Variance | Mode | Médiane | Minimum | Maximum | 1 ^{er} Quartile | 3 ^{ème} Quartile |
|-------------|---------|----------|------|---------|---------|---------|--------------------------|---------------------------|
| Spé 1 | 1,99 | 0,14 | 1,91 | 1,91 | 1,31 | 3,15 | 1,79 | 2,11 |
| Spé 2 | 1,23 | 0,02 | 1,31 | 1,22 | 0,98 | 1,59 | 1,13 | 1,31 |
| Spé 3 | 1,17 | 0,01 | 1,16 | 1,16 | 0,98 | 1,41 | 1,13 | 1,22 |
| Spé 4 | 1,04 | 0,00 | 1,03 | 1,03 | 0,90 | 1,16 | 0,99 | 1,07 |
| Spé 5 | 1,33 | 0,02 | 1,28 | 1,28 | 1,13 | 1,78 | 1,24 | 1,35 |
| Spé 6 | 1,21 | 0,01 | 1,16 | 1,20 | 0,99 | 1,59 | 1,13 | 1,28 |
| Spé 7 | 1,13 | 0,01 | 1,16 | 1,13 | 0,98 | 1,54 | 1,09 | 1,16 |
| Spé 8 | 1,33 | 0,01 | 1,28 | 1,31 | 1,20 | 1,56 | 1,28 | 1,36 |
| Spé 9 | 1,46 | 0,02 | 1,35 | 1,43 | 1,24 | 1,91 | 1,35 | 1,53 |
| Spé 10 | 1,17 | 0,02 | 1,16 | 1,16 | 0,90 | 1,84 | 1,09 | 1,20 |
| Spé 11 | 1,21 | 0,02 | 1,16 | 1,18 | 0,98 | 1,69 | 1,14 | 1,24 |
| Spé 12 | 1,13 | 0,01 | 1,13 | 1,13 | 0,98 | 1,56 | 1,07 | 1,16 |
| Spé 13 | 1,38 | 0,05 | 1,35 | 1,34 | 0,98 | 1,91 | 1,20 | 1,53 |
| Spé 14 | 1,54 | 0,04 | 1,41 | 1,50 | 1,16 | 1,99 | 1,39 | 1,72 |
| Spé 15 | 1,34 | 0,01 | 1,31 | 1,33 | 1,13 | 1,78 | 1,28 | 1,40 |
| Spé 16 | 1,33 | 0,01 | 1,31 | 1,31 | 1,16 | 1,73 | 1,28 | 1,37 |

L'analyse des valeurs moyennes montre que la Spé 1 qui représente le princeps affiche une moyenne supérieure à celle de tous les autres échantillons. Elle est suivie de la Spé 14 et la Spé 9. La Spé 4 cependant est celle qui présente la valeur moyenne la plus faible (*Figure 47*).

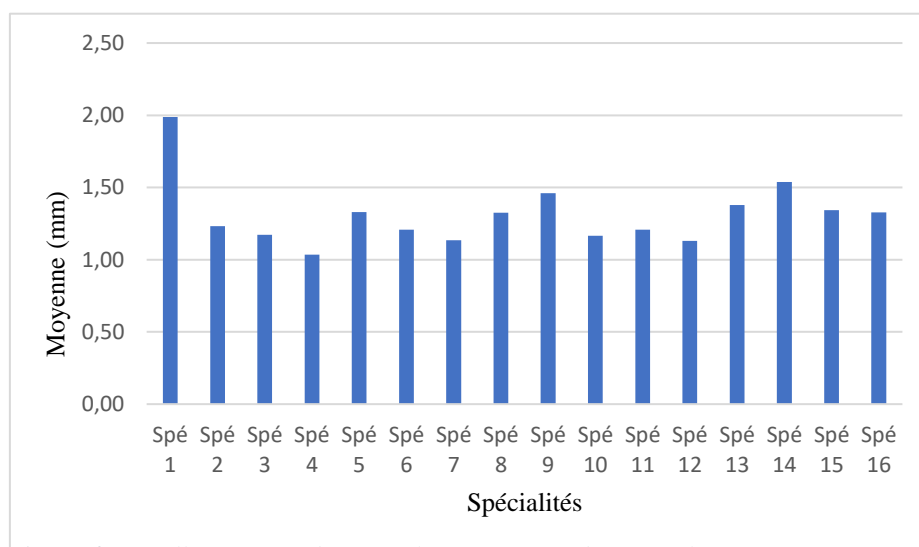


Figure 47 : Taille moyenne des granules en fonction des spécialités.

L'analyse des boîtes à moustaches (**Figure 48**) montre que le princeps présente des valeurs élevées de la médiane, le 1^{er} et le 3^{ème} quartile par rapport à tous les génériques. Ce qui semble concorder avec l'aspect macroscopique de la taille des granules. Les Spé 13 et Spé 14 présentent une dispersion un peu plus large que le princeps et les autres échantillons sans valeurs aberrantes. La Spé 12 représente celle avec une plus faible distribution.

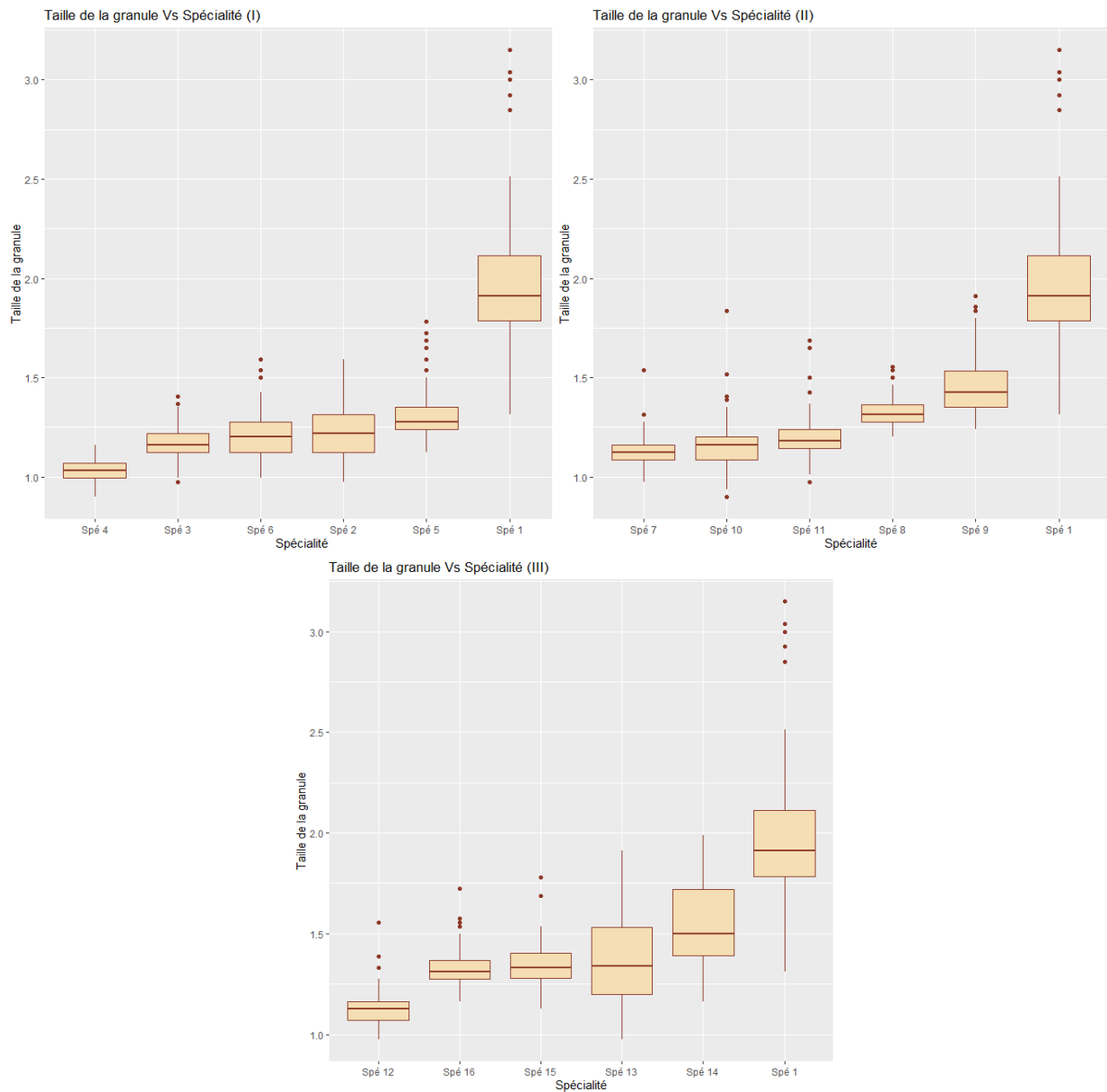


Figure 48 : Boxplot des populations des échantillons d'Oméprazole.

Afin de savoir s'il existe une différence significative entre les marques d'oméprazole, nous avons appliqué le test ANOVA. L'application de ce test conduit au rejet de l'hypothèse nulle

(H₀) p-value = 0.001 < 0.05, nous avons seulement établi qu'au moins une moyenne de groupe (population) est différente.

Nous avons ensuite voulu savoir laquelle (ou lesquelles) des moyennes est (sont) différente(s). Pour ce faire il n'est pas possible d'y répondre "à l'œil" d'où l'intérêt d'appliquer une procédure statistique. À cette fin, une méthode de comparaison de deux moyennes à la fois a été appliquée en utilisant la procédure Tukey HSD pour déterminer les différences significatives entre les moyennes des groupes dans une analyse de la variance.

Tableau 9 : Les différents groupes (9) issus de la comparaison par paire.

| Groupes | | | | | | | | |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| A | B | C | D | E | F | G | H | I |
| MOPRAL | Spé 14 | Spé 9 | Spé 15 | Spé 8 | Spé 16 | Spé 13 | Spé 6 | Spé 12 |
| | Spé 9 | Spé 5 | Spé 8 | Spé 16 | Spé 13 | Spé 2 | Spé 11 | Spé 7 |
| | | Spé 15 | Spé 16 | Spé 13 | Spé 2 | Spé 6 | Spé 10 | Spé 4 |
| | | Spé 8 | Spé 13 | Spé 2 | Spé 6 | Spé 11 | Spé 3 | |
| | | Spé 16 | Spé 2 | Spé 6 | Spé 11 | Spé 10 | Spé 12 | |
| | | Spé 13 | | Spé 11 | Spé 10 | Spé 3 | Spé 7 | |
| | | Spé 2 | | | Spé 3 | Spé 12 | | |
| | | | | | Spé 12 | | | |

Après une comparaison par paire nous constatons la présence de 9 groupes, chaque groupe contient des marques d'oméprazole similaire de point de vue granulométrique (**Tableau 9**). Sur la base de ces résultats obtenus par le test ANOVA, on constate que l'analyse granulométrique ne permet pas de différencier toutes les marques d'oméprazole car ces groupes ont des propriétés physiques similaires.

Afin de tester la similitude entre ces marques d'oméprazole et d'évaluer la capacité de cette approche analytique (analyse granulométrique) à différencier les 16 marques d'oméprazole, l'analyse en composantes principales a été appliquée.

L'application de l'ACP montre que les deux premières composantes principales résument 82% de la variabilité totale. L'observation du score plot obtenu par ACP montre qu'il n'y a pas une discrimination totale entre les différents échantillons d'oméprazole selon la marque (**Figure 49**).

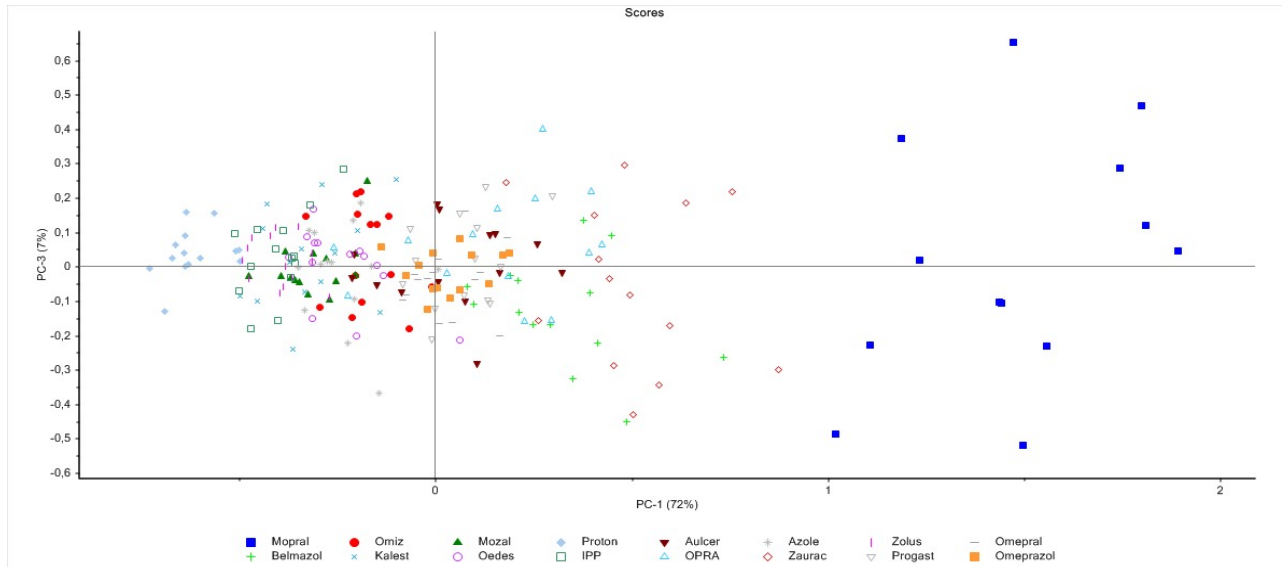


Figure 49 : Carte factorielle des individus PC1-PC3 (granulométrie).

Sur la base de ces résultats, nous avons remarqué que nous avons une bonne discrimination entre Mopral, Spé 14, Spé 16, Spé 4, Spé 2 et Spé 3.

À l'exception de la discrimination des 6 échantillons d'oméprazole, les analyses granulométriques n'ont pas permis de distinguer les 10 autres fabricants. Même si la technique donne accès à la distribution de la taille des particules et la caractérisation de la distribution de taille et de forme des particules dans les échantillons, l'analyse granulométrique ne semble pas convenir pour détecter de légères différences de fabrication entre les échantillons. Ainsi, pour l'étude actuelle, les données granulométriques n'ont pas été retenues comme une empreinte digitale précieuse.



Conclusion générale

Les IPP constituent de nos jours l'une des classes médicamenteuses les plus consommées dans le monde. La mise sur le marché de nombreux génériques se confronte à l'apparition de formes médicamenteuses falsifiées, de mauvaise qualité avec un impact sanitaire non négligeable aussi bien pour les patients que pour les industriels et les autorités de réglementation.

Notre étude met en évidence la possibilité d'utilisation de la spectroscopie infrarouge à Transformée de Fourier avec des outils chimiométriques pour discriminer tous les produits médicamenteux à base de l'oméprazole selon le fabricant. Il constitue également une empreinte afin d'authentifier tous les médicaments à base de l'oméprazole de manière simple, rapide et peu coûteuse.

Cette méthodologie utilisée dans la discrimination de plusieurs produits : biologiques, alimentaires, pétroliers ... montre son efficacité dans la distinction de nos échantillons selon leur fabricant. Cette performance dans la capacité de discrimination se traduit par le pourcentage de classification qui atteint 93%. Il constitue à cet effet, un outil majeur dans la technologie analytique des médicaments à base de l'oméprazole.

Ailleurs, l'utilisation de la spectroscopie à Transformée de Fourier couplée à la chimiométrie notamment l'ACP-ADL montre, dans le cadre de cette étude, une performance dans la classification des médicaments à base de l'oméprazole selon leur fabricant avec une spécificité qui varie entre 98,26% et 100% et une sensibilité entre 75,67% et 100%.

L'analyse granulométrique à travers le test ANOVA et l'ACP nous a permis de discriminer juste 6 échantillons sur 16. Elle ne semble donc pas efficace dans la détection de minimes différences de fabrication entre nos médicaments. Cette analyse semble donc non pertinente et ne sera pas retenue comme empreinte dans le cadre de notre étude.

L'outil chimiométrique que nous avons étudié dans notre travail et que nous proposons se révèle efficace et pourrait constituer une alternative très novatrice pour les autorités de réglementation en ce qui concerne le contrôle de produits médicamenteux à base d'oméprazole.

Une perspective à notre travail serait de procéder à une évaluation de l'empreinte créée par une authentification d'un médicament à base de l'oméprazole sur le marché. Elle peut aussi servir également d'outil de contrôle pour un médicament produit à base de l'oméprazole mais falsifié.



Résumés

RESUMÉ

Titre : Évaluation d'une approche analytique et chimiométrique pour la discrimination des médicaments à base de l'oméprazole granulé.

Auteur : LARE Sulikoia

Directeur de la thèse : Professeur BOUATIA Mustapha

Mots clés : Oméprazole, Inhibiteur de la pompe à protons, granulométrie, spectroscopie infrarouge, chimiométrie.

Objectif : L'objectif principal de ce travail est d'explorer une méthode analytique combinant la spectrophotométrie à Transformée de Fourier et les outils chimiométriques afin de discriminer entre princeps et génériques de médicaments à base de l'oméprazole.

Matériels et Méthodes : Un ensemble de 448 spectres ont été obtenus à partir de 16 échantillons par le spectrophotomètre Jasco FT/IR 460 Plus. Après une analyse spectrale, ces données ont fait l'objet d'une analyse multivariée : Analyse en Composante Principale – Analyse Discriminante Linéaire. Ailleurs, une analyse granulométrique, sur 1120 tailles de granules obtenues à partir de ces mêmes échantillons par un microscope optique, a été effectué par un test ANOVA couplé à l'Analyse en Composante Principale.

Résultats : L'analyse spectrale a montré une similarité entre les différents spectres de nos médicaments à base de l'oméprazole. L'application de l'Analyse en Composante Principale sur les données spectrales a révélé l'existence d'une classification de nos différents échantillons en cinq (5) groupes. L'approche ACP-ADL démontre l'existence d'une discrimination de nos échantillons selon le fabricant avec un coefficient de classification correcte qui atteint 93%, une spécificité qui varie entre 98,26% et 100% et une sensibilité entre 75,67% et 100%.

L'analyse granulométrique à travers le test ANOVA et l'ACP a permis de discriminer six (6) échantillons sur (16). Elle ne semble pas convenir pour détecter de légères différences de fabrication entre les échantillons. Ainsi, pour l'étude actuelle, les données granulométriques n'ont pas été retenues comme une empreinte digitale précieuse.

Conclusion : Notre travail montre la possibilité de discrimination des médicaments à base de l'oméprazole selon le fabriquant par la spectroscopie FT-MIR couplée à la chimiométrie et représente une empreinte précieuse pour de futurs tests d'authentification.

ABSTRACT

Title: Evaluation of an analytical and chemometric approach for the discrimination of granulated omeprazole-based drugs.

Author: Sulikoia LARE

Thesis Supervisor: Professor Mustapha BOUATIA

Keywords: Omeprazole, Proton pump inhibitor, granulometry, infrared spectroscopy, chemometrics.

Objective: The main objective of this work is to explore an analytical method combining Fourier transform spectrophotometry and chemometrics tools to discriminate between princeps and generics of omeprazole-based medicines.

Materials and Methods: A set of 448 spectra were obtained from 16 samples by the Jasco FT/IR 460 Plus spectrophotometer. After spectral analysis, these data were subjected to a multivariate analysis: Principal Component Analysis – Linear discriminant analysis. Elsewhere, a granulometric analysis, on 1120 granule sizes obtained from these same samples by an optical microscope, was carried out by an ANOVA test coupled with the Principal Component Analysis.

Results: Spectral analysis showed similarity between the different spectra of our omeprazole-based medicines. The application of Principal Component Analysis on spectral data showed the existence of a classification of our different samples into five (5) groups. The PCA-LDA approach demonstrates the existence of discrimination of our samples according to the manufacturer with a correct classification coefficient that reaches 93%, a specificity that varies between 98.26% and 100% and a sensitivity between 75.67% and 100%.

Granulometric analysis through the ANOVA test and PCA made it possible to discriminate six (6) samples out of sixteen (16). It does not seem suitable for detecting slight manufacturing differences between samples. Thus, for the current study, granulometric data was not retained as a valuable fingerprint.

Conclusion: Our work shows the possibility of discrimination of omeprazole-based medicines by manufacturer by FT-MIR spectroscopy coupled with chemometrics and represents a valuable fingerprint for future authentication tests.

العنوان: تقييم لمنهج تحليلي وكيميائي للتمييز بين الأدوية المكونة في الأساس من جزيئة أومبيرازول الحبيبي.

المؤلف: لاري سوليكوا

مدير الأطروح: الأستاذ بوعطية مصطفى

الكلمات المفتاحية: أومبيرازول ، مثبت مضخة البروتون ، حجم الجسيمات ، قياس الطيف الضوئي للأشعة تحت الحمراء والقياسات الكيميائية.

الهدف: الهدف الرئيسي من هذا العمل هو استكشاف طريقة تحليلية تجمع بين تقنية فورييه لتحويل أدوات القياس الطيفي و أدوات القياس الكيميائي من أجل التمييز بين الأدوية الأصلية و الجنيصة المكونة من أومبيرازول.

المواد والطرق: تم الحصول على مجموعة من 448 طيفاً من 16 عينة بواسطة مقياس الطيف الضوئي لجاسكو FT/IR460 Plus. بعد التحليل الطيفي ، هذه البيانات خضعت لتحليل متعدد المتغيرات: تحليل المكون الرئيسي-تحليل التمييز الخطي. في حين آخر ، تم اخضاع 1120 حجم من الحبيبات التي تم الحصول عليها من نفس هذه العينات لتحليل حجم الجسيمات بواسطة المجهر الضوئي عن طريق اختبار ANOVA إلى جانب تحليل المكونات الرئيسية.

النتائج: أظهر التحليل الطيفي وجود تشابه بين مختلف أطيف الأدوية الأصلية الجنيصة المكونة من أومبيرازول. تطبيق تحليل المكونات الرئيسية على البيانات الطيفية كشفت وجود تصنيف لعيناتنا المختلفة في خمس (5) مجموعات. يوضح نهج ACP-ADL وجود تمييز لعيناتنا حسب الشركة المصنعة مع معامل تصنيف صحيح يصل إلى 93%، وتتراوح الخصوصية بين 98.26% و 100% وحساسية بين 75.67% و 100%.

-أتاح تحليل حجم الجسيمات من خلال اختبار ANOVA المقترن بـ PCA مكن من تمييز ستة (6) عينات من أصل (16) عينة. لا تبدو هذه التقنية مناسبة لكشف الاختلافات الطيفية الموجودة في التصنيع بين العينات. وبالتالي ، بالنسبة للدراسة الحالية ، فإن بيانات حجم الجسيمات لم يتم الاحتفاظ بها كبصمة قيمة.

الخلاصة: يوضح عملنا إمكانية التمييز بين الأدوية القائمة أساساً على أومبيرازول وفقاً للشركة المصنعة بواسطة التحليل الطيفي FT-MIR إلى جانب القياسات الكيميائية ويمثل هذا العمل بصمة قيمة لاختبارات المصادقة المستقبلية.



Références bibliographiques

1. Pospai D, Vallot T, Mignon M. Traitement actuel des ulcères gastroduodénaux. Encycl Méd Chir Gastroentérologie. 1999;
2. BOUIHAT N. Épidémiologie et résistance d'Helicobacter pylori aux antibiotiques dans une population marocaine: étude phénotypique et génotypique. 2018;
3. Ulcères de l'estomac et du duodénum | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 30 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/ulceres-de-lestomac-et-du-duodenum>
4. Lahbabi M, Alaoui S, El Rhazi K, El Abkari M, Nejari C, Amarti A, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: Result of the HPFEZ randomised study. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 1 sept 2013;37(4):416-21.
5. OUELDELHACHEMI S. Ulcère gastroduodéal: prise en charge thérapeutique et accompagnement a l'officine. [PhD Thesis]. 2012.
6. Mouly S, Charlemagne A, Le jeunne P, Fagnani F. Étude pharmaco-économique sur la prise en charge du reflux gastro-œsophagien en France en 2005 en médecine générale. Presse Médicale. 1 oct 2008;37(10):1397-406.
7. DMP [Internet]. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: <http://dmp.sante.gov.ma/recherche-medicaments?val=OMEPRAZOLE&ter=sub>
8. Lutte contre les médicaments falsifiés : parution des textes européens pour une application en 2019 [Internet]. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: <http://lalettre.ordre.pharmacien.fr/accueil-lettre-65/Lutte-contre-les-medicaments-falsifies-parution-des-textes-europeens-pour-une-application-en-2019>
9. Nouveaux dispositifs de sécurité pour les médicaments vendus dans l'UE [Internet]. European Commission - European Commission. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/MEMO_19_802
10. Gimenez F, Bruneton C, Narong Rith DY. Etude de la qualité des médicaments vendus et dispensés au Cambodge. Médecine Mal Infect. 1 mai 1997;27:541-4.
11. Garside P, Wyeth P. Identification of cellulosic fibres by FTIR spectroscopy-thread and single fibre analysis by attenuated total reflectance. Stud Conserv. 2003;48(4):269-75.
12. Mbinze Kindenge J, Kalenda Tshilombo N, Chavez P-F, De Bleye C, Sacre P-Y, Mavar Tayey Mbay J, et al. La spectroscopie proche infrarouge, une technique non destructive dans la lutte contre la contrefaçon des médicaments. Spectra Anal. 2014;43:43.
13. Ciza Hamuli P, Mbinze Kindenge J, Sacre P-Y, Marini Djang'Eing'A R, Hubert P. Développement d'une méthode générique proche infrarouge (PIR) dans le contrôle qualité et la contrefaçon des médicaments. 2018;

14. Clavaud M. Innovative applications of spectroscopy and chemometrics for the pharmaceutical industry/Applications innovantes de la spectroscopie et de la chimiométrie dans l'industrie pharmaceutique. 2020;
15. Ministère de la santé M. Dahir n 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie. Titre Prem Médicam Prod Pharm Non Médicamenteux Artic. 6.
16. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Qu'est-ce qu'un médicament ? [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 21 oct 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>
17. Glossaire ANSM | M [Internet]. [cité 21 oct 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/glossaire/M>
18. ANSM - Médicaments princeps [Internet]. [cité 21 oct 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-princeps>
19. Barker HA, Smyth RD, Weissbach H, Toohey JI, Ladd JN, Volcani BE. Isolation and Properties of Crystalline Cobamide Coenzymes Containing Benzimidazole or 5,6-Dimethylbenzimidazole. *J Biol Chem.* 1 févr 1960;235(2):480-8.
20. Wright JB. The chemistry of the benzimidazoles. *Chem Rev.* juin 1951;48(3):397-541.
21. Eicher T, Hauptmann S, Speicher A. The chemistry of heterocycles: structure, reactions, syntheses, and applications. 2nd, completely rev., and enl. ed éd. Weinheim: Wiley-VCH; 2003. 556 p.
22. Boiani M, Gonzalez M. Imidazole and Benzimidazole Derivatives as Chemotherapeutic Agents. *Mini-Rev Med Chem.* 1 avr 2005;5(4):409-24.
23. Achar KCS, Hosamani KM, Seetharamareddy HR. In-vivo analgesic and anti-inflammatory activities of newly synthesized benzimidazole derivatives. *Eur J Med Chem.* 1 mai 2010;45(5):2048-54.
24. Gaba M, Singh S, Mohan C. Benzimidazole: An emerging scaffold for analgesic and anti-inflammatory agents. *Eur J Med Chem.* 9 avr 2014;76:494-505.
25. Kumar JR, Jawahar L J, Pathak DP. Synthesis of benzimidazole derivatives: as anti-hypertensive agents. *E-J Chem.* 2006;3(4):278-85.
26. Theodorides VJ, Gyurik RJ, Kingsbury WD, Parish RC. Anthelmintic activity of albendazole against liver flukes, tapeworms., lung and gastrointestinal roundworms. *Experientia.* 15 juin 1976;32(6):702-3.

27. Noolvi M, Agrawal S, Patel H, Badiger A, Gaba M, Zambre A. Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activity of novel azetidone-2-one derivatives of 1H-benzimidazole. Arab J Chem. 1 avr 2014;7(2):219-26.
28. Zhou Y, Xu J, Zhu Y, Duan Y, Zhou M. Mechanism of action of the benzimidazole fungicide on *Fusarium graminearum*: interfering with polymerization of monomeric tubulin but not polymerized microtubule. Phytopathology. 2016;106(8):807-13.
29. Tonelli M, Simone M, Tasso B, Novelli F, Boido V, Sparatore F, et al. Antiviral activity of benzimidazole derivatives. II. Antiviral activity of 2-phenylbenzimidazole derivatives. Bioorg Med Chem. 2010;18(8):2937-53.
30. Navarrete-Vázquez G, de Monserrat Rojano-Vilchis M, Yépez-Mulia L, Meléndez V, Gerena L, Hernández-Campos A, et al. Synthesis and antiprotozoal activity of some 2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole bioisosteres. Eur J Med Chem. 2006;41(1):135-41.
31. Saber A, Sebbar N, Essassi EM. SYNTHÈSE, REACTIVITÉ ET ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DES DÉRIVÉS DU BENZIMIDAZOLE SYNTHESIS, REACTIVITIES AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES. 27 juin 2019;
32. Lednicer D. The Organic Chemistry of Drug Synthesis [Internet]. 1^{re} éd. Wiley; 2007 [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9780470180679>
33. SOKLOU KE. Les dérivés du benzimidazole, un intérêt croissant en chimie thérapeutique: perspectives d'avenir. 2016;
34. Lide DR. CRC Handbook of chemistry and physics. 84th éd. CRC Press; 2003.
35. Preston PN. Benzimidazoles and Cogeneric Tricyclic Compounds, Part 2 (The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 40). 1^{re} éd. Wiley-Interscience; 1981.
36. AIST:Spectral Database for Organic Compounds,SDBS [Internet]. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi
37. Preston PN. Synthesis, reactions, and spectroscopic properties of benzimidazoles. Chem Rev. 1974;74(3):279-314.
38. Kone A. Récentes avancées dans la synthèse de topopyrones et de calothrixines synthèse et évaluation biologique de molécules de type benzimidazolyl-chalcone [PhD Thesis]. Nantes; 2018.
39. Bahrami K, Khodaei MM, Naali F. Mild and highly efficient method for the synthesis of 2-arylbenzimidazoles and 2-arylbenzothiazoles. J Org Chem. 2008;73(17):6835-7.

40. Singh N, Pandurangan A, Rana K, Anand P, Ahamad A, Tiwari AK. Benzimidazole: A short review of their antimicrobial activities. *Int Curr Pharm J.* 2012;1(5):110-8.
41. Olbe L, Carlsson E, Lindberg P. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2(2):132-9.
42. Bhalerao DS, Kondaiah GCM, Dwivedi N, Mylavarappu RK, Reddy LA, Roy A, et al. Novel approach to the synthesis of Omeprazole: an antipeptic ulcer agent. *Synth Commun.* 2010;40(20):2983-7.
43. Vojčić N, Bregović N, Cindro N, Požar J, Horvat G, Pičuljan K, et al. Optimization of Omeprazole Synthesis: Physico-Chemical Steering Towards Greener Processes. *ChemistrySelect.* 2017;2(17):4899-905.
44. Hemenway JN. Case Study: Omeprazole (Prilosec®). In: *Prodrugs.* Springer; 2007. p. 1313-21.
45. Lindberg P, Brändström A, Wallmark B, Mattsson H, Rikner L, Hoffmann K-J. Omeprazole: The first proton pump inhibitor. *Med Res Rev.* 1990;10(1):1-54.
46. Bullitt OH, Maynard JT. A New Synthesis of 1-(2-Pyridyl)-alkanols. *J Am Chem Soc.* 1954;76(5):1370-1.
47. Caron S, Dugger RW, Ruggeri SG, Ragan JA, Ripin DHB. Large-scale oxidations in the pharmaceutical industry. *Chem Rev.* 2006;106(7):2943-89.
48. Singh SP, Mukarram SMJ, Kulkarni DG, Purohit M. Synthetic Procedure for 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3, 5-dimethyl-2-pyridinyl)-methylthio]-1H-benzimidazole Hydrochloride and its Conversion to Omeprazole. *Google Patents;* 2001.
49. Abdullah A. Al-Badr, Ebook Central Academic Complete, ProQuest (Firm). Profiles of drug substances, excipients and related methodology. Volume 35 Volume 35. 2010.
50. Wilson CO, Gisvold O, Block JH, Beale JM, éditeurs. Wilson and Gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry: edited by John H. Block, John M. Beale Jr. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. 991 p.
51. La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) 10e Édition | EDQM - Direction européenne de la qualité du médicament [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: https://www.edqm.eu/fr/Pharmacopée_Européenne_10e_Édition
52. Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, Watts J, éditeurs. Clarke's analysis of drugs and poisons: in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. Fourth edition. London ; Chicago: Pharmaceutical Press; 2011. 2 p.

53. Murakami FS, Lang KL, Mendes C, Cruz AP, Carvalho Filho MA, Silva MA. Physico-chemical solid-state characterization of omeprazole sodium: thermal, spectroscopic and crystallinity studies. *J Pharm Biomed Anal.* 2009;49(1):72-80.
54. Bhatt PM, Desiraju GR. Tautomeric polymorphism in omeprazole. *Chem Commun.* 2007;(20):2057-9.
55. Larina LI. Nuclear Quadrupole Resonance Spectroscopy: Tautomerism and Structure of Functional Azoles. *Crystals.* 2019;9(7):366.
56. Claramunt RM, López C, Alkorta I, Elguero J, Yang R, Schulman S. The tautomerism of Omeprazole in solution: a ¹H and ¹³C NMR study. *Magn Reson Chem.* 2004;42(8):712-4.
57. omeprazole [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: https://www.chemsrc.com/en/cas/73590-58-6_591579.html
58. Ohishi H, In Y, Ishida T, Inoue M, Sato F, Okitsu M, et al. Structure of 5-methoxy-2- $\{[4\text{-methoxy-3, 5-dimethyl-2-pyridinylmethyl}] \text{ sulfinyl}\}$ -1H-benzimidazole (omeprazole). *Acta Crystallogr C.* 1989;45(12):1921-3.
59. Karljickovic-Rajic K, Novovic D, Marinkovic V, Agbaba D. First-order UV-derivative spectrophotometry in the analysis of omeprazole and pantoprazole sodium salt and corresponding impurities. *J Pharm Biomed Anal.* 8 août 2003;32(4):1019-27.
60. Castro D, Moreno MA, Torrado S, Lastres JL. Comparison of derivative spectrophotometric and liquid chromatographic methods for the determination of omeprazole in aqueous solutions during stability studies. *J Pharm Biomed Anal.* 1 nov 1999;21(2):291-8.
61. Wahbi A-AM, Abdel-Razak O, Gazy AA, Mahgoub H, Moneeb MS. Spectrophotometric determination of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole in pharmaceutical formulations. *J Pharm Biomed Anal.* 7 nov 2002;30(4):1133-42.
62. Claramunt RM, López C, Elguero J. The structure of Omeprazole in the solid state: a ¹³C and ¹⁵N NMR/CPMAS study. *Arkivoc.* 2006;5:11.
63. JP 16th Edition Texts By Section | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency [Internet]. [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0003.html>
64. Structure—activity relationships of omeprazole analogues and their mechanism of action. *Trends Pharmacol Sci.* 1 oct 1987;8(10):399-402.
65. Hersey SJ, Sachs G. Gastric acid secretion. *Physiol Rev.* 1995;75(1):155-89.

66. Vallot T, Mathieu N. Action des inhibiteurs de la pompe à protons sur la sécrétion gastrique acide : mécanismes, effets des traitements au long cours. EMC - Gastro-Entérologie. janv 2007;2(4):1-6.
67. de Korwin J-D, Ducrotté P, Vallot T. Les nouveaux inhibiteurs de la pompe à protons, un progrès dans la prise en charge des maladies acido-peptiques ? Presse Médicale. 1 juin 2004;33(11):746-54.
68. Résumé des caractéristiques du produit - MOPRAL 20 mg, gélule gastro-résistante - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64103828&typedoc=R>
69. Nagelhout JJ, Plaus K. Handbook of Nurse Anesthesia-E-Book. Elsevier Health Sciences; 2009.
70. Andrès E, Perrin AE, Kraemer JP, Goichot B, Demengeat C, Ruellan A, et al. Anémies par carence en vitamine B12 chez le sujet âgé de plus de 75 ans : nouveaux concepts. À propos de 20 observations**Travail présenté au congrès de la Société nationale française de médecine interne à Aix-en-Provence, en juin 2000. Rev Médecine Interne. 1 nov 2000;21(11):946-54.
71. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). Ann Intern Med. 1994;120(3):211-5.
72. Fang AF, Damle BD, LaBadie RR, Crownover PH, Hewlett Jr D, Glue PW. Significant decrease in nelfinavir systemic exposure after omeprazole coadministration in healthy subjects. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 2008;28(1):42-50.
73. Zhu L, Persson A, Mahnke L, Eley T, Li T, Xu X, et al. Effect of low-dose omeprazole (20 mg daily) on the pharmacokinetics of multiple-dose atazanavir with ritonavir in healthy subjects. J Clin Pharmacol. 2011;51(3):368-77.
74. Szymezak J, Gaussem P. Inhibiteurs de la pompe à protons et clopidogrel (Plavix®): une liaison dangereuse? Rev Médecine Interne. 2013;34(2):99-104.
75. Gilard M, Arnaud B, Cornily J-C, Le GG, Lacut K, Le CG, et al. Influence of Omeprazole on the Antiplatelet Action of Clopidogrel Associated With Aspirin. J Am Coll Cardiol. 22 janv 2008;51(3):256-60.
76. Roulet L, Vernaz N, Giostra E, Gasche Y, Desmeules J. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à proton : faut-il craindre de les prescrire au long cours ? Rev Médecine Interne. 1 août 2012;33(8):439-45.
77. McTavish D, Buckley MM-T, Heel RC. Omeprazole. Drugs. 1991;42(1):138-70.

78. Clissold SP, Campoli-Richards DM. Omeprazole. *Drugs*. 1986;32(1):15-47.
79. Lanteri P, Longerey R. Chimie métrique: le mariage réussi entre les sciences analytiques et l'informatique. *Analisis*. 1996;24(2):M17-27.
80. Smith R. Chemometrics. *Forensic Chem Fundam Appl*. 2015;469-503.
81. Zeaiter M, Rutledge D. Preprocessing Methods. In: Brown SD, Tauler R, Walczak B, éditeurs. *Comprehensive Chemometrics* [Internet]. Oxford: Elsevier; 2009 [cité 24 janv 2022]. p. 121-231. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444527011000740>
82. Isaksson T, Næs T. The Effect of Multiplicative Scatter Correction (MSC) and Linearity Improvement in NIR Spectroscopy. *Appl Spectrosc*. 1 sept 1988;42(7):1273-84.
83. Afseth NK, Segtnan VH, Wold JP. Raman Spectra of Biological Samples: A Study of Preprocessing Methods. *Appl Spectrosc*. 1 déc 2006;60(12):1358-67.
84. Savitzky A, Golay MJE. Smoothing and Differentiation of Data by Simplified Least Squares Procedures. [Internet]. ACS Publications. American Chemical Society; 2002 [cité 24 janv 2022]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ac60214a047>
85. Mamad A. DISCRIMINATION DES LAITS: APPLICATION DE LA SPECTROSCOPIE INFRAROUGE A TRANSFORMEE DE FOURIER COUPLEE AUX OUTILS CHIMOMETRIQUES [Internet] [Thesis]. 2021 [cité 24 janv 2022]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/19174>
86. Cordella C. L'analyse en composantes principales: une des techniques fondatrices de la chimie métrique. *L'Act Chim*. 2010;345:13.
87. Jolliffe I. Principal component analysis. *Encycl Stat Behav Sci*. 2005;
88. Hotelling H. Analysis of a complex of statistical variables with principal components. *J Educ Psy*. 1933;24:498-520.
89. Barra I. L'APPLICATION DE LA SPECTROSCOPIE INFRAROUGE FTIR ET DES OUTILS CHIMOMETRIQUES DANS LE CONTROLE DE LA QUALITE DES PRODUITS PETROLIERS COMMERCIALISES AU MAROC. [Internet] [Thesis]. 2019 [cité 29 janv 2022]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/17742>
90. Fisher RA. The use of multiple measurements in taxonomic problems. *Ann Eugen*. 1936;7(2):179-88.
91. Roggo Y, Chalus P, Maurer L, Lema-Martinez C, Edmond A, Jent N. A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies. *J Pharm Biomed Anal*. 27 juill 2007;44(3):683-700.

92. Morais CLM, Lima KMG. Principal Component Analysis with Linear and Quadratic Discriminant Analysis for Identification of Cancer Samples Based on Mass Spectrometry. *J Braz Chem Soc.* mars 2018;29:472-81.
93. Messai H, Farman M, Sarraj-Laabidi A, Hammami-Semmar A, Semmar N. Chemometrics Methods for Specificity, Authenticity and Traceability Analysis of Olive Oils: Principles, Classifications and Applications. *Foods.* déc 2016;5(4):77.
94. Nouguez E. La définition des médicaments génériques entre enjeux thérapeutiques et économiques. *Rev Fr Aff Soc.* 2007;(3):99-121.
95. Diop BBF. Les interactions contenant-contenu: évaluation du phénomène d'adsorption médicamenteuse de sept anticancéreux sur des poches en PVC [Internet] [Thesis]. 2018 [cité 14 janv 2022]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/16411>
96. Arrondo JLR, Goni FM. Infrared studies of protein-induced perturbation of lipids in lipoproteins and membranes. *Chem Phys Lipids.* 1998;96(1-2):53-68.
97. Dave N, Troullier A, Mus-Veteau I, Duñach M, Leblanc G, Padrós E. Secondary structure components and properties of the melibiose permease from *Escherichia coli*: a Fourier transform infrared spectroscopy analysis. *Biophys J.* 2000;79(2):747-55.
98. Mohamed Shameer P, Mohamed Nishath P. Chapter 8 - Exploration and enhancement on fuel stability of biodiesel: A step forward in the track of global commercialization. In: Azad AK, Rasul M, éditeurs. *Advanced Biofuels* [Internet]. Woodhead Publishing; 2019 [cité 30 nov 2021]. p. 181-213. (Woodhead Publishing Series in Energy). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081027912000088>
99. Gueye M. Caractérisation par infrarouge à transformée de Fourier des réactions chimiques entre post-décharges et précurseurs organosiliciés: cas du 3-aminopropyltriéthoxysilane (APTES) [PhD Thesis]. Université de Lorraine; 2016.
100. Stuart BH. *Infrared spectroscopy: fundamentals and applications.* John Wiley & Sons; 2004.
101. Griffiths PR, De Haseth JA. *Fourier transform infrared spectrometry.* Vol. 171. John Wiley & Sons; 2007.
102. Brossard D, Charrueau C, Chaumeil J-C, Crauste-Manciet S, Le Hir A. *Pharmacie Galénique: Bonnes Pratiques de Fabrication des Médicaments.* Elsevier Masson; 2016.
103. Vrbanec T, Šket P, Merzel F, Smrkolj M, Grdadolnik J. Spectroscopic Characterization of Omeprazole and Its Salts. *J Spectrosc.* 1 nov 2017;2017:1-11.
104. Rebiere H, Grange Y, Deconinck E, Courselle P, Acevska J, Brezovska K, et al. European fingerprint study on omeprazole drug substances using a multi analytical approach and

chemometrics as a tool for the discrimination of manufacturing sources. J Pharm Biomed Anal. 20 janv 2022;208:114444.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم



أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم
بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.

أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن
لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك
والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام
بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع
الأعمال الإجرامية.

لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي
إن أنا لم أف بالتزاماتي.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 34

سنة: 2022

تقييم لمنهج تحليلي وكيميائي للتمييز بين الأدوية المكونة في
الأساس من جزيئة أوميرازول الحبيبي
أطروحة

قدمت ونوقشت يوم:

من طرف

السيد: لاري سوليخوا
المزداد 25 أبريل 1993 في لومي
لنيل شهادة دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: أوميرازول، مثببط مضخة البروتون، حجم الجسيمات، قياس الطيف الضوئي الأشعة تحت

الحمراء و القياسات الكيميائية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ياسر بوسليمان.

أستاذ في علم السموم

مشرف

السيد بو عطية مصطفى

أستاذ في علم الكيمياء التحليلية

عضو

السيدة ياسمينة تدلاوي.

أستاذة في علم الصيدلة الإكلينيكية

عضو

السيد جواد الحارتي.

أستاذ في علم الكيمياء العلاجية