

**UNIVERSITE DE CLERMONT I
FACULTE DE PHARMACIE**

Année 1996

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Christophe ABELLI

né le 8 mai 1969 à Luri (Haute-Corse)

présentée et soutenue publiquement le 22 Octobre 1996

**GENERIQUES HUMANITAIRES :
INTERETS ET LIMITES DES CINETIQUES DE
DISSOLUTION DANS LE CONTROLE
QUALITE DES GELULES
APPLICATION A LA TETRACYCLINE ET
A L'INDOMETACINE**

JURY

Président : **M. J-M AIACHE**, Professeur, UFR Pharmacie Clermont-Fd.
Membres : **M. E. BEYSSAC**, Maître de conférence, UFR Pharmacie
Clermont-Fd.
M. O. ANDRIOLLO, Pharmacien Responsable Qualité, Centrale
Humanitaire Médico-Pharmaceutique.
Suppléants : **M. R. RENOUX**, Maître de conférence UFR Pharmacie
Clermont-Fd.
M. J-Y. VIDEAU, Pharmacien Responsable, Centrale
Humanitaire Médico-Pharmaceutique.

Monsieur le Professeur J.M AÏACHE me fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse. Il a suivi avec bienveillance la réalisation de ce travail et m'a permis de réaliser certains essais dans son laboratoire.
Qu'il trouve ici l'expression de ma très sincère gratitude et le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Je remercie très sincèrement **Monsieur E. BEYSSAC** qui, par ses conseils éclairés et son grand dévouement, a largement contribué à la réalisation de cette thèse.

Je remercie très sincèrement **Monsieur O. ANDRIOLLO**, qui m'a accueilli au laboratoire de contrôle de la CHMP, dans le cadre du stage de 6^{ème} année.

Par ses compétences et son grand dévouement il a largement contribué à la réalisation de ce travail.

Je remercie **Monsieur R. RENOUX** qui me fait l'honneur de juger ce travail.

Je remercie **Monsieur J.Y VIDEAU** qui nous honore de sa présence dans le jury de cette thèse.

Je remercie **Madame B. VENNAT** d'avoir donné de son temps pour apporter un appui à ce travail. Sa compétence a contribué à le compléter.

Je remercie tout le personnel de PSF et de la CHMP, de m'avoir si gentiment intégré au sein de son équipe, et plus particulièrement Stéphane pour l'aide précieuse qu'il a apporté à ce travail. Que tous soient assurés de ma sincère amitié.

A mes parents, frères et soeurs, à mes grands-parents qui m'ont si souvent épaulé tout au long de mes études.

A tous mes amis et en particulier Marie, Jérôme et Joël pour l'aide si précieuse qu'ils m'ont apporté.

A toute ma famille.

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

AMM	: AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
BP	: BRITISH PHARMACOPOEIA
BPF	: BONNES PRATIQUES DE FABRICATION
CAN	: CENTRALE D'ACHAT NAIROBI
CHMP	: CENTRALE HUMANITAIRE MEDICO - PHARMACEUTIQUE
CSP	: CODE DE LA SANTE PUBLIQUE
DCI	: DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE
MNU	: MEDICAMENT NON UTILISE
OMS	: ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE
ONG	: ORGANISATION NON GOUVERNEMENTALE
PED	: PAYS EN DEVELOPPEMENT
PF	: PHARMACOPEE FRANCAISE
PSF	: PHARMACIENS SANS FRONTIERES
USP	: UNITED STATES PHARMACOPOEIA

SOMMAIRE

	Page
INTRODUCTION	5
PREMIERE PARTIE:	
LE MEDICAMENT GENERIQUE DESTINE A L'EXPORTATION : SA PLACE A LA CENTRALE D'ACHAT CREEE PAR PHARMACIENS SANS FRONTIERES	
- LA CENTRALE D'ACHAT CREEE PAR PSF.....	8
- LE MEDICAMENT GENERIQUE.....	17
- LA CAPSULE DE GELATINE DURE OU GELULE.....	40
- CONCLUSION.....	46
DEUXIEME PARTIE:	
PARTIE EXPERIMENTALE	
- BUTS DES ESSAIS REALISES.....	50
- MATERIELS ET METHODES.....	52
- RESULTATS ET DISCUSSIONS:	
- GELULES DE TETRACYCLINE.....	70
- GELULES D'INDOMETACINE.....	85
-CONCLUSION.....	106
CONCLUSION	108
BIBLIOGRAPHIE	113

INTRODUCTION

La centrale d'achat créée par Pharmaciens Sans Frontières (CHMP), pour apporter une amélioration aux problèmes de santé dans le monde, procède à l'envoi de médicaments essentiels via des structures à but non lucratif. Ces médicaments sélectionnés par l'OMS sont en grande partie représentés par des génériques. Ce sont des génériques humanitaires, mais seule leur utilisation en fait des médicaments humanitaires, et non pas leur qualité.

Dans la première partie, après avoir positionné l'action humanitaire de Pharmaciens Sans Frontières par rapport aux autres ONG et défini les rôles de la CHMP, nous nous intéresserons aux médicaments génériques, leurs définitions, leurs classifications, l'environnement législatif de ces médicaments bien particuliers, puis leur aspect qualitatif. Les problèmes de biodisponibilité, de bioéquivalence seront évoqués. La constitution des capsules de gélatine dure, les processus de libération, l'insolubilisation des gélules seront ensuite abordés.

La deuxième partie, plus expérimentale, fait l'objet d'une comparaison de gélules de chlorhydrate de tétracycline d'une part, et de gélules d'indométacine d'autre part. Les comparaisons ont été établies à partir de médicaments provenant de fabricants du monde entier. Elles mettent en vis à vis ces médicaments génériques produits pour l'exportation vers les PED ou à des fins humanitaires, le plus souvent sans autorisation de mise sur le marché dans leur pays d'origine, et une spécialité équivalente commercialisée en France, possédant donc les autorisations nécessaires.

Les bases de ces essais sont dans un premier temps établies, puis les résultats des tests réalisés sur des gélules d'indométacine et de tétracycline sont présentés

PREMIERE PARTIE :

**LE MEDICAMENT GENERIQUE DESTINE A
L'EXPORTATION :**

**SA PLACE A LA CENTRALE D'ACHAT CREEE
PAR
PHARMACIENS SANS FRONTIERES**

PREMIERE PARTIE :
LE MEDICAMENT GENERIQUE DESTINE A L'EXPORTATION -
SA PLACE A LA CENTRALE D'ACHAT
CREEE PAR PHARMACIENS SANS FRONTIERES

I - LA CENTRALE D'ACHAT CREEE PAR PHARMACIENS SANS FRONTIERES

- PSF UNE ASSOCIATION A VOCATION PHARMACEUTIQUE
- LA CHMP

II - LES MEDICAMENTS GENERIQUES

- DEFINITIONS
- CLASSIFICATIONS
- ASPECT LEGISLATIF
- ASPECT QUALITATIF

III - LES CAPSULES A ENVELOPPES DURES OU GELULES

- DEFINITION
- HISTORIQUE
- COMPOSITION
- FABRICATION
- PROCESSUS DE LIBERATION DE PRINCIPES ACTIFS INCORPORES
DANS LES GELULES

I - LA CENTRALE D'ACHAT CREEE PAR PHARMACIENS SANS FRONTIERES

I - 1 - UNE ASSOCIATION HUMANITAIRE A VOCATION PHARMACEUTIQUE

L'organisation non gouvernementale (ONG), Pharmaciens Sans Frontières, créée dans le Puy de Dôme, en 1985, est fondée sur la volonté de l'amélioration de la santé dans le monde. Son action a démarré sur le constat que les médicaments non utilisés (MNU) sur notre territoire pourraient servir aux populations les plus défavorisées dans le monde.

Très rapidement, PSF a dépassé cette action de collecte et revalorisation des MNU, pour s'investir dans de véritables politiques de santé tant au niveau de l'urgence, que du développement.

En 1990, PSF sollicite pour la première fois l'aide d'un bailleur de fonds institutionnel, en l'occurrence l'Union Européenne. Dès lors, le nombre de ses missions croît rapidement, et des structures équivalentes à PSF France se créent dans différents pays, se regroupant aujourd'hui au sein de l'association PSF Comité International.

Simultanément l'utilisation et l'envoi des MNU dans les pays en développement, montre ses limites et ses inconvénients:

- stocks inadaptés en qualité et en quantité,
- manque de nombreux médicaments définis comme essentiels par l'O.M.S.,
- grandes difficultés de gestion des stocks, de traçabilité,
- contraintes du tri,
- mauvaises informations,
- produits présentés sous nom de marque.

L'envoi de ces MNU est de plus en plus abandonné par les grandes associations humanitaires. En effet l'utilisation de ces médicaments de conditionnement parfois entamés, de spécialités non sélectionnées (après une évaluation des besoins réels sur le terrain), de quantités incohérentes, crée souvent des problèmes plus importants que ceux qu'ils sont censés résoudre.

En Arménie par exemple, après le tremblement de terre de 1988, suite à l'envoi de 5000 tonnes de médicaments et de fournitures médicales, 42% seulement étaient adaptées à la situation d'urgence et 30% seulement faciles à identifier. Il a fallu 6 mois à une équipe de 50 personnes pour se faire une idée précise des médicaments qu'ils avaient reçus.

PSF a donc créé en 1990 une centrale d'approvisionnement, afin de bénéficier de la plupart des principes actifs essentiels de l'O.M.S.

Ces médicaments sont des médicaments de base pratiquement tous disponibles sous forme de génériques, à usage oral, externe ou injectable (antibiotiques, antalgiques, anesthésiques, antipaludéens...).

L'OMS en a dénombré environ 450 ; ils ne sont plus sous licence des laboratoires et se présentent sous la forme de produits bruts, conditionnés en pack et par conséquent peu coûteux. Ce sont essentiellement ces médicaments qui sont utilisés en mission.

Les missions peuvent alors acquérir de nouvelles structures sur la base d'un bon approvisionnement, et envisager les problèmes de façon plus spécifique.

I - 2 - LA CENTRALE HUMANITAIRE MEDICO-PHARMACEUTIQUE

A - historique

En mars 1990 Pharmaciens Sans Frontières a décidé de se doter d'une structure d'approvisionnement en médicaments essentiels génériques pour satisfaire aux besoins de ses missions. Le concept de médicaments essentiels a été défini par l'OMS, dans les années 70, pour aider les pays en voie de développement (PED) à s'y retrouver dans la panoplie thérapeutique complexe des pays occidentaux (actuellement environ 8000 spécialités en France, plus de 15000 en Allemagne).

La première liste sélective des médicaments essentiels, répertoriés par l'OMS comprenait 250 molécules choisies pour leur efficacité et la parfaite connaissance de leurs limites pharmacologiques. Cette liste permettait de couvrir 80 à 90 % des besoins thérapeutiques d'une population en situation normale. Tous les deux ans, cette liste est révisée.

B - Fonctionnement

La centrale d'achat organise l'approvisionnement au moindre coût en :

- **médicaments essentiels** (département MEDESS)
- **matériel médical, instruments et réactifs de biologie** (département MATMED-BIO)

Ces produits se destinent à l'aide humanitaire exclusivement, PSF pour la majorité, mais peuvent être aussi rétrocédés à d'autres associations à but non lucratif.

Ceci se faisait en totale illégalité, mais sous l'observation bienveillante des autorités de tutelle.

En effet selon le Code de la Santé Publique, seul un établissement pharmaceutique est autorisé à distribuer des médicaments. Or, pour devenir établissement pharmaceutique, il fallait être inscrit au registre du commerce, ce que ne pouvait faire une association à but non lucratif type 1901.

La loi du 8 Décembre 1992, relative à la pharmacie et au médicament par l'article L-596-1 autorise une association à but non lucratif à devenir établissement pharmaceutique distribuant en gros des médicaments, à des structures ayant la même vocation humanitaire.

Pour des raisons de transparence administrative, il a été décidé en Janvier 1993 de créer une nouvelle association, la Centrale Humanitaire Médico-Pharmaceutique avec ses deux départements MEDESS et MATMED-BIO, appelée à devenir établissement pharmaceutique dès la publication des décrets d'application de la loi du 8 Décembre 1992.

La CHMP a pour mission de :

- s'assurer de l'approvisionnement au moindre coût, tout en veillant à la qualité :
 - des médicaments et de tous produits connexes ou complémentaires, auprès des laboratoires et plus généralement de toutes structures médico-pharmaceutiques ou autres,
 - du matériel médical, chirurgical, d'imagerie médicale, appareils, réactifs et fournitures pour analyses biologique.
- s'assurer que la qualité des produits obtenus auprès des fournisseurs est conforme aux standards de qualité occidentaux.
- mettre à la disposition des associations à vocations humanitaires et de toutes structures d'aide humanitaire les produits adaptés.
- mettre à la disposition des populations des pays en voie de développement, défavorisés ou en difficultés, des produits adaptés, en s'assurant que les envois parviennent rapidement et en bon état aux destinataires.

Cela a nécessité la création en octobre 1994 du **laboratoire de contrôle de qualité**, équipé pour satisfaire aux contrôles physico-chimiques des pharmacopées occidentales.

C - Les fournisseurs de la CHMP

La CHMP se fournit en médicaments, en matériel médical, instruments et réactifs de biologie auprès de fournisseurs européens. Sur les quinze plus importants fournisseurs de médicaments génériques de la CHMP, cinq sont situés en France, quatre en Irlande, deux en Belgique et en Italie, un en Angleterre et en Allemagne. Les législations concernant l'enregistrement et l'exportation dans ces pays sont assez différentes et ont donné lieu à des procédures d'achat très strictes.

Concernant le département MATMED-BIO, les principaux fournisseurs se situent en France.

Lors de ses achats en médicaments la CHMP s'impose diverses obligations:

- contact direct avec le fabricant :

Ce contact direct, plutôt que le passage par l'intermédiaire d'un distributeur, permet d'avoir une plus grande certitude sur l'origine et la constance de qualité des produits, mais permet également d'avoir des interlocuteurs privilégiés plus faciles à contacter en cas de problèmes.

- collecte de documentation :

Les fabricants doivent fournir les documents suivants :

- autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique,
- certificats de BPF délivrés par l'organisme de tutelle,
- certificats d'enregistrements des produits, que ce soit des AMM, ou autres procédures d'enregistrement (certificats de produits pharmaceutiques) selon le modèle de certification de l'O.M.S.

- audit systématique :

Un audit de tous les fabricants est réalisé, avant toute commande et ensuite de façon régulière. Le but de ces audits est de s'assurer que le fournisseur respecte bien les recommandations européennes au sujet des BPF.

- signature d'un cahier des charges :

Le cahier des charges est signé par la CHMP et par le fabricant. Il concerne la qualité des services et des produits.

- contrôle systématique :

Tout nouveau produit acheté chez un nouveau fournisseur, est placé en zone de quarantaine et un contrôle de qualité est réalisé par le laboratoire de contrôle interne à la CHMP. Après agrément du fournisseur, la constance de la qualité sera alors évaluée par des contrôles randomisés sur les produits qu'il fabrique.

- recueil du certificat d'analyse :

Ce certificat d'analyse est propre à chaque lot de médicament acheté par la CHMP.

- fiche signalétique :

Elle permet d'évaluer les performances du fournisseur au regard du cahier des charges, via des fiches de recueil de non-conformité.

Toutes ces précautions sont capitales dans la mesure où de nombreux médicaments achetés par la CHMP n'ont pas d'AMM en France et ne sont pas toujours enregistrés dans leur pays d'origine. La qualité de ces médicaments n'est garantie officiellement que par un certificat de BPF et le certificat d'analyse du fournisseur. Ces médicaments possèdent par contre une autorisation d'exportation délivrée par les autorités de tutelle, mais dont les modalités sont très variables d'un pays à l'autre, et parfois insuffisantes.

D - Organismes demandeurs des services de la CHMP

Initialement, la CHMP fournissait en médicaments essentiels et matériel médical les missions de Pharmaciens Sans Frontières. D'autres associations, d'importance plus ou moins grande sont également intéressées par ce type de centrale d'approvisionnement, capable de les fournir en produits de qualité à un faible coût. Dans ses statuts la CHMP n'a la possibilité de vendre des médicaments qu'à des structures à vocation humanitaire et à but non lucratif, ce qui permet d'inclure les missions française de coopération, les centrales d'achat à but non lucratif (travaillant selon un mode de recouvrement des coûts préconisés par l'initiative de Bamako). Avant toute commande, la CHMP exige donc les statuts de l'association, l'enregistrement en préfecture, et peut mener une enquête afin d'éviter toute dérive.

En France, il existe quelques 4000 associations humanitaires. Elle peuvent intervenir dans différents domaines (santé, alimentaire...) et environ 350 s'adressent à la CHMP pour leur commande de produits (Médecins du Monde, Handicap International, La Croix rouge...).

Des associations d'importance moindre, après avoir envoyé parfois à l'aveugle des MNU dans les pays nécessaires, se tournent aujourd'hui vers la CHMP. La CHMP peut évaluer les besoins, et rationaliser les actions de ces associations en les sensibilisant au concept des médicaments essentiels, mais aussi aux politiques nationales des pays en développement.

Afin de mieux gérer les approvisionnements sur le continent Africain, une deuxième centrale d'achat, à vue le jour à Nairobi au Kenya. Cette centrale d'achat ne dispose pas de son propre laboratoire de contrôle, elle profite des structures logistiques et du laboratoire de contrôle de Clermont-Ferrand.

E - La CHMP en quelques chiffres

En 1995, plus de **1300 tonnes de médicaments** ont transité par la centrale d'achat, soit **7000 m³**. La centrale d'achat dispose de **2500 m² de hangars** mis en conformité avec la législation du travail et les directives européennes concernant les bonnes pratiques de distribution, incluant un système d'assurance qualité (procédures opératoires, contrôle des températures, respect des flux, traçabilité des produits).

Elle fonctionne avec **43 personnes dont 23 salariés**, 15 retours à l'emploi, 6 pharmaciens, 3 préparateurs en pharmacie et 2 apprentis.

F - Le laboratoire de contrôle qualité

Le marché mondial des médicaments génériques s'est très rapidement montré comme un formidable atout au niveau des prix de vente, mais inévitablement le problème de la qualité s'est imposé comme un argument essentiel pour ces médicaments.

Les médicaments génériques destinés à l'exportation peuvent ne pas avoir obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché dans le pays où ils sont produit. C'est au pays importateur de fixer les normes qualitatives. Cependant, les pays en développement ou en guerre, ne possèdent pas forcément les structures nécessaires à l'établissement de ces normes. Il est alors possible de distribuer ou revendre à bas prix des médicaments de qualité médiocre.

Le laboratoire de contrôle de la qualité s'impose comme une étape faisant partie intégrante de la chaîne de distribution des médicaments, de façon à évaluer la qualité des produits, non seulement d'un point de vue éthique mais aussi pour apporter un réel outil de sécurité.

Il contrôle :

- **les nouveaux médicaments** issus de nouveaux fournisseurs en vue de leur agrément,
- **des médicaments sélectionnés** par prélèvements randomisés, afin d'évaluer la constance de la qualité,
- **des médicaments prélevés par les missions de PSF**, directement sur le terrain afin de connaître la qualité des marché, locaux, et de déceler l'éventuelle présence de contrefaçon, voire de faux médicaments,
- **des médicaments provenant d'organismes divers**, désirant établir un bilan de qualité des médicaments qu'ils utilisent, ou fabriquent.

Le laboratoire de contrôle, réalise aussi des études au long cours, comme des études de stabilité, en enceinte climatique recréant des conditions climatiques défavorables (climat chaud et sec, climat chaud et humide, variations lumineuses nyctémérales), et en temps réel, sur le terrain dans différentes zones climatiques. Ces études permettent de comparer l'influence du conditionnement sur le vieillissement des formes pharmaceutiques.

Des études comparatives de dissolution des génériques, sont également réalisées.

Principaux types de défauts détectés

Pendant l'exercice 1995, 240 analyses ont pu être effectuées. Les défauts principaux pour lesquels des produits furent non conformes sont :

- défaut de dosage en principe actif, déficit ou surdosage,
- teneur élevée en produits de dégradation,
- temps de dissolution trop élevé,
- temps de désagrégation trop élevé,
- uniformité de masse non conforme,
- erreur d'étiquetage,
- friabilité trop élevée...

La répartition de ces anomalies est consignée dans le tableau suivant :

Demandeur	Nombre d'analyses	Conformes	Non Conformes
CAN	77	62	15 (19.4%)
CHMP	47	38	9 (19.1%)
Missions PSF	113	93	20 (17.7%)
Externes	3	2	1
TOTAL	240	195 (81.25%)	45 (18.75%)

II - LES MEDICAMENTS GENERIQUES

II - 1 - DEFINITIONS (3, 5, 9, 20)

Un générique peut être défini comme la copie d'un médicament original, dont la production et la commercialisation sont rendues possible par l'expiration de la protection, conférée par le brevet couvrant le principe actif original.

Le concept de copie est défini par les textes communautaires (directive 87/21 du 22 décembre 1986) et par le droit interne (article R.5133-1 du CSP) par les termes de "spécialité essentiellement similaire", c'est à dire présentant :

- la même composition qualitative et quantitative en principe actif,**
- la même forme pharmaceutique,**
- le cas échéant une bioéquivalence avec le premier produit démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.**

Le champ a été élargi au concept d'équivalence thérapeutique par la note explicative du Comité Européen des Spécialités Pharmaceutiques (décembre 1991) qui recouvre des "produits pharmaceutiques alternatifs" qui peuvent différer par la forme pharmaceutique et la forme chimique du principe actif, si ces différences n'induisent pas de modifications qui pourraient être significatives en clinique.

Dès lors qu'une spécialité entre dans la catégorie des génériques, elle peut bénéficier d'une procédure allégée d'enregistrement, qui doit garantir toutefois le même degré de sécurité, d'innocuité, et d'efficacité que le produit novateur.

II - 2 - CLASSIFICATIONS (3, 5)

A - Première classification

Trois catégories de génériques peuvent être distinguées en fonction du lien qui les relie au médicament leader :

- **Les génériques intégraux** : qui sont des copies exactes du produit leader,
- **Les génériques équivalents** : qui ont la même activité mais qui présentent une différence dans la formulation,
- **Les génériques "plus"** : qui apportent une amélioration à la thérapeutique par une forme galénique différente.

B - Deuxième classification

Elle est fondée sur la dénomination du médicament générique :

- **Les génériques avec DCI** (dénomination commune internationale)

Ils ne mettent en avant ni le nom du fabricant, ni celui du distributeur. Le plus souvent ils ne comportent pas de notice explicative. Pour cette raison ils ne sont pas très satisfaisants pour l'officine classique, mais peuvent se révéler très intéressants dans le cadre d'une dispensation dans les pays en développement, du fait de leur rétrocession par les dispensaires des organismes de santé. Ils peuvent se présenter soit sous forme de **conditionnements personnalisés**, soit en **grands conditionnements**. Ils sont alors appelés "**génériques humanitaires**" et sont rencontrés dans les pays en développement, lors d'offres publiques d'achats, ou auprès des organisations humanitaires. Les conditionnements en vrac de grandes quantités bénéficient de prix très intéressants. Toutefois seule son utilisation en fait un médicament humanitaire, non sa nature. Les fabricants et les exportateurs sont soumis aux mêmes obligations que pour tout autre médicament exporté.

- les génériques avec DCI liés au nom du producteur ou du distributeur

Exemples : Ampicilline DAKOTA®
Metronidazole QUALIMED®
Fluoro-uracile ROCHE®
Héparine DAKOTA®
Gentamycine PANPHARMA®

- les génériques avec nom de marque

Ce sont les plus importants pour les pays occidentaux.

Exemples pour le paracétamol :

DOLKO ®
EFFERALGAN®
DOLIPRANE®
DAFALGAN®
MALGIS®

II - 3 - MEDICAMENTS ESSENTIELS ET GENERIQUES (17)

Afin d'assurer la distribution de médicaments de qualité à toute une population, tout en diminuant le coût, sous l'impulsion de l'OMS, de nombreux états du tiers monde ont mis en place une "politique ou programme de médicaments essentiels". Les médicaments essentiels, comme leur nom l'indique, sont des médicaments considérés comme indispensables pour traiter 95% des maladies et symptômes pouvant être traités. Cette liste n'est qu'indicative.

Un médicament essentiel devrait répondre aux critères suivants :

- molécule dont le brevet est tombé dans le domaine public (sauf cas particulier),
- molécule dont l'activité thérapeutique est connue et reconnue,
- molécule dont le rapport bénéfice risque est positif, compte tenu des situations rencontrées,
- produit fabriqué selon les BPF,
- produit comportant une information claire et objective afin d'être prescrit et utilisé de façon correcte,
- produit accessible à tous les niveaux du système de santé,
- produit accessible à un faible coût, pour les états comme pour les patients.

De par leur propre définition la plupart des médicaments essentiels sont des génériques, d'où les problèmes législatifs qui en découlent.

II - 4 - ASPECT LEGISLATIF (10, 17)

A - Les grandes étapes de la réglementation française

La protection par les brevets des inventions qui couvre les médicaments a connu plusieurs évolutions:

- **1844** : la loi de 1844 soustrayait à la protection par brevet tous les remèdes, compositions, et médicaments de toute sorte.

- **loi du 11 septembre 1941** :

Elle rend **obligatoire l'obtention d'une autorisation** donnée par le ministre de la santé pour l'exploitation d'une spécialité pharmaceutique. Cette autorisation ou visa n'est accordée qu'après avis d'une commission chargée de l'examen des spécialités ou "comité technique des spécialités" , sous les conditions suivantes: innocuité, conformité à la formule annoncée et nouveauté ou opportunité du médicament.

- **1944** : modification de la loi de 1844, **autorisant la protection des procédés de synthèse.**

- **loi du 22 mai 1946** :

Cette loi ne modifie pas les conditions d'octroi du visa mais entame les prérogatives du détenteur. En effet la nouveauté de la spécialité ne s'opposait à la délivrance d'un autre visa pour une formule identique, que pendant une période de 6 ans. Passé ce délai de nouvelles spécialités identiques à celles qui possédaient déjà le visa, devenaient exploitables sous leur dénomination commune ou sous leur dénomination scientifique suivie du nom du fabricant ou d'un nom de marque. Seules les spécialités d'origine demeuraient exploitables sous un nom de fantaisie.

La loi autorisait même pendant le délai de protection de 6 ans, l'exploitation de la même formule que celle de la spécialité d'origine sous forme de produits "sous cachet". Ces produits commercialisés sous leur seule dénomination commune et de publicité interdite, ne faisaient pas l'objet de visa, mais d'un simple enregistrement et étaient automatiquement remboursés par les organismes de sécurité sociale.

Dès 1946 pouvaient se trouver simultanément sur le marché Français **trois médicaments ayant la même formule**:

- la spécialité d'origine, commercialisée sous un nom de fantaisie,
- le produit sous cachet, commercialisé sous la seule DCI,
- une copie de la spécialité d'origine commercialisée après un délai de 6 ans, sous la DCI assortie d'un nom de marque ou du nom du fabricant.

Ainsi pendant la période précédant 1959 la commercialisation en France de ces médicaments correspondait à quelques détails près à notre conception actuelle des génériques. Mais l'accroissement du nombre des copies fut rendu responsable de surcharges au niveau du comité technique des spécialités, ce qui entraînait l'allongement des délais d'octroi de visas nécessaires à la commercialisation des spécialités.

- **1959-1969** : établissement du "**brevet spécial de médicament**" (art L511 du code de la santé publique)

Le médicament est alors défini comme "un produit, une substance ou une composition présenté pour la première fois comme possédant des propriétés curatives ou préventives en thérapeutique humaine et conditionné au poids médicinal" . Si le principe actif avait déjà fait l'objet de travaux même anciens, il ne pouvait plus faire l'objet d'une protection valide. De plus il ne pouvait exister de protection pour les produits en vrac, et les médicaments à usage vétérinaires. Un grand nombre de médicaments utilisés aujourd'hui renferment des principes actifs protégés par le BSM (Brevet Spécial de Médicament) déposé entre 1960 et 1969. Pour obtenir un visa le fabricant de médicaments doit justifier de l'innocuité et de l'intérêt thérapeutique de ceux ci aux moyens d'expertises, ce qui n'était pas obligatoire avant 1959. Les produits sous cachet deviennent alors inopportuns et sont supprimés

- **1969-1979** :

La loi du 02.01.1968 fait table rase des anciens systèmes, en **incluant le médicament dans le cadre général de la brevetabilité**. La définition du médicament a été modifiée, élargie et étendue à la thérapeutique vétérinaire, mais l'exigence de première introduction est maintenue.

- 1982 : Réglementation des génériques

Modification de la loi de 1968 du Code de la Santé Publique (CSP) par l'article R.5128 qui précise que la dénomination des médicaments génériques doit être :

- soit un nom de fantaisie
- soit la DCI assortie ou non d'un nom de marque ou du nom du fabricant.

La commercialisation des génériques doit être précédée du dépôt d'un dossier d'AMM, comme pour toute nouvelle spécialité. Cependant l'article r-5133 alinéa c prévoit un régime particulier : "une documentation bibliographique peut tenir lieu de comptes-rendus des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques lorsqu'il s'agit :

- d'une spécialité déjà exploitée ayant été expérimentée de manière suffisante,
- d'une spécialité nouvelle dont la composition en principes actifs est identique à celle d'une spécialité déjà connue et exploitée,
- d'une spécialité nouvelle renfermant uniquement des composants connus, déjà associés en proportion comparable dans des médicaments et suffisamment expérimentés et déjà exploités".

1996 :

La définition légale des génériques vient d'être établie depuis l'ordonnance relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins, entérinée le 24 avril 1996 en conseil des ministres.

“On entend par spécialité générique d'une autre spécialité, une spécialité qui à la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence à été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité ; les différentes formes pharmaceutique orales à libération immédiate sont considérées ici comme une même forme pharmaceutique. Un décret en conseil d'état fixera les conditions d'application de l'article L.601.6 et précisera notamment les critères scientifiques justifiant le cas échéant, **l'exonération des études de biodisponibilité**”.

B - Les législations relatives au commerce international des médicaments

Le médicament est un produit particulier, car il est spécifiquement élaboré pour agir sur la santé des être vivants. En raison de sa destination, son commerce n'est pas libre, mais soumis au contrôle de la puissance publique.

a - Le système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international :

Il est parfois difficile pour certains pays de mettre en place un système complet d'assurance qualité parce qu'il doit être fondé d'une part sur un système fiable d'homologation et d'analyse, indépendant du produit fini et, d'autre part, sur la certitude obtenue par des inspections indépendantes, que toutes les opérations de fabrication sont effectuées conformément à des normes acceptées, connues sous le nom de "**Bonnes Pratiques de Fabrication**".

Ces normes constituent la base du système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international promulgué par la résolution WHA 28-65, de 1975, réactualisée, complétée en 1988 et 1992 avec les résolutions WHA 28-65 et WHA 45-29.

Il s'agit d'un instrument administratif dans lequel chaque état membre participant sur demande d'une partie commercialement intéressée doit fournir à l'autorité compétente d'un état membre participant, une attestation indiquant :

- si un produit particulier est autorisé à la mise sur le marché dans la juridiction de l'autorité compétente et, sinon la raison pour laquelle l'autorisation n'a pas été accordée;
- si l'usine où le produit est fabriqué, est soumise à intervalles appropriés à des inspections ayant pour but de vérifier que le fabricant se conforme aux BPF recommandées par l'OMS;
- si la totalité de l'information présentée sur le produit, y compris sur, les étiquettes et les notices, est actuellement autorisée dans le pays certificateur.

La résolution WHA 45-29 de 1992 vise à promouvoir et faciliter l'utilisation de ce système de certification et à lutter contre les contrefaçons.

Ce dispositif administratif cherche à aider les pays importateurs à s'assurer de la qualité des médicaments qu'ils distribuent auprès de leur population, même s'ils n'ont pas les moyens de mettre en place eux-mêmes un contrôle des produits importés. Il a pour objectif donc, de garantir la qualité de la fabrication, et depuis 1988, d'essayer de rendre une information sûre.

Pour cela ce système s'articule autour de **trois documents** :

- Le certificat de produit pharmaceutique

C'est le plus important. En le délivrant, l'autorité compétente du pays exportateur informe le pays importateur que le fabricant suit les BPF et qu'il est régulièrement contrôlé. De plus il indique si le médicament considéré possède ou non une autorisation de mise sur le marché local, et enfin rend compte de la nature de l'information jointe.

- Une déclaration concernant le statut d'AMM

Cette attestation correspond à une demande des pays importateurs qui exigent de plus en plus un certificat indiquant si le médicament est ou non, commercialisé sur le marché national du fabricant (ou du dépositaire) .

- Le certificat de lot

Il garantit la qualité et la date limite d'utilisation de tout un lot. Cette certification incombe au fabricant.

Mais l'OMS ne peut actuellement que faire des recommandations, elle n'a pas d'autorité légale. Les pays membres sont invités instamment à appliquer ces directives, mais il est vrai que rien n'oblige un état à suivre ces directives, et rien ne permet de s'assurer qu'il les applique effectivement. C'est donc par l'information, par la présence sur le terrain, la sensibilisation des dirigeants, des patients, et la formation du personnel soignant qu'il sera possible à terme de faire adopter et appliquer partout ce système.

b - Eléments sur la législation des pays en développement importateurs:

Les conditions légales régissant l'importation des produits pharmaceutiques ont une importance capitale pour la plupart des pays en développement qui, en général ne possèdent pas les ressources nécessaires à l'établissement d'une industrie pharmaceutique locale.

En matière d'importation deux grandes catégories de situations sont possibles :

- **"l'importation libre et sans restriction d'à peu près n'importe quel médicament"**. Ce système existe encore de droit ou de fait dans quelques pays en situation de crise ou de catastrophe.

- **"la limitation des importations aux médicaments ayant fait l'objet d'une homologation, d'une approbation, ou d'un contrôle similaire"**.

Si la mise en place d'un mécanisme de contrôle des médicaments importés (et éventuellement ceux fabriqués sur place) par un système d'autorisation de mise sur le marché ou de contrôle en laboratoire, est la solution pour garantir la qualité des médicaments, elle n'est malheureusement pas toujours réalisée ou elle ne l'est que partiellement. C'est parce que beaucoup de pays en développement n'ont pas encore les moyens nationaux souhaités pour l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments que la 28^{ème} assemblée mondiale de la santé a institué le système de certification de la qualité des produits entrant dans le commerce international.

Les réactions des pays importateurs vis à vis de l'application de ce système sont liées aux attentes des pays et à leur degré de développement. Malgré l'utilisation des certificats, il est en général reconnu que dans les pays en développement, l'environnement législatif n'est pas efficace vis à vis de ces problèmes, et qu'une firme qui exporte vers ces pays n'est pas confrontée à des règlements spécifiques concernant la sécurité de ses produits, mais au contraire se heurte bien souvent, à un marché dérégulé.

c - La législation des pays exportateurs

Les pays exportateurs ont mis en place de longue date un système d'homologation pour leur médicaments. Mais en matière d'exportation la volonté politique qu'un contrôle existe est plus récent. Les textes promulgués sont basés le plus souvent sur une adaptation des directives et recommandations de l'OMS.

c - 1 - Les directives de la communauté européenne

La première directive du conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques, date du 26 janvier 1965. Mais rien, alors ne réglementait, au niveau européen, concrètement, l'exportation des produits pharmaceutiques vers les pays tiers. En 1983, des parlementaires de 21 pays du conseil de l'Europe ont demandé aux gouvernements d'appliquer les mêmes réglementations aux médicaments exportés qu'à ceux destinés aux marchés Européens.

En mai 1989 devait être adoptée l'actuelle directive 89/341, modifiant les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE, et 75/319/CEE. Elle spécifie en préambule que "**les garanties de qualité des médicaments fabriqués dans la communauté doivent être maintenues en exigeant le respect des principes des BPF pour tous les médicaments, indépendamment de la destination finale des produits**". Cette directive introduit certains autres éléments en vue de la protection des consommateurs des pays importateurs des médicaments Européens. L'article 16 de la directive 75/319/CEE est remplacée par le texte suivant:

" Les états membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la fabrication des médicaments soit soumise à la possession d'une autorisation. Cette autorisation de fabrication est requise même si le médicament est fabriqué en vue de l'exportation".

De plus un article 28 bis est inséré :

"A la demande du fabricant, de l'exportateur, ou de l'autorité d'un pays tiers, les états membres certifient qu'un fabricant de médicaments possède l'autorisation visée au paragraphe 1 de l'article 16.

Lorsqu'ils délivrent un tel certificat ils respectent les conditions suivantes :

- Les états membres tiennent compte des dispositions administratives de l'OMS, en vigueur

- Ils fournissent pour les médicaments destinés à l'exportation et déjà autorisés sur le territoire, le résumé des caractéristiques du produit, tel qu'approuvé conformément à l'article 4 ter de la directive 65/65/CEE.

- Lorsque le fabricant ne possède pas une autorisation de mise sur le marché, il fournit aux autorités compétentes pour établir le certificat, une déclaration expliquant les raisons pour lesquelles cette autorisation n'est pas disponible."

C'est cette directive 89/341/CEE qui est actuellement en vigueur dans les pays de la communauté. Elle introduit plusieurs modalités nouvelles de contrôle des exportations de médicaments à savoir :

- **obligation d'une autorisation de fabrication et respect des bonnes pratiques de fabrication pour tous médicaments exportés ,**
- **respect par les états membres du système de certification de la qualité de l'OMS,**
- **publication annuelle d'une liste de médicaments interdits dans la communauté.**

Mais cette directive se contente de suivre les recommandations de l'OMS, sans aborder la question de la contrefaçon, et seule une liste, difficilement consultable, des médicaments interdits ou retirés est prévue.

c - 2 - La législation Française

Jusqu'en 1992, les médicaments destinés uniquement à l'exportation n'étaient pas enregistrés sur le marché intérieur mais possédaient un "certificat de libre vente" ou "autorisation L.603". Ces documents certifiaient uniquement, la conformité de la fabrication aux BPF.

La loi du 8/12/92 a modifié l'article L.603 du CSP et son décret d'application supprime ledit certificat. Celui-ci est remplacé par la procédure suivante (Art.R5142-18) :

L'exportation de médicaments ne bénéficiant pas d'AMM doit faire l'objet d'une déclaration, auprès de l'agence du médicament, avant l'exportation, lorsqu'il s'agit de la première exportation de ce médicament vers le pays d'importation, l'agence accusant réception de ce document. Les certificats d'ouverture d'établissement et de bonnes pratiques de fabrication devront accompagner cette déclaration.

Pour les médicaments bénéficiant d'une AMM, l'agence du médicament délivrera un "certificat de vente libre".

Cette législation a conduit à de nombreuses contestations, notamment entre la nouvelle rédaction de l'article L.603 et les directives WHA 45.29 du 14 mai 1992 de l'OMS, ce qui met les fabricants de génériques dans l'impossibilité de fournir les documents préconisés par l'OMS, et qui sont déjà exigés par de nombreux pays.

Ainsi l'**OMS préconise** pour tout médicament, la délivrance par le pays exportateur :

- d'un certificat de produit pharmaceutique,
- d'une déclaration concernant le statut d'AMM.

L'article L.603 prévoit lui pour les médicaments sans AMM :

- l'établissement pharmaceutique qui l'exporte fournit au ministre de la santé une déclaration expliquant les raisons pour lesquelles cette autorisation n'est pas disponible. Le ministre chargé de la santé communique ces raisons au ministre chargé de la santé du pays importateur.

L'OMS est favorable aux AMM avec dossiers simplifiés pour les produits génériques. Cette procédure est réservée en France aux anciens produits du Formulaire National et à des produits identiques aux spécialités existantes. Or parmi les formules génériques qui sont produites pour l'exportation, nombreuses sont celles qui ne figurent pas au Formulaire National, mais qui sont décrites à la Pharmacopée Britannique, à celle des USA, ou au Martindale. C'est pourquoi les fabricants de génériques souhaitent que les procédures des AMM simplifiées, allégées soient élargies aux formules de génériques décrites dans ces ouvrages, car ces formules sont bien connues et sont régulièrement utilisées dans la grande majorité des pays étrangers. Une procédure simplifiée est déjà appliquée notamment dans les pays anglophones de l'Union Européenne, qui ont de ce fait un avantage considérable sur les producteurs Français.

II - 5 - ASPECT QUALITATIF DES GENERIQUES (8, 13, 14, 15, 18, 22)

La possibilité d'utiliser une spécialité générique à la place d'une spécialité originale ou d'un autre générique repose sur le principe de leur équivalence thérapeutique. Les premières spécialités contenant le même principe actif, au même dosage et sous la même forme étaient considérées comme thérapeutiquement équivalentes. En pratique, il s'est avéré que cette équivalence n'était pas systématique, les deux spécialités pouvant avoir une efficacité et ou une toxicité différente selon le mode de synthèse des principes actifs, selon la nature et la qualité des excipients, selon la formulation galénique. L'étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence de deux spécialités est préconisée pour éviter d'avoir recours à de nouveaux essais cliniques sur des principes actifs déjà bien connus.

Les matières premières, principes actifs et excipients, le mode de fabrication sont donc des éléments essentiels à la qualité d'un produit fini. Les législateurs, pour apporter un réel outil de sécurité aux fabricants de médicaments, ont mis en place des structures réglementaires.

A - Les matières premières

On entend par matières premières :

- les matières premières proprement dites, principes actifs, excipients,
- les matières premières accessoires, intermédiaires de fabrication (fluides pulseurs, propulseurs), les articles de conditionnement primaire.

1 - Le principe actif

C'est le pivot du médicament ; cependant pour un médicament générique il prend encore plus de relief. En effet toutes les spécialités contenant la même molécule active auront-elles les mêmes propriétés ?

La provenance et l'origine variée de ces principes actifs permettent d'infirmier cette question.

De plus, le coût de la matière première est inférieur à 50% du prix de revient industriel, ce qui peut amener les fabricants de génériques à tendre vers une diminution du prix d'achat de la matière première.

a - La provenance des principes actifs

Il ne peut y avoir qu'un seul producteur : la grande industrie chimique ou une industrie pharmaceutique. Mais là aussi le producteur peut changer, de matières premières, de mode de fabrication, ou sans le changer, il peut faire varier les capacités de production.

Le plus souvent, il existe plusieurs industries productrices d'une même molécule, il serait alors bien étonnant que cette molécule soit en tout points identique, chez ces divers fournisseurs. En ce qui concerne le marché des médicaments dans les PED ou en guerre (médicaments essentiels), le problème est d'autant plus accentué que les matières premières sont plus rares, et les modes de synthèses sont différents. Dans les pays asiatiques par exemple, la chimie fine productrice de principes actifs est différente, les procédés de synthèse, les matériaux utilisés sont différents. Il en ressort des principes actifs de faible coût, mais dont la qualité est variable.

De plus l'industrie pharmaceutique peut acheter "en aveugle" ses matières premières, chez un répartiteur ou un grossiste et donc ne pas savoir s'il y a changement de fabricant, et/ou s'il y a changement du mode de fabrication. Ceci peut prendre une importance considérable si on pense que le marché des génériques est mondial et qu'une firme peut fabriquer des formes pharmaceutiques en Grande-Bretagne, ou en France, avec des principes actifs produits en Allemagne, en Inde, ou en Chine...

b - Leurs origines

Certains principes actifs sont définis par leur mode de fabrication, ils peuvent être préparés par extraction ou par biotechnologie ou peuvent être caractérisés par leur chimie.

- principes actifs définis par leur mode de fabrication.

Dans le cas de principes actifs préparés par extraction, qu'ils soient d'origine animale ou végétale, la température, les solvants utilisés, le temps de contact, le renouvellement des surfaces (vitesse et temps d'agitation), le pH, la provenance des matériaux interviennent sur la qualité du produit final.

Dans le cas de préparations obtenues par biotechnologies, les micro-organismes utilisés peuvent ne pas réagir toujours de la même manière, que ce soit pour leur sécrétion d'enzymes, ou par la formation de divers métabolites.

- principes actifs chimiquement définis

Que le principe actif soit obtenu par extraction (digitaline, atropine, insuline), par biotechnologie (somatostatine), par synthèse, ou hémisynthèse (cortisone), une purification suivra et le galéniste aura pour ainsi dire la même molécule à manipuler. Or un changement de solvant de cristallisation risque de changer l'état de surface de la molécule qui ne passera plus sur les chaînes de fabrication par transposition d'échelle. De plus un changement de structure cristalline risque de passer inaperçu et de conduire à un produit inactif, ce qui peut se passer pour la griséofulvine, la novobiocine, le sulfanilamide. La granulométrie d'un principe actif est elle aussi majeure.

Il faut aussi et surtout tenir compte des 5 % environ d'impuretés. C'est en fonction du procédé de fabrication qu'il faudra rechercher spécifiquement ces impuretés, qu'il s'agisse de produit de départ, de corps intermédiaires, de composés de dégradation, de résidus de solvants utilisés. Or, lors du contrôle qualité sur le produit fini, les essais ne s'effectuent que sur des éléments recherchés par la pharmacopée ; un élément dont la recherche n'est pas préconisée par la pharmacopée ne pourra être trouvé !

Enfin, il n'est pas exclu de se trouver devant une matière première dégradée, mal conservée, surtout si cette dernière provient de contrées lointaines.

2 - Les excipients

Les excipients et adjuvants étaient longtemps considérés comme inertes. Les mêmes contraintes que pour le principe actif sont à prendre en compte, mais dans une proportion plus grande car la plupart du temps la quantité d'excipients dans une formule est majoritaire. Il faut tenir compte de la qualité chimique, la pureté cristalline, la qualité technologique. Lorsque les matières premières arrivent dans une industrie en vue de la fabrication d'un générique, il faut établir leur fiche chimique car elle est le garant de la sécurité. Une étude rhéologique des différentes poudres doit être effectuée, solubilité et cinétique de dissolution, détermination de la surface spécifique, établissement de la courbe granulométrique, tests de cisaillements...

3 - La fabrication

Dans le cadre de la fabrication par une firme de génériques pour l'officine et de génériques humanitaires, il va falloir concevoir deux chaînes de conditionnement, puisque les types d'emballage, les quantités conditionnées sont différentes, ainsi que deux zones de stockage et deux filières de vente.

Plusieurs paramètres interviennent pour que les matières premières aient toujours les mêmes qualités technologiques, c'est à dire puissent intervenir de la même manière sur les machines et entre elles, pour aboutir une fois introduit dans l'organisme, à une même biodisponibilité. Parfois l'association de ces paramètres conduit au fait que certaines molécules mises sous forme médicamenteuses sont reconnues comme conduisant à des problèmes de bioéquivalence.

Pour avoir la qualité de conformité d'un médicament, il faut être assuré de sa qualité de conception, en particulier de la qualité des matières premières.

4 - Normes de conformité

a - Le Drug Master File (DMF)

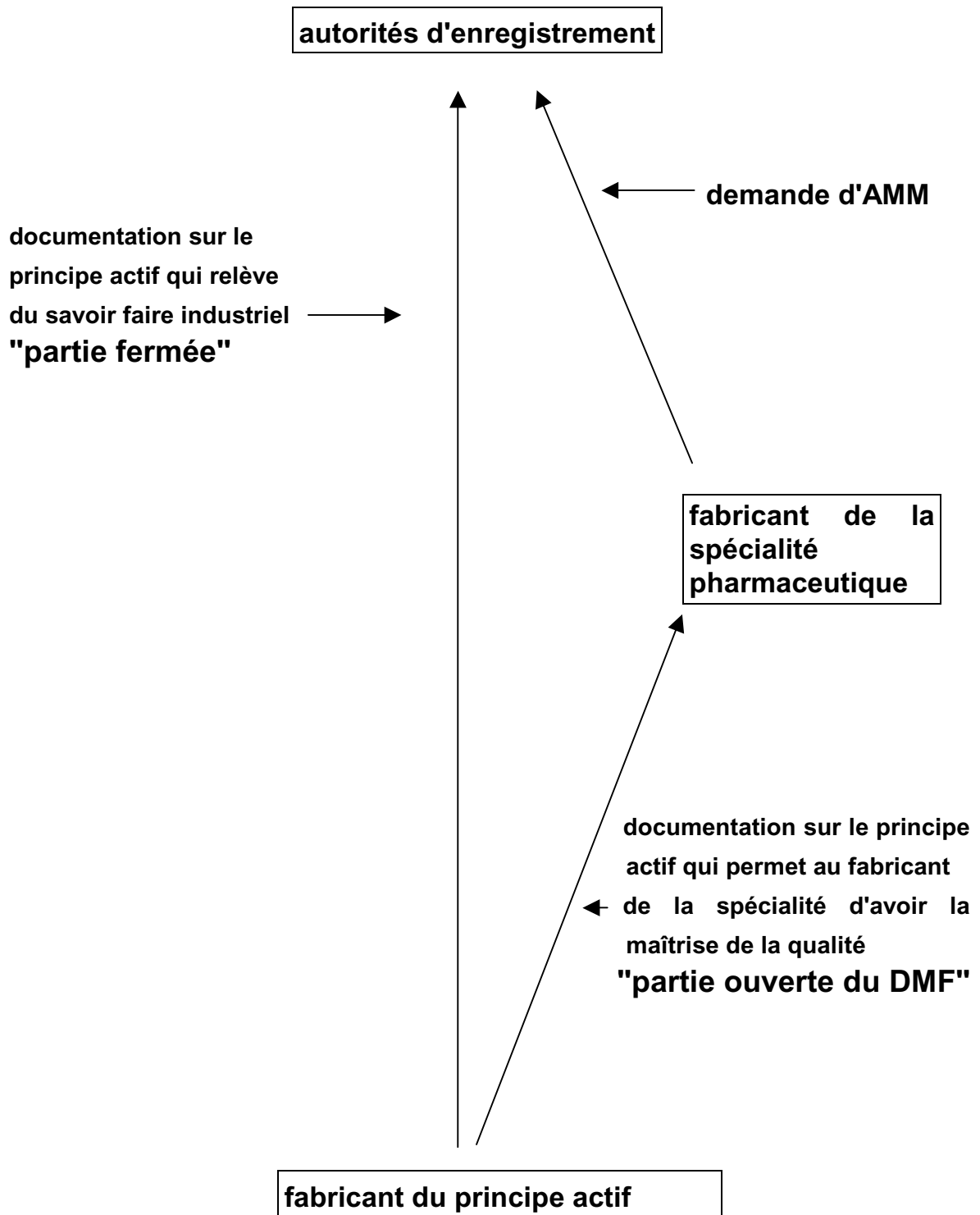
Pour la commercialisation de médicaments sur le marché, la réglementation en vigueur dans la CEE impose la fourniture aux autorités d'enregistrement, d'une documentation détaillée portant notamment sur les principes actifs. Dans le but de préserver le savoir-faire de l'industriel, il a été introduit dans certains états membres, une procédure de confidentialité qui permet aux producteurs de principes actifs de déposer directement auprès des autorités d'enregistrement un dossier de référence (DMF ou "Drug Master File") contenant l'information requise.

Dans le cadre de l'enregistrement d'une spécialité pharmaceutique, c'est la possibilité offerte au fabricant du principe actif de communiquer directement aux autorités d'enregistrement des informations qui relèvent du savoir-faire industriel. Cette documentation sera examinée par un rapporteur accrédité à l'occasion du dépôt de la demande d'AMM relative à cette spécialité dans des conditions permettant de sauvegarder la confidentialité. En outre le fabriquant du principe actif fournit au demandeur de l'AMM les informations suffisantes pour lui permettre d'avoir la maîtrise de la qualité pharmaceutique.

L'introduction du système DMF en Europe provient de la nécessité de trouver un moyen de concilier deux attitudes divergentes:

- celle des autorités d'enregistrement exigeant une documentation détaillée portant en particulier sur la fabrication des principes actifs,
- celle des industries chimiques et pharmaceutiques cherchant à sauvegarder son savoir-faire.

Cette procédure DMF est assez récente puisqu'elle a été instaurée en France en Juillet 1990.



b - La procédure de certification de conformité à la Pharmacopée Européenne

Cette procédure reconnue dans tous les états membres, est destinée à permettre au producteur d'une matière première à usage pharmaceutique, d'apporter la preuve que la pureté de cette substance est adéquatement contrôlée par la monographie de la Pharmacopée Européenne.

Il est possible que des impuretés provenant de certains procédés de synthèse ne soient pas recherchées par la monographie de la pharmacopée.

La pertinence de la monographie peut alors être démontrée à l'aide de l'une des quatre approches suivantes :

- Le fabricant du principe actif peut soumettre à la commission de la Pharmacopée Européenne une documentation dans le but d'évaluer l'adéquation de la monographie pour la méthode de fabrication utilisée,
- toute autre preuve d'évaluation
- description détaillée de la fabrication
- dossier de référence européen des principes actifs.

Elle concerne tous les principes actifs inscrits à la Pharmacopée Européenne et tendra à remplacer à court terme le DMF.

c - European excipient master file (EEMF)

Cette procédure de certification en cours d'élaboration est semblable au DMF, mais elle concerne les excipients.

B - Influence de la qualité des matières premières sur la biodisponibilité et la vitesse de dissolution.

L'influence de la qualité des matières premières est reconnue depuis longtemps : un médicament peut non seulement devenir inactif, mais il peut aussi s'avérer dangereux. Les mesures de la biodisponibilité et de la vitesse de dissolution évaluent à la fois les paramètres de l'état solide des matières premières et les procédés de fabrication.

Les matières premières sont généralement des poudres ; toutes les caractéristiques de l'état solide peuvent entraîner des modifications de la qualité des médicaments : polymorphisme, solvation ou hydratation, taille des particules et leur répartition, surface spécifique, défauts des cristaux, mouillabilité...

En fonction du polymorphisme un principe actif comme le palmitate de chloramphénicol, peut sous une forme cristalline être inactif, actif sous une autre forme, et encore plus actif sous une troisième forme. Non seulement la biodisponibilité mais aussi les effets de toxicité sont liés au polymorphisme. En termes de vitesse de dissolution les formes amorphes sont généralement plus solubles, c'est le cas de la novobiocine, du kétoconazole, de la griséofulvine, etc.

Le problème du polymorphisme des matières premières est la transformation des formes lors de la dissolution, le broyage, le stockage... Lors de la dissolution, la transformation du principe actif en hydrate, entre en compétition avec la forme anhydre moins soluble.

Le polymorphisme est un phénomène constaté également pour de nombreux excipients, et notamment pour les corps gras.

La taille des particules influe de façon non négligeable sur la dissolution et la biodisponibilité : la micronisation des substances peu solubles pour améliorer la vitesse de dissolution de principes actifs peu solubles est une étape classique de la fabrication.

La qualité cristallographique, des traces d'impuretés peuvent modifier la surface d'un cristal, et donc la distribution de la taille des particules, la compressibilité, leur cohésion...

Tous les paramètres de l'état solide des matières premières doivent être parfaitement connus et contrôlés par des méthodes validées pour assurer une constance de qualité et ne pas provoquer a priori, des différences de biodisponibilité.

C - Biodisponibilité, bioéquivalence des médicaments génériques

Du point de vue pharmaceutique et thérapeutique, la biodisponibilité est la propriété la plus importante du médicament.

La connaissance de cette propriété permet d'établir la posologie et aussi de prévoir l'efficacité, la toxicité en fonction de la forme pharmaceutique choisie. La biodisponibilité est un concept qui fait intervenir deux caractéristiques à la fois :

- la quantité de principe actif atteignant réellement la circulation sanguine,
- la vitesse à laquelle le principe actif entre dans la circulation sanguine.

La quantité absorbée a une incidence très forte sur le coût du traitement.

Par exemple, si l'on prend deux formes pharmaceutiques :

- une forme A dont la biodisponibilité est 100% et le prix est de 100
- une forme B dont la biodisponibilité est de 50 % et le prix est de 75

il faudrait administrer le double de la dose B par rapport à la forme A pour obtenir la même efficacité. Cependant il faudrait administrer 150 unités de prix de B et seulement 100 unités de prix pour A ; le coût du traitement B est donc de 50 % plus élevé que celui du traitement A.

Il faut donc prendre en compte le coût du traitement et non le coût unitaire des formes pharmaceutiques.

La vitesse d'absorption est d'autre part un facteur déterminant pour le succès du traitement. Si la vitesse est trop grande, des effets indésirés peuvent se produire dans l'organisme, au dessus de certaines concentrations, le malade en subira les conséquences et sera tenté de ne pas suivre les posologies.

Par contre si la vitesse est très faible, les taux sanguins augmenteront très lentement et pourront même ne pas dépasser les concentrations minimum efficaces.

Deux formes présentant la même biodisponibilité seront dites bioéquivalentes, pourront être interchangeables sans conséquences pour le malade.

Les courbes des concentrations plasmatiques sont caractérisées par des paramètres qui permettent de comparer les formes entre elles, et d'évaluer la biodisponibilité :

- la surface sous la courbe (SSC)
- la concentration maximale (Cmax)
- le temps pour atteindre la concentration maximale (T max).

Pour les médicaments génériques exportés, le problème principal qui se pose en dehors des malfaçons ou défauts inhérents à la fabrication, est un problème de bioéquivalence. En effet des études de bioéquivalence in vivo ne sont pas toujours réalisées: il faut un grand nombre de sujets, et le coût important de ces études n'est pas supportable par les petites structures fabricant du générique. De plus le coût de ces études se répercute sur le médicament, qui devient alors rapidement inaccessible aux PED.

III - LA CAPSULE DE GELATINE DURE OU GELULE (7, 16)

1 - DEFINITION

Selon la Pharmacopée Européenne, “les capsules sont des préparations de consistance solide constituées par une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant une quantité de médicament qu’il est courant d’utiliser en une fois. Dans la majorité des cas, les capsules sont destinées à la voie orale.”

En ce qui concerne les capsules à enveloppes dures ou gélules, elles sont constituées de deux parties cylindriques, ouvertes à une extrémité et dont le fond est hémisphérique. Le ou les principes actifs, le plus souvent sous forme solide, est introduit dans l’une des deux parties, le corps, puis la seconde, la coiffe, est emboîtée sur la première.

2 - HISTORIQUE

L’existence de la gélule n’est pas récente. Quelques dates permettent de suivre l’évolution de cette forme pharmaceutique.

-1833 : Mothes et Dublanc préconisent pour l’administration de médicaments désagréables, tels que le baume de copahu, de petites capsules de gélatine obtenues en trempant un sac de baudruche rempli de mercure dans une solution gélatineuse.

-1846 : Lehuby invente la première gélule constituée de deux moitié de capsule, non pas en gélatine mais en amidon.

-1874 : Hubel invente la première machine à fabriquer des capsules dures de gélatine.

-1897 : Amélioration et mise au point de machines permettant d’obtenir 10000 gélules par jour.

-1969 : Les gélules sont fabriquées au rythme de 35000 unités par heure.

Le développement de cette forme galénique connu aux USA, dès le début un essor considérable, qui se maintient puisque les gélules représentent 20 % des formes pharmaceutiques ingérables.

En revanche, l'exploitation de la gélule en France, n'est apparue que depuis relativement peu de temps. Elle connaît actuellement un grand développement, qui semble dû en particulier à l'introduction dans plusieurs pays européens, de filiales des deux grands producteurs américains, mais aussi par l'apparition de marques européennes de machines automatiques à remplir les gélules.

3 - COMPOSITION

La composition varie d'un fabricant à l'autre, néanmoins, les principaux composants sont les mêmes. L'élément de base est la gélatine, à laquelle on adjoint d'autres ingrédients comme les colorants, les opacifiants, les conservateurs. La gélule est une partie intégrante d'un médicament et de ce fait les fournisseurs sont tenus d'en faire connaître la composition pour permettre l'inclusion dans le dossier d'AMM, d'une technique de contrôle comme pour toute matière première.

a - La gélatine

La gélatine est tirée du collagène une protéine fibrillée qui constitue le tissu conjonctif des os, de la peau des mammifères. Les peaux et les os provenant des abattoirs sont dans un premier temps dégraissés par un solvant organique. Puis au moyen d'un acide la matière organique est séparée du support minéral. Il s'agit ensuite d'éliminer les protéines étrangères au collagène par une base forte.

La qualité et les propriétés de la gélatine dépendent avant tout de la matière première et du procédé d'extraction.

La gélatine est donc constituée d'une chaîne d'acides aminés, essentiellement la glycine, l'alanine, la proline, l'hydroxyproline.

Ses principales spécifications sont la viscosité, et le pouvoir gélifiant qu'elle confère.

b - La glycérine

Elle est parfois incorporée à la masse gélatine-eau qui sert de support à la préparation des gélules. Elle joue le rôle de plastifiant.

c - Agents tensio-actifs

Certains fabricants utilisent à cet effet l'alkyl benzène sulfonate de sodium.

d - Colorants

La gamme pourtant très étendue des coloris est obtenue à partir d'un nombre restreint de colorants autorisés dans la plupart des pays, comme le jaune tartrazine, l'amarante, l'érythrosine, l'indigo, le noir brillant.

e - Opacifiants

On utilise le dioxyde de titane à faible concentration.

f - Conservateurs

Le plus utilisé est le bisulfite de sodium.

4 - MODE DE FABRICATION

La fabrication industrielle de gélules se fait par le procédé du trempage. La fabrication de gélules réclame des conditions très strictes de températures, d'humidité. Deux chaînes parallèles, l'une pour les corps, l'autre pour les coiffes, constituées de rangées successives de broches, sont trempées dans un bac contenant le mélange gélatineux. Les broches ressortent du bain recouvertes d'une fine couche de gélatine. La solidification de la gélatine commence à l'air libre et se poursuit dans un courant d'air de température et d'humidité déterminée. Les coquilles séchées, sont ensuite découpées à la longueur voulue puis démoulées, permettant ainsi l'emboîtement des deux parties.

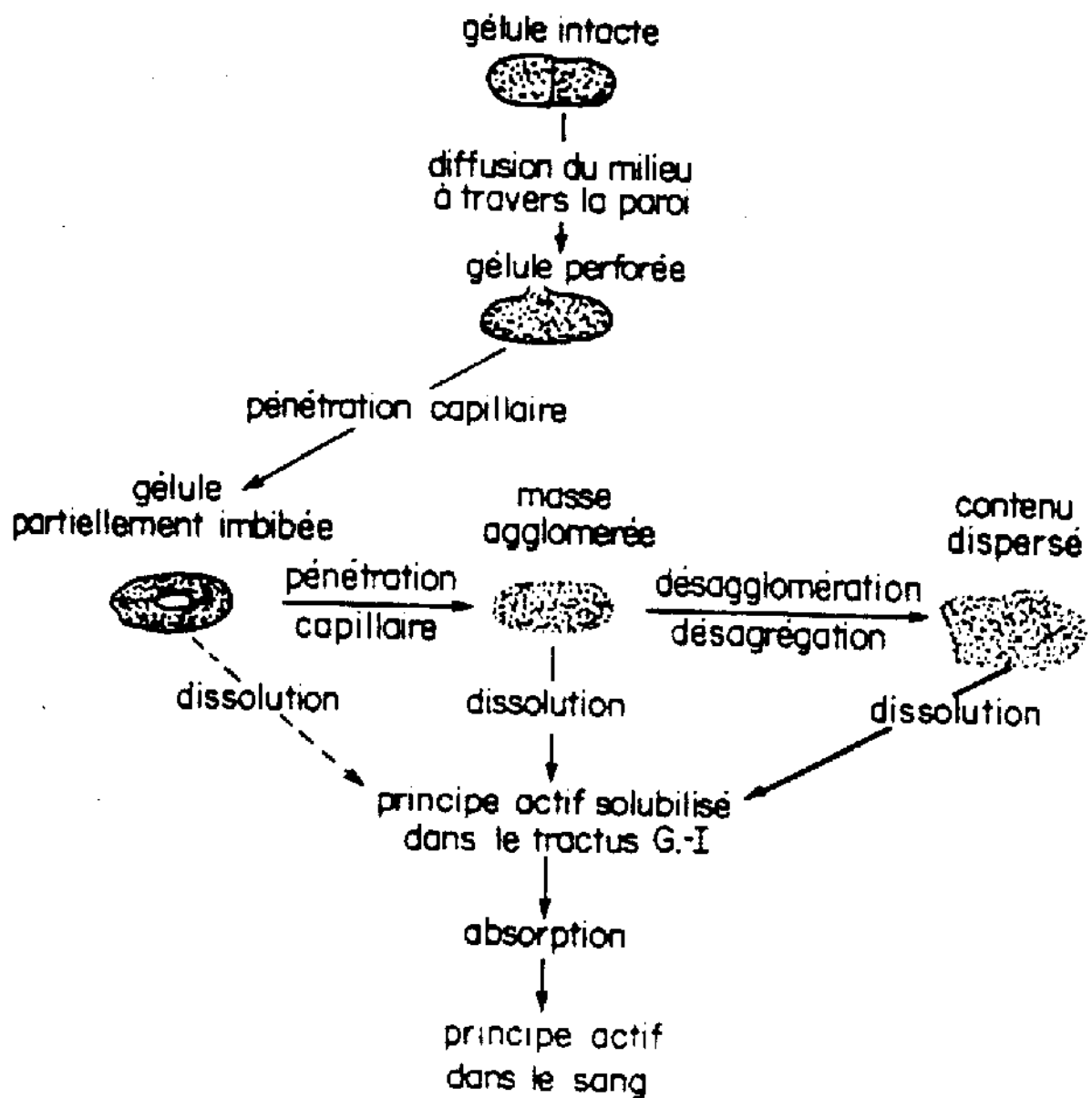
5 - PROCESSUS DE LIBERATION DES PRINCIPES ACTIFS INCORPORES DANS DES GELULES

A - SCHEMA DE LIBERATION DES PRINCIPES ACTIFS

Comme pour les comprimés, les essais in vitro des gélules, notamment de désagrégation et de dissolution, constituent à l'heure actuelle une étape indispensable dans leur développement et leur contrôle.

Après immersion de la gélule, la première étape qui dure environ une minute et demie, consiste en la diffusion du milieu à travers la paroi gélatineuse. Ce phénomène qui est indépendant de la nature du contenu de la capsule, aboutit à la rupture de l'enveloppe et au départ d'une ou plusieurs bulles d'air. La solubilisation de la gélatine se poursuit tandis que le liquide pénètre par capillarité dans la poudre. Après quelques minutes il ne subsiste qu'une masse agglomérée informe, qui peut rester dans cet état ou dans certaines conditions subir une dispersion en particules primaires. L'importance du phénomène de dissolution dépend alors du stade atteint en raison de la surface exposée. Enfin dans le cas de principes actifs peu solubles cette étape conditionne la vitesse d'absorption.

De nombreux travaux ont montré l'incidence de l'hydrophilie du principe actif lui même sur la désagrégation et la dissolution des gélules, mais il faut aussi tenir compte de l'importance du passage du milieu à travers la paroi gélatineuse.



B- INSOLUBILISATION DE LA GELATINE

Dans certaines conditions, les enveloppes deviennent insolubles et ne parviennent plus à se solubiliser. Cette insolubilisation est la plupart du temps provoquée par la réticulation des chaînes d'acides aminés de la gélatine par les aldéhydes issus de l'auto-oxydation de lipides ou d'excipients.

La présence d'aldéhydes aboutit à une augmentation du poids moléculaire de la gélatine par création de ponts intermoléculaires et finalement à la formation d'un produit insoluble. Il est à noter qu'une insolubilisation progressive peut également survenir en l'absence d'agents de réticulation chimique, à partir d'une certaine température.

Les aldéhydes peuvent être produits par l'auto-oxydation des graisses, des dérivés polyoxyéthylénés, mais des traces de formaldéhydes peuvent aussi exister dans les amidons, comme produits de décomposition d'agents stabilisants.

Un ralentissement de la dissolution du principe actif est alors mis en évidence au bout de quelques mois de conservation, par rapport à des capsules récemment préparées, mais ce ralentissement ne se traduirait que par un léger décalage du pic plasmatique.

IV - CONCLUSION

Pharmaciens Sans Frontières, par le biais de la Centrale Humanitaire Medico-Pharmaceutique à pour vocation la couverture thérapeutique des régions défavorisées. La centrale d'achat approvisionne en médicaments essentiels les missions de PSF, mais assure également le lien avec d'autres associations humanitaires. La revalorisation des médicaments non utilisés est aujourd'hui supplantée par l'achat de médicaments essentiels dont une grande partie sont des génériques.

La centrale d'achat confrontée au problème de la qualité des médicaments, a mis en place des structures d'assurance de la qualité des médicaments envoyés sur le terrain. Les médicaments qui proviennent pour la plupart de fournisseurs européens, subissent un contrôle de qualité dans le laboratoire de l'association. Ces contrôles permettent de vérifier que la qualité des médicaments qui seront envoyés aux populations dans le besoin correspond bien aux standards occidentaux.

L'OMS a définie une liste de médicaments essentiels dont une grande partie sont des génériques. Ce sont ces médicaments que la CHMP achète en France ou à l'étranger, qui transitent par les entrepôts, puis sont redistribués dans les missions des divers organismes humanitaires. Ces flux de médicaments sont régis par un ensemble de lois plus ou moins claires. L'OMS a mis en place un système de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international. En effet, certains pays qui sont appelés à recevoir de l'aide, ne possèdent pas les structures politiques ou administratives d'homologation, d'analyse, et d'importation des médicaments. C'est un dispositif administratif qui permet aux pays importateurs de s'assurer de la qualité des médicaments qui seront distribués sur leur sol.

Mais la mise en place d'un dispositif d'homologation, d'autorisation de mise sur le marché, de contrôle en laboratoire, n'est pas toujours respectée du fait de l'environnement législatif.

C'est donc aux pays exportateurs soucieux d'apporter une aide éthique aux problèmes de santé qu'incombe la responsabilité d'un contrôle efficace.

Comme pour toute préparation pharmaceutique destinée au marché intérieur, le respect des règles des BPF est essentiel indépendamment de la destination finale des produits. La réglementation actuelle en matière d'exportation est peu claire, et les autorités, l'OMS, la législation française, divergent.

Lorsqu'on parle de génériques, les notions de biodisponibilité, de bioéquivalence entre les préparations sont indissociables.

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

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

En ce qui concerne le cas des capsules à enveloppes dures ou gélules, la libération du contenu se fait selon un processus bien déterminé : l'ouverture se fait par les pôles, puis un cylindre de poudre résiduel se désagrège lentement. Il faut toutefois envisager l'éventualité d'une insolubilisation de la gélatine par réticulation. Ce phénomène est parfois apparu sur des gélules prélevées lors des missions de PSF.

Le commerce international des médicaments, dans le cadre de la CHMP, est donc soumis à un ensemble de contraintes:

- contraintes liées à l'environnement politique, législatif dans le pays importateur,
- contraintes administratives dans le pays importateur, dans le pays exportateur,
- contraintes liées à la qualité des médicaments, qu'il s'agisse de la conformité aux normes des pharmacopées, ou de l'équivalence par rapport au médicament commercialisé sous AMM,
- contraintes de prix pour garantir une accessibilité aux médicaments.

C'est pourquoi, aux vues de toutes ces contraintes, il nous paraît intéressant de travailler sur les cinétiques de dissolution afin, de définir l'intérêt et les limites de ces essais dans l'évaluation de la qualité biopharmaceutique des médicaments génériques humanitaires.

DEUXIEME PARTIE :

PARTIE EXPERIMENTALE

DEUXIEME PARTIE : PARTIE EXPERIMENTALE

I - BUTS DES ESSAIS REALISES

II - MATERIEL ET METHODES

III - RESULTATS ET DISCUSSIONS

- GELULES DE CHLORHYDRATE DE TETRACYCLINE
- GELULES D'INDOMETACINE
- ESSAIS DE CONSERVATION DANS DES CONDITIONS CLIMATIQUES VARIEES

IV - CONCLUSION

I - BUTS DES ESSAIS REALISES

Les médicaments dispensés en mission, qu'ils proviennent de la CHMP ou du marché local, peuvent être d'origines très diverses.

Cette grande variabilité dans leur origine due à la mondialisation du marché, pose le problème de l'interprétation des normes qualitatives décrites par les différentes pharmacopées et par les différentes autorités de tutelle.

Très rapidement il apparaît que cette grande diversité n'est pas sans incidence sur l'équivalence entre les spécialités.

Ainsi les analyses effectuées au sein du laboratoire de contrôle qualité de la CHMP mettent en avant des différences notables à tous les niveaux du contrôle.

Les formes destinées à la voie orale représentent le plus fort pourcentage des formes pharmaceutiques. Elles se répartissent entre les gélules et les comprimés. La gélule est une très ancienne présentation médicamenteuse. L'enveloppe gélatineuse a autrefois soulevé le problème de savoir si elle devait être considérée comme une simple enveloppe délivrant in situ son contenu, (elle ne serait alors considéré que comme une sorte de conditionnement) ou si cette enveloppe était une composante faisant partie intégrante de la formulation, imposant à la forme ses propres caractéristiques. Il est clair aujourd'hui qu'elle est bien considérée comme un facteur essentiel dans les phénomènes de mise à disposition du principe actif.

Pour un antibiotique très couramment utilisé comme les tétracyclines, présenté sous forme de gélule, des différences de taille, de forme et de couleur considérables entre les différents fournisseurs de génériques humanitaires peuvent être répertoriées.

Plus inquiétant encore il existe des différences au niveau des temps de désagrégation et de dissolution. Il semble que non seulement la capsule elle-même diffère dans ses caractéristiques mais aussi que le contenu pulvérulent ne présente pas toujours les mêmes paramètres physico-chimiques.

Le même problème se pose pour des produits antiinflammatoires comme l'indométacine. Ici, c'est d'abord la variabilité de la taille des capsules qui a suscité des interrogations, mais aussi l'aspect très floconneux de la poudre.

Soucieuse de la qualité de ses produits, la CHMP s'est alors inquiétée de connaître très précisément l'incidence des différences relevées au cours des analyses de routine, sur les paramètres biopharmaceutiques des gélules.

Le but de ce travail est d'étudier différents lots provenant de plusieurs fournisseurs, et de les comparer à la forme commercialisée sur le marché français, à laquelle ils sont censés être équivalents.

Cette étude a été effectuée sur différents lots de gélules de tétracycline et d'indométacine. Ces deux principes actifs ont été choisis à la fois pour leur importance en tant que médicaments humanitaires, mais aussi car de nombreux fabricants en produisent.

Les principaux thèmes abordés auront pour objet d'apporter un début de réponse aux questions suivantes :

Les caractéristiques macroscopiques des gélules peuvent-elles avoir une influence sur les paramètres de mise à disposition du principe actif ?

La comparaison de cinétiques de dissolution permet-elle préjuger de la biodisponibilité in vivo ?

L'origine très diversifiée des fournisseurs de médicaments génériques, peut elle faire l'objet de variations de l'influence de l'enveloppe de gélatine sur la libération du principe actif ?

Pour cette étude différents essais physico-chimiques et pharmacotechniques ont été réalisés afin d'évaluer les différents lots de tétracycline et d'indométacine. La plupart de ces essais sont rendus obligatoires par les pharmacopées européenne ou américaine, mais certains d'entre eux ont été choisis pour permettre une comparaison plus complète entre les lots.

II - MATERIEL ET METHODES

II - 1 - ETUDE DES CARACTERES ORGANOLEPTIQUES

Cette description distingue la gélule dans son intégralité du contenu pulvérulent qu'elle contient.

a - Description macroscopique de la gélule

- mesure des dimensions de la gélule à l'aide d'un pied à coulisse,
- examen de la couleur du corps de la coiffe de la gélule,
- observations diverses : présence de gélules cassées, présence de poudre adhérant à la surface de la gélule...

b - Description de la poudre contenue

- aspect granulométrique visuel
- couleur de la poudre
- uniformité de la couleur...

II - 2 - DETERMINATION DE L'UNIFORMITE DE MASSE (19)

L'uniformité de masse est appréciée par la mesure de la masse moyenne du contenu de 20 gélules. La masse moyenne de 20 gélules entières a également été déterminée.

Les paramètres statistiques calculés pour comparer les lots sont la moyenne, le coefficient de variation et l'écart type.

II - 3 - DETERMINATION DU TEMPS DE DESAGREGATION (19)

L'appareil utilisé est décrit par la Pharmacopée Française X^{ème} édition.

Milieu de désagrégation : eau.

Température : 37°C.

Nombre de gélules : 6.

Temps de désagrégation limite : 30 minutes.

II - 4 - DOSAGE DU PRINCIPE ACTIF (6, 19)

Le dosage du principe actif fait intervenir des techniques spécifiques, et ce d'autant plus que dans le cas des médicaments testés au laboratoire de contrôle de la CHMP, les formulations sont la plupart du temps quantitativement et qualitativement inconnues.

Le choix du procédé utilisé pour le dosage des tétracyclines et de l'indométhacine, a été conditionné par celui de l'appareillage nécessaire, des réactifs à utiliser, la fiabilité de la méthode.

A - Dosage et identification des tétracyclines (19)

La technique utilisée est celle décrite dans la **Pharmacopée Française X^{ème} édition** dans la monographie de la tétracycline. La technique préconisée par la Pharmacopée Française est une **HPLC**, très sensible et très spécifique.

Substance de référence :

La substance de référence utilisée dans cet essai est une matière première standard.

Normes :

Selon l'USPXXIII : 90% à 125%.

Selon la BP 93 : 95% à 105%.

Les normes sont conditionnées par les références indiquées par l'étiquetage.

Conditions chromatographiques :

Colonne :

Nature : PRP1

Longueur : 15 cm.

Débit de la pompe :

- 2ml/min.

Température du four :

- 40°C.

Longueur d'onde :

- 280 nm.

Phase mobile :

- méthyl-2 propanol-2.....80 g
- solution aqueuse à 3,5% de KH_2PO_4 tamponnée à pH 9 avec une solution aqueuse de H_3PO_4100 ml
- hydrogénosulfate de tétrabutylammonium à 1% tamponné à pH 9 avec une solution de soude.....200 ml
- Solution d' EDTA.....10 ml
- eau pour préparations injectable.....qsp 1000 ml

Sensibilité :

- 0,02.

Volume d'injection :

- 20 μl .

Préparation des solutions :

Solvant :

Acide chlorhydrique méthanolique à 0,01N.

Préparation des solutions à examiner :

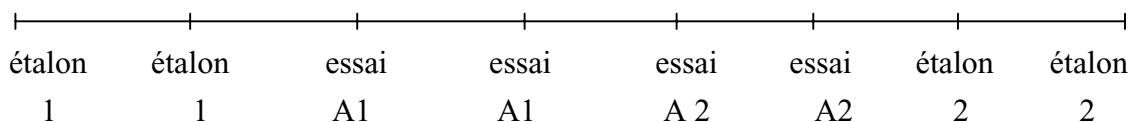
Peser l'équivalent de 25 mg de tétracycline. Introduire la poudre dans une fiole de 50 ml à l'aide de 25 ml de solvant. Dissoudre la prise d'essai et ajuster à 50 ml avec le même solvant.

Préparation des solutions témoins :

Peser exactement 25 mg de tétracycline. Introduire la poudre dans une fiole de 50 ml à l'aide de 25 ml de solvant. Dissoudre la prise d'essai et ajuster à 50 ml avec le même solvant.

Conditions d'injection :

Les solutions étalon ont été réalisées dans les mêmes conditions que les solutions essai. Au début et à la fin de chaque manipulation une solution étalon à été injectée. Chaque solution étant injectée 2 fois, et chaque essai étant composé de 2 solutions pour un dosage, soit 4 injections pour un essai.



Calcul des résultats :

La quantité par capsule de tétracycline en mg, est calculée à l'aide de la formule suivante :

$$= \frac{(\text{SSC moyenne échantillon}) \times \text{masse de la prise d'essai de l'étalon}}{(\text{SSC moyenne étalon}) \times \text{masse de la prise d'essai de l'échantillon}} \times \text{Poids moyen}$$

$$\text{SSC} = \text{Aire du pic.}$$

Le pourcentage de tétracycline par capsule est obtenu par la formule suivante :

$$\% = \frac{\text{Quantité en mg de tétracycline par capsule} \times 100}{\text{Quantité théorique par capsule de tétracycline}}$$

Identification :

Examiner les chromatogrammes obtenus au cours du dosage. Le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B - Dosage et identification de l'indométacine (6)

La technique utilisée est celle décrite dans la **Pharmacopée Britannique édition 93**, à la monographie "indométhacin capsules".

Principe :

Opérer par dosage spectrophotométrique.

Substance de référence :

La substance de référence utilisée dans cet essai est une matière première standard.

Préparation des solutions témoins :

Peser exactement 50 mg d'indométacine. Les introduire dans une fiole jaugée de 100ml à l'aide de 10 ml d'eau. Laisser au repos 10 minutes. Ajouter 75 ml de méthanol. Agiter. Ajuster à 100 ml avec du méthanol. Prélever 1 ml de cette solution et le diluer à 100 ml avec un mélange de volumes égaux de tampon phosphate pH 7,2 et de méthanol. Mesurer la densité optique

Préparation des solutions à examiner :

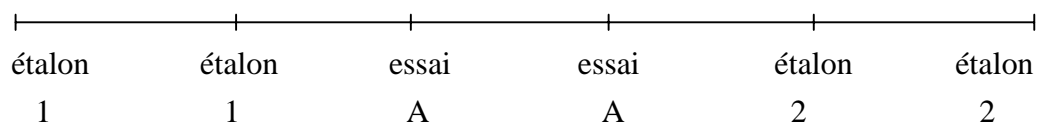
Peser l'équivalent de 50 mg d'indométacine. Les introduire dans une fiole jaugée de 100ml à l'aide de 10 ml d'eau. Laisser au repos 10 minutes. Ajouter 75 ml de méthanol. Agiter. Ajuster à 100 ml avec du méthanol. Prélever 1 ml de cette solution et le diluer à 100 ml avec un mélange de volumes égaux de tampon phosphate pH 7,2 et de méthanol. Mesurer la densité optique.

Longueur d'onde de détection :

- 318 nm.

Conditions opératoires :

Des solutions étalons ont été réalisées dans les conditions identiques. Deux solutions étalons encadrant les valeurs des solutions essais, elles mêmes réalisées 2 fois.



Calcul des résultats :

La quantité d'indométacine par capsule en mg est calculée à l'aide de la formule suivante :

$$\frac{\text{DO échantillon} \times 50 \times \text{poids moyen}}{\text{DOC moyenne échantillon} \times \text{prise d'essai échantillon}}.$$

DO échantillon : densité optique mesurée de l'échantillon.

DOC moyenne : moyenne des densités optiques rapportée à 50 mg.

Normes :

90% à 110%.

Identification :

Etablir le spectre d'absorption de 200 à 400 nm des solutions essais. Comparer les maximums d'absorption avec ceux obtenus avec les solutions témoins.

II - 5 - DETERMINATION DES CINETIQUES DE DISSOLUTION (21)

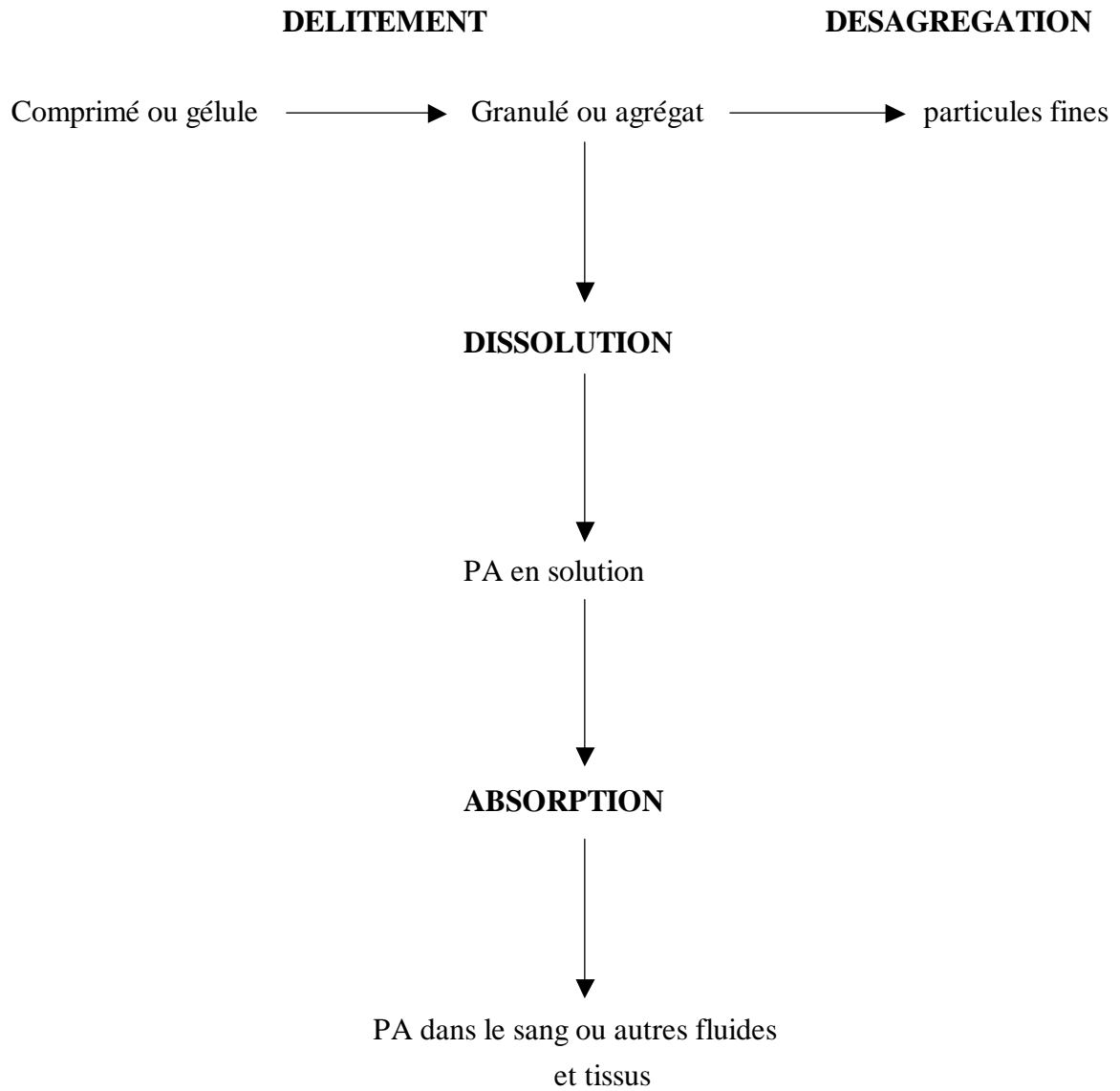
5 - a - Généralités

L'étude cinétique des médicaments solides destinés à la voie orale, est fondée sur le principe de Wagner, qui montre que leur principe actif ne peut être absorbé et apparaître dans la circulation sanguine que s'il est dissout dans les liquides du tractus gastro-intestinal. La connaissance de la cinétique de dissolution est donc indispensable pour évaluer sa capacité d'absorption, comme cela est démontré dans la représentation de Wagner.

La dissolution est une réaction hétérogène qui consiste en un transfert de matières d'un solide vers une phase liquide. L'essai de dissolution des principes actifs solides dans la majorité des pharmacopées, et particulièrement dans l'USP, consiste à mesurer avec précision, dans des conditions standardisées en fonction du temps, la quantité de substance active libérée par la forme médicamenteuse, passant en solution après immersion dans un milieu liquide approprié.

L'ensemble des valeurs obtenues dans cet essai conduit à l'établissement d'une courbe de dissolution en portant en ordonnées les pourcentages dissous et en abscisse le temps.

Cet essai est d'autant plus intéressant dans le cadre d'une étude comparative entre plusieurs médicaments génériques, car il peut faire ressortir des différences significatives qui pourraient être la source de variabilité de biodisponibilité in vivo, donc de bio-équivalence.



Représentation de Wagner

5 - b - Appareillage

L'appareil de dissolution

Pour étudier la cinétique de libération d'un principe actif, il est nécessaire de choisir un dispositif et de fixer les conditions opératoires : vitesse d'agitation, milieu de dissolution, température...

De plus il doit être facilement mis en oeuvre au laboratoire, et suffisamment stable pour que les variations inhérentes à l'appareil soient inférieures à celle des formes galéniques étudiées.

L'appareil utilisé, l'appareil à palettes tournantes, est décrit dans les pharmacopées Européennes et Américaine.

Il est constitué de 6 réacteurs contenant le milieu de dissolution maintenu en agitation par une palette en rotation. C'est dans ces réacteurs qu'est introduite la forme à tester. Les réacteurs baignent dans un bain maintenu à une température constante.

Un autre système dérivant directement de celui-ci a également été utilisé, il s'agit de l'appareil à paniers rotatifs. Ici l'agitation est obtenue par la rotation d'un panier constitué d'une grille de maille déterminée, qui contient à l'intérieur la gélule. Ce dispositif est préconisé par l'USP pour les essais de dissolution des gélules ou autre forme pharmaceutique qui flottent à la surface du liquide de dissolution.

Pour les gélules il est toutefois possible d'utiliser l'appareil à palettes tournantes en lestant à l'aide d'une spirale en acier inoxydable les formes galéniques.

Les essais de dissolution des gélules d'indométacine et de tétracyclines ont été réalisés avec l'appareil à paniers rotatifs. Pour les essais dont le pourcentage dissous au temps déterminé par la pharmacopée s'est avéré inférieur à la norme fixée, la comparaison des essais réalisés par la méthode des paniers rotatifs ainsi que des mêmes essais réalisés par la technique des palettes tournantes avec la spirale d'acier est apparue intéressante.

En effet, certains auteurs considèrent que le panier rotatif pourrait constituer un compartiment de liquide dans lequel il pourrait se créer un milieu hypertonique à la concentration de saturation, freinant alors de manière artificielle la dissolution.

De plus, les granulés contenus dans certaines gélules pourraient colmater la grille par des réactions électrostatiques réduisant alors les échanges avec le milieu de dissolution.

5 - c - conditions opératoires

1 - Tétracyclines

- Référence BP 93.
- Température: 37°C +/- 0,5°C.
- Milieu de dissolution : eau désionisée ajustée à pH5,5.
- Vitesse d'agitation 75 rpm.
- Temps de prélèvement : 5 min.- 15 min.- 30 min.- 60 min.- 90 min.
- Volume prélevé : 3 ml.
- Dispositif de prélèvement : manuel avec tube PVC + filtration intissée.
- Volume de milieu de dissolution dans le réacteur : 1000 ml.
- Longueur d'onde de détection au spectrophotomètre : 276 nm.
- Dilution des prélèvements : 1/10^{ème} dans le milieu de dissolution.
- Préparation des témoins :
 - Témoins forme : dissoudre 1 gélule pesée dans 1000 ml de milieu de dissolution. Chauffer à 37 °C pendant 1 h sous agitation magnétique, puis refroidir pendant 2 h sous agitation magnétique. Diluer au 1/10^{ème}.
 - Témoins principe actif : peser exactement 25 mg de chlorhydrate de tétracycline étalon. Les introduire dans une fiole de 100 ml à l'aide du milieu de dissolution. Agiter puis compléter avec le même solvant Diluer au 1/10^{ème}.
- Quantité minimale dissoute en 60 min. : > 70%.

2 - Indométacine

- Référence : USP XXIII.
- Température 37°C +/- 0,5°C.
- Milieu de dissolution : Tampon pH 7,2- eau désionisée- 1/4
- Vitesse d'agitation : 100 rpm.
- Temps de prélèvement : 4 min- 8 min.- 12 min.- 16 min.- 20 min- 30 min- 60 min.
- Volume prélevé: 3 ml.
- Dispositif de prélèvement : manuel avec tube PVC + filtration intissée.
- Volume de milieu de dissolution dans le réacteur : 1000 ml.
- Longueur d'onde de détection au spectrophotomètre : 318 nm.
- Préparation des témoins :
 - Témoins forme : dissoudre 1 gélule pesée dans 1000 ml de milieu de dissolution. Chauffer à 37 °C pendant 1 h sous agitation magnétique, puis refroidir pendant 2 h sous agitation magnétique.
 - Témoins principe actif : peser exactement 25 mg d'indométacine étalon . Les introduire dans une fiole de 100 ml à l'aide du milieu de dissolution. Agiter puis compléter avec le même solvant. Diluer au 1/10 ème avec le même solvant.
- Quantité minimale dissoute en 20 min. (selon l'usp XXIII) : > 80%.

5 - d - Interprétation des résultats

La quantité de principe actif dissoute au temps t est calculée par la formule suivante:

$$= \frac{\text{DO échantillon} \times \text{prise d'essai étalon} \times \text{poids moyen}}{\text{DOC moyenne étalon} \times \text{prise d'essai de l'échantillon}}$$

DO échantillon : densité optique mesurée pour l'échantillon.

DOC moyenne étalon : densité optique moyenne des étalons rapportée au poids moyen pour les témoins formes, rapportée à la quantité à peser pour les témoins principes actifs.

Le pourcentage dissout par rapport aux témoins est donné par la formule :

$$\frac{\text{DO moyenne echantillon au temps } t \times 100}{\text{DO moyenne etalon}}$$

Les pourcentages calculés sont entachés d'une légère erreur du fait des volumes de milieu prélevés successivement.

En effet à chaque temps de prélèvement 3 ml de milieu sont retirés et le milieu se concentre.

L'erreur est d'autant plus grande que le nombre de prélèvements est élevé. Il faut aussi tenir compte de la quantité de principe actif qui était dissoute dans le milieu prélevé et donc retirée du réacteur. Dans ce cas, le milieu se dilue. Le calcul tient compte des volumes prélevés et de la quantité de principe actif prélevée. Les densités optiques alors calculées sont corrigées de ces erreurs.

II - 6 - ETUDE DE LA MOUILLABILITE DES POUDRES (2, 16)

La mouillabilité des poudres en gélule est un facteur primordial qui précède le délitement et la dissolution de principes actifs à partir de ces formes. Une dispersion rapide et homogène de la forme solide dans le milieu liquide est suivie par une dissolution complète du principe actif, mais ces phénomènes seront observés seulement si la mouillabilité de la poudre est assurée. Il est donc intéressant d'étudier ce paramètre.

Le mouillage de la poudre est un phénomène de surface : si une goutte ou une quantité de liquide entre en contact avec une surface solide, en fonction de l'hydrophilie de la surface, le liquide pénètre par capillarité dans la masse. Ce phénomène est appelé **mouillabilité**. Elle est influencée par la nature physico-chimique du principe actif et du ou des excipients, ainsi que par la porosité de la poudre.

- Méthode de mesure

La technique utilisée est basée sur la mesure du temps nécessaire pour qu'un volume donné de liquide soit absorbé et pénètre dans un lit de poudre.

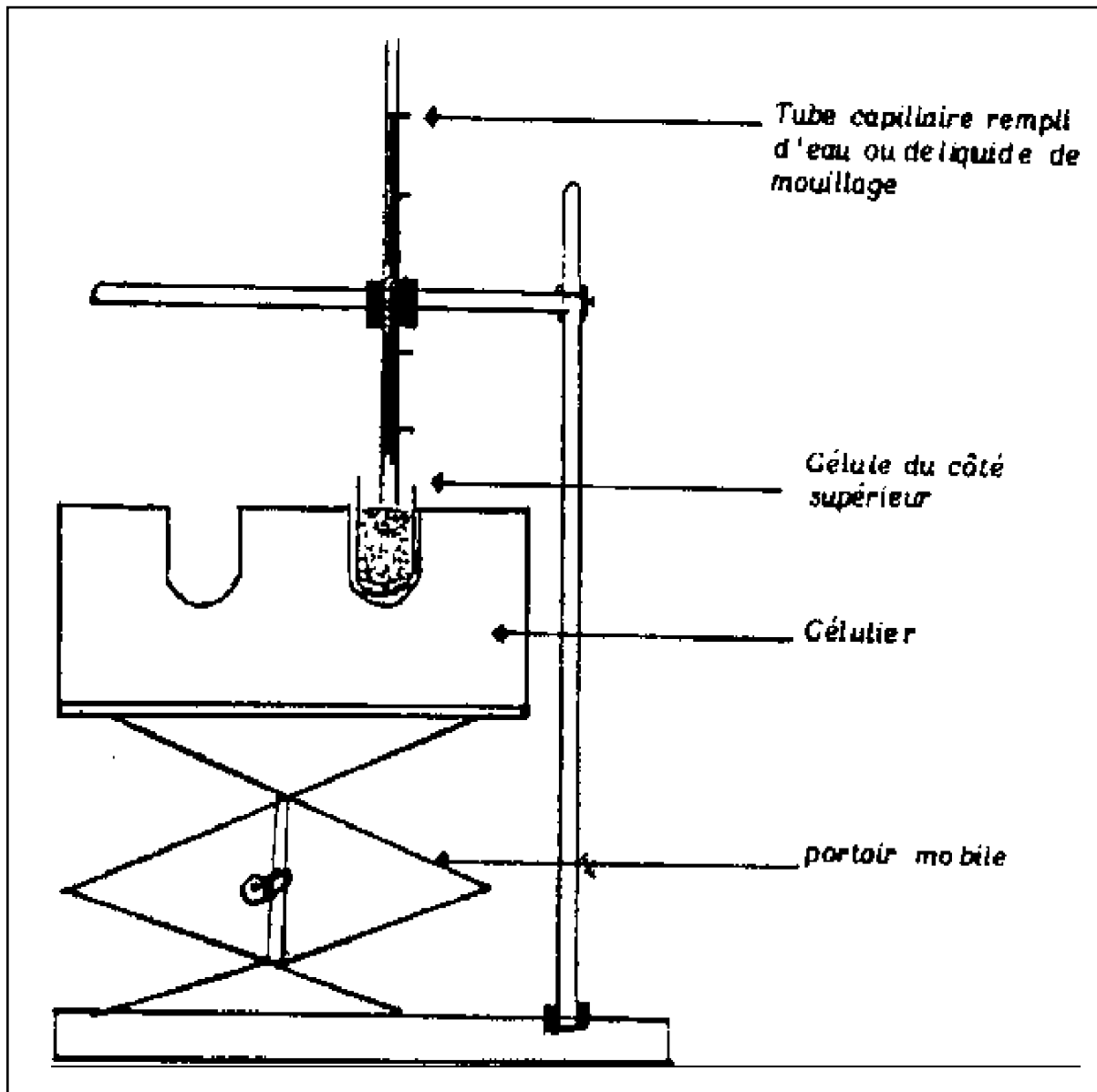
Il est possible d'étudier la vitesse de mouillage de la poudre présentée directement à l'intérieur de la gélule donc directement sur le produit fini.

Un capillaire calibré (5mm³.Diamètre extérieur : 1,5 mm. Longueur 5 cm) rempli d'un volume d'eau connu, est placé à la surface d'une gélule décalottée à l'aide d'une lame de rasoir, et bloquée dans un gélulier manuel.

Lorsque le tube capillaire affleure la surface du lit de poudre, un chronomètre est déclenché, et le temps mis pour que la colonne d'eau pénètre à l'intérieur du lit de poudre est mesuré.

Il existe une bonne corrélation entre le temps de mouillage et les teneurs en diluants, l'hydrophilie, les conditions de mélanges.

**DISPOSITIF CAPILLAIRE POUR LES MESURES DE LA MOUILLABILITE
DES GELULES**



II - 7 - DETERMINATION DE LA REPARTITION GRANULOMETRIQUE DES POUDRES

Afin de mettre en évidence les facteurs de disparité des poudres et leurs influences sur la dissolution, il est utile d'établir une carte de répartition granulométrique des poudres.

Cette étude du fait de la faible quantité de poudre contenue dans les gélules, ne peut prétendre être une véritable étude rhéologique réalisée dans les conditions habituellement définies.

Afin de comparer entre elles les répartitions granulométriques des poudres étudiées, les conditions se devaient d'être identiques pour tous les types de poudres, qu'il s'agisse de granulés plus ou moins fins, ou de mélanges de poudres.

L'appareil HOSOKAWA utilisé, se compose d'un empilement de tamis de 8 cm de diamètre, de maille variable, disposé sur un socle vibrant. La maille des tamis, la cadence et la durée des vibrations ont été définies au préalable.

Conditions opératoires

Une quantité de poudre exactement mesurée d'environ 2 g est déposée sur le tamis de maille la plus grande. Le système vibratoire se met en marche pendant une durée fixée. Par pesée successive de la poudre retenue sur chaque tamis (refus au tamis ou par différence passant au tamis), il est possible d'obtenir une répartition granulométrique de la poudre.

- Maille des tamis :
 - 250 μm
 - 149 μm
 - 74 μm
- Amplitude des vibrations : Rhéostat en position 4.
- Durée des vibrations : 1 min.
- Précision des pesées : 1/10^{ème} de mg.

II - 8 -RECHERCHE DE LA LECITHINE DANS LES GELULES D'INDOMETACINE (24)

La lécithine est un mélange d'acides gras doté d'un pouvoir mouillant. Incorporée dans des mélanges peu solubles, elle améliore la vitesse de dissolution du principe actif. En présence d'eau elle s'hydrate favorisant le mouillage de la poudre.

Conditions opératoires

- support : plaque de silice
- solvant de migration : chloroforme - méthanol- eau : 65 / 25 / 4.
- réactif de révélation : H_2SO_4 à 50 %, puis chauffage à $130^{\circ}C$ pendant 10 min.

- solutions témoins:

- **A** : solution de lécithine à 5 mg/ml dans le chloroforme.
dépôt : 20 μ l.
- **B** : solution d'indométacine à 15 mg/ml dans le chloroforme.
dépôt : 50 μ l.
- **C** : solution à 15 mg/ml d'indométacine dans la solution A.
dépôt : 50 μ l.

- solutions essais :

- le contenu de 3 gélules est dissout dans 5 ml de chloroforme par passage aux ultrasons pendant 10 min puis la suspension est centrifugée.
dépôt : 50 μ l.

La migration s'effectue sur 10 cm. Une solution de H_2SO_4 est alors pulvérisée puis la plaque est placée pendant 10 min. dans une étuve chauffée à $130^{\circ}C$.

III - RESULTATS ET INTERPRETATION

Les résultats recueillis aux cours des précédents essais sont consignés ici.

III - 1 - GELULES DE CHLORHYDRATE DE TETRACYCLINES

1 - 1 - Caractéristiques des lots étudiés

Dénomination	Lot N°	Péremption	Origine	Taille de l'échantillon
T 1	73507	01/99	ALLEMAGNE	1000 gel
T 2	940701	06/98	CHINE	100 gel
T 3	80219	02/98	CHYPRE	50 gel
T 4	950804	02/98	AILLEMAGNE	2000 gel
T 5	T223	08/98	ITALIE	1000 gel
T 6	B602	03/97	FRANCE	50 gel
T 7	AT9608-1	09/98	KENYA	200 gel

En dehors de la spécialité commercialisée en France, tous les lots proviennent soit de fournisseurs de la CHMP, soit d'autres fournisseurs. Il est à noter que la spécialité T6 est la seule gélule de chlorhydrate de tétracycline commercialisée en France, mais elle est associée à des levures sèches vivantes de *saccharomyces cerevisiae*.

Il a été possible de réunir 7 lots de provenances géographiques très variées. Il est probable qu'en comparant des productions d'origine aussi diverses, non seulement les procédés de fabrication sont susceptibles d'être différents, mais aussi les matières premières mises en oeuvre.

1 - 2 - Caractères organoleptiques

a - Description des gélules

Dénomination	Taille en mm		Couleur		Inscription
	Longueur	Diamètre	Corps	Coiffe	
T 1	18	6	jaune	rouge	Tetra 250
T 2	19	6	orange	rouge	Tetra 250
T 3	18	6	rouge	jaune	Tetra 250 + nom du fabricant
T 4	17	6	jaune	rouge	Tetra 250 + nom du fabricant
T 5	18	6	jaune	rouge	
T 6	17	6	orange	noire	
T 7	15	4	marron	noire	nom de spécialité

D'une manière générale les lots étudiés ont des caractères organoleptiques semblables. Hormis la spécialité T7 qui est plus petite, toutes les gélules ont des dimensions voisines. De taille moyenne, elles correspondent approximativement aux caractéristiques de taille de gélules françaises de la pharmacopée, N° 2 ou 3.

La majorité des gélules sont de couleur semblable, rouge pour une partie, jaune-orange pour l'autre. L'association de ces deux couleurs semble correspondre à un code international pour ce principe actif. Les lots N° T6 et T7 ne respectent pas ce code d'association de couleur. La plupart des gélules comportent une inscription à l'encre noire, mentionnant le nom du principe actif ou de la spécialité, suivie du dosage.

b - Description du contenu de la gélule

	couleur	aspect	remarques
T1	orange clair - uniforme	fin granulé régulier	
T2	orange foncé - uniforme	fin granulé régulier	
T3	orange clair - uniforme	fin granulé régulier	
T4	orange clair - uniforme	fin granulé régulier	présence de morceaux de gélatine
T5	orange foncé - non uniforme	fin granulé régulier	présence d'agglomérats blanc
T6	orange foncé / brun	carotte de poudre + billes de levures	
T7	orange foncé - uniforme	fin granulé régulier	

L'examen macroscopique des poudres étudiées fait ressortir une uniformité de la couleur orangée plus ou moins foncée, et ce pour toutes les poudres.

En ce qui concerne la spécialité française, elle contient au fond du corps de la gélule un lit de billes brunes, constitué de levures sèches, et au-dessus la poudre contenant le chlorhydrate de tétracycline.

L'aspect de la poudre est le plus souvent un fin granulé régulier, qui laisse penser que le remplissage s'est effectué par arrasage ou par une vis sans fin. La spécialité T6, contient une poudre agglomérée en carotte qui laisse plutôt penser à un remplissage par compresse-doseur.

Il est à noter toutefois pour le lot T4, la présence de morceaux de gélatine provenant de bris de capsules, alors que les gélules ouvertes sont intactes.

Globalement toutes les poudres étudiées ont les mêmes caractères organoleptiques, seul le mode de remplissage des gélules engendre des différences notables au niveau de la granulométrie.

1 - 3 - Poids moyens

a - Poids moyens des gélules pleines

	Poids moyens (mg)	Ecart-type	Coefficient de variation
T1	340,47	10,64	3,12 %
T2	335,68	12,52	3,73 %
T3	359,94	17,76	4,93 %
T4	339,04	11,33	3,34 %
T5	345,8	3,76	1,09 %
T6	437,14	11,7	2,67 %
T7	325,11	9,14	2,81 %

La confrontation des poids moyens des gélules pleines ne présente que peu d'intérêt pour une comparaison d'ordre général. La détermination de ces poids moyens est en revanche utile aux calculs entrant dans les essais de dissolution.

b - poids moyens des contenus de gélules

	Poids moyens (mg)	Ecart-type	Coefficient de variation
T1	250,72	8,59	3,43 %
T2	251,63	11,98	4,76 %
T3	295,19	16,8	5,69 %
T4	251,25	11,32	4,56 %
T5	268,99	2,8	1,04 %
T6	363,36	11,19	3,08 %
T7	263,95	8,62	3,27 %

Le poids moyen des poudres contenues dans les capsules donne davantage d'indications.

Il correspond à la détermination de l'uniformité de masse de poudre contenue dans les gélules. Il est conforme aux normes fixées par la pharmacopée pour tous les lots étudiés.

Il peut également donner une idée de la quantité d'excipients utilisée dans la formulation. Il est probable que pour les lots T1, T2, T4, la formule ne contienne pas d'excipients de remplissage. Pour les lots T5, T7, cette quantité semble faible. En ce qui concerne le lot T7 dont les gélules sont de tailles inférieures aux autres lots, elles ne contiennent pas moins de poudre que les autres gélules.

En ce qui concerne le lot T6, il est impossible d'aboutir à une conclusion de ce type, du fait de la présence des levures sèches qui pourraient être considérée comme un excipient, ou comme un principe actif associé.

1 - 4 - Détermination du temps de désagrégation

	Temps de désagrégation en minutes
T1	< 6
T2	< 6
T3	< 6
T4	< 5
T5	< 5
T6	< 8
T7	< 7

Norme de la Pharmacopée Française : < 30 min.

Tous les temps de désagrégation sont conformes aux normes de la Pharmacopée Française.

Ils sont très inférieurs à la norme, et tous voisins. Les temps mesurés ne permettent pas de relever des différences significatives.

1 - 5 - Dosage et identification du principe actif

	Quantité en mg	Pourcentage	Référence selon l'étiquetage	Identification
T1	255,85	102,34 %	95% à 105 % (BP 88)	Positive
T2	253,92	101,57 %	95% à 105 % (BP 88)	Positive
T3	260,7	104,28 %	90 % à 125 % (USPXXII)	Positive
T4	254,47	101,79 %	95% à 105 % (BP 88)	Positive
T5	250,9	100,36 %	95% à 105 % (BP 88)	Positive
T6	264,45	105,78 %		Positive
T7	253,05	101,22 %	95% à 105 % (BP 88)	Positive

Les dosages effectués par HPLC sont tous conformes aux normes des pharmacopées auxquelles chaque spécialité fait référence sur l'étiquette.

Dans le même temps, les produits de dégradation des tétracyclines, 4-épi tétracycline, anhydrotétracycline, 4-épi anhydrotétracycline, ont été recherchés, et leur présence est toujours inférieure au seuil fixé par les pharmacopées.

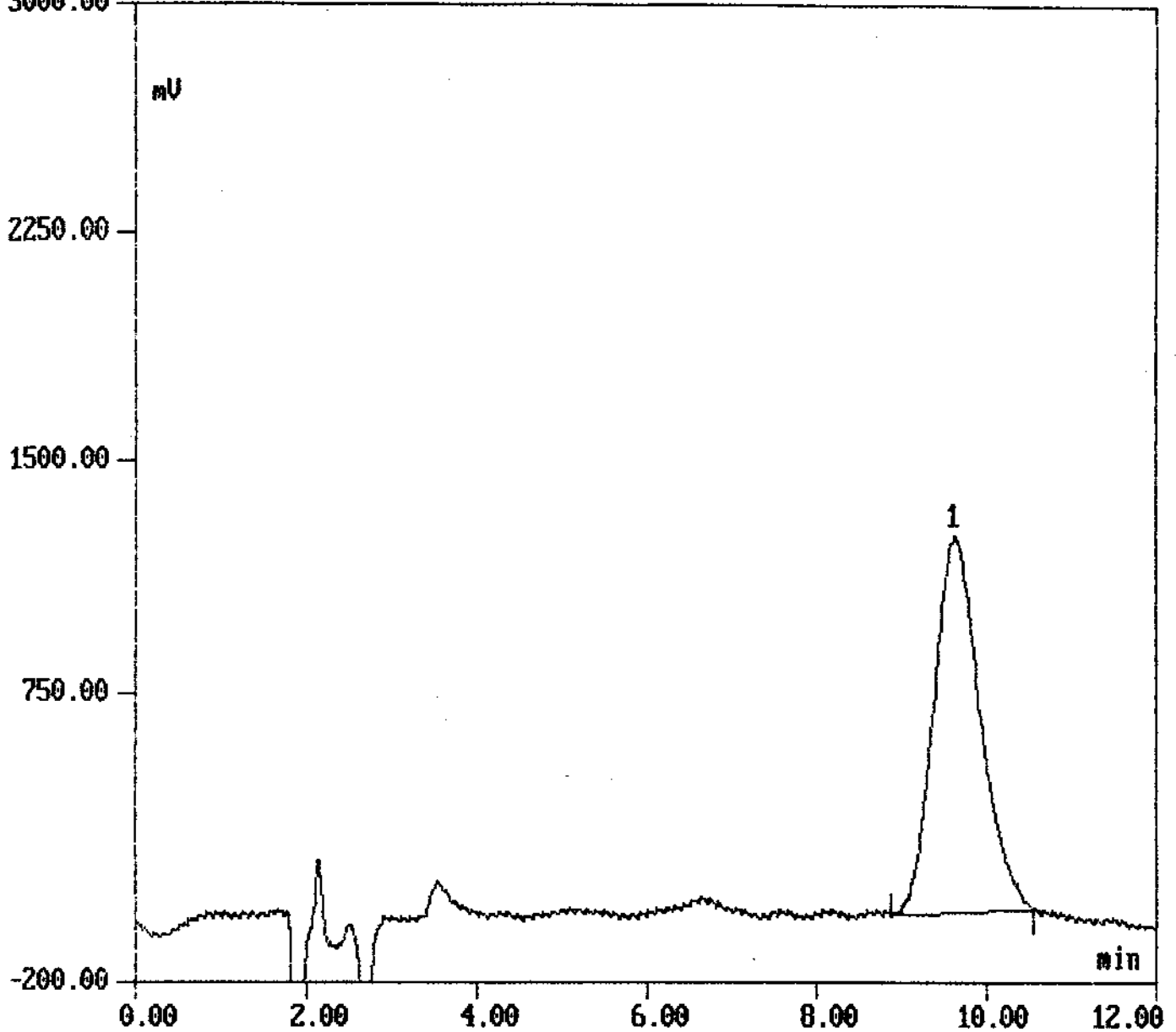
3000.00

No. 02 tetra 02.01

11.06.96

09:23:44

CHANNEL 1



CONTRON Integrator 3.90 Result Report

Chromatogram Identification TETRA:

2 tetra 02.01 Chnl.. 1 Date.. 11.06.96 Time.. 09:23:44

Method File..... TETRA
 Peak Table..... TETRA
 Parameter Table. TETRA
 Result File..... TETRA
 Document File... TETRA Can't open file

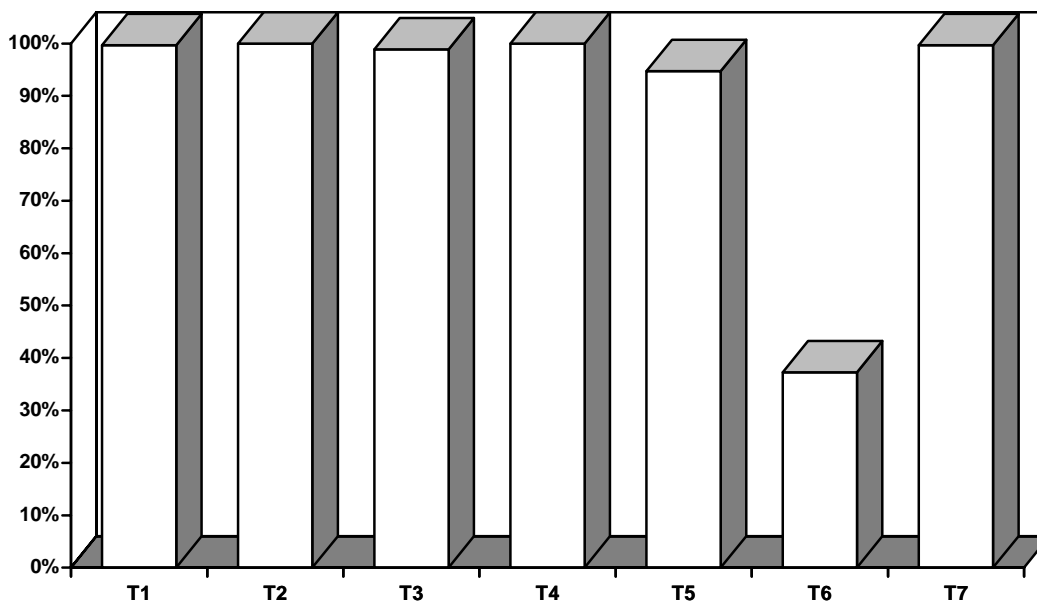
No	PNo	Ret.T min	Name	Area mV*min	Rel.Hg %	N_plat	Resol	Height mV
1	4	9.62	tetracycline	801.47	100.00	1419	?	1242.0

1 - 6 - Cinétiques de dissolution

- Résultats à 60 minutes (temps pour dissoudre au minimum 70% donné par l'USP XXIII, par rapport au témoin principe actif)

	Pourcentages dissous en 60 min. (Paniers rotatifs)	Conforme / Non conforme	Pourcentages dissous en 60 min. (Palettes + spirales)
T1	98,5	Conforme	
T2	102,1	Conforme	
T3	98,77	Conforme	
T4	99,9	Conforme	
T5	94,8	Conforme	
T6	37,54	Non conforme	40,7
T7	99,62	Conforme	

pourcentages dissous à 60 min (paniers)



Selon l'USPXXIII, pour être conforme à l'essai de dissolution, 70 % au moins du principe actif doit être dissout en 60 minutes.

Le pourcentage dissout en 60 min. est conforme à la pharmacopée pour toutes les spécialités, excepté la spécialité T6. Le test de dissolution a donc été recommencé avec la méthode des palettes tournantes en lestant la capsule à l'aide d'une spirale en acier inox.

En utilisant cette deuxième technique, le pourcentage de dissolution n'a été augmenté que légèrement, passant de 37,54% à 40,7%.

Les courbes des cinétiques de dissolution, pour la plupart des échantillons mis à part l'échantillon T6, ont une allure semblables : la dissolution est dans un premier temps très rapide. Pendant les 15 premières minutes, le pourcentage de dissolution est très élevé, puisque plus de 80 % du principe actif initialement présent dans la capsule se dissout dans ce laps de temps. Les courbes s'infléchissent ensuite en plateau car la quasi-totalité du principe actif est dissoute.

La spécialité T6 montre, une courbe de cinétique de dissolution nettement inférieure, aussi bien en terme de vitesse de dissolution que de quantité dissoute au terme de l'essai. La courbe ne montre pas d'infléchissement en plateau, la dissolution se poursuit tout au long de l'essai puisque la quantité dissoute n'atteint jamais les 100%. Cette spécialité était censée représenter une référence mais elle ne présente pas les résultats escomptés. Il faut préciser que cette spécialité est commercialisée depuis 1967, et qu'à cette date, les essais de dissolution n'étaient pas connus. De plus, la présence de levures dans la formulation peut modifier la cinétique de dissolution, cette spécialité est commercialisée en France. Toutefois elle n'a pas à respecter les normes de l'USP.

Les retards à la dissolution relevés aux cours des essais pourraient être dus à l'enveloppe de gélatine, mais le test de désagrégation ne fait pas ressortir de différences notables. Le test a été renouvelé en utilisant la technique des palettes tournantes et des spirales de lestage, mais les résultats recueillis ne montrent pas d'amélioration sensible de la vitesse de dissolution.

Le ralentissement de la dissolution ne peut être attribué qu'à un facteur inhérent à la poudre contenue dans la capsule, la quantité et la qualité des excipients, la mouillabilité, le compactage en carotte de la poudre, la présence des levures.

1 - 7 - Mouillabilité des poudres

	Temps de mouillage en secondes
T1	50
T2	120
T3	60
T4	60
T5	40
T6	420
T7	50

Le temps de mouillage des poudres étudiées est le plus souvent rapide, aux environs d'une minute.

Pour le lot T2, ce temps de mouillage est plus long, puisqu'il se situe vers 2 minutes.

Cet allongement ne semble pas influencer sur la cinétique de dissolution, il faut signaler que ce temps de mouillage est nettement inférieur au temps de premier prélèvement (5 minutes).

En ce qui concerne le lot T6, ce temps de mouillage est considérablement augmenté, aux alentours de 7 minutes.

1 - 8 - Répartition granulométrique des poudres

Du fait de la présence des billes de levures dans les capsules du lot T6, et du compactage de la poudre, celles-ci n'ont pu être incluses dans les essais de répartition granulométrique.

Répartition granulométrique en %

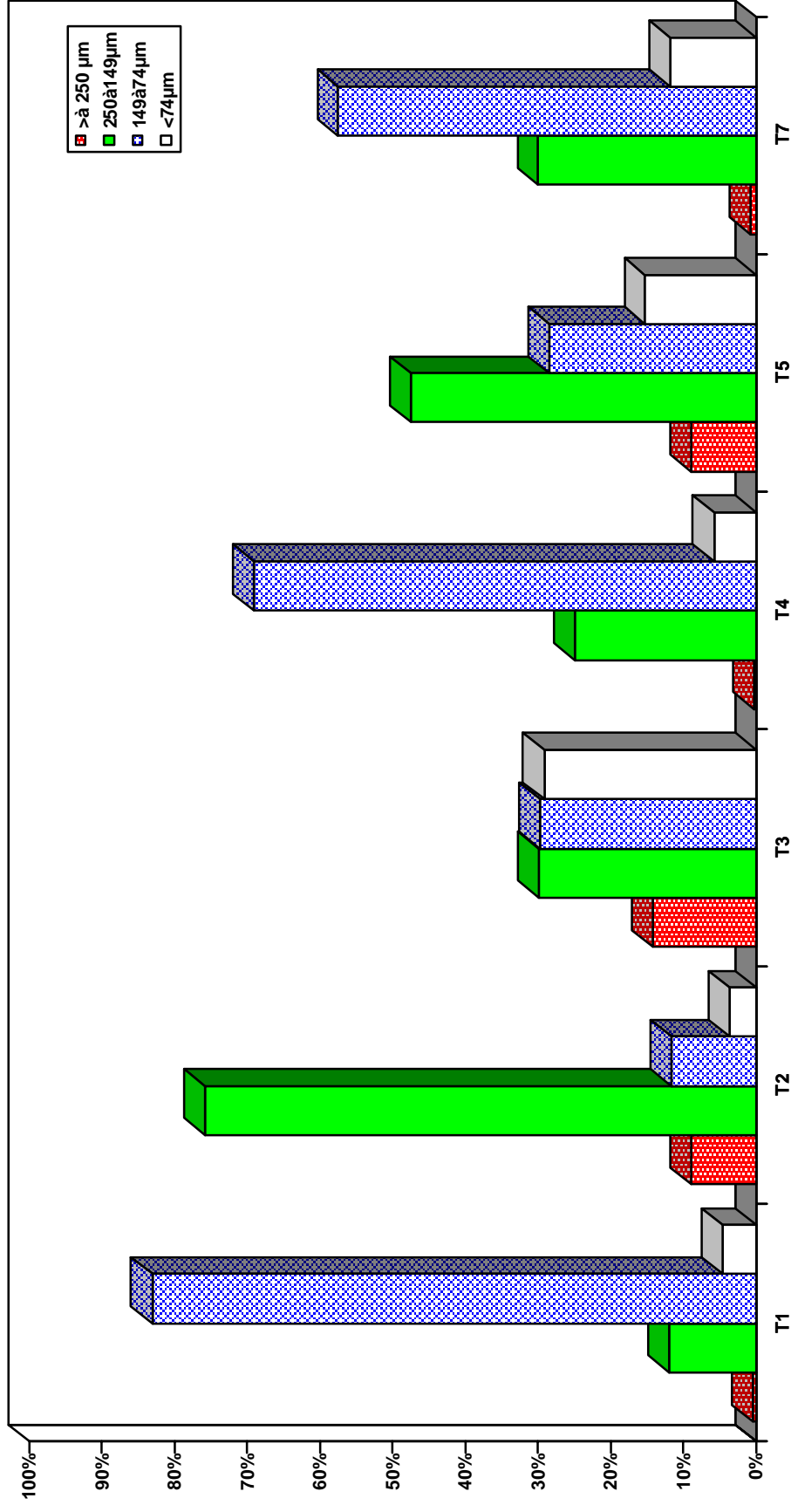
Taille des particules	T1	T2	T3	T4	T5	T7
> à 250 µm	0.36	8.9	14.24	0.2	8.9	0.7
de 250 à 149 µm	11.9	75.8	29.94	24.9	47.5	30
de 149 à 74 µm	83.13	11.7	29.66	69.1	28.4	57.5
< à 74 µm	4.61	3.6	26.16	5.8	15.2	11.8

Pour les autres lots, sur le tamis de maille la plus grande, le refus au tamis est faible: c'est donc que très peu de particules ont une taille supérieure à 250 µm.

Les particules qui composent les poudres de ces lots se répartissent plutôt sur les deux tamis de taille inférieure : un grand pourcentage de particules des lots T2 et T5 a une taille comprise entre 250 et 149 µm. En ce qui concerne les lots T1, T4, T7, les particules ont pour la plupart une taille comprise entre 149 et 74 µm. Le pourcentage de poudre passant à la maille du tamis le plus fin est faible pour tous les lots, mais semble plus importante pour T3, cependant la répartition des pourcentages à peu près égale dans les 4 tailles déterminées pourrait cacher des phénomènes électrostatiques, faisant échec au criblage.

D'après la maille des tamis choisis arbitrairement, les particules qui composent les poudres étudiées en dehors de celles du lot T6 ont des granulométries intermédiaires, très peu de particules de grande taille, et peu de particules très fines.

Répartition granulométrique des particules en %



1 - 9 - Essais de conservation dans des conditions variées de températures et d'humidité (23)

Le laboratoire de contrôle de la CHMP, lors de ses essais de routine, a mis en évidence ce phénomène d'insolubilisation de la gélatine. L'insolubilisation est en particulier apparue sur des lots de gélules de chlorhydrate de tétracyclines, prélevés sur le terrain. La question qui s'est alors posée concerne l'influence des conditions climatiques de zones géographiques variées, sur l'insolubilisation des capsules.

1 - Protocole expérimental

L'OMS propose un protocole expérimental pour évaluer le vieillissement des médicaments placés dans des conditions de climat tropical, chaud et humide. Un deuxième type de climat peut cependant exister et influencer différemment sur la conservation des gélules, il s'agit du climat chaud et sec.

Les essais de conservation ont été appliqués aux lots de gélules de chlorhydrate de tétracycline utilisés pour les essais effectués précédemment.

L'essai de conservation décrit par l'OMS préconise de placer les échantillons dans une enceinte climatique, pendant 30 jours à 50°C et à saturation d'humidité, et 5 jours à 70°C, à saturation d'humidité.

Le deuxième type d'essai a permis de placer les échantillons dans une étuve à 50°C pendant 30 jours puis 5 jours à 70°C; l'humidité n'étant pas contrôlée et correspondant à l'humidité ambiante du laboratoire.

La mesure des temps de désagrégation permet d'apprécier une variation de la solubilisation de la gélatine. Une cinétique de dissolution pourra être effectuée dans le cas où les temps de désagrégation seraient modifiés.

2 -Résultats

En ce qui concerne l'essai réalisé selon les conditions fixées par l'OMS, en quelques jours les gélules ont été dissoutes dans l'humidité ambiante, et seule une masse informe résiduelle a pu être récupérée. Aucun résultat n'a donc été relevé.

Pour les échantillons placés en milieu chaud et sec, le test de désagrégation a été effectué au bout de 30 et 35 jours . Les temps de désagrégation relevés ne diffèrent pas des temps relevés lors des essais à t0.

Aucun des lots de gélules de chlorhydrate de tétracycline testés n'a donc fait l'objet de réticulation de la gélatine en ambiance chaude et sèche selon le protocole expérimental établi.

D'après des études réalisées sur l'homme, il est peu probable que des répercussions sur les concentrations plasmatiques, des phénomènes d'insolubilisation de la gélatine, soient relevées, les enzymes présentes dans le tractus gastro-intestinal permettant vraisemblablement la rupture des ponts inter-moléculaires. In vitro on observe une insolubilité de l'enveloppe de gélatine. Contrairement aux prescriptions des pharmacopées, certains auteurs préconisent pour accorder une certaine valeur aux tests, l'addition aux liquides d'épreuves, d'enzymes protéolytiques.

Le protocole préconisé par l'OMS semble particulièrement drastique et inadapté pour des gélules. Certains auteurs ont déjà effectué des expériences similaires en plaçant les gélules à 40 ou 60°C mais à une humidité relative de 75%. En ce qui concerne les lots étudiés, l'utilisation de la chaleur sèche n'a pas permis de mettre en évidence des phénomènes d'insolubilisation. Il faut cependant dire que les gélules testés, ne contiennent que très peu, voir pas d'excipients, donc le pourcentage de formol résiduel potentiel, pourrait être très faible, insuffisant pour entraîner une réticulation.

1 - 10 - Conclusions des essais sur les gélules de chlorhydrate de tétracycline

La provenance multi-source des médicaments testés au cours de cette étude laissait présager des différences significatives entre les produits à divers niveaux des expériences.

Les lots de génériques humanitaires testés ne sont pas forcément commercialisés sous AMM sur le sol où ils sont fabriqués. Le lot T6 est commercialisé sous visa dans nos officines. En fait, l'étude avait également inclus au départ un lot de gélules de tétracycline non associée à d'autres principes actifs, commercialisé en France en officine, mais elle fut retirée du marché en cours d'analyse. Il a donc été décidé d'exclure ce lot de l'essai. Les premiers résultats étaient sensiblement comparables à ceux obtenus pour le lot T6.

Ce dernier lot avait été choisi au départ comme référence, référence bien sûr relative. Mais il n'existe actuellement sur le marché français, à priori, que des gélules de chlorhydrate de tétracyclines associées à des levures. Conscients de l'influence possible de cette association pouvant parfois interdire des comparaisons avec d'autres lots, nous avons choisi d'inclure tout de même ces capsules dans les essais.

Les tailles des gélules sont globalement proches, aux alentours de 18 mm de longueur pour un diamètre de 6 mm. Un lot se démarque pourtant, le lot T7, dont les gélules sont plus petites.

Les couleurs du corps et de la coiffe jaune-orangé / rouge, respectent le plus souvent une association de teintes attribuées de fait au principe actif chlorhydrate de tétracycline. Que les capsules du lot T6 ne respectent pas cette association de couleurs, peut être attribué à la présence des levures qui correspondraient à un principe actif associé. Le lot T7 lui ne respecte aucunement le code couleur établi.

C'est à l'ouverture des capsules, après examen de l'aspect macroscopique des poudres que sont apparues quelques différences d'aspect, certainement due aux procédés de remplissage utilisés. Tous les lots contiennent une poudre jaune orangée constituée par un fin granulé. Le lot T6, contient la même poudre compactée en carotte associée à de petites billes de levures.

Le test d'uniformité de masse des capsules a été conclu conforme pour toutes les gélules. Outre la détermination du poids moyen il a permis d'évaluer grossièrement la quantité d'excipients dans la formulation. Cette quantité semble parfois négligeable, notamment pour les lots T1, T2, T4, faible pour les lots T5, T7, plus élevée pour le lot T3, et davantage encore pour le lot T6, mais dans ce dernier cas le terme d'excipient est impropre puisqu'il inclu les levures.

La mesure du temps de désagrégation des capsules a montré une grande rapidité à la désintégration, nettement inférieur au temps fixé par la pharmacopée, qui est de 30 minutes. Il est légèrement supérieur toutefois pour le lot T6 mais sans permettre d'extrapolation à ce niveau.

Le dosage du chlorhydrate de tétracycline, la recherche d'impuretés, se sont avérés très satisfaisants pour tous les essais.

C'est au niveau des essais de dissolution que des différences de cinétique in vitro étaient attendues pour les génériques humanitaires. Or tous ces lots ont montré des pourcentages dissous à 60 minutes bien supérieurs à 70 % comme le préconise l'USP ; seul le lot T6 ne s'est dissout qu'à moins de 40 % dans ce temps. Il ne satisfait donc pas à cet essai. L'examen des courbes des pourcentages dissous en fonction du temps confirme ces résultats. Tous les lots de génériques humanitaires se dissolvent selon des cinétiques très voisines, le lot T6 se dissout lui, plus lentement. Le choix de cette spécialité commercialisée en France comme référence ne semble pas convenir, mais c'est actuellement la seule spécialité sur le marché.

L'enveloppe de gélatine ne semble pas être à l'origine de ce retard puisque le temps de désagrégation n'est que très faiblement augmenté. En revanche, c'est la seule gélule dont la poudre est compactée. Le ralentissement observé serait donc dû aux caractéristiques physico-chimiques de la poudre. En effet, après étude de la mouillabilité des poudres, les résultats font ressortir un net allongement du temps de mouillage pour le lot T6. La compression de la poudre ayant modifié la taille des particules pourrait expliquer cet allongement. En effet, certains auteurs ont déjà décrit des phénomènes similaires : plus la taille des particules augmente, plus le temps de mouillage s'allonge, et donc plus la vitesse de dissolution diminue. Ces travaux tendraient à prouver que la formation d'un film hydrophobe dépend de la taille du grain de principe actif ou des excipients : plus la taille est grande, plus le film est complet.

Toutefois, il ne faut pas perdre de vue que ni la composition en excipients, ni les procédés de fabrication (temps de mélange, type de mélangeur utilisé, force de compactage...) ne sont connus, et ces paramètres ont une influence considérable sur les essais in vitro.

L'analyse de la répartition granulométrique n'a pu être effectuée sur les gélules du lot T6, du fait du compactage mais aussi de la présence des billes de levure. En ce qui concerne les résultats attribués aux autres lots, ils ne font pas ressortir de différences interprétables.

Cette étude réalisée sur un nombre restreint de lots permet d'apporter une notion de relativité aux tests de dissolution.

Elle souligne une nouvelle fois l'importance capitale des procédés de fabrication, des adjuvants de formulation, de la qualité de tous les composants, sur les phénomènes de mise à disposition du principe actif pour l'organisme.

Particulièrement dans le cas d'antibiotiques, les paramètres de mise à disposition du principe actif sont essentiels dans la mesure où d'importants retards de libération, de dissolution du principe actif pourraient être à la source d'un sous dosage plasmatique et donc par conséquent engendrer des risques de résistances bactériennes.

TABLEAU RECAPITULATIF

	Taille en mm long. diam.	Aspect macroscopique de la poudre	Poids moyen en mg	Tps de desagregation norme : <30 minutes	dosage %	% dissout (paniers) norme: > à 80 %	% dissout (palettes)	% de particules de taille (en µm) 1: > à 250 ; 2: de 250 à 149 3: de 149 à 74 ; 4: < à 74	mouillabilité en secondes	Résultat
T1	18 6	granulé fin	250.72	< 6	102.34	99.64		0.4 11.9 83.1 4.6	50	Conforme
T2	19 6	granulé fin	251.63	< 6	101.57	103.32		8.9 75.8 11.7 3.6	120	Conforme
T3	18 6	granulé fin	295.19	< 6	104.28	98.85		14.2 29.9 29.7 26.2	60	Conforme
T4	17 6	granulé fin	251.25	< 5	101.79	101.1		0.2 24.9 69.1 5.8	60	Conforme
T5	18 6	granulé fin	268.99	< 5	100.36	94.75		8.9 47.5 28.4 15.2	40	Conforme
T6	17 6	carotte de poudre + billes	363.36	< 8	105.78	37.28	40.7		420	Non conforme
T7	15 4	granulé fin	263.95	< 7	101.22	99.66		0.7 30 57.5 11.8	50	Conforme

III - 2 - GELULES D'INDOMETACINE

2 - 1 - Caractéristiques des lots étudiés

Dénomination	Lot N°	Péremption	Origine	Taille de l'échantillon
I 1	ID39	09/98	Royaume-Uni	500 gel
I 2	47202	09/98	Allemagne	500 gel
I 3	950216	01/99	Chine	50 gel
I 4	91181	11/2000	Chypre	50 gel
I 5	940200	01/99	France	60 gel
I 6	T224	08/2000	Italie	100 gel
I 7	9509075	08/98	Kenya	1000 gel

Les lots étudiés contiennent tous 25 mg d'indometacine. Ils proviennent de fournisseurs de la CHMP ou d'autres fabricants de ces capsules. Ce sont des génériques humanitaires. Comme pour les gélules de tétracyclines, 7 lots ont été réunis, d'origines géographiques très diverses, permettant de suspecter des différences significatives au cours des essais réalisés. La spécialité I5 est commercialisée en France par un grand laboratoire pharmaceutique.

2 - 2 - Caractères organoleptiques

a - Description des gélules

	Taille en mm		Couleur		Inscriptions
	Longueur	Diamètre	Corps	Coiffe	
I1	16	4	Jaune paille		Nom de marque + 25 mg
I2	15	5	Jaune paille		Indo + 25 mg
I3	15	4	Jaune paille		Indo + 25 mg
I4	14	4	Jaune paille		
I5	14	4	Jaune paille		Indo + 25
I6	12	3	Jaune paille		
I7	19	5	Jaune paille		

L'analyse des caractéristiques macroscopiques de ces gélules révèle une grande homogénéité de la couleur, le corps et la coiffe étant dans ce cas toujours de couleur identique. Il semble qu'un code de couleur aie été établi pour ce principe actif. La taille des gélules s'avère être le plus souvent semblable, en dehors des lots I6 et I7, respectivement plus petite et plus grosse. La moitié des lots étudiés comportent une inscription à l'encre noire.

b - Description du contenu de la gélule

	couleur	aspect	remarques
I1	Blanc	Granulé très fin	
I2	Blanc	Granulé	Présence de poudre entre le corps et la coiffe
I3	Blanc	Gros granulé	
I4	Blanc	Granulé fin	
I5	Blanc	Granulé fin	
I6	Blanc	Poudre agglomérée en carotte	
I7	Blanc	Poudre fine	

L'examen macroscopique des poudres contenues dans les gélules montre que toutes les poudres sont de couleur blanche. De visu, leur différence réside en leur aspect granulométrique : certaines contiennent une poudre très fine à l'aspect mottant, floconneux, d'autres sont constituées par un granulé plus ou moins fin, et pour le lot I6 on observe une carotte de poudre compactée.

Ces variations de l'aspect laissent penser que les procédés de remplissage diffèrent, remplissage par arrasage ou par une vis sans fin pour les poudres et les granulés, remplissage par compresseur-doseur pour la poudre compactée en carotte.

Ces différents procédés de remplissage impliquent l'utilisation dans la formule d'excipients variés (agents agrégants, agents d'écoulement, agents de compression...).

2 - 3 - Uniformité de masse

a - Poids moyens des gélules pleines

	Poids moyens (mg)	Ecart-type	Coefficient de variation
I1	214,5	2,3	0,95 %
I2	188,5	8,4	4,47 %
I3	190,5	5,6	2,96 %
I4	220,63	2,6	1,17 %
I5	293,11	2,8	0,95 %
I6	166,3	4,45	2,68 %
I7	308,14	11,8	3,84 %

La confrontation des poids moyens des gélules pleines ne présente que peu d'intérêt pour une comparaison d'ordre générale. La détermination de ces poids moyens est en revanche utile aux calculs entrant dans les essais de dissolution.

b - Poids moyens des contenus de gélules

	Poids moyens (mg)	Ecart-type	Coefficient de variation
I1	165,26	2	1,20 %
I2	130,6	6	4,47 %
I3	135,8	5	3,59 %
I4	173,74	2	1,23 %
I5	241,14	4,85	2,01 %
I6	123,08	4,65	3,77 %
I7	243,89	1,2	4,83 %

Contrairement aux remarques proposées pour les gélules de tétracycline, ici la présence d'excipient dans la formulation est évidente du fait de la faible quantité de principe actif. Il est clair que la formulation de ces gélules diffère, puisque les poids moyens varient de 130 mg à 243 mg.

Tous les essais d'uniformité de masse se sont révélés conformes aux normes de la pharmacopée.

2 - 4 - Détermination du temps de désagrégation

	Temps de désagrégation en minutes
I1	< 5
I2	< 8
I3	< 11
I4	< 8
I5	< 7
I6	< 8
I7	< 9

Norme de la pharmacopée Française : < 30 min.

Les temps de désagrégation des lots étudiés sont tous compris entre 5 et 11 minutes. Ils sont donc tous conformes aux normes des pharmacopées. Même si le temps noté pour les gélules du lot I3 est plus de deux fois supérieur à celui du lot I1, il n'est cependant pas possible d'établir de comparaisons intéressantes.

2 - 5 - Dosage et identification du principe actif

	Quantité en mg	Pourcentage	Conforme / non conforme	Identification (spectre UV)
I1	24,3	97,2 %	Conforme	Positive
I2	24,6	98,4 %	Conforme	Positive
I3	26,48	105,94 %	Conforme	Positive
I4	20,84	83,37 %	non conforme	Positive
I5	23,7	94,83 %	Conforme	Positive
I6	23,8	95,2 %	Conforme	Positive
I7	25,16	100,65 %	Conforme	Positive

Normes de la BP 88 : 90% à 110 %

Le lot I4 est non conforme aux normes puisqu'il ne contient que 83,37% de principe actif par rapport à la quantité annoncée. Cette quantité est bien en deçà du seuil fixé par la pharmacopée. Ces dosages ont été renouvelés par une autre technique (HPLC), mais les résultats se sont montrés sensiblement identiques.

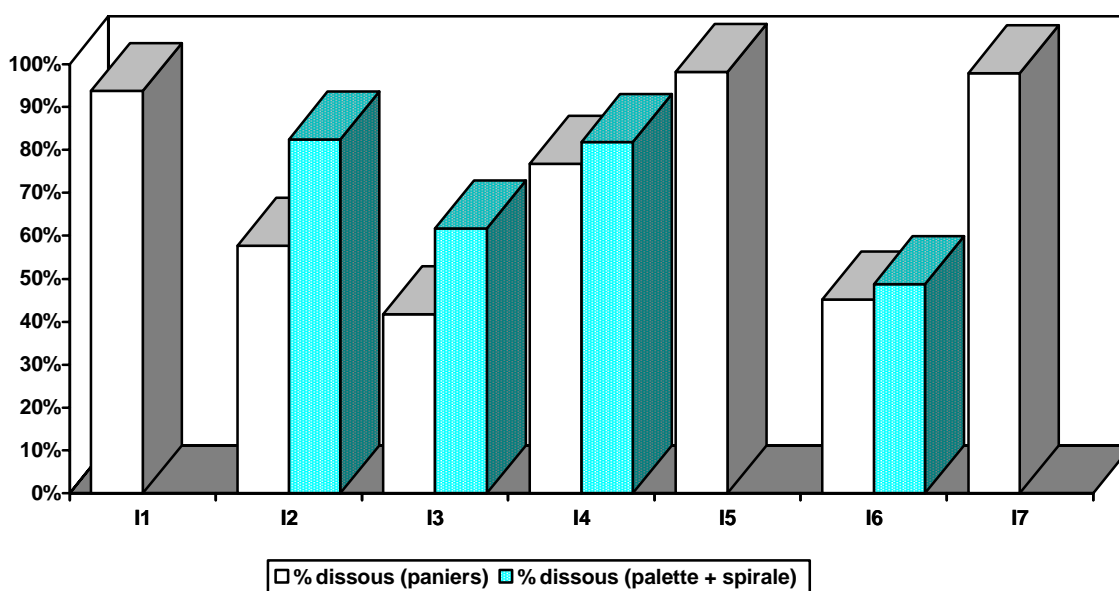
Le lot I4 est non conforme aux normes exigibles pour la commercialisation.

2 - 6 - Cinétiques de dissolution

a - Résultats à 20 minutes (temps pour dissoudre au minimum 80% donné par l'USP XXIII, par rapport au témoin principe actif)

	Pourcentage dissous en 20 min. (paniers rotatifs)	conforme / non conforme	Pourcentage dissous en 20 min. (palettes + spirales)	conforme / non conforme
I1	102,8 %	conforme		
I2	59,7%	non conforme	82,4 %	conforme
I3	51,2 %	non conforme	61,7 %	non conforme
I4	76,5 %	non conforme	81,7 %	conforme
I5	103,6 %	conforme		
I6	49,5 %	non conforme	48,8 %	non conforme
I7	88,3 %	conforme		

Pourcentage dissous à 20 minutes



Les pourcentages dissous en 20 minutes varient de 40% à près de 100%. Ils avoisinent les 100% pour les lots I1, I5 et sont donc conformes aux normes.

En revanche pour les lots I2, I3, I4, I6, le pourcentage dissout est inférieur à 80 %, il est même pour le lot I3, de l'ordre de 40 %, soit la moitié. Pour ces lots dont l'essai ne satisfait pas aux normes de la pharmacopée, le test a été renouvelé par la technique des palettes tournantes et des spirales de lestage.

Les résultats obtenus à l'aide de cette méthode sont améliorés dans les quatre cas.

Ce pourcentage dissous est particulièrement amélioré pour le lot I2, qui après dissolution par la technique des paniers rotatifs où il était de 58% est passé à un pourcentage dissout voisin de 82% lors de l'utilisation des palettes tournantes. L'essai peut alors être conclu positif. Le pourcentage dissout du lot I3 particulièrement faible lors du premier essai est augmenté de 10 points, mais malgré cette augmentation, seul 61% du principe actif est dissout. Le pourcentage dissous observé lors de l'essai par la méthode des palettes tournantes pour le lot I4, n'est amélioré que de 5 points environ, mais cette augmentation est suffisante pour que l'essai soit conclu satisfaisant par cette technique, alors que pour le lot I6, l'essai ne peut s'avérer satisfaisant.

La confrontation des deux techniques montre bien l'importance de la standardisation des conditions d'expérience. Elle montre la difficulté d'interprétation des résultats, et les précautions à prendre lors de l'expression de ces résultats.

Les courbes de vitesse de dissolution des lots étudiés montrent de grandes variations. La vitesse de dissolution est dans un premier temps rapide, puis la courbe s'infléchit en plateau lorsque la dissolution est terminée et que le pourcentage dissout est proche de 100%. Pour les lots dont la vitesse de dissolution est la plus faible, cette courbe peut prendre une allure différente : même si la vitesse de dissolution est rapide durant les 10 premières minutes, elle diminue ensuite et le plateau de dissolution maximale n'est pas atteint ou est atteint plus tardivement. La dissolution se poursuit donc lentement tout au long de l'essai.

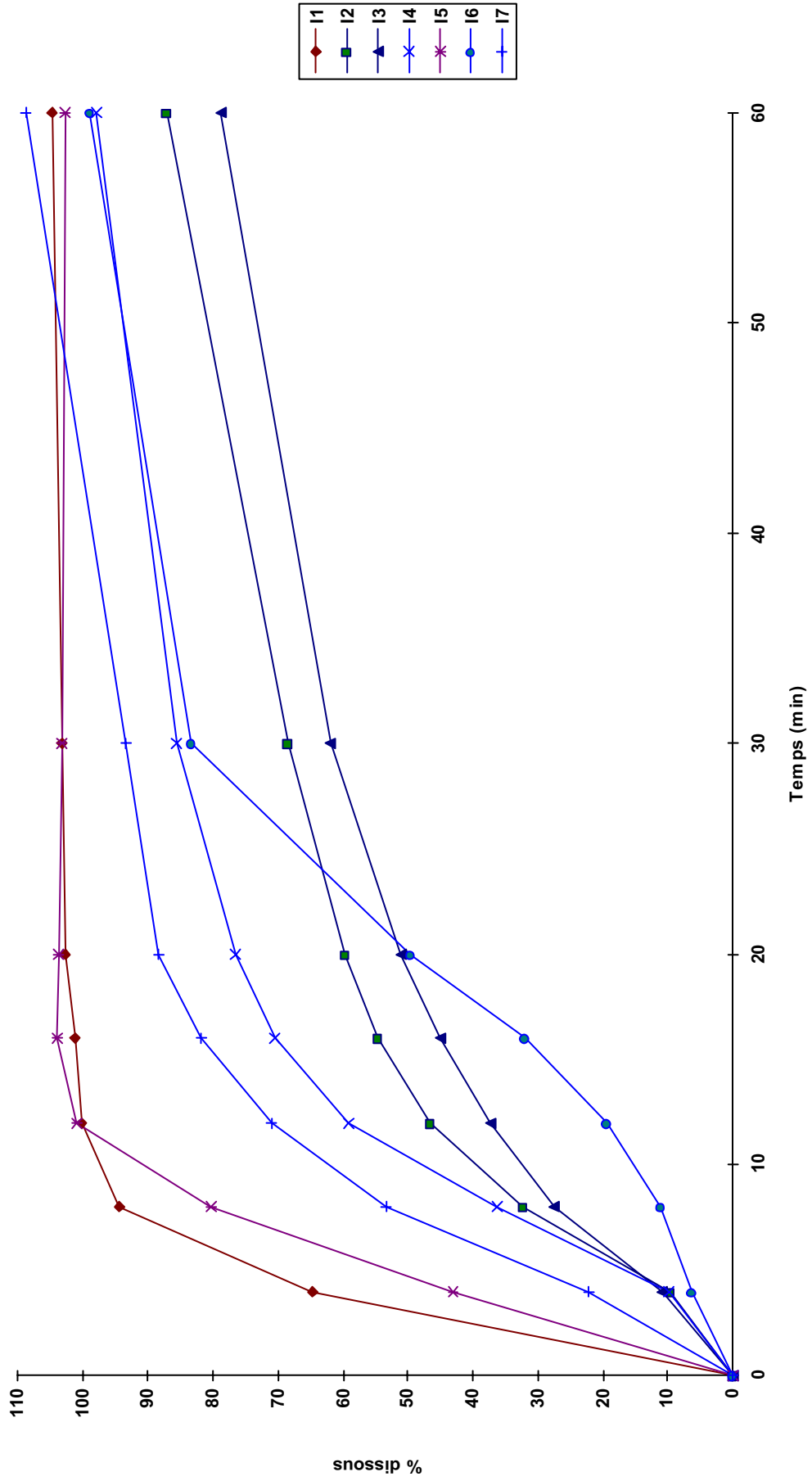
Pour le lot I6 la vitesse de dissolution est d'abord relativement lente, puis elle s'accélère pour rediminuer ensuite. Ce phénomène est également observable pour les lots I2, I3, I4, mais de façon moins nette.

L'allure caractéristique des courbes de ces lots, pourrait être due à des problèmes de mouillabilité.

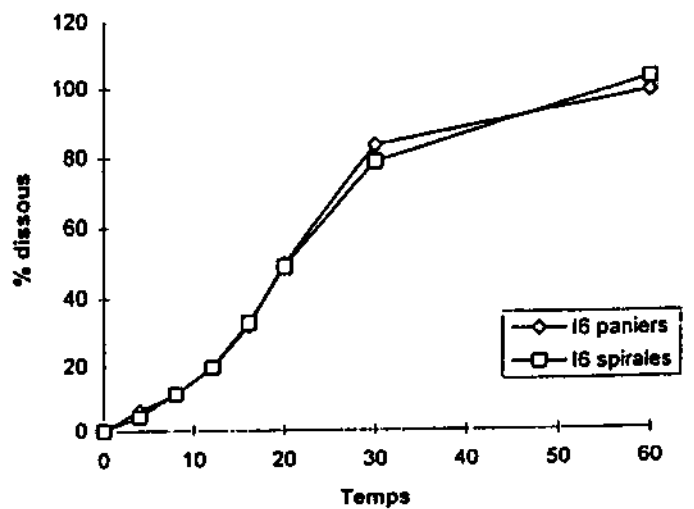
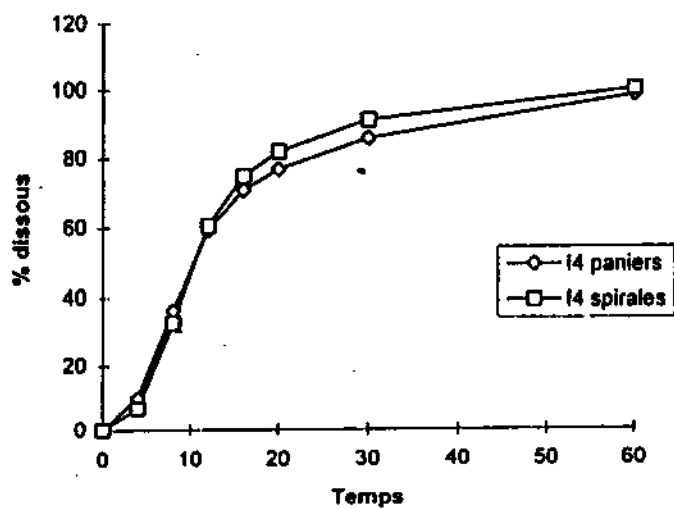
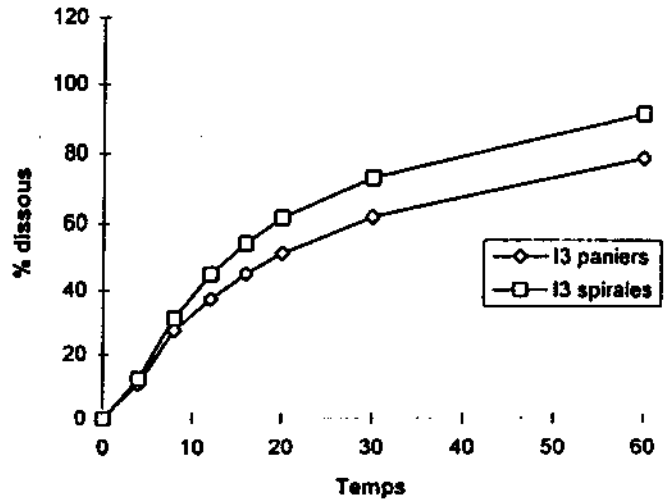
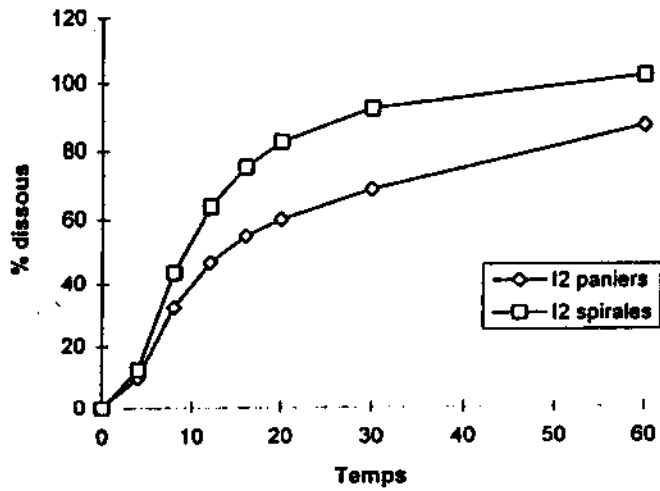
Les lots I1, et I5, présentent eux, des cinétiques de dissolution très rapide, avec près de 100 % de principe actif dissout en 20 minutes.

Il faut cependant noter une anomalie au niveau des résultats : en effet pour le lot I4, si environ 80% du principe actif est dissous en 20 minutes par rapport au témoin principe actif, c'est que la totalité du principe actif s'est dissoute puisque ce lot était sous-dosé à environ 80%. Or en fin de cinétique de dissolution 100% environ du principe actif est dissout, ce qui est impossible si l'on considère ce médicament sous dosé. L'enveloppe de la gélule serait susceptible d'absorber la lumière à la longueur d'onde de détection. Pour en être tout à fait convaincus, des essais de dissolution sur la poudre seule et sur l'enveloppe de gélatine ont été comparés. Il s'est avéré que les DO mesurée pour les essais réalisés avec les enveloppes seules n'était pas négligeables, et influaient de façon importante sur les résultats.

Cinétiques de dissolution (par rapport au témoin principe actif)



c - comparaison des courbes obtenues lors des essais selon la technique des paniers rotatifs et celle des palettes tournantes + spirales.



Les pourcentages dissous de principe actif, obtenus selon la technique des palettes tournantes et des spirales sont améliorés par rapport à ceux obtenus par la technique des paniers rotatifs.

Cette augmentation n'est cependant pas nette pour les lots I6 et I4, où seul le dernier point de la courbe est réellement amélioré, alors que les premiers points se superposent parfaitement à ceux obtenus selon la première méthode.

Les courbes obtenues avec l'appareil à palettes tournantes des lots I2 et I3, sont nettement meilleures que celles réalisées avec la technique des paniers rotatifs.

Ces différences ne peuvent s'expliquer que par la structure même du panier rotatif.

Il est également probable que le panier puisse constituer un compartiment interne au sein duquel la concentration en principe actif est proche de la concentration de saturation. Des flux de liquides de dissolution à concentration de saturation d'une part, et de milieu peu concentré d'autre part, s'établissent. Le milieu hyperconcentré doit diffuser à l'extérieur du panier, et du milieu peu concentré doit pénétrer dans le panier. Ces flux s'effectuent au détriment du temps, générant des retards à la dissolution, voire une insolubilisation.

De plus les turbulences créées par les palettes à l'intérieur du réacteur altèrent probablement plus rapidement le film hydrophobe, qui se crée sur les particule de taille importantes, que celles produites à l'intérieur du panier.

2 - 7 - Mouillabilité des poudres

	Temps de mouillage en secondes
I1	60
I2	130
I3	180
I4	150
I5	60
I6	300
I7	50

Pour les gélules des lots I1, I5, I7, le temps nécessaire à l'absorption de la colonne d'eau est proche d'une minute. Ce temps est allongé pour les autres lots : 2 minutes pour le lot I2, 2 minutes 30 pour les gélules du lot I4, 3 minutes pour les gélules du lot I3, et 5 minutes pour les gélules du lot I6.

Les lots pour lesquels les temps de mouillage sont les plus long, correspondent à ceux pour lesquels les cinétiques de dissolution sont les plus lentes.

La mouillabilité des poudres, très étroitement liée à l'hydrophilie de celles-ci, est bien évidemment en rapport avec la cinétique de dissolution.

Le lot I6 dont le pourcentage de dissolution est particulièrement bas à 20 minutes, montre aussi le temps de mouillage le plus élevé.

2 - 8 - Répartition granulométrique des poudres

Dans cet essai, tous les lots ont pu être inclus, y compris le lot I6, dont la poudre est compactée en carotte. En effet le fait d'ouvrir les capsules et de vider leur contenu, déstructure la carotte de poudre, et libère des granules.

Taille des particules	I1	I2	I3	I4	I5	I6	I7
> à 250 µm	11.98	57.4	77.35	2.22	8.1	45.8	31.7
de 250 à 149 µm	11.6	9.3	6.94	68.8	19.88	3.05	32.2
de 149 à 74 µm	4.75	12.25	5.31	4.72	51.27	19.13	26.8
< à 74 µm	71.67	21.05	10.4	24.26	20.75	32.02	9.3

Le pourcentage de poudre retenu par le tamis de maille la plus large, représente le pourcentage de particule de taille supérieure à 250 µm. Ce pourcentage est élevé pour les lots I2 et I6, le pourcentage de particules de taille supérieure à 250 µm est au delà de 70 % pour le lot I3.

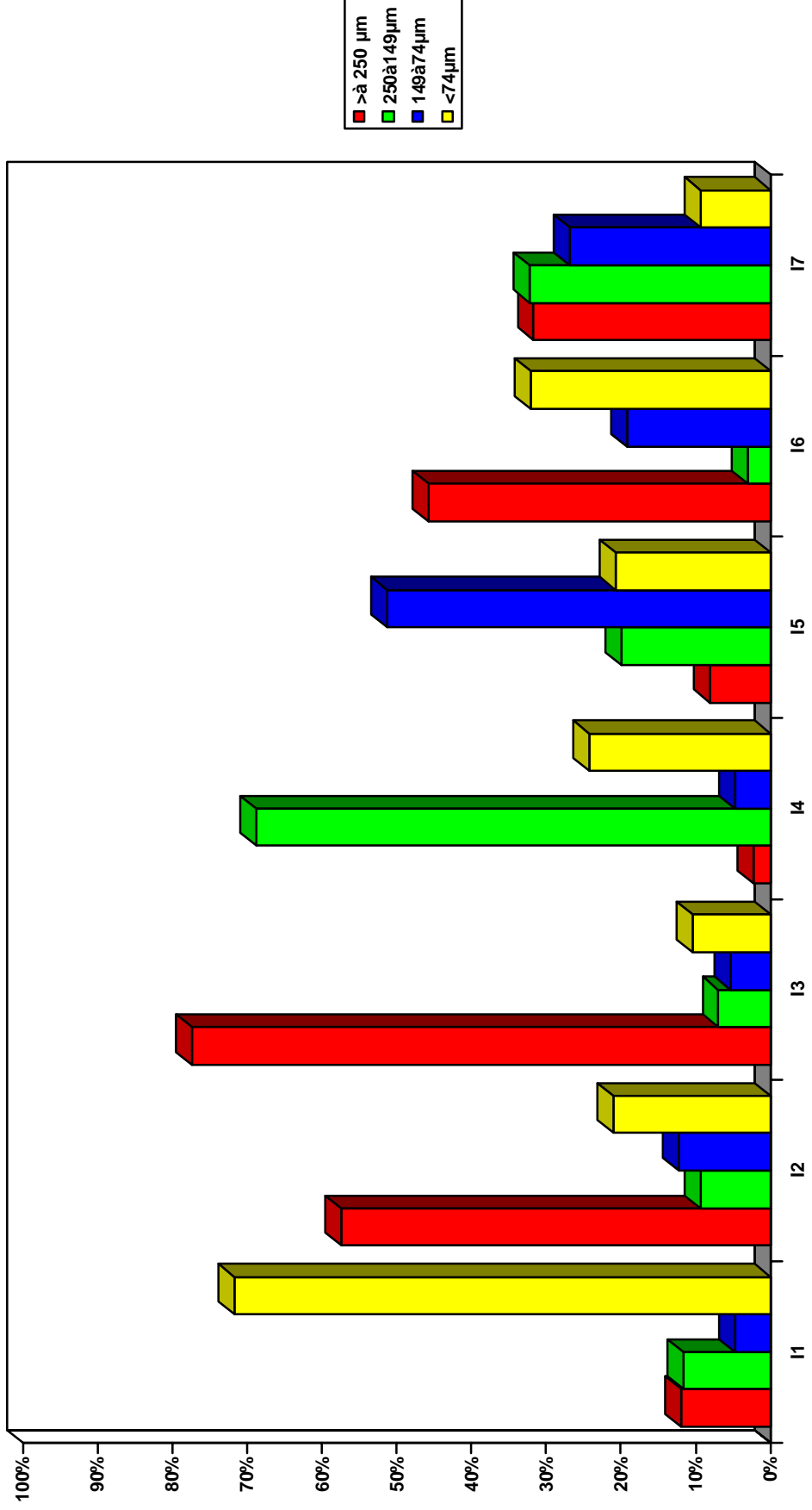
Sur le tamis intermédiaire sont retenues les particules de taille comprises entre 250 et 149 µm. 70% des particules du lot I4 sont retrouvées sur ce tamis. Les autres lots n'y sont pas majoritairement retenus. Environ 50 % des particules du lot I5 sont retenues sur le tamis de maille 74 µm.

Le pourcentage de particules non retenues par l'ensemble des tamis, correspond au pourcentage de particules de taille inférieure à 74 µm. Il est de près de 70 % pour le lot I1, et d'environ 30 % pour le lot I6.

Ces résultats sont à considérer avec une grande prudence, en particulier ceux obtenus pour le lot I7 : on retrouve sur chaque tamis un pourcentage de poudre proche de 30 %, ce qui représenterait plutôt un aléa de l'expérience, la poudre ayant un aspect motté sur les tamis. En effet cette poudre ne semblant pas être granulée, il est probable que des phénomènes électrostatiques se soient produits, s'opposant au criblage des particules. Une deuxième explication pourrait venir tempérer ces résultats : si le mélange de poudre est effectué avec des composants de granulométrie différentes, le tamisage de la poudre ne fait que séparer les excipients.

Pour résumer, parmi les sept lots étudiés, les lots I2, I3, I6, ont un pourcentage de poudre majoritairement de taille élevée, supérieure à 250 μm . Le lot I4 se compose d'un pourcentage de poudre majoritairement de taille comprise entre 250 et 149 μm . Les lots I5 et I1, sont constitués principalement de particules plus fines, de 149 à 74 μm , pour le lot I5, et inférieure à 74 μm pour le lot I1.

Répartition granulométrique des particules en %



2 - 9 - Recherche de la lécithine dans les mélanges de poudres

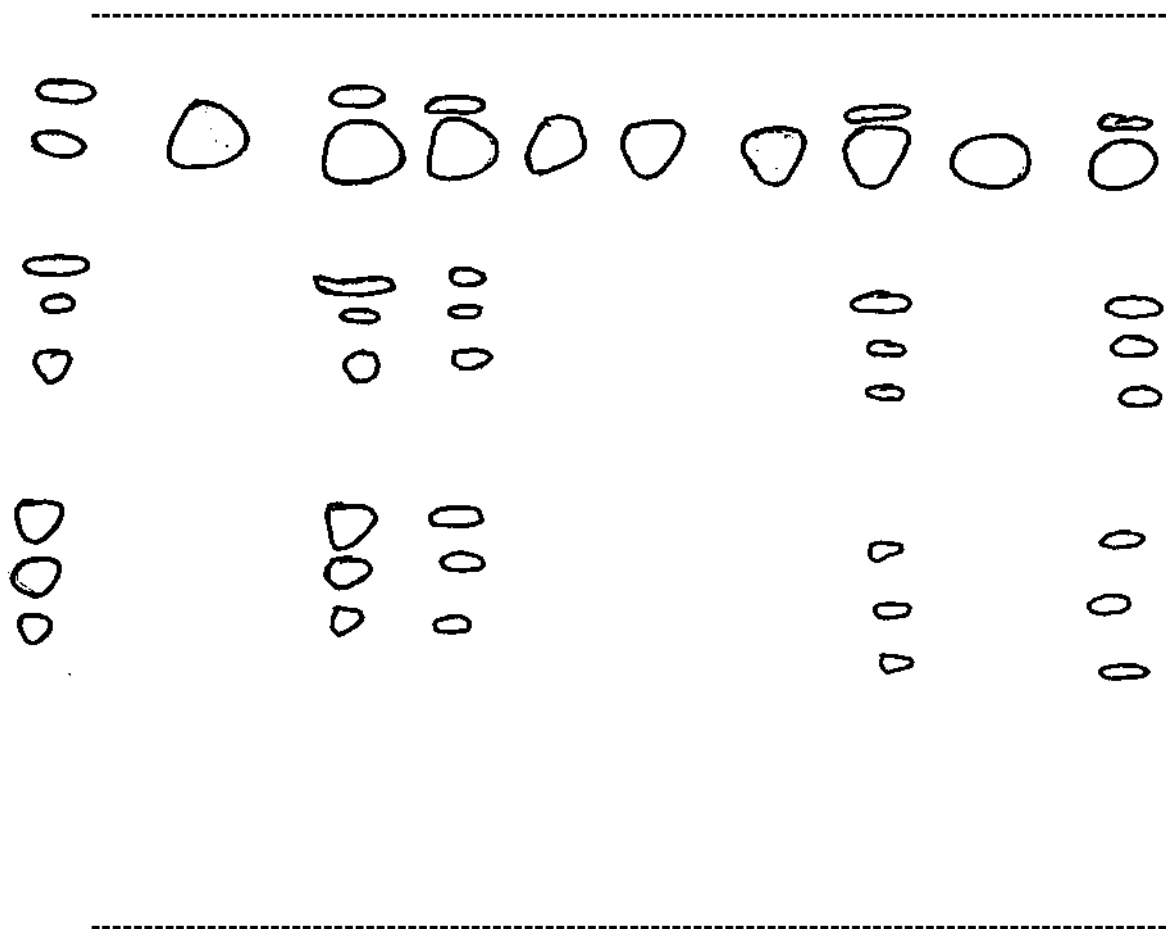
La caractérisation de la lécithine dans la poudre contenue dans les gélules est délicate. En effet d'après la formule connue du lot I5, 2,5 % de lécithine serait incorporé au mélange. Cette quantité est très faible au regard des concentrations en principe actif ou autre excipient.

En chromatographie sur couche mince, la lécithine se caractérise par une série de taches plus ou moins colorées, correspondant aux différents phospholipides qui la composent. En fonction de la concentration en lécithine seules quelques taches caractéristiques peuvent apparaître au lieu de l'ensemble.

Cette recherche est positive pour les lots I1, I5, I7, mais négative pour les autres lots. Ces derniers ne contiendraient donc pas de lécithine dans leur formulation, ou tout au moins pas en quantité décelable par cette technique. En revanche les lots I1, I5, I7, en contiendraient en quantité non déterminée mais détectable.

Témoin Témoin Témoin
 lécithine Indo. Indo +
 Lec.

A B C I1 I2 I3 I4 I5 I6 I7



2 - 10 - Conclusions des essais sur les gélules d'indométacine

C'est grâce à l'implantation internationale de PSF que des lots d'indométacine 25 mg d'origine aussi variée ont put être réunis. Parmi les sept spécialités, seul le lot I5 est commercialisé en France sous AMM.

Toutes les gélules étudiées présentent une couleur uniforme jaune paille, pour le corps comme pour la coiffe. Leur taille est en revanche assez variable, puisque la longueur de celles-ci varie de 12 à 19 mm, et leur diamètre de 3 à 5 mm.

La poudre qu'elles contiennent est blanche et d'aspect variable : elle peut être granulée, compactée en carotte, ou à l'état pulvérulent.

L'uniformité de masse est conforme aux normes; les poids moyens calculés sont cependant relativement disparate: ils s'étendent de 123,08 mg à 243,89 mg. La quantité d'excipient incluse dans la formulation est donc variable. Les lots I1, I4, I5, I7, sont ceux qui d'après les résultats de l'uniformité de masse incluent le pourcentage d'excipients le plus élevé dans leur formulation. Or c'est pour ces mêmes lots que les cinétiques de dissolution sont les plus rapides.

D'après la Pharmacopée Française, le temps de désagrégation des capsules doit être inférieur à 30 minutes, pour ces essais il varie de 5 minutes pour I1 à 11 minutes pour I3.

Le dosage du principe actif révèle que le lot I4 est assez nettement sous-dosé.

Les essais de dissolution permettent de mettre en évidence des disparités significatives entre les essais. D'après l'USP XXIII, 80 % au moins du principe actif présent dans la capsule, doit se dissoudre en 20 minutes. Or seul les lots I1, I5, I7, satisfont d'emblée à cette exigence, selon la technique des paniers rotatifs. Les autres lots I2, I3, I4, I6, se dissolvent plus lentement. Pour I3 seuls 42 % du principe actif se dissout en 20 minutes, ce qui est nettement insuffisant.

Les essais qui ne satisfont pas aux normes par la technique des paniers rotatifs ont été renouvelés selon la méthode des palettes tournantes et des spirales.

Les pourcentages dissous sont améliorés et les lots I2, et I4 se montrent alors conformes aux normes selon cette méthode.

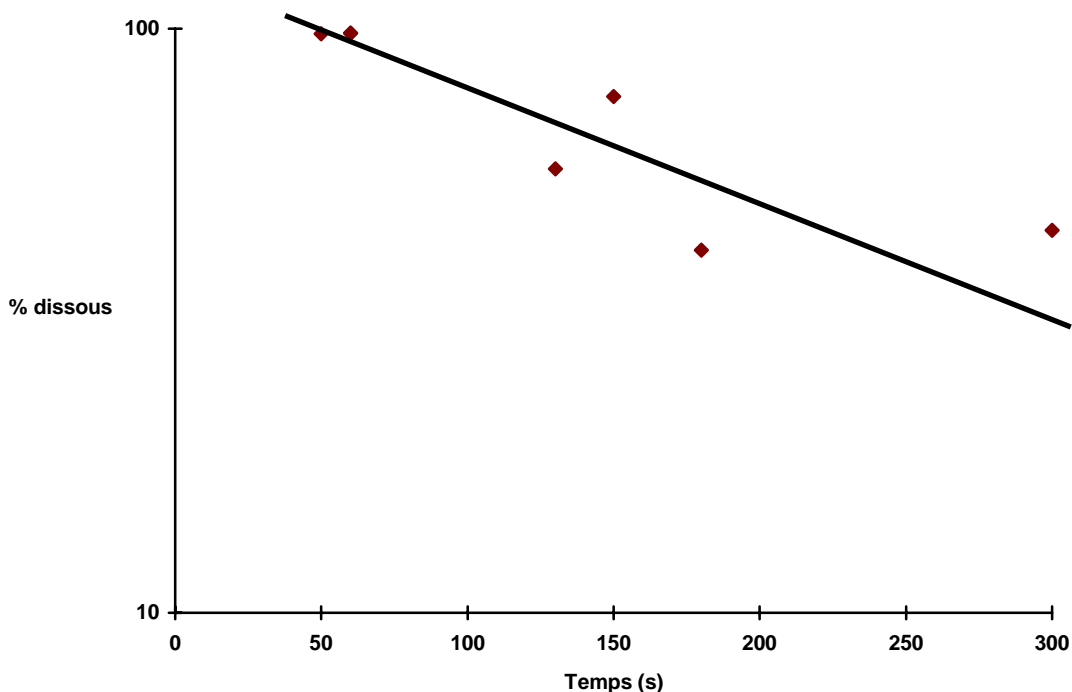
La comparaison entre les deux techniques soulève un dilemme : Quelle technique doit-elle être retenue ?

Pour répondre à cette interrogation il est évident que ces seuls essais ne permettent pas de trancher mais qu'une véritable étude comparative incluant également des médicaments dont le pourcentage dissout par la méthode des paniers rotatifs est conforme aux normes, devrait être réalisée.

Les courbes de cinétiques de dissolution sont également sensiblement différentes. La dissolution est rapidement maximale pour les lots I1 et I5, plus lente mais toujours relativement rapide pour I7. En revanche celle des lots I2, I3, I4, I6, est nettement plus lente et d'allure atypique : la dissolution commence plus lentement puis s'accélère ensuite sans pour autant parvenir au plateau de dissolution maximale. En effet la dissolution se poursuit lentement tout au long de l'essai.

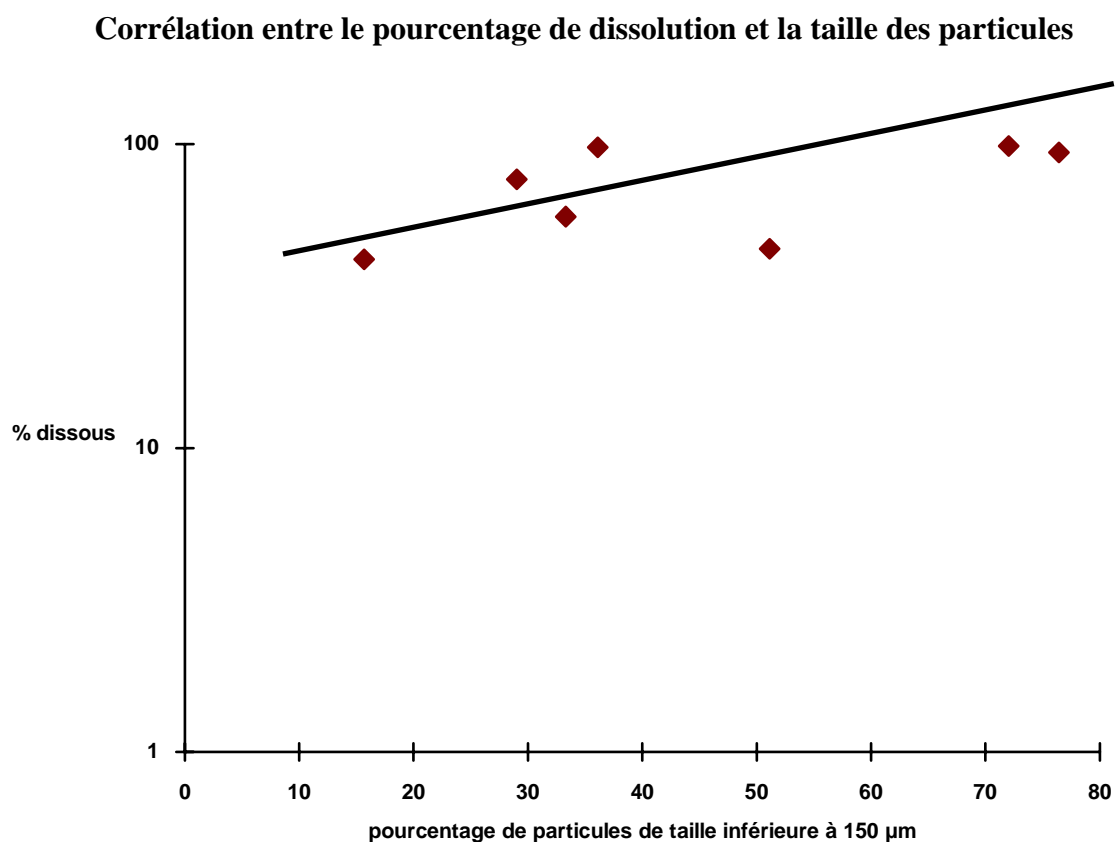
La mesure des temps de mouillabilité peut apporter une explication à ce retard : ils sont courts, aux alentours d'une minute pour les lots dont la cinétique de dissolution est rapide, mais ils sont nettement allongés de 2 à 5 minutes pour les lots I2, I3, I4, I6. Le temps de mouillabilité est le plus élevé pour le lot I6, dont la cinétique de dissolution est la plus lente.

Corrélation entre la mouillabilité et le pourcentage de dissolution



Une bonne corrélation entre ces deux paramètres a pu être établie. Plus la mouillabilité est faible, et plus la cinétique de dissolution est lente.

Un autre paramètre est étroitement lié à la mouillabilité et donc directement à la vitesse de dissolution : la granulométrie de la poudre.



Cette relation avec les précédents paramètres est d'ailleurs confirmée par les résultats de l'analyse de la répartition granulométrique. C'est en effet pour les lots I1 et I5, que le pourcentage de particules de petite taille est prépondérant. A l'inverse, les lots I2, I3, I4, I6, sont majoritairement constitués de particules de taille plus importante, et c'est précisément pour ces lots que la cinétique de dissolution est la plus lente. Il faut toutefois rappeler que des interférences électrostatiques étant survenues lors des essais sur le lot I7, il est impossible d'interpréter les résultats obtenus pour ce lot. Cependant l'analyse macroscopique de ce mélange a montré une poudre fine non granulée.

Il est reconnu que l'augmentation de la taille des particules est responsable de l'augmentation du temps de mouillage, par formation d'un film hydrophobe, dont la continuité dépend de la taille des grains. La diminution de la vitesse de dissolution en est la conséquence directe.

La recherche de la lécithine est positive pour les lots I1, I5, I7, ceux dont la cinétique de dissolution est la plus rapide, mais négative pour les lots I2, I3, I4, I6, de vitesse de dissolution plus lente.

Cette étude montre l'intérêt essentiel des paramètres de la poudre contenue dans les capsules à enveloppes dures.

La formulation des génériques présentés en gélules ne consiste pas à inclure le principe actif tombé dans le domaine public, dans un mélange type d'excipients. La qualité des matières premières, la quantité d'excipients, le mode de remplissage, sans parler du mélange des poudres, sont des éléments capitaux pour obtenir une bonne libération et une bonne dissolution du principe actif. La présence d'une faible quantité de lécithine dans la formulation semble améliorer sensiblement la dissolution. De plus les gélules qui en contiennent présentent une plus grande mouillabilité. La lécithine semble donc être indispensable à une bonne dissolution. Les procédés de remplissage des gélules semblent être un facteur d'influence également. Afin de faciliter l'écoulement du mélange dans la trémie d'alimentation des machines procédant par arrasage, ou vis sans fin, la poudre est le plus souvent granulée. La granulation entraîne une augmentation de la taille des particules. Or la vitesse de dissolution est inversement proportionnelle à la taille des particules. Des granulés trop gros se dissolvent moins rapidement. Le remplissage des gélules par compresseur-doseur, implique une compression de la poudre en un comprimé de dureté nulle. le compactage entraîne une modification de la taille des particules donc de la dissolution.

TABEAU RECAPITULATIF

	Taille en mm long. diam.	Aspect macroscopique de la poudre	Poids moyen en mg	Tps de desagregation norme : <30 minutes	dosage norme : 90 à 110 %	% dissout (paniers) norme : > à 80 %	% dissout (palettes)	Répartition granulométrique (%) 1: > à 250 µm; 2: de 250 à 149µm ; 3: de 149 à 74 µm 4: < à 74 µm 1 2 3 4	mouillabilité en secondes	recherche de la lécithine	Résultat
I1	16	4 granulé très fin	165.26	< 5	97.2 %	93.68		12 11.6 4.7 71.7	60	+	conforme
I2	15	4 granulé	130.6	< 8	98.4 %	57.6	82.39	57.4 9.3 12.3 21	130	-	acceptable
I3	16	4 gros granulé	135.8	< 11	105.9 %	41.74	61.69	77.4 6.9 5.3 10.4	180	-	non conforme
I4	14	4 granulé	173.74	< 8	83.37 %	76.55	81.74	2.2 68.8 4.7 24.3	150	-	non conforme
I5	14	4 granulé fin	241.14	< 7	94.83 %	98.20		8.1 19.9 51.3 20.7	60	+	conforme
I6	12	4 carotte de poudre	123.08	< 8	95.2 %	45.22	48.8	45.8 3.1 19.1 32	300	-	non conforme
I7	19	4 poudre fine	243.89	< 9	100.6 %	97.89		31.7 32.2 26.8 9.3	50	+	conforme

IV - CONCLUSION DE LA DEUXIEME PARTIE

Les gélules sont-elles de simples enveloppes libérant d'emblée tout leur contenu in vivo ?

Les deux études menées sur des gélules de chlorhydrate de tétracycline et d'indométacine montre une fois de plus le contraire.

Les essais menés sur les gélules de tétracycline, font apparaître lors de l'essai d'uniformité de masse la faible part d'excipients dans la formulation. Elles sont donc très majoritairement constituées de la poudre de principe actif. Cette poudre se présente sous forme de grains de granulométrie intermédiaire sur l'échelle établie pour l'expérience. Les essais de dissolution montrent clairement l'influence de la taille des particules sur la vitesse de dissolution.

La comparaison des courbes de cinétiques de dissolution des gélules de chlorhydrate de tétracycline montre cependant la relativité de l'importance de cet essai, et ses limites. En effet alors que les cinétique de dissolution des génériques humanitaires commercialisés le plus souvent sans essais in vivo préalables sont toutes très rapides et conformes aux normes des pharmacopées, celle de la spécialité commercialisée en France depuis 1967, ayant donc fait l'objet de toutes les autorisations nécessaires, montre une cinétique plus lente.

Les essais menés sur les gélules d'indométacine mettent en avant l'importance de la formulation et du mode de remplissage.

Les formulations incorporant une faible part de lécithine montrent des temps de mouillage plus courts que celles qui n'en contiennent pas. Ces formulations se dissolvent donc plus rapidement, ce sont d'ailleurs les seules conformes aux normes de la pharmacopée. La lécithine semble donc être indispensable à une bonne dissolution de l'indométacine présentée en gélule. L'étude des gélules d'indométacine confirme également le rapport inversement proportionnel entre la taille des particules et la vitesse de dissolution. Les lots dont les particules sont les plus fines se dissolvent plus rapidement que les autres.

L'ensemble des deux études à mis en avant l'influence des caractéristiques de la poudre contenue dans les gélules sur la qualité d'un médicament. La mesure des temps de désagregation n' a put mettre en évidence des différences significatives au niveau de l'influence de l'enveloppe de gélatine sur la libération in vitro.

CONCLUSION

Les programmes de l'OMS visant à assurer un approvisionnement et un usage correct des médicaments essentiels sont en voie d'installation dans tous les pays en développement. Cependant, une difficulté souvent rencontrée au niveau des centrales nationales d'approvisionnement, est la mauvaise qualité de certains médicaments importés par appels d'offres internationaux.

Les causes en sont multiples. Il peut s'agir par exemple de médicaments issus de fabrication non conforme (produits mal dosés, mal purifiés...), ou faisant l'objet de dossiers d'enregistrement insuffisants. Il peut s'agir aussi de médicaments altérés par les conditions climatiques tropicales, lors du transport, ou lors du stockage. Enfin il existe dans de nombreux pays des circuits parallèles frauduleux d'approvisionnement, mettant sur les marchés, des faux médicaments, des médicaments périmés reconditionnés, qui justifient également des contrôles stricts. De même, dans les PED, les laboratoires de contrôle sont inexistantes ou rencontrent des difficultés d'approvisionnement en réactifs. De plus les commissions d'évaluation des dossiers d'enregistrement sont souvent insuffisantes.

La liste des médicaments essentiels dressée par l'OMS, détermine les molécules capitales pour la santé humaine. La plupart de ces médicaments sont disponibles sous forme de générique. Selon leur propre définition, ils devraient être bioéquivalents. Cette notion de bioéquivalence est basée sur des études de biodisponibilité *in vivo*. Mais ces études sont très coûteuses, et le surcoût qu'elles engendrent se répercute inévitablement sur le produit fini.

L'accessibilité aux soins, aux médicaments, est alors restreinte pour de nombreux pays en situation humanitaire ou en développement.

La vérification de la vitesse de dissolution fait partie des essais exigés par la directive 75/318/CEE. Les résultats des essais de dissolution ont essentiellement une valeur relative ou comparative. L'essai de dissolution du produit fini est un test global, sous l'influence de l'ensemble des paramètres qui régissent la qualité d'une forme solide :

- homogénéité d'un mélange de poudre,
- variation de la masse unitaire,
- vitesse de désagrégation de la forme,
- état du principe actif dans la masse, granulométrie, forme cristalline...

Lors du développement, l'essai de dissolution prend toute son importance comme moyen de prévoir la libération et la dissolution dans l'organisme, et tenter d'établir des relations de corrélation in vitro/in vivo. La libération et la dissolution sont en effet deux paramètres essentiels pour la biodisponibilité du produit.

Dans le cadre de l'étude comparative sur les tétracyclines, l'essai de dissolution ne se montre pas très discriminant car les dissolutions sont très rapides. Même s'il met en relation la mouillabilité, la répartition granulométrique et la vitesse de dissolution, il ne permet pas dans tous les cas de faire ressortir des différences significatives entre les lots. Si le test est peu discriminant, les caractéristiques physico-chimiques du principe actif (état cristallin, granulométrie, résistance à la conservation...) peuvent en être la cause.

L'étude menée sur l'indométacine montre, en revanche, une grande variabilité des paramètres de la dissolution. Des corrélations peuvent être établies entre la mouillabilité, la granulométrie et la vitesse de dissolution. Les différents lots montrent des cinétiques de dissolution variables.

D'un point de vue strictement scientifique, la qualité d'un médicament humanitaire n'existe pas. Les normes qualitatives doivent concerner tous les médicaments sans distinction quant à leur utilisation. En l'état actuel des connaissances, une étude de bioéquivalence est nécessaire pour tous les médicaments génériques, et ce d'autant plus que cette étude tient compte de tous les paramètres inhérents à une forme pharmaceutique et pas seulement à un principe actif pris isolément.

Dans le but de renforcer la législation sur les médicaments exportés, une liste de médicaments pour lesquels une étude de bioéquivalence n'est pas indispensable, est en cours aux Etats-Unis. Cette liste, bien qu'indicative, permettrait d'éviter parfois ces études coûteuses et par conséquent de diminuer le coût des médicaments.

Aujourd'hui, de nombreux médicaments rencontrés dans les PED n'ont pas subi d'étude de bioéquivalence. Cependant, l'absence de ces études face à la possibilité d'approvisionner les populations en situation humanitaire n'est-elle pas un moindre mal ?

Les avis sur l'obligation d'établir des études de bioéquivalence dans tous les cas sont partagés. L'OMS a comparé (25) les exigences des études in vivo entre l'Allemagne, le Canada et les états unis. Quelques exemples sont donnés dans le tableau suivant.

	CANADA	ALLEMAGNE	USA
Aspirine comprimé 100-150 mg	-	+	-
Atenolol comprimé 50-100 mg	+	-	-
Captopril comprimé 25 mg	+	-	-
Chloroquine phosphate comprimé 150 mg	+	+	-
Indomethacine capsule 25 mg	+	-	+
Tétracycline HCL 250 mg	+	+	+

Légende : + étude de bioéquivalence obligatoire/ - étude de bioéquivalence non obligatoire

Selon l'OMS, dans certains cas précis, des essais de dissolution peuvent être suffisants pour donner des indications sur l'équivalence entre deux produits. En 1995, elle a précisé les conditions nécessaires pour que des études in vitro soit suffisantes pour démontrer l'équivalence thérapeutique. Cet allègement est possible quand :

- les deux médicaments multisources sont destinés à la voie parentérale, le véhicule est aqueux, ils contiennent la même dose de principe actif, et des excipients en concentration comparables.

- les deux médicaments multisources sont des solutions à usage oral, ils contiennent la même dose de principe actif, et des excipients en concentration comparables n'interférant pas avec le transit digestif ou l'absorption de la substance active.

- les deux médicaments multisources sont des gaz.

- les deux médicaments multisources sont des poudres pour reconstitution de solution à usage oral qui correspondent aux spécifications des solutions buvables.

- les deux médicaments multisources sont des solutions à usage auriculaire, ophthalmique, dont le véhicule est aqueux, contenant la même dose de principe actif, et des excipients en concentration comparables.

- les deux médicaments multisources sont des solutions pour application locale, dont le véhicule est aqueux, contenant la même dose de principe actif, et des excipients en concentrations comparables.

- les deux médicaments multisources sont des produits destinés à la voie nasale, dont le véhicule est aqueux, contenant la même dose de principe actif, et des excipients en concentrations comparables.

En revanche les études de biodisponibilité sont indispensables dans les autres cas, et notamment les produits dont la marge thérapeutique est étroite, les médicaments dont l'indication engage le pronostic vital, les formes à libération modifiées, les formes à action systémique...

La législation française, en modifiant la définition des génériques en 1996, se dirige également vers un allègement des essais de bioéquivalence.

Les essais de dissolution permettent de donner une idée sur la qualité globale du médicament et sur les performances de mise à disposition du principe actif par la forme galénique. Compte tenu que de nombreux médicaments dans les PED n'ont à l'heure actuelle pas subi d'étude de bioéquivalence, il serait souhaitable de valoriser davantage le test de dissolution, à la fois au niveau des formulations, et des éventuelles corrélation avec la biodisponibilité.

Le doyen de la Faculté
M. Bernard JOLY

Le president du Jury
M. J.M. AIACHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1-** J.M. AIACHE , E. BEYSSAC - "Corrélations in vitro-in vivo : rêve ou réalité ", 1990, STP Pharma pratiques 6 (9), p.678-685.
- 2 -**J.M AIACHE , S. AIACHE , R. RENOUX , H. MOHAMED - "Le point sur les gélules aspect biopharmaceutique", Labo Pharma - problèmes techniques, 1983, 31, N° 337, p.926-934.
- 3 -**G. ANTOGNINI - "Les génériques", Journal Suisse de la Pharmacie, 1987, N°14, p. 386.
- 4 -**R BENTEJAC R. LEVERGE - "Les essais de dissolution des formes solides pour voie orale. Mise au point biopharmaceutique et relations avec la biodisponibilité - rapport d'une commission SFSTP", 1992, STP Pharma pratiques 2 (6), p. 500-506.
- 5-** C. BRIARD et G. BRAUD - "Génériques", Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires, 1995, N°2105, p.16-19.
- 6 -**BRITISH PHARMACOPOEIA, Volumes 1 et 2,1993.
- 7 -**BROCHURE ROUSSELOT- "Rousselot vous compte la gélatine".
- 8 -**M. CREBASSA - "Aspect technique des génériques", thèse doctorat en pharmacie, 1986, Montpellier 1.

9 -M.C. CROLOTTE ép. ANDROVANDI - "Les médicaments génériques", thèse doctorat en pharmacie, 1984, Nancy.

10 -M. DELETRAZ DELPORTE - "Législation et situation des médicaments génériques dans différents états européens", labo Pharma-problèmes techniques, 1983, 31, N° 329, p. 147-153.

11 -E.DOELKER , C. DOELKER , D. MORDIER - "Importance du mouillage dans le processus de libération des principes actifs hydrophobes incorporés dans des gélules", 1981, J.Pharm Belg., 36 (6), p.404-411.

12 -E.DOELKER , A.C VIAL-BERNASCONI - "Intéactions contenant-contenu au sein des capsules gélatineuses et évaluation critique de leurs effets sur la disponibilité des principes actifs", 1988, STP Pharma pratiques 4 (4), p.298-306.

13 -D. GIRON - "Influence de la qualité des matières premières sur la vitesse de dissolution et sur la biodisponibilité", 1988, STP Pharma pratiques 4 (4), p.330-340.

14 -A. JOSSIN - Principe du DMF en France et perspectives dans l'Europe communautaire", 1991, STP Pharma pratiques 1 (5), p.478-482.

15 -A. LE HIR - "Le médicament générique et la forme galénique", Labo Pharma - problèmes techniques, 1983, 31, N° 329, p.164-166.

16 -H. MOHAMAD - "Contribution à l'étude de la stabilité biopharmaceutique des formes galéniques sèches (gélules et comprimés)", thèse pour le doctorat d'état es sciences pharmaceutiques, 1986.

17 -J. P NABOULET - "Exportation des médicaments vers les PED : pratiques et législation", thèse doctorat en pharmacie, 1994, Limoges.

18 -B.L. PEJOUAN - "Problèmes posés à l'industrie pharmaceutique par les médicaments génériques", Labo Pharma - problèmes techniques, 1983, 31, N° 329, p.154-155.

19 -PHARMACOPEE FRANCAISE - Dixième édition, 1989.

20 -M. TISSEYRE - "Introduction et définition des médicaments génériques", labo Pharma-problèmes techniques, 1983,31, N° 329, p.145-146.

21 -UNITED STATES PHARMACOPEA XXIII, 1995.

22 -A. VERAÏN - "Médicaments génériques et matières premières", Labo Pharma - problèmes techniques, 1983, 31, N° 329, p.159-163.

23 - F.VINCENT BALLEREAU , L. LE QUAY -"Contrôle de qualité des médicaments essentiels dans les pays en développement".

24 -A. WADE , P. WELLER - "Handboock of pharmaceutical excipients", second edition, Lecithin, 1994, p. 267.

25- W.H.O. draft guidline on registration requirements to establish interchangeability - "Multi-Source pharmaceutical products", 1995.

ABELLI (Christophe) - Génériques humanitaires : Interêts et limites des cinétiques de dissolution dans le contrôle qualité des gélules. Application à la tétracycline et à l'indométacine. 114 f, 28 ill, 8 graph.

Th. D : Pharm. Clermont-Ferrand : Année 1996 ; N° :

RESUME :

L'objectif de ce travail est de comparer des gélules d'indométacine et de tétracyclines, en insistant sur l'interêt et les limites des cinétiques de dissolution.

Les médicaments étudiés sont des génériques destinés à l'exportation.

Une première partie situe l'association Pharmaciens sans frontières, et la Centrale d'Achat Médico-pharmaceutique (CHMP). Les médicaments génériques sont abordés sous différents aspects.

Dans la seconde partie, les essais mis en oeuvre sont décrits, puis les résultats sont exposés. Une corrélation entre différents paramètres et la vitesse de dissolution a été établie.

MOTS CLES :

- MEDICAMENTS GENERIQUES
- CENTRALE HUMANITAIRE
- CINETIQUES DE DISSOLUTION
- GELULES
- INDOMETACINE
- TETRACYCLINE

JURY :

Président : M. J. M. AIACHE

Membres : M. E. BEYSSAC
M. O. ANDRIOLLO

Suppléants : M. R. RENOUX
M. J.Y. VIDEAU

DATE DE SOUTENANCE :

Le 22 Octobre 1996

ADRESSE DE L'AUTEUR :

53, rue de Beaupeyras
63000 CLERMONT-FERRAND