

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR**  
**ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**  
**UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -**



**FACULTE DE MEDECINE**  
**DEPARTEMENT DE PHARMACIE**

# **Interchangeabilité des médicaments à libération modifiée**

**Mémoire de fin d'études**

**Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie**

**Session : Juin 2016**

**Présenté par :**

- HARITI NACERA**
- MOHAMED MAHMOUD NOUR EL HOUDA**

**Devant le jury :**

- Présidente: Dr. BENHAMIDA .S M. Assistante en Pharmacologie université Blida 1**
- Examinatrice: Dr. AYACHI .N M. Assistante en Pharmacie galénique université Blida 1**
- Examinatrice : Dr. BENAZIZ .O M. Assistant en Pharmacie galénique université Blida 1**
- Promoteur : Dr. DJELLOULI .S M. Assistant en Pharmacologie LNCPP**

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR**  
**ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**  
**UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -**



**FACULTE DE MEDECINE**  
**DEPARTEMENT DE PHARMACIE**

# **Interchangeabilité des médicaments à libération modifiée**

**Mémoire de fin d'études**

**Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie**

**Session : Juin 2016**

**Présenté par :**

- HARITI NACERA**
- MOHAMED MAHMOUD NOUR EL HOUDA**

**Devant le jury :**

- Présidente: Dr. BENHAMIDA .S M. Assistante en Pharmacologie université Blida 1**
- Examinatrice: Dr. AYACHI .N M. Assistante en Pharmacie galénique université Blida 1**
- Examinatrice : Dr. BENAZIZ .O M. Assistant en Pharmacie galénique université Blida 1**
- Promoteur : Dr. DJELLOULI .S M. Assistant en Pharmacologie LNCPP**

## *Remerciements*

*On remercie notre créateur Allah, Grand et Miséricordieux, Le tout Puissant pour la volonté et la santé qu'il nous a données pour mener ce modeste travail à terme.*

\*\*\*\*\*

*En préambule à ce mémoire, nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères à notre promoteur Dr Djellouli. S qui nous a honorés en acceptant de diriger ce travail, pour ses encouragements, ses conseils, sa disponibilité ainsi que pour sa confiance qu'il nous a accordée. Merci de nous avoir guidé avec patience; nous ne pouvons que sincèrement vous exprimer notre respect et notre gratitude monsieur.*

*Nous exprimons notre reconnaissance à Dr. Benhamida. S, pour l'honneur et le plaisir qu'il nous a fait en acceptant la présidence du jury de notre thèse, qu'elle trouve ici toutes nos expressions respectueuses.*

*On remercie également Dr. Benaziz O. et Dr. Ayachi. N qui nous font l'honneur d'être les examinatrices de ce mémoire, et aussi pour l'ensemble de leur excellent enseignement au cours de nos études.*

*On souhaite exprimer nos profonds remerciements à nos parents qui ont su nous donner les ailes nécessaires pour réussir notre envol dans la vie, tout en sachant la peine qu'ils auraient le jour de nous voir partir au loin.*

*On remercie également nos sœurs et nos frères pour leur soutien et pour l'attention qu'ils nous ont apporté tout au long de nos études.*

*Nous exprimons nos salutations à nos amies qui nous a toujours soutenu et qui nous ont tant apporté durant ces études. Merci beaucoup pour tous ces moments de franche rigolade et de bonne humeur. Merci à tous ceux qui nous ont apporté, à tous ceux que j'oublie.*





## Dédicace



Je dédie ce mémoire à :

Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

A mes très chères frères Youssef et Othmane et mes sœurs Hanane et Ikrame qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.

A mes amies Zineb, Selma, Amina, Aicha, Meriem, Manel, Abla, et surtout à Zineb Abderrahmane et à Nacera Hariti qui m'ont toujours entourés par leur amour et amitié, d'être toujours à mes côtés, de partager avec moi des moments de joie et d'humeur, de me soutenir au moment les plus difficiles, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous.

A mes collègues de travail Naila, Farah, Salim qui m'ont soutenu et m'ont apporté de l'aide pour pouvoir compléter ce travail, vous trouvez ici le témoignage de tout mon amour et toute ma reconnaissance pour votre inlassable soutien.

A mon patron de travail Mr.Mourad qui m'a beaucoup aidé durant cette année, par sa compréhension, sa gentillesse et sa noblesse, je vous montre monsieur mes sentiments les plus gracieux.

A tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer.





## Dédicace



Je dédie ce modeste travail et ma profonde gratitude à :

Ma mère et mon père pour l'éducation qu'ils m'ont prodigué; avec tous les moyens et au prix de toutes les sacrifices qu'ils ont consentis à mon égard, pour le sens du devoir qu'ils m'ont enseigné depuis mon enfance.

A mes frères, Yazid , Ayoub et Aymen .

A mes sœurs, Khadidja et Djahida .

Pour toutes les épreuves que nous avons endurées et aussi pour toutes les joies que nous avons partagées.

A toute ma famille et ma belle famille .

A mes adorables amies : Aicha, Nawel, Meriem Aridj, Houda , Asma, Meriem Bakria, Meriem Bennouar avec lesquelles j'ai partagé mes moments de joie et de bonheur .

A mes collègues du travail : Amina, Sidahmed et Youcef pour le soutien moral qu'ils m'ont apporté au cours de la rédaction de ce mémoire, trouvant ici l'expression de mes sentiments les plus précieux.

A ma chère amie , mon binôme, Houda qui m'a supporté durant tout ce travail et chez qui j'ai trouvé l'entente dont j'avais besoin.

A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à ma formation, la vie nous a parfois séparés, mais qu'ils voient ici, le témoignage de toute ma reconnaissance et de mon amitié.

## Table des matières

Introduction .....	01
--------------------	----

### CHAPITRE 1

#### Rappel sur les voies d'administration des médicaments

1- Généralités .....	03
2- Le système ADME .....	04
3- Quels sont les trois temps de l'action d'un médicament ?.....	05
3-1- La phase biopharmaceutique.....	05
3-2- La phase pharmacocinétique.....	06
3-3- La phase pharmacodynamique.....	06
4- Les voies d'administration.....	07
4-1- Voies avec absorption médiate ou indirecte.....	08
4-2- Voies avec absorption immédiate ou directe.....	14
4-3- Voies avec pénétration directe.....	15
4-3- Autres voies.....	16

### CHAPITRE II

#### Les formes à libération modifiée

1- Introduction.....	18
2- Intérêt de réalisation des formes à libération modifiée .....	18
3- Système ADME et prolongation de l'action .....	19
4- Facteurs à prendre en considération pour la formulation d'une forme à libération modifiée.....	20
4-1- Propriétés physico-chimiques du principe actif .....	21
4-2- Paramètres biologiques du principe actif.....	22
5- Définition de la forme à libération conventionnelle et modifiée des médicaments.....	27
5-1- Forme à libération conventionnelle .....	27



5-2- Forme à libération modifiée.....	27
6- Les différentes voies d'administration des médicaments à libération modifiée.....	28
6-1- La voie orale .....	28
6-1-1- classification des formes à libération modifiée administrés par voie orale.....	28
6-1-1-1- Formes a libration accélérée.....	29
6-1-1-2- Formes à libération différée :gastro-résistantes.....	31
6-1-1-3- Formes à libération prolongée : formes matricielles.....	32
6-1-1-4- Formes à libération contrôlé : les comprimés osmotiques.....	34
6-1-1-5- Formes à libération ciblée colonique.....	35
6-2- La voie cutanée : systèmes transdermiques .....	36
6-2-1- Structure et fonctionnement des systèmes transdermiques.....	36
6-2-2- Classification des systèmes transdermiques.....	36
6-3- La voie parentérale.....	38

### CHAPITRE III

#### La substitution médicamenteuse

1- Introduction .....	42
2- Définitions.....	42
2-1- médicament princeps.....	42
2-2- médicament de référence.....	42
2-3- Médicament générique.....	42
3- Equivalence thérapeutique.....	44
4- Interchangeabilité des médicaments.....	45
4-1- Définitions.....	45
4-2- Droit de substitution.....	45
4-3- Problèmes rencontrés lors de la substitution.....	47
4-4- Les limites rencontrées lors de la substitution.....	48
4-5- Les règles de la substitution médicamenteuse.....	49

4-5-1- Considérations pharmaco-cliniques.....	49
4-5-2- Obligations légales.....	50
4-5-3- Recommandations de la substitution.....	51
4-6- Notion du groupe générique.....	52
4-6-1- Définition du groupe générique .....	52
4-6-2- Classification des médicaments en groupes génériques.....	52
4-6-3- Substitution en cas d'excipients à effet notoire.....	53

## CHAPITRE IV

### La partie pratique

1- Objectif.....	54
2- Matériels.....	54
3- Méthodes.....	56
3-1- Principe.....	56
3-2- Protocol de travail .....	56
4- Résultats.....	58
4-1- Application de protocole aux différents cas de figures.....	58
4-2- Elaboration de répertoire de groupes génériques.....	62
4-3- Interprétation des résultats.....	75
5- Discussion des résultats.....	80
Conclusion générale.....	82
Références bibliographiques	
Résumé	

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> groupes génériques potentiels des médicaments a libration modifiée ( forme LP et gastro-résistantes) figurant dans la nomenclature nationale en se basant sur le RGG et l'OB.....	62
<b>Tableau 2 :</b> liste des produits à libération prolongée et gastro-résistantes enregistrés en Algérie qui ont un seul représentant sur le marché algérien .....	70
<b>Tableau 3 :</b> Liste des produits dont l'éligibilité à l'interchangeabilité ne peut pas être tranchée .....	72
<b>Tableau 4 :</b> Liste des molécules (LP et gastro-résistantes) qui n'existent ni dans le groupe générique de l'ANSM , ni dans l'Orange Book de la FDA .....	73

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Les différentes voies d'absorption des médicaments.....	07
<b>Figure 2.</b> la voie rectale.....	11
<b>Figure 3.</b> Niveaux de pénétration des particules en fonction de leurs diamètre.....	12
<b>Figure 4.</b> Coupe de la peau.....	13
<b>Figure 5.</b> Réduction des effets secondaires par administration d'une forme à libération lente.....	26
<b>Figure 6.</b> Réduction des effets secondaires par administration d'une forme à libération lente, approche par cumulation .....	26
<b>Figure 7.</b> Organigramme de la classification des médicaments à libération modifiée.....	28
<b>Figure 8.</b> la différence de biodisponibilité entre la forme conventionnelle et la forme Accélééré.....	31
<b>Figure 9.</b> schéma de libération à partir d'une matrice inerte.....	33
<b>Figure 10.</b> Schéma de libération à partir d'une matrice hydrophile.....	33
<b>Figure 11.</b> Schéma explicatif du mécanisme de libération de système OROS push-pull.....	35
<b>Figure 12.</b> Systems de libération par voie transdermique.....	37
<b>Figure 13.</b> Structre de liposome.....	39
<b>Figure 14.</b> Schéma explicatif de la structure de microcapsule et les microsphères.....	40
<b>Figure 15:</b> Schéma décisionnel de la démarche suivie lors de l'interchangeabilité.....	61
<b>Figure 16.</b> Représentation de proportion des formes LM enregistrés en Algérie.....	75
<b>Figure 17.</b> La répartition des formes LP et gastro-résistantes enregistrées en Algérie.....	76
<b>Figure 18.</b> pourcentage de concordance des formes LM avec le répertoire des groupes génériques et l'Orange Book.....	76
<b>Figure 19.</b> les formes LM enregistrées en Algérie et figurants dans le RGG.....	77

**Figure 20.** pourcentage des forme LM enregistrées en Algérie et figurants dans l'Orange

Book.....77

**Figure 21.** Proportion des formes LP éligible à l'interchangeabilité.....78

**Figure 22.** Proportion des formes gastro-résistantes éligible à l'interchangeabilité.....78

**Figure 23.** Pourcentage des produits inexistant ni dans le OB ni dans RGG.....79

## Glossaire

- **Principe actif:** désigne la substance active du médicament qui possède des propriétés thérapeutiques.
- **Excipient :** Substance associée au principe actif d'un médicament et dont la fonction est de faciliter l'administration, la conservation et le transport de ce principe actif jusqu'à son site d'absorption.
- **Liposolubilité:** se dit d'un chimique qui a la propriété d'être soluble dans des lipides.
- **Vidange gastrique:** un processus naturel qui consiste en l'évacuation du contenu de l'estomac.
- **Le choc anaphylactique:** est une réaction allergique exacerbée, entraînant dans la plupart des cas de graves conséquences et pouvant engager le pronostic vital. Il s'agit d'une manifestation d'hypersensibilité immédiate due à la libération de médiateurs vaso-actifs chez un sujet au préalable sensibilisé.
- **Prodrogue :** est un médicament pris sous forme inactive, qui se métabolise après la prise et devient alors actif.
- **Xénobiotique:** désigne toute substance étrangère aux organismes vivants : médicaments, produits toxiques, pesticides...
- **Biodisponibilité :** C'est une propriété pharmacocinétique des médicaments, c'est la fraction d'une dose qui atteint la circulation sanguine sous forme inchangée.
- **Index thérapeutique :** c'est le rapport entre la dose curative et la dose maximale tolérée, ou toxique, d'un médicament, plus cette marge est étroite plus la dose efficace se rapproche de la dose toxique.
- **Excipients à effet notoire :** tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients. , il est utile de prendre en compte afin de garantir le meilleur niveau de sécurité .
- **L'enrobage :** (*coating en anglais*) : est un procédé industriel consistant à appliquer une couche de liquide ou de poudre sur la surface d'un produit de base de forme quelconque afin de lui conférer des propriétés particulières.
- **Pelliculage :** est un dépôt d'une mince pellicule d'un film polymérique autour d'un support solide (cristaux, comprimés...). L'épaisseur est de 20 à 100 µm.

- **L'innovation galénique :** c'est la transformation des formes pharmaceutique contenant un PA connue en vue d'en modifié la pharmacocinétique garce aux différents excipients ou procédés de fabrication .
- **Brevet:** est un titre de propriété industrielle qui confère à son titulaire un droit d'interdire à un tiers l'exploitation de l'invention objet du brevet à partir d'une certaine date et pour une durée limitée (20 ans en général).
- **Isomère:** qualifie des molécules ayant la même formule structurale brute mais des structures moléculaires développées différentes.
- **Pharmacovigilance:** est l'activité consistant à enregistrer et évaluer les effets secondaires en particulier les effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments .

## Liste des abréviations

**ADME:** système d'Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination.

**Pka:** Constante d'acidité.

**pH :** Potentiel hydrogène.

**Cmax:** Concentration maximale.

**AUC:** Area Under Curve c'est-à-dire surface sous la courbe.

**SC:** Sous-cutanée.

**IM:** Intramusculaire.

**PA :** Principe actif.

**T ½ :** Temps de demi-vie.

**H :** Heure.

**SDM :** Système de Délivrance de Médicaments.

**Coefficient de partage (H/E) :** Coefficient de partage huile dans l'eau.

**mg :** milligramme.

**g :** gramme.

**OROS :** Osmotic controlled Release Oral delivery System (système osmotique d'administration par voie orale à libération contrôlée).

**LP :** Libération Prolongée.

**LM:** Libération Modifiée.

**JORADP :** Journal officiel de la République algérienne démocratique et populaire.

**CSP:** Code de la Santé Publique.

**ANSM:** Agence Nationale de Sécurité du Médicament.

**AFSSAPS:** Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

**FDA:** Food and Drug Administration.

**TSH:** Thyroid-Stimulating Hormone.

**DCI:** Dénomination Commune Internationale.

**Comp :** Comprimé.



**Gastrorésist** : Gastro-résistant.

**Pell** : Pelliculé.

**Gle** : Gélule.

**RGG**: Répertoire des groupes génériques.

**OB**: Orange Book.

# **Introduction**

# **CHAPITRE I**

## **Rappel sur les voies d'administration des médicaments**

# CHAPITRE II

## Les médicaments à libération modifiée

# **CHAPITRE III**

## **La substitution médicamenteuse**

# Partie pratique

## INTRODUCTION

Le souci principal de la pharmacie il ya quelques decennies était de trouver des molécules actives et d'en réduire les effets indésirables. La chimie organique de synthèse a permis de maîtriser ce domaine et d'élargir l'arsenal thérapeutique. Actuellement, rares sont les pathologies organiques pour lesquelles on ne dispose pas de traitement.

Il reste à mettre au point des formes galéniques qui permettent une bonne observance au traitement en diminuant le nombre de prises. Ceci assure un certain confort au patient et une meilleure biodisponibilité des médicaments. En effet, il est difficile pour le patient de suivre sans erreur ou sans oubli, une prescription comportant trois ou quatre prises quotidiennes.

Les taches deviennent encore plus difficile chez les sujets âgés caractérisés par des poly pathologies qui nécessitent des poly médications.

En thérapeutique, une libération rapide du principe actif est généralement recherchée afin d'obtenir une activité thérapeutique dans un délai court et pour soulager le malade rapidement. Pour ce faire, une forme à libération conventionnelle ou accélérée sera choisie. Cependant, dans certains cas, une libération du principe actif ralentie ou différée peut être souhaitée afin de prolonger la durée de l'action thérapeutique. C'est dans cette optique, que les formes à libération modifiée ont été développées .

Ces formes permettent de diminuer le nombre de prises en gardant des taux sanguins efficaces, sans déborder vers les concentrations inefficaces ou toxiques .En effet, en contrôlant la cinétique de libération à partir du réservoir médicamenteux, on contrôle la cinétique d'absorption et par conséquent les taux sanguins seront mieux contrôlés.

En outre, Le marché internationale du médicament a connu le développement de nouvelles molécules dites génériques. Le médicament générique est une notion aujourd'hui très encadrée, c'est une copie d'un médicament original, mais pas nécessairement une copie strictement identique. Il doit avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence et démontrer la bioéquivalence avec cette dernière, et en conséquence la même efficacité. Il peut présenter des différences, à condition qu'elles n'affectent pas la bioéquivalence du médicament générique par rapport au médicament de référence, seule garantie d'une activité thérapeutique identique.

Dans un contexte de nécessaire rationalisation des dépenses de santé, le développement des médicaments génériques constitue par les économies qu'il génère à qualité de soins égale, une source de financement de l'innovation thérapeutique et permet d'améliorer l'accès aux meilleurs traitements.

L'existence de deux marchés parallèles et interdépendants, le générique et la molécule princeps pose en effet, la question d'interchangeabilité. Le droit de substitution est extrêmement réglementé par la loi.

En revanche, si ce problème de substitution se pose pour les formes conventionnelles, il est alors plus difficile à régler pour les formes à libération modifiée vu leurs cinétique très complexe et particulière.

Afin de garantir un meilleur niveau de sécurité, l'ANSM a publié un répertoire des groupes génériques, Ce répertoire permet de connaître pour chaque médicament de référence ses génériques associés, et le droit de substitution peut s'exercer donc au sein du même groupe générique seulement.

Cependant, en Algérie, pratiquement il n'existe pas un outil sur lequel le pharmacien d'officine se base pour l'interchangeabilité des médicaments génériques en général et les formes à libération modifiée en particulier.

Notre travail constitue une démarche permettant de mieux cerner les règles selon lesquelles la substitution doit se faire pour garantir l'équivalence thérapeutique essentiellement pour les médicaments à libération modifiée, en la comparant avec celles figurant dans ANSM à partir de répertoire des groupes génériques et l'Orange Book de la FDA.

Il s'agit donc d'une tentative d'élaborer une ébauche de répertoire de groupes génériques des formes à libération modifiée enregistrées en Algérie .



## 1- Généralités :

Un médicament n'est pas seulement une molécule, c'est cette dernière associée à son support galénique qui fait le médicament. Afin qu'une molécule ait une activité systémique, il faut qu'elle puisse quitter le support galénique, qu'elle migre et franchisse les barrières biologiques et soit enfin absorbée. C'est ce qu'on appelle la mise à disposition du principe actif vis-à-vis de l'organisme. Cette mise à disposition correspond donc aux phases successives de libération, dissolution, transport et absorption. (Welling Peter, "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology"\_Siepmann, J., F. Siepmann, and T. Florence Alexander, "Factors Influencing Oral Drug Absorption and Drug Availability, in Modern pharmaceuticals").

Il est important de noter que le principe actif ne peut pas être absorbé plus rapidement, ni plus complètement, s'il ne s'est préalablement libéré de son support galénique puis dissous dans le milieu biologique du site d'administration. (J. M. Aiache, J.P.D., A. M. Guyot-Hermann 1982\_R. BASTIDE, J.J.T., A. PORTES 1981).

L'intensité et la vitesse de libération ainsi que l'intensité et la vitesse de dissolution peuvent constituer à eux, des facteurs limitant de l'intensité et de la vitesse d'absorption. Donc pour que la molécule atteigne la circulation générale et qu'elle y développe son activité, il faut qu'elle franchisse deux étapes importantes correspondant à deux facteurs limitant qui sont l'absorption et la dissolution.

Pour qu'il y ait absorption, la molécule doit se trouver à l'état dissous et doit présenter des propriétés physico-chimiques notamment de solubilité, mais aussi de conformation, de polarité, etc.... , c'est-à-dire des propriétés qui dépendent essentiellement des caractéristiques propres à la molécule. (P. Buri, J.G.B., P. P. Leblanc, J. M. Aiache \_ Shargel, L. and B.C. Yu Andrew, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology )

La vitesse de dissolution dépend elle bien sûr des caractéristiques propres de la molécule mais en plus des propriétés technologiques et de la mise en forme galénique. (Le HIR, J.-C. CHAUMEIL, and D. BROSSARD).

C'est un aspect fondamental qui doit être pris en compte en formulation d'une forme galénique pour aboutir à l'objectif de libération recherché.

Le ralentissement de l'étape de mise à disposition est essentiellement lié aux phases libération et dissolution, c'est le principe même de la conception de formes à libération prolongée dont l'objectif recherché est une libération étalée dans le temps. (R. BASTIDE, J.J.T., A. PORTES 1981).

## 2- Le système ADME:

L'étude du devenir du médicament dans l'organisme, ce que l'on appelle la pharmacocinétique, est importante pour définir les modalités d'administration du médicament en développement à savoir la voie d'administration, la dose et le rythme d'administration. Elle permet également de connaître l'influence potentielle des caractéristiques du sujet (âge, pathologies...) ou des médicaments associés.. Elle comprend donc l'étude de l'absorption, de la distribution, du métabolisme, de l'élimination des médicaments dans l'organisme, c'est le système ADME.

L'étape d'absorption est directement liée au mode d'administration choisi pour que la molécule atteigne sa cible via la circulation générale. Il est aisé de comprendre que l'étape d'absorption peut être directe et complète en cas d'administration intraveineuse, ou plus longue voire incomplète (notion de biodisponibilité) notamment en cas d'administration orale où le médicament doit d'abord franchir la lumière intestinale, le système porte, puis le foie avant d'atteindre la circulation générale. ([PHARMACOMedicale.org](http://PHARMACOMedicale.org))

La biodisponibilité, définie comme la part du médicament administrée qui atteint la circulation et la vitesse à laquelle elle l'atteint est fonction d'une part de la libération du principe actif (délitement ou désagrégation puis solubilisation) et d'autre part de l'absorption (passage intestinal et effet de premier passage). ([Elsevier Masson SAS,2014](#))

L'absorption est influencée par :

➤ Les caractéristiques du médicament :

- Physico-chimiques tel que le Pka (la forme non ionisée d'un médicament est absorbée plus facilement)
- Hydro solubilité/ liposolubilité.
- Taille et morphologie de la molécule.
- La forme galénique (sirop, comprimé, gélule...) qui détermine la vitesse de dissolution du médicament.

➤ Les caractéristiques liées à l'individu :

- Le pH digestif.
- La vitesse de vidange gastrique et la motilité intestinale.
- L'alimentation : repas riche en graisses...
- La prise associée de médicament (pansements digestifs, modificateurs de vidange gastrique).
- L'âge : nouveau né et personne âgé .
- Les pathologies associées : digestives (constipation, diarrhées, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin comme la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique), cardiaques (diminution du débit sanguin ).
- Femme enceinte ou allaitante. ([Phillipe Lechat, 2006](#))

Le médicament absorbé va traverser des membranes cellulaires. Certaines molécules peuvent être gênées pour franchir ces membranes, d'autres molécules peuvent nécessiter des transporteurs spécifiques pour passer. Il s'agit de l'étape de distribution dans l'organisme.

Une fois distribué dans l'organisme, en fonction de leurs caractéristiques chimiques les médicaments peuvent ou non subir certaines transformations, le plus souvent hépatiques. Le foie correspond à une énorme usine sur le parcours du médicament. Ces biotransformations ou métabolisme hépatique sont réalisées par différents systèmes enzymatiques pouvant par exemple permettre la transformation de molécules inactives (prodrugs) en molécules actives ou plus généralement aboutissant à des molécules actives ou inactives mais plus faciles à éliminer.

Enfin le médicament est éliminé définitivement de l'organisme soit sous forme inchangée soit après biotransformation. Cette étape d'excrétion, irréversible, se fait dans les urines le plus souvent (voie rénale) ou dans les fèces (voie biliaire). Certaines molécules peuvent être réabsorbées, ce qui définit un cycle entéro-hépatique.

([PHARMACOMedicale.org](http://PHARMACOMedicale.org)).

### **3- Quels sont les trois temps de l'action d'un médicament ?**

Schématiquement on a été amené à distinguer trois temps forts dans l'action d'un médicament.

Le premier se rapporte au mode d'entrée du médicament dans l'organisme: c'est la phase biopharmaceutique. Le deuxième temps concerne les pérégrinations et le sort du médicament entre le site d'entrée et le site de son action: c'est la phase pharmacocinétique. Le troisième temps enfin rend compte de l'effet proprement dit de médicament, une fois qu'il a atteint sa cible : c'est la phase pharmacodynamique.

#### **3-1- La phase biopharmaceutique :**

Concerne le choix de la voie d'administration (voie orale, percutanée, rectale..etc) et de la forme pharmaceutique (comprimés, gélules, ampoules injectables, crèmes, suppositoires, aérosols ...). Par de légères variations de la structure chimique on peut moduler les propriétés physicochimiques du principe actif tel que la solubilité dans l'eau ou dans les lipides, sa polarité, son caractère acide ou basique afin d'optimiser sa dissolution dans les fluides biologiques et son passage à travers les toutes premières membranes (ex : la peau, la paroi intestinale ) c'est-à-dire sa pénétration dans l'organisme. (Thierry F.Vandamme ,Yveline Rival, Jean Yves Pabst, Christianr Heitz , 2010).

La phase biopharmaceutique peut être inexistante ou réduite à sa plus simple expression si le principe actif est libre. C'est le cas des solutions aqueuses, des poudres, de la voie intraveineuse, etc. Dans tous les autres cas elle est plus ou moins longue.

Lorsqu'on cherche à l'allonger volontairement, on parle de « formes-retard ». Celles-ci peuvent être à libération retardée lorsque le début de la libération du produit est ralenti sans que sa durée soit allongée, ou à libération prolongée lorsque celle-ci est allongée. A l'inverse, on peut chercher à améliorer l'absorption et à la rendre plus rapide. On joue sur les excipients et si le corps n'est pas hydrosoluble, sur l'état de la matière. On réalise des poudres très finement divisées (poudres micronisées) ou des formes pré-délimitées (microcapsules dans une gélule). Enfin, on peut administrer non le principe actif, mais un précurseur qui le libèrera dans l'organisme soit pour obtenir un effet retard, la libération étant progressive au point d'administration (muscle), par exemple par hydrolyse d'un ester, soit au contraire, pour obtenir une absorption plus rapide et surtout plus complète (per os) lorsque le principe actif est détruit partiellement lors de celle-ci. (Jacques Dangoumau, Nicholas Moore, Mathieu Molimard, Annie Furrier-Reglat Karin Latry, Françoise Haramburu Ghada Miremont-Salame, Karine Titier, 2006 ).

### **3-2- La phase pharmacocinétique :**

Dans la phase pharmacocinétique on étudie l'ensemble des facteurs qui font que le médicament accède au site de son action. Certaines modifications structurales vont affecter le sort du médicament dans l'organisme : son absorption, sa distribution, son métabolisme et son excrétion .Les modulations peuvent porter sur la distribution des médicaments dans l'espace c'est-à-dire dans les différentes parties de l'organisme ou sur l'étalement de son action dans le temps.

### **3-3- La phase pharmacodynamique :**

Cette phase est régie par la qualité de l'interaction du médicament avec son site de récepteur (interaction ligand récepteur).L'interaction entre le médicament et son récepteur déclenche toute une série d'événements physiques, chimiques et biologiques. L'effet global induit par le médicament constitue la réponse biologique. Lorsque la complémentarité entre le médicament et le récepteur est parfaite l'action est maximale .Cette troisième phase englobe ainsi l'étude des relations entre la structure et l'activité des médicaments.

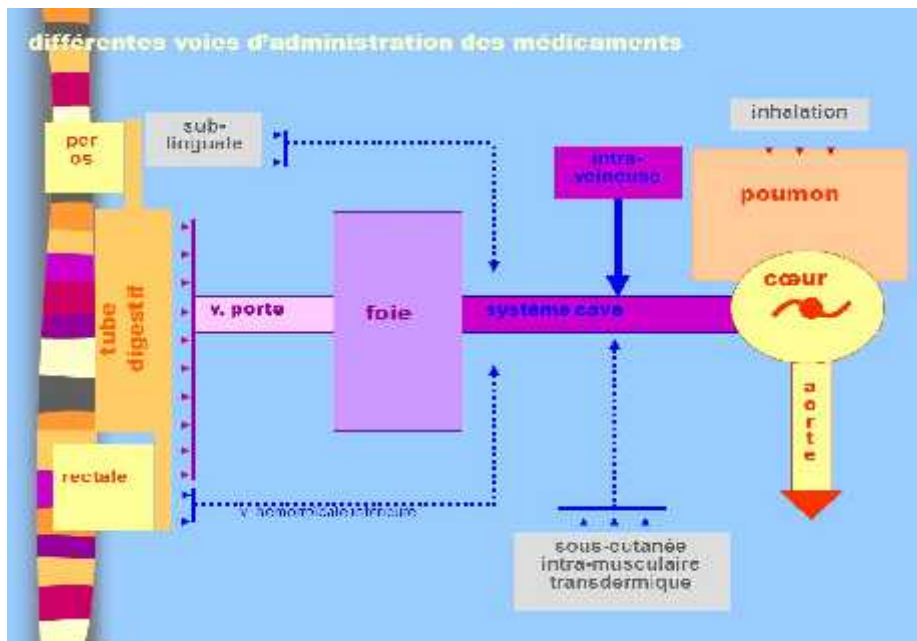
L'activité d'un médicament est donnée par son effet pharmacologique par exemple son action anti inflammatoire ou son action autant qu'un diurétique tandis que sa puissance est une mesure quantitative de l'effet observé. (Thierry F.Vandamme,Yveline Rival, Jean Yves Pabst, Christianr Heitz , 2010).

#### 4- voies d'administration des médicaments :

La phase d'absorption est un processus qui consiste au passage d'une molécule dans les liquides circulants (circulation générale) à partir de son site d'administration. L'absorption est réalisée par le passage de membranes épithéliales lipoprotéiques comme la muqueuse buccale, gastro-intestinale, pulmonaire ou la peau, généralement, le passage est transcellulaire, plus rarement paracellulaire, selon la difficulté de la molécule à traverser la barrière constituée de membranes cellulaires plus ou moins fluides et de jonctions cellulaires plus ou moins serrées. Les processus d'absorption pourront être actifs ou passifs selon les caractéristiques de la molécule et de la membrane à traverser.

Pour 95 % des médicaments, l'absorption sera réalisée par diffusion passive, c'est-à-dire par la bicouche lipidique, dans le sens du gradient de concentration.

De nombreuses voies d'absorption sont possibles (figure 1) :



**Figure 1:** Les différentes voies d'absorption des médicaments.

Celles dites immédiates, où la substance se retrouve directement dans la circulation générale, comme la voie intramusculaire, sous cutanée...etc.

Celles dites médiates ou extravasculaires, c'est-à-dire pour lesquelles la molécule doit traverser au moins deux barrières successives, comme les voies digestives, respiratoires, cutanées et autres.

L'absorption concerne toutes les voies d'administration, à l'exception de la voie intraveineuse

Une même molécule médicamenteuse sera absorbée différemment selon la voie et la forme d'administration.

**4-1- Voies avec absorption médiate ou indirecte :**

Dans le cas d'une absorption médiate, le médicament doit traverser au moins deux barrières successives correspondant à deux étapes :

**A-** Pénétration : passage de la molécule du milieu extérieur dans le liquide interstitiel ;

**B-** Résorption : passage de la même molécule du liquide interstitiel vers le liquide circulant.

**4-1-1- L'absorption par les muqueuses digestives : la voie entérale**

Le tube digestif possède plusieurs fonctions, dont les principales sont impliquées dans la nutrition. En outre, il est aussi capable d'absorber des xénobiotiques tels que les médicaments. Dans la majorité des cas, avant d'arriver dans la circulation sanguine, le médicament doit franchir la barrière entérocytaire puis traverser le foie qui joue un rôle de filtre.

Certaines voies digestives comme la voie sublinguale ou la voie rectale permettent d'éviter cet effet de premier passage hépatique (figure 1).

Par ailleurs, le médicament peut être dégradé dans la lumière du tube digestif ; c'est pourquoi il sera parfois nécessaire de protéger le principe actif par des formes galéniques particulières (comprimés ou gélules enrobées ou gastro-résistantes).

Le tube digestif est histologiquement constitué d'une séreuse (péritoine), d'une musculuse, d'une sous muqueuse et d'une muqueuse elle-même formée d'un épithélium et de sous-couches, sur toute sa longueur.

Les épithéliums n'étant jamais vascularisés, les substances devront les traverser pour atteindre des couches plus profondes avant d'être absorbées. Au niveau du tube digestif, l'absorption peut avoir lieu à tous les niveaux. Elle sera de mécanisme et d'amplitude différents selon les caractéristiques histologiques et physiologiques spécifiques de chaque étage.

On distingue ainsi la voie orale (voies sublinguale, buccale et gastro-intestinale) et la voie rectale.

**A/- Les voies sublinguales et buccales :**

La voie sublinguale ou perlinguale permet la diffusion passive d'une molécule à travers la paroi buccale (pénétration) puis sa résorption par les capillaires pour atteindre la circulation générale via les veines jugulaires externes puis la veine cave supérieure. Les voies sublinguale et buccale permettent d'éviter aux molécules d'avoir à traverser la barrière digestive, accélérant donc l'arrivée dans la circulation générale et évitant une éventuelle dégradation.

Ces voies présentent aussi l'intérêt d'éviter un effet de premier passage hépatique. Elles sont utilisées en pratique pour des médicaments pour lesquels est recherchée une action rapide, comme des vasodilatateurs coronaires indiqués dans le cas de douleurs thoraciques tels que la trinitrine (ex.: Natispray®, Trinitrine simple Laleuf®), des antalgiques puissants efficaces dans les accès douloureux paroxystiques tels que le Fentanyl (ex: Actiq®, Abstral®, Effentora®, Breakyl®) ou des substituts nicotiques utilisés dans le sevrage tabagique.

Différentes formes galéniques permettent une absorption par voie sublinguale : comprimés gingivaux, pilules, liquides en sprays buccaux, ou par voie buccale : tablettes, comprimés bucco adhésifs, bâtonnets transmuqueux, films orodispersibles, pastilles, pâtes ou gommes...ect. Dans tous les cas, la forme doit rester en contact étroit avec la muqueuse buccale pour permettre au principe actif de traverser la paroi buccale.

**B/- La voie gastro-intestinale dite « voie orale » ou per os :**

La voie gastro-intestinale implique que la forme galénique soit ingérée, c'est-à-dire déglutie. Plusieurs formes galéniques permettent une administration per os : gélules ou capsules dures, capsules molles, comprimés secs, enrobés, pelliculés, gastrorésistants, solutions, émulsions ou suspensions buvables, gouttes buvables, ampoules buvables, sirops...etc. Le délai d'action sera en partie dépendant du temps nécessaire à la libération du principe actif contenu dans la forme galénique.

Au niveau gastrique L'anatomie de l'estomac révélant un épithélium épais, une muqueuse mal vascularisée, une surface limitée (environ 1 m<sup>2</sup>), et un pH très acide (1,2 à 1,5), ces conditions ne seront pas très favorables à une bonne absorption. Le pH gastrique implique que les acides faibles y seront peu ionisés donc peu dissociés ; ceux traverseront donc facilement les membranes par diffusion passive et y seront ainsi relativement bien absorbés. Outre le pH, d'autres facteurs influencent l'absorption au niveau gastrique comme :

- la liposolubilité de la fraction non ionisée.
- l'état de vacuité de l'estomac sous la dépendance des prises alimentaires.
- le temps de contact (temps de vidange gastrique).
- le flux sanguin gastrique.

Au niveau intestinal En règle générale, l'absorption per os sera supérieure à l'étage intestinal du fait de conditions plus favorables comme :

- une plus grande surface d'échanges au niveau de l'épithélium grâce aux nombreuses villosités et microvillosités (environ 200 m<sup>2</sup>).

- une importante vascularisation de la muqueuse (nécessaire à l'absorption des nutriments apportés par l'alimentation).

- un pH plus proche de la neutralité (cinq au niveau des villosités et entre six et sept dans l'espace luminale. L'absorption orale est généralement majoritaire au niveau du pylore et de l'intestin grêle (duodénum, jéjunum, iléon). Là encore, l'absorption pourra être influencée par différents facteurs tels que :

- l'état de vacuité intestinale.
- le péristaltisme intestinal conditionnant le temps de transit et donc de contact entre le principe actif et la muqueuse intestinale.
- le flux sanguin intestinal.

Mais aussi des interactions médicamenteuses ou alimentaires pouvant par exemple générer des chélation, empêchant toute absorption. C'est ce qui est observé avec les bisphosphonates, médicaments indiqués dans la prévention de l'ostéoporose qui devront donc être administrés par voie orale à jeun et à distance de toute prise alimentaire, en particulier de produits laitiers riches en calcium. Il en est de même pour d'autres médicaments chélateurs, mais aussi les antiacides ou le charbon activé qui peuvent réduire l'absorption de médicaments administrés conjointement.

L'absorption par voie orale permet un usage plus simple, plus sécuritaire et généralement bien accepté par rapport à d'autres voies. Il s'agit de la voie la plus compatible avec un usage ambulatoire chez l'adulte, qui par ailleurs, s'avère relativement peu coûteuse. Cependant, les recours à la voie orale seront limités pour les substances au goût désagréable ou irritantes (anti inflammatoires non stéroïdiens), même s'il est possible de pallier ces problèmes par un enrobage, pour les composés instables à pH gastrique ou sensibles aux enzymes gastriques. Là encore, un enrobage gastro-résistant sera nécessaire.

De plus, la voie orale ne permet pas de dosage très précis dans la mesure où il n'est pas possible de contrôler la part du médicament administré qui atteint réellement la circulation générale. Enfin, l'absorption orale impose un effet de premier passage intestinal ou hépatique aux molécules médicamenteuses, pouvant en réduire l'efficacité si la substance est présente dans le médicament sous forme déjà active et est fortement dégradée au niveau des enzymes de l'intestin ou du foie mais étant indispensable lorsque les médicaments sont des prodrogues nécessitant un métabolisme pour générer les dérivés actifs.

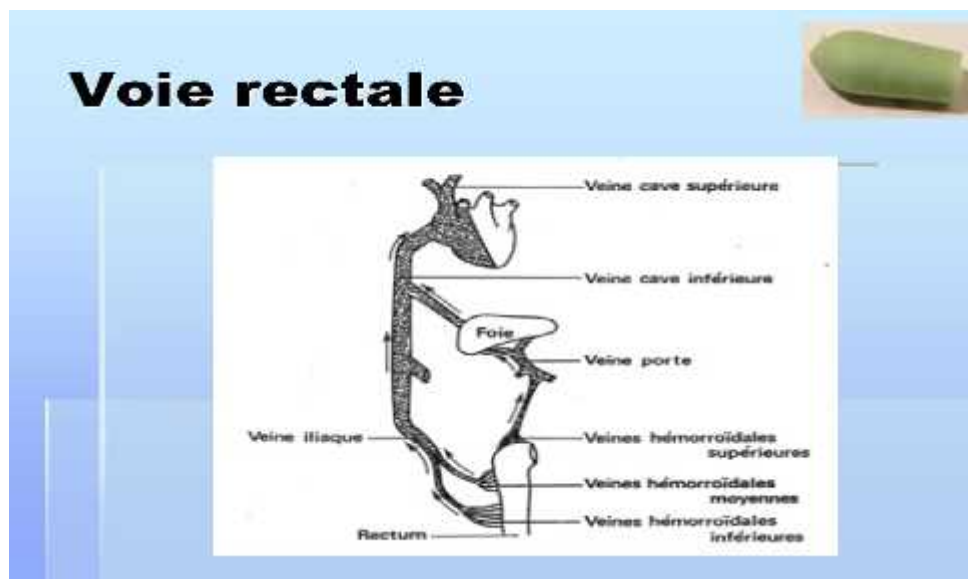
### **C/- La voie rectale:**

La voie rectale permet également d'absorber des molécules médicamenteuses, généralement par l'intermédiaire de suppositoires. Cette voie permet d'éviter une potentielle dégradation par les enzymes digestives et en partie un éventuel effet de premier passage hépatique. Aussi cette voie est particulièrement intéressante chez les jeunes enfants qui ne peuvent déglutir, chez le patient présentant des nausées ou pour les substances au goût désagréable.

Cependant, l'absorption au niveau du rectum ne sera pas très importante du fait d'un passage hépatique pour environ un tiers du principe actif administré (seule la part du médicament absorbée par les veines hémorroïdaires inférieures et moyennes échappe à la circulation hépatique en rejoignant directement la veine cave inférieure) (figure 2) et d'une surface d'échange limitée. ([Elsevier Masson SAS ,2014](#))

Bien que l'absorption puisse se faire à ce niveau, l'utilisation de suppositoires pour obtenir un effet général est déconseillée car la biodisponibilité est variable. ([Site Pharmacorama, Connaissance du médicament](#) )





**Figure 2** : la voie rectale (Elsevier Masson)

#### 4-1-2- L'absorption par les muqueuses non digestives:

Plusieurs muqueuses non digestives permettent l'absorption de médicaments.

##### A/- La muqueuse aérobronchique et alvéolaire :

Le système respiratoire constitue une voie d'absorption importante, il comprend le tractus respiratoire, les poumons et le diaphragme. Sa fonction principale est d'assurer l'hématose, c'est-à-dire d'apporter l'oxygène au sang qui le distribue dans tout l'organisme et de rejeter le gaz carbonique. Mais il participe aussi à la défense de l'organisme, possède des vertus endocriniennes (Sérotonine...) et intervient dans l'homéostasie de l'équilibre acido-basique.

Le mécanisme des échanges gazeux est réalisé par les différences de pression ; ainsi, les gaz diffusent de la pression la plus élevée vers la plus basse. Il en est de même pour les molécules médicamenteuses. Différents niveaux d'atteinte des médicaments sont possibles au niveau du système respiratoire qui se divise en diminuant de diamètre (figure 3).

- voies extra pulmonaires : fosses nasales, nasopharynx, larynx, trachée et début des deux bronches souches droite et gauche.
- voies intra pulmonaires : des bronches souches jusqu'aux bronchioles terminales en passant par les bronches lobaire (trois à droite et deux à gauche), segmentaire et lobulaire .
- parenchyme respiratoire : des bronchioles se terminant par des sacs alvéolaires ou acini formant des millions d'alvéoles pulmonaires.

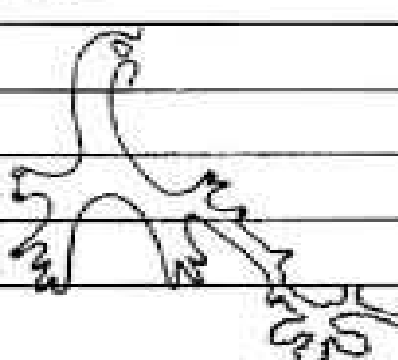
Des principes actifs sous forme liquide ou solide peuvent être administrés par voie aérienne, sachant que les molécules sous forme solide (inhalateur de poudre sèche) seront souvent plus longues à exercer leurs effets dans la mesure où le principe actif devra préalablement être dissout. La taille des particules de la préparation médicamenteuse conditionne le niveau de pénétration de la molécule dans l'architecture bronchique. Ainsi, les

formes nébulisation constituée de particules de diamètre supérieur à  $3\ \mu\text{m}$  n'atteindront que les bronches ne générant qu'un effet local, alors que les formes aérosol composées de particules de diamètre compris entre  $0,2$  et  $3\ \mu\text{m}$  pourront parvenir jusqu'aux alvéoles et permettre ainsi un effet général, intéressant dans la prise en charge de l'asthme par exemple. L'ensemble de la muqueuse respiratoire atteint une surface d'échanges de l'ordre de  $200\ \text{m}^2$ , qui, ajoutée à l'intense irrigation de la muqueuse bronchique, constituent des facteurs favorables à une bonne absorption par diffusion passive. Cette absorption sera influencée par :

- la concentration de la substance dans l'air inspiré.
- la ventilation et perméabilité pulmonaires.
- la solubilité de la molécule médicamenteuse dans le plasma.

Certaines molécules pouvant générer une irritation locale pour la muqueuse bronchique, un véhicule huileux pourra être utilisé.

Diamètre des particules aérosolisées	Niveau de la pénétration maximum
$> 30\ \mu\text{m}$	Fosses nasales Pharynx, Larynx
$20\ \text{à}\ 30\ \mu\text{m}$	Trachée
$10\ \text{à}\ 20\ \mu\text{m}$	Bronches et bronchioles
$3\ \text{à}\ 5\ \mu\text{m}$	Bronchioles terminales
$< 2\ \mu\text{m}$	Canal alvéolaire puis alvéoles pulmonaires



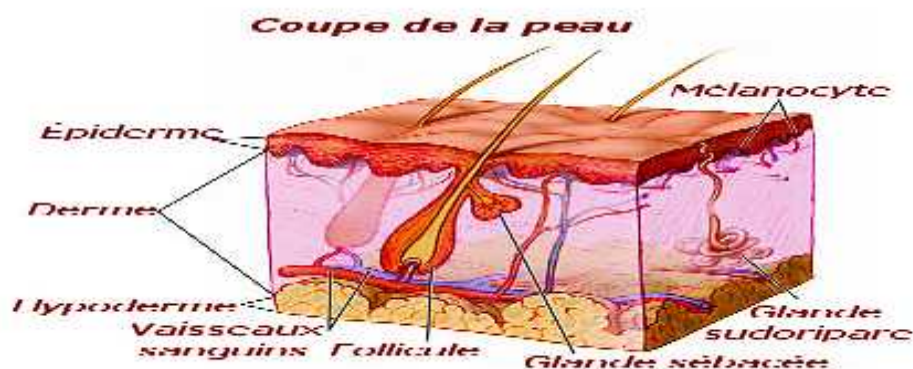
**Figure 3 :** Niveaux de pénétration des particules en fonction de leurs diamètres au niveau des bronches. (Elsevier Masson)

### B/-Autres muqueuses:

De nombreuses autres muqueuses permettent l'absorption de médicaments, comme les muqueuses rhinopharyngées, oculaire, urétrale ou vaginale. Elles permettent le plus souvent de promouvoir des effets locaux pour administrer des médicaments tels que des antiseptiques, des antibiotiques ou des anesthésiques locaux afin de traiter des affections localisées. Par la voie oculaire, peuvent être administrés des préparations à visée plus ou moins superficielle comme des collyres (solutions, suspensions, émulsions), des pommades ophtalmiques, des hydrogels ou des inserts permettant une libération prolongée du principe actif. Des injections intra vitréennes peuvent également être pratiquées pour une action plus profonde.

### 4-1-3- L'absorption par la voie percutanée :

L'absorption percutanée permet le passage de substances à travers les structures cutanées jusqu'à la circulation générale. D'une épaisseur de 1,5 à 4 mm, la peau constitue le plus grand organe du corps. Elle est structurée en deux couches que sont l'épiderme (couche cornée superficielle kératinisée et avasculaire à renouvellement rapide de 0,05 à 0,1 mm d'épaisseur et le derme (tissu conjonctif de soutien formé de collagène de types I et III et richement vascularisé et innervé de 1 à 4 mm), recouvrant le tissu sous-cutané ou hypoderme .



**Figure 4 :** Coupe de la peau

L'absorption de médicaments au niveau de la peau est réalisée par diffusion passive pour les molécules de faible poids moléculaire (inférieur à 400 Daltons), la peau étant recouverte d'un film lipoprotéique riche en eau par sa couche cornée, la rendant peu perméable. Cette absorption peut être variable selon des facteurs liés à la peau comme l'épaisseur couche cornée, l'état d'hydratation, la présence de lésions cutanées ou de variations individuelles. Des facteurs extérieurs peuvent également moduler l'absorption percutanée comme le temps de contact, l'ionophorèse ou la présence d'adjuvants spécifiques.

Ainsi, selon l'effet recherché, différentes préparations seront utilisées : des solutions, émulsions, crèmes, suspensions, gels ou pommades antiseptiques ou antifongiques ne généreront qu'un effet purement local suite à un dépôt localisé. Cependant, les pâtes, gels ou pommades anti-inflammatoires, antalgiques permettront un effet plus profond, enfin, des gels ou des dispositifs transdermiques (pâches) à base d'œstradiol, de Trinitrine, de Scopolamine, de Nicotine ou de Fentanyl pourront entraîner un effet général mais aussi de possibles effets secondaires systémiques.

En revanche, il est parfois difficile de déterminer précisément la quantité de principe actif absorbée par la voie percutanée.

#### **4-2- Voies avec absorption immédiate ou directe :**

Pour permettre une absorption immédiate, le médicament doit être directement introduit par effraction dans le liquide extracellulaire. Sa vitesse d'absorption dépendra de la perméabilité des capillaires par diffusion passive, du flux sanguin, de la viscosité des tissus au point d'injection, de la vitesse de libération du principe actif selon les formulations utilisées. L'absorption médiante permet de traiter des malades inconscients ou refusant leur traitement. Elle est aussi intéressante pour les médicaments émetteurs ou pour lesquels une posologie précise est requise, entraînant une absorption totale et rapide, mais pas d'effet de premier passage hépatique. (Elsevier Masson SAS, 2014)

Différentes voies d'absorption médiante sont possibles :

#### **4-2-1- voie sous-cutanée (SC):**

Le tissu sous-cutané ou hypoderme est constitué de fibres de collagène lâches, il est peu vascularisé mais richement innervé, ce qui explique que l'absorption par cette voie sera relativement lente et douloureuse. L'administration de médicaments par voie sous-cutanée (SC) consiste en l'injection continue ou discontinue de médicaments dans le tissu sous-cutané (hypoderme). La voie sous-cutanée est une voie parentérale extravasculaire, proche de la voie intramusculaire (IM). (Site web de la Pharmacie des HUG)

Elle demande une effraction de la peau par un matériel spécial à usage unique (seringue et aiguille). Médicament et instruments doivent être rigoureusement stériles. Le médicament est le plus souvent sous forme de solution aqueuse qui diffuse passivement autour du point de dépôt, puis traverse aisément les parois capillaires. On utilise parfois des solutions huileuses (substances insolubles dans l'eau). Le produit actif diffuse habituellement comme dans le cas précédent ; par contre, l'absorption d'un corps gras se fait par pinocytose, elle est toujours lente. La vitesse d'absorption peut être augmentée par vasodilatation chimique (vasodilatateurs) ou mécanique (friction) ou bien en diminuant la viscosité de la substance fondamentale qui s'oppose à la diffusion du médicament. A l'opposé, on peut chercher à diminuer la vitesse de résorption pour avoir une action prolongée ; on utilise pour cela soit des vasoconstricteurs (Adréaline, Phényléphrine), soit des préparations spéciales, les « formes retard », qui diffusent lentement. (Jacques Dangoumau, Nicholas Moore, Mathieu Molimard, Annie Furrier-Reglat Karin Latry, Françoise Haramburu Ghada Miremont-Salame, Karine Titier, 2006).

Les effets indésirables de cette voie peuvent être en lien avec les propriétés galéniques du médicament (pH, tonicité, principe actif et excipients) ou avec le débit de perfusion :

- Réactions locales : gonflement (normal en début de perfusion), induration (retard d'absorption), rougeur, douleur (réduire le débit de perfusion).
- Abscesses : si le site de perfusion n'est pas changé régulièrement ou s'il a été mis en place sur une zone cutanée à risque.
- Nécrose du tissu sous-cutané : ex. utilisation de solutés hypertoniques.

Les médicaments isotoniques avec un pH compris entre 3.5 et 7.5 sont les mieux tolérés. Lors de l'administration de solutés hyper- ou hypotoniques ou à pH très acide, il convient de changer plus souvent le site d'injection et de réduire le débit. Certains excipients

de type conservateurs ou solubilisants comme le propylène glycol, la glycérine ou l'éthanol ou la présence de tampons peuvent également aggraver l'irritation locale ([Site web de la Pharmacie des HUG](#)).

#### **4-2-2- Voie intramusculaire (IM) :**

Les muscles sont hautement vascularisés mais peu innervés, permettant donc une absorption rapide (en 10 à 30 minutes) et peu douloureuse (sauf pour certaines molécules en cas de précipitation moléculaire). Les produits à injecter sont sous forme de solution ou de suspension dans l'eau ou l'huile. Ils ne doivent pas être nécrosants pour le muscle ni se fixer sur celui-ci. On ne peut injecter que de faibles quantités. L'absorption par diffusion passive est rapide en raison de la forte vascularisation. Elle peut être ralentie par l'utilisation de « formes retard » (suspensions de microcristaux, solutions huileuses, etc.). (Jacques Dangoumau, Nicholas Moore, Mathieu Molimard, Annie Furrier-Reglat Karin Latry, Françoise Haramburu Ghada Miremont-Salame, Karine Titier, 2006).

#### **4-3- Voies avec pénétration directe :**

##### **4-3-1- Voie intraveineuse (IV):**

La voie intraveineuse permet d'apporter l'intégralité de la dose de principe actif directement dans une veine ; celle-ci peut être dénudée en vue de la mise en place d'un cathéter permettant des administrations continues et prolongées de quantités importantes (perfusions). Un grand nombre de veines peuvent être utilisées (pli du coude, fémorale, sous-clavière, saphène). On utilise des solutions aqueuses, isotoniques ou parfois hypertoniques, très exceptionnellement de l'alcool dilué.

il faut toutefois être attentif à la vitesse d'administration car elle ne doit être :

- Ni trop rapide, ce qui peut être le cas lors d'administration directe à la seringue, car on risque de provoquer des réactions parfois graves.
- Ni trop lente, ce qui peut s'observer au cours de certaines perfusions, car, si la vitesse d'élimination est grande, on n'atteint pas la concentration thérapeutique efficace.

##### **4-3-2- Voie intra-artérielle:**

L'injection (ou la perfusion) dans une artère a pour intérêt d'atteindre sélectivement le tissu visé en évitant la dilution dans la circulation générale. Une partie du médicament y reste fixée, seule une fraction gagne le retour veineux ; ceci permet l'utilisation de doses toxiques par une autre voie. Le procédé est surtout utilisé en radiologie vasculaire et en cancérologie. Ces injections peuvent provoquer un hématome, une compression prolongée du vaisseau est indispensable ; elles sont contre-indiquées en cas de traitement anticoagulant ou de maladie hémorragique.

##### **4-3-3- Voie intracardiaque:**

Son utilisation est exceptionnelle (syncope, choc anaphylactique). On utilise la montée de sondes ou la ponction directe.

#### **4-3-4- Voie intra lymphatique:**

Elle demande le repérage des lymphatiques par injection de colorant dans le tissu sous-cutané puis la dénudation. On l'utilise en radiographie, très exceptionnellement en thérapeutique (anticancéreux).

#### **4-4- Autres voies :**

##### **4-4-1- Voie intra-osseuse:**

Les perfusions dans la cavité osseuse ont pu être utilisées chez le nourrisson (tibia).

##### **4-4-2- Voie intrarachidienne:**

Elle consiste à injecter le produit directement dans le liquide céphalo-rachidien par ponction lombaire. Elle permet ainsi de traiter les affections méningées ; elle est également utilisée en anesthésiologie et en radiologie. Ces injections peuvent être à l'origine de graves accidents neurologiques ; les préparations utilisées doivent être des solutions aqueuses et neutres de médicaments non neurotoxiques. Il ne faut utiliser par cette voie que les présentations pour lesquelles elle est explicitement autorisée.

##### **4-4-3-L'absorption par les séreuses :**

Les séreuses sont constituées d'épithéliums recouvrant des cavités internes de l'organisme et enveloppant certains organes. L'injection est généralement réalisée entre les deux foyers épithéliaux composant la séreuse. L'absorption par ces séreuses est intermédiaire entre absorption médiate et immédiate. Plusieurs injections dans les séreuses peuvent être pratiquées :

- Intra pleurale (plèvre enveloppant les poumons) ;
- Intra péritonéale (péritoine richement vascularisé, perméable et grande surface). Cette voie d'administration est classiquement utilisée en expérimentation animale .
- Intra-articulaire (infiltration par des corticoïdes). (Jacques Dangoumau, Nicholas Moore, Mathieu Molimard, Annie Furrier-Reglat Karin Latry, Françoise Haramburu Ghada Miremont-Salame, Karine Titier, 2006 ).

## 1- Introduction :

Ces dernières années, on a vécu une grande transformation, grâce à des artifices galéniques, de formes pharmaceutiques contenant un principe actif connu en vue d'en modifier la pharmacocinétique on parle alors d'innovation galénique conduisant aux systèmes de délivrance de médicament SMD . (Dennine 2008)

Un système de délivrance de médicaments est définie comme étant une formulation ou d'un dispositif qui permet l'introduction d'une substance thérapeutique dans l'organisme et d'améliorer son efficacité et son sécurité en contrôlant la vitesse, le temps et le site de libération de médicaments dans le corps. (Sathish Ummadi, B. Shrivani, N.G. Raghavendra Rao, m. Srikanth Reddy, B. Banjeev Nayak, International journal of pharma sciences)

Ce processus comprend l'administration du produit thérapeutique, la libération, ainsi que le transport ultérieur de PA à travers les membranes biologiques au niveau du site d'action. S'englobe éventuellement sous cette dénomination la thérapie génique qui peuvent avoir besoin d'être introduit dans le corps humain par de nouvelles méthodes de délivrance des vecteurs de gènes. Cependant, la thérapie génique a son propre contrôle réglementaire spécial. (Kwel K.Jain hummana Drug delivery system)

Pour les galénistes modernes, le médicament (constitué d'un ou plusieurs principes actifs et d'excipients) est un système de délivrance du principe actif (Drug Delivery system des anglo-saxons) qui suit les étapes classiques du système ADME. (H.A. Lachman et J.L. Kanig, 3<sup>ème</sup> édition, \_ Aust Preeser, 1999)

## 2-Intérêt de réalisation des formes à libération modifiée :

Ces formes galéniques, présentent, sans toujours les réunir tous à la fois, plusieurs avantages par rapport aux formes conventionnelles. (R. Gendle 2009)

Du Point de vue industriel, elle représente une innovation et une obligation pour rester dans la course, elle permet une synthèse et une commercialisation de nouveaux PA en plus de ça cette forme contribue à l'amélioration d'une molécule existante par l'optimisation de sa forme galénique, d'autre part elle représente des avantages scientifiques et cliniques pour le patient, ils peuvent être cités en ce qui suit: (Sathish Ummadi, B. Shrivani, N.G. Raghavendra Rao, m. Srikanth Reddy, B. Banjeev Nayak, International journal of pharma sciences)

- Une diminution du nombre de prises quotidiennes d'où gain de temps en milieu hospitalier, simplification pour le malade, diminution du risque d'erreur dans l'application de la posologie et une meilleure compliance chez le patient.
- Un maintien sur un temps prolongé de taux sanguins efficaces pour, des principes actifs de demi-vie relativement courte permettant, par exemple, un traitement continu, même la nuit, sans réveiller le malade, la libération continuant pendant la période nocturne.
- Une diminution voire suppression des effets secondaires indésirables provoqués par de fortes concentrations de médicaments libérées rapidement au lieu d'administration ou d'absorption.

- Une amélioration des conditions de traitement par suppression ou diminution, dans les profils plasmatiques, de la succession de pics et vallées faisant suite à chaque dose administrée. En effet, des effets secondaires indésirables correspondent, parfois, à l'apparition des pics plasmatiques alors que la réponse thérapeutique peut être insuffisante aux faibles concentrations des vallées. (R.K. Khar et S.P. Vyas, 2002\_ D.M. Brahmaner et S.B. Jaiswal, 1995)
- Une amélioration de la biodisponibilité de certains médicaments en raison de contrôle de la libération. (Sathish Ummadi, B. Shrivani, N.G. Raghavendra Rao, m. Srikanth Reddy, B. Banjeev Nayak, International journal of pharma sciences)

A côté de ces avantages, il ne faut cependant pas négliger de considérer certains inconvénients :

- Risque d'accumulation de principe actif si la vitesse d'élimination est lente et si la présence du médicament dans l'organisme est nécessaire 24 heures par jour.
- Difficulté d'interrompre le traitement rapidement en cas d'intoxication grave ou d'intolérance.
- Efficacité faible ou nulle si le principe actif est mal absorbé au niveau du site d'administration ou de libération, comme par exemple au niveau de la muqueuse intestinale (faible solubilité ou degré d'ionisation trop élevé dans le suc intestinal) ou s'il est instable dans le milieu biologique considéré.
- Une grande dépendance du temps de séjour gastro-intestinal pour cette forme
- Risque de toxicité dû au relargage de toute la dose pour les principes actifs de faible index thérapeutique et de toxicité élevée car les vitesses d'absorption, de biotransformation ou d'élimination varient souvent beaucoup d'un sujet à l'autre. Avec une Possibilité de réglage d'une dose moins précise dans certains cas.
- Le coût par dose unitaire est plus élevé par rapport aux doses conventionnelles. (Sathish Ummadi, B. Shrivani, N.G. Raghavendra Rao, m. Srikanth Reddy, B. Banjeev Nayak, International journal of pharma sciences)
- Certains médicaments ne sont pas adaptés pour la formulation à libération prolongée. Cette énumération montre bien que toute substance médicamenteuse ne doit pas systématiquement faire l'objet d'une formulation en forme à libération prolongée. (R.K. Khar et S.P. Vyas, 2002\_ D.M. Brahmaner et S.B. Jaiswal, 1995)

### 3- Le système ADME et prolongation de l'action :

Pour expliquer l'essor du développement des formes à libération prolongée, il faut en premier lieu revenir sur le devenir du médicament après administration dans l'organisme, devenir défini comme l'ensemble des phénomènes auquel se trouve soumis la forme pharmaceutique après son introduction dans l'organisme . (Marcel Dekker, 1987).

#### 3. 1. Action au niveau de la libération :

Les modifications à ce niveau portent sur les cinétiques de libération du principe actif. La vitesse d'absorption intrinsèque du principe actif doit être plus rapide que la libération qui devient alors le facteur limitant, contrôlant ainsi l'arrivée du principe actif au site d'absorption. Divers moyens chimiques ou galéniques sont utilisés pour modifier la libération à partir de la forme galénique ou éventuellement à partir d'un accessoire externe, comme par exemple une pompe (dispositif médical). (A.R. Baichwal et J.N. Staniforth. Directly compressible sustained release excipient\_ patent, 1966)



### 3. 2. Action au niveau de l'absorption :

La phase d'absorption peut être modifiée en changeant les caractéristiques physicochimiques du principe actif ou par l'adjonction de substances au niveau de la forme galénique. Cette technique s'applique aux formes qui ne sont pas destinées à la voie intravasculaire. (patent, 1966\_K.R. Horspool, 2002)

### 3. 3. Action au niveau de la distribution :

La phase de distribution du principe actif est dépendante de l'affinité relative de la molécule pour chaque tissu et du flux sanguin. La molécule se distribue sans réelle distinction entre les cibles biologiques spécifiques où elle doit exercer son action thérapeutique et de nombreux autres sites sans intérêt pour la thérapeutique mais pour lesquels le principe actif présente une affinité.

Afin de modifier la distribution du principe actif et l'amener vers l'organe ou la cellule cible, le principe actif peut être associé à un vecteur qui a pour mission d'accroître son affinité pour la cible à atteindre. Les vecteurs médicamenteux sont ainsi capables de modifier les facteurs qui déterminent la distribution dans l'organisme. Le principe actif est masqué par le vecteur et la phase de distribution n'est plus gouvernée par le principe actif lui-même mais par les caractéristiques de taille, de liposolubilité et de cytotropisme du vecteur qui lui est associé (Marcel Dekker, 1991\_ C.M. Henry, 2002)

### 3. 4. Action au niveau de l'élimination :

Les phases de métabolisation et d'excrétion qui constituent l'élimination peuvent être ralenties par l'adjonction de substances associées au principe actif introduites ou non dans la forme galénique. (J. Control Rel., 1999)

## 4- Facteurs à prendre en considération pour la formulation d'une forme à libération modifiée :

Le choix d'une formulation ne se fera donc qu'après avoir pris connaissance des principales propriétés intrinsèques du principe actif considéré pouvant être classés de la façon suivante :

- Propriétés physico-chimiques : solubilité dans l'eau, coefficient de partage, stabilité, pKa, poids moléculaire, polymorphisme ;
- Paramètres biologiques : liaison aux protéines, dose active, absorption, métabolisme, distribution, durée d'action (laquelle est fonction de la vitesse d'élimination), effets secondaires. L'état physiologique et pathologique des patients tout comme le rythme circadien devra également être pris en considération. (R.K. Khar, S.P. Vyas, 1995)\_D.M. Brahmaner et S.B. Jaiswal,1999\_Y.W. Chien, 1982)

#### **4-1- Propriétés physico-chimiques du principe :**

##### **4-1-1- Solubilité dans l'eau :**

La vitesse de dissolution d'une substance est directement proportionnelle à sa solubilité dans le milieu de dissolution. Or, la vitesse de dissolution constitue très souvent la phase limitante de l'absorption du principe actif, particularité qui est mise à profit pour prolonger sa durée d'action. La solubilité du principe actif joue donc, à ce niveau, un rôle important. Dans tous les systèmes mettant en jeu un mécanisme de diffusion pour libérer le principe actif (matrices non érodables, formes à enrobage barrière), l'élément « clé » du processus de libération est la concentration en principe actif dissous. (Y.W. Chien, 1982\_ S. Chakraborty, 2009\_N.K. Jain, 2002)

Dans ces conditions, une libération satisfaisante ne peut être obtenue avec des substances peu solubles. Toutefois, une solution peut être envisagée à ce problème en recherchant des conditions d'amélioration de la solubilité du principe actif. Cet effet a notamment été exploité, par exemple, en incluant dans un support cellulosique, un complexe polyvinylpyrrolidone-drotavérine, complexe qui augmente fortement la solubilité du principe actif en milieu intestinal. De même, on a pu programmer la libération de la vincamine, pourtant très peu soluble aux pH physiologiques intestinaux, en améliorant sa solubilité par création d'un microenvironnement acide à l'intérieur d'une matrice hydrophile. C'est un procédé qui peut s'avérer particulièrement utile pour les substances médicamenteuses dont la solubilité se réduit en milieu intestinal sous l'effet de l'élévation progressive du pH. Lorsqu'on ne peut pas améliorer la dissolution du principe actif par une méthode appropriée, on se trouve donc dans une impasse avec les formes mettant en jeu un mécanisme de diffusion. Ainsi, faut-il orienter la formulation de la forme à libération prolongée vers d'autres types de préparations, comme par exemple une matrice érodable ou une forme à enrobage désintégrable. Une dépendance nette de la solubilité du principe actif vis-à-vis du pH, dans la gamme physiologique, constitue toujours une source de difficultés lors du développement de formes à libération prolongée. Si la substance est très peu soluble en milieu acide et qu'elle est incorporée dans une matrice indéformable, son temps d'apparition dans le sang sera largement dépendant de la durée de rétention de la forme en milieu gastrique. Cette durée, très variable, risque de rendre aléatoire le contrôle rigoureux de l'intervalle de temps entre les administrations successives. Si c'est en milieu intestinal que la substance présente une solubilité très faible, le risque d'une biodisponibilité médiocre est accru.

Dans ce cas, il existe deux alternatives : augmenter la solubilité par un moyen approprié ou recourir au développement d'une forme bio adhésive gastrique, si la dissolution en milieu gastrique est plus favorable. (N.K. Jain, 2002\_ V.H. Lee, J.R. Robinson, "Sustained and Controlled Release Drug Delivery System\_ S. Gilbert. Modern pharmaceuticals 4<sup>ème</sup> édition)

##### **4-1-2- Coefficient de partage :**

Chacun sait que le coefficient de partage entre l'huile et l'eau (H/E) d'un principe actif est l'un des paramètres importants qui régit sa pénétration à travers les membranes biologiques. Il influence donc l'absorption, la distribution et l'élimination du médicament. Outre cet aspect, son rôle s'exerce également au niveau de la cinétique de libération de la substance active à partir de certaines formes galéniques.

Les coefficients de partage H/E, particulièrement élevés de différents esters d'hormones, favorisent notamment leur rétention dans l'huile et ralentissent leur diffusion

vers le milieu aqueux. Cet effet est partiellement responsable de la prolongation de durée d'action subséquente à l'administration de ces esters en injectables huileux (IM).

Dans le cas de formes orales où la libération du principe actif inclut un processus de diffusion à travers des matières grasses (matrice hydrophobe, enrobages digestibles), l'affinité de la molécule pour une phase hydrophile ou hydrophobe est une propriété importante. Elles doivent être suffisantes pour favoriser la diffusion dans la matrice ou le film hydrophobe. Un coefficient de partage trop élevé pourrait par contre, provoquer une rétention du principe actif dans la forme. (Y.W. Chien, 1992 \_ J. Chem. Inf. Comput. Sci. 2003)

#### **4-1-3- Stabilité du principe actif :**

Certains principes actifs subissent une dégradation plus ou moins importante dans l'estomac ou l'intestin sous l'action du pH environnant ou des enzymes. Si l'on excepte les processus saturables, nombre de ces dégradations sont directement proportionnelles à la quantité de principe actif dissous dans le milieu. (Y.W. Chien, 1992)

En ne libérant que progressivement le principe actif tout au long de son parcours dans le tube digestif, les formes à libération prolongée n'exposent qu'une faible partie du principe actif à une dégradation éventuelle. (M. R. Siah, 2005)

#### **4-1-4- Constante d'acidité (pKa) :**

Dans l'hypothèse où seule la fraction non ionisée du principe actif est absorbable, l'incidence du pKa de la substance sera particulièrement complexe dans le cas des formes à libération prolongée destinée à la voie orale, le pH s'élevant progressivement dans le tube digestif. En effet, lorsqu'on souhaite établir une vitesse constante d'absorption pendant plusieurs heures, il faudra alors que la forme galénique libère le principe actif à une vitesse telle que sa fraction non ionisée soit constante au niveau des sites successifs d'absorption, ce qui est pratiquement irréalisable. Ainsi, les acides forts et les bases fortes sont sources de problèmes majeurs. (P. Wong et al, 1991\_D.M. Brahmanker et S.B. Jaiswal, 1999)

### **4-2- Paramètres biologiques du principe actif :**

#### **4-2-1- Liaison aux protéines :**

La capacité du principe actif de se lier aux protéines peut en conditionner l'activité. En effet, seule la fraction de principe actif libre pourra exercer une activité pharmacologique. La liaison aux protéines plasmatiques est un paramètre important, surtout en cas de comédication pouvant modifier cette liaison protéique et provoquer un surdosage par ralentissement de son élimination. De même, la fixation du principe actif à des protéines gastro-intestinales comme les mucines, en particulier, est un facteur de réduction de biodisponibilité. (R.K. Khar, S.P. Vyas, 1995\_ N.K. Jain, 2002)

#### **4-2-2- Dose active/administrée :**

La dose à administrer peut constituer un obstacle difficilement surmontable pour la mise en forme de préparations conventionnelles à libération prolongée comme des comprimés ou des gélules. Prenons l'exemple d'une substance dont le temps de demi-vie biologique est voisin d'une heure, avec une dose active de l'ordre du gramme. La dose initiale sera de 1 g, mais la dose d'entretien devra être d'au moins 8 g pour maintenir les concentrations plasmatiques à un niveau constant pendant 12 heures. La dose totale à administrer sera donc

de 9 g, ce qui dépasse naturellement les limites de poids admissible pour la réalisation de formes sèches traditionnelles (comprimés ou gélules), d'où la nécessité de recourir à d'autres types de préparations décrites comme des formes innovantes. (Remington, "La science et la pratique de la pharmacie», 20ème édition)

#### 4-2-3- Absorption :

Le concept le plus simple de prolongation de durée d'action consiste à compenser l'élimination globale du principe actif par l'apport d'une quantité biodisponible équivalente, produite par une dose d'entretien, et ceci dès que les concentrations d'équilibre atteintes dans l'organisme correspondent à l'effet thérapeutique souhaité. Ceci suppose que la vitesse d'absorption du principe actif amené par la dose d'entretien reste constante pendant tout le processus de libération. (J. Chem. Inf. Comput. Sci. 2003)

Cette vue est évidemment idéalisée, car nombreux sont les paramètres capables d'interférer sur l'absorption du principe actif tout au long du transit gastro-intestinal. Parmi ces paramètres, retenons notamment la vitesse de transit, la dégradation chimique ou métabolique du médicament, les liaisons protéiques, la complexation (en particulier par les sels biliaires), le pH régissant la dissociation de la molécule, les variations des surfaces d'absorption, les réactions enzymatiques lors du transfert à travers la paroi intestinale (premier passage membranaire).

Il suffirait que parmi ces paramètres, quelques conditions défavorables soient réunies, pour empêcher tout contrôle de l'absorption du médicament car, en pratique, il est impossible de programmer une dissolution qui tienne compte d'autant de facteurs. La spécificité d'un site d'absorption peut constituer un autre obstacle à la réalisation de formes à libération prolongée.

C'est le cas pour la riboflavine dont l'absorption s'effectue spécifiquement dans les premières portions de l'intestin grêle et qui ne présente aucun avantage à être incorporée à des formes à libération modifiée (c'est d'ailleurs le même problème avec les sels de fer). (R.K. Khar, S.P. Vyas, 1995)

Un élément qui mérite d'être mis en exergue est le temps nécessaire à la forme pharmaceutique pour atteindre les sites intestinaux comme le colon où l'absorption devient généralement faible et donc incomplète. Durant ce laps de temps qui peut être estimé, en moyenne, entre 6 et 8 heures, la totalité du principe actif devrait être libérée. Ce temps moyen permet une estimation des valeurs minimales des vitesses de libération du principe actif à partir de la forme pharmaceutique. Les substances qui présentent elles-mêmes une constante d'absorption intestinale faible doivent être évitées dans ce type de forme puisqu'une libération prolongée limiterait encore leur biodisponibilité. (S. Gilbert. 4ème édition \_ Y.W. Chien, 1982)

#### 4-2-4- Métabolisme :

Il existe deux situations dans lesquelles le métabolisme pourrait restreindre le champ d'application des formes à libération modifiée. La première est celle où la substance active est capable de jouer le rôle d'inducteur ou d'inhibiteur enzymatique lors d'administration chronique, si bien qu'il serait impossible de maintenir les concentrations dans l'organisme à un niveau constant sauf par un ajustement de la dose (cas de la carbamazépine). (F. Kermani et G. Findley, 2000).

La seconde situation est créée par la possibilité de saturation d'un processus hépatique qui rendrait la biodisponibilité de la substance dépendante de la dose administrée. En cas de libération lente de la substance active, la saturation du processus pourrait n'être jamais atteinte, de telle sorte que la molécule serait entièrement métabolisée et qu'une diminution de

biodisponibilité en résulterait. Ce cas a été observé avec des formes à libération lente d'alprenolol . (G.L. Amidon et al 1995)

#### 4-2-5- Distribution :

La distribution du principe actif dans l'organisme, sa fixation éventuelle au niveau tissulaire ou sur les protéines plasmatiques, l'intensité de ses liaisons, conditionnent sa vitesse d'élimination et par conséquent sa durée d'action. Lorsque le devenir du médicament dans l'organisme s'intègre dans un modèle pharmaceutique à un compartiment, le milieu tissulaire est en équilibre immédiat avec le milieu plasmatique : les vitesses d'apparition et d'élimination du principe actif aux deux niveaux coïncident. Dans ce cas, la distribution du principe actif peut être schématiquement représentée par son volume de distribution (Vd) :

$$Vd = Dose/Concentration\ plasmatique *$$

Paramètre dont la signification est plus d'ordre mathématique que physiologique. Il n'est pas rare, en effet, de calculer des volumes de distribution aberrants par rapport au volume corporel car en fonction de l'équation\*, le volume de distribution correspond au volume de sang/liquide qu'il faut pour expliquer les concentrations observées en fonction de la dose administrée. Dans d'autres cas, l'équilibre entre les concentrations plasmatiques et tissulaires n'est atteint que lentement : c'est le cas des substances s'intégrant dans un modèle à deux compartiments ou plus. (D.M. Brahmanker et S.B. Jaiswal, 1999\_ Y.W. Chien, 1992\_G. Kupperblatt et al. 2000)

#### 4-2-6- Durée d'action :

Le temps de demi-vie biologique du principe actif est évidemment le premier critère à envisager avant le développement d'une forme à libération prolongée. En effet, les substances qui présentent un temps de demi-vie élevé ont peu d'intérêt à être incorporées à de telles formes (orales ou parentérales) puisque une forme conventionnelle permettra d'obtenir la durée de l'activité thérapeutique requise . (M.E. Aulton, 2001)

Ce sont les principes actifs dont les temps de demi-vie sont inférieurs à 6 heures qui constituent les candidats idéaux pour la formulation de formes à libération modifiée, car le rapport de dose initiale et de dose d'entretien qu'ils exigent reste favorable à leur mise en forme, même s'ils se prescrivent à doses relativement élevées. Par exemple, dans le cas d'une substance présentant un temps de demi-vie de 4 heures et se prescrivant à la dose de 325 mg, la dose totale de médicament que contiendrait une forme sera de 1g pour obtenir un effet continu sur 12 heures. (Remington, "La science et la pratique de la pharmacie», 20ème édition)

#### 4-2-7- Effets secondaires et index thérapeutique :

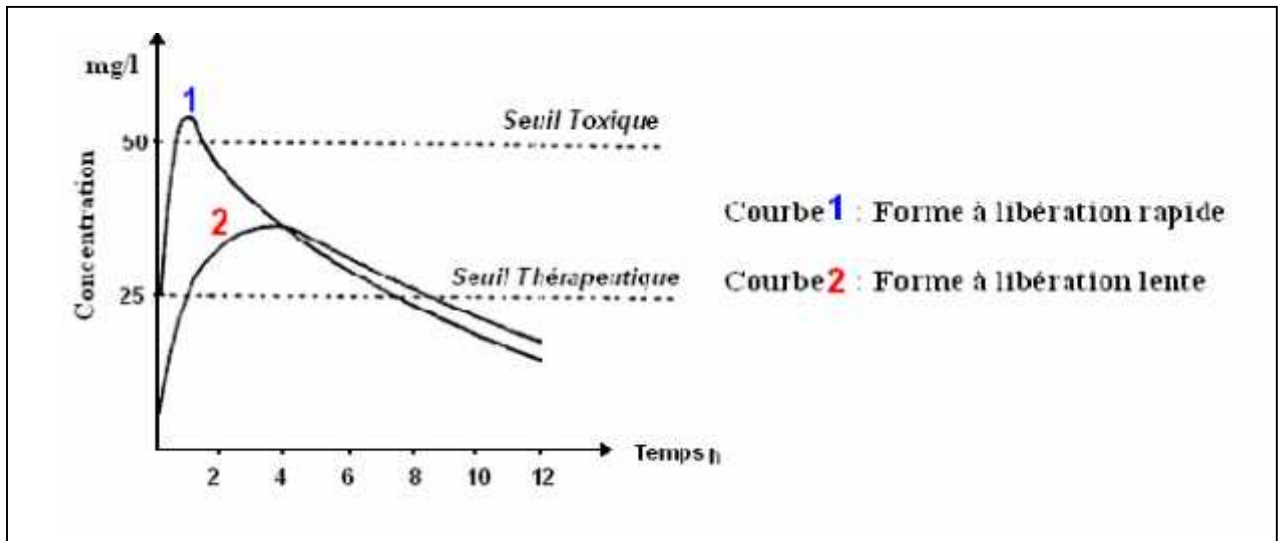
De l'énumération des avantages des formes à libération modifiée, il est apparu clairement que la réduction des effets secondaires au niveau systémique comme au niveau local constitue une des applications les plus intéressantes. Cet avantage sera spécialement apprécié avec les substances qui présentent un index thérapeutique faible : Théophylline, Quinidine, Propranolol, sels de Lithium... (M. R. Siahi, 2005)

Le ralentissement de la vitesse d'absorption, contrôlé par la vitesse de libération et de dissolution du principe actif, permet d'atténuer l'effet de pic observé au niveau des

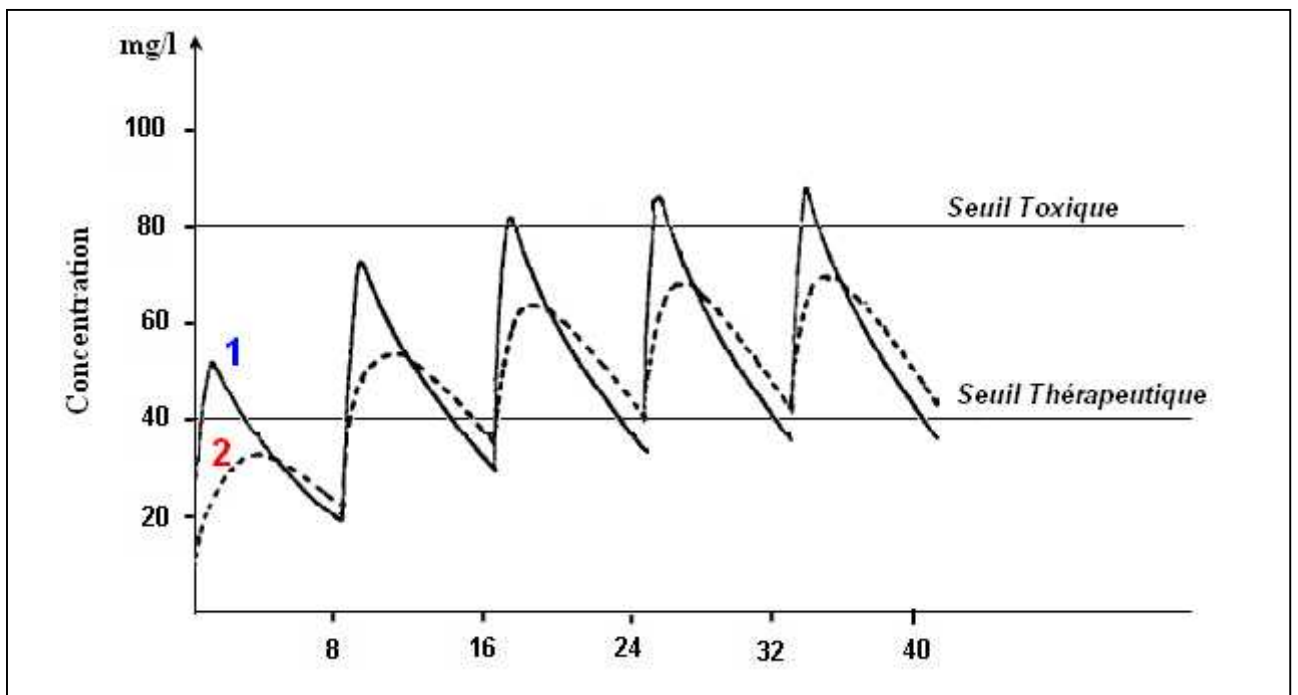
concentrations plasmatiques, effet souvent lié à l'apparition des effets secondaires. Cet effet sera bénéfique aussi bien dans le cas de principes actifs à administration ponctuelle (fig.5) qu'avec des principes actifs qui nécessitent des prises répétées pour atteindre dans le sang une concentration minimale thérapeutique (fig.6). Dans ce dernier cas, la libération contrôlée du principe actif permet de réduire l'amplitude de l'effet « pics et vallées » (appelé aussi l'indice de fluctuation) et de réduire ainsi l'incidence d'effets secondaires .(M.E. Aulton, 2001)

Les paramètres qui viennent d'être discutés indiquent clairement qu'une connaissance préalable et précise des caractéristiques physico-chimiques et biologiques du principe actif est une condition indispensable à la décision de développer une nouvelle forme à action prolongée.

D'autre part, le devenir du médicament dans l'organisme est soumis aux influences de tant de paramètres, qu'il peut paraître improbable, à partir d'une forme administrée par voie extravasculaire ou même intravasculaire, d'atteindre un contrôle rigoureux des concentrations en principe actif au niveau de l'organe cible. Ces multiples influences expliquent d'ailleurs la variabilité souvent élevée entre les différents sujets dans les courbes de concentrations plasmatiques (variabilité interindividuelle). Néanmoins, bien étudiées, ces formes ont le mérite



**Figure 5:** Réduction des effets secondaires par administration d'une forme à libération lente.



**Figure 6:** Réduction des effets secondaires par administration d'une forme à libération lente, approche par cumulation .

## 5-Définition de la forme conventionnelle et modifiée des médicaments:

### 5-1- Forme a libération conventionnelle :

On appelle « comprimé conventionnel » un comprimé généralement non enrobé dont le délitement est obtenu dans l'estomac. C'est le type de comprimé le plus couramment proposé par les fabricants.

On réalise ce type de comprimé avec :

- Des substances liantes classiques (gommes, dérivés de cellulose, dérivés gélatineux) le plus fréquemment hydrosolubles et indépendantes des ph
- Un protocole de compression qui confère au comprimé une dureté moyenne

Exemple: comprimé qui a comme formule type :

\*PA \*lactose (diluant) \*hypromellose (liant) \*croscarmellose sodique (désintégrant)

\*silice colloïdale anhydre (reg. Écoulement) \*stéarate de magnésium (lubrifiant)  
(Pharmacie galénique", formes pharmaceutiques)

### 5-2- Forme a libération modifiée :

Il est important de noter que le principe actif ne peut pas être absorbé plus rapidement, ni plus complètement, s'il ne s'est préalablement libéré de son support galénique puis dissous dans le milieu biologique du site d'administration. ([Pharmacopées européennes 6ème édition, DEQM, 2010](#))

En accord avec la Pharmacopée Européenne, on définit les comprimés à libération modifiée comme étant des « comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, visant à modifier la vitesse, le lieu ou le moment de la libération de la ou des substances actives. »

Pour une forme pharmaceutique a libération modifiée, la vitesse de dissolution du PA est étroitement liée à la formulation des excipients, alors que pour une forme a libération galénique", formes pharmaceutiques)



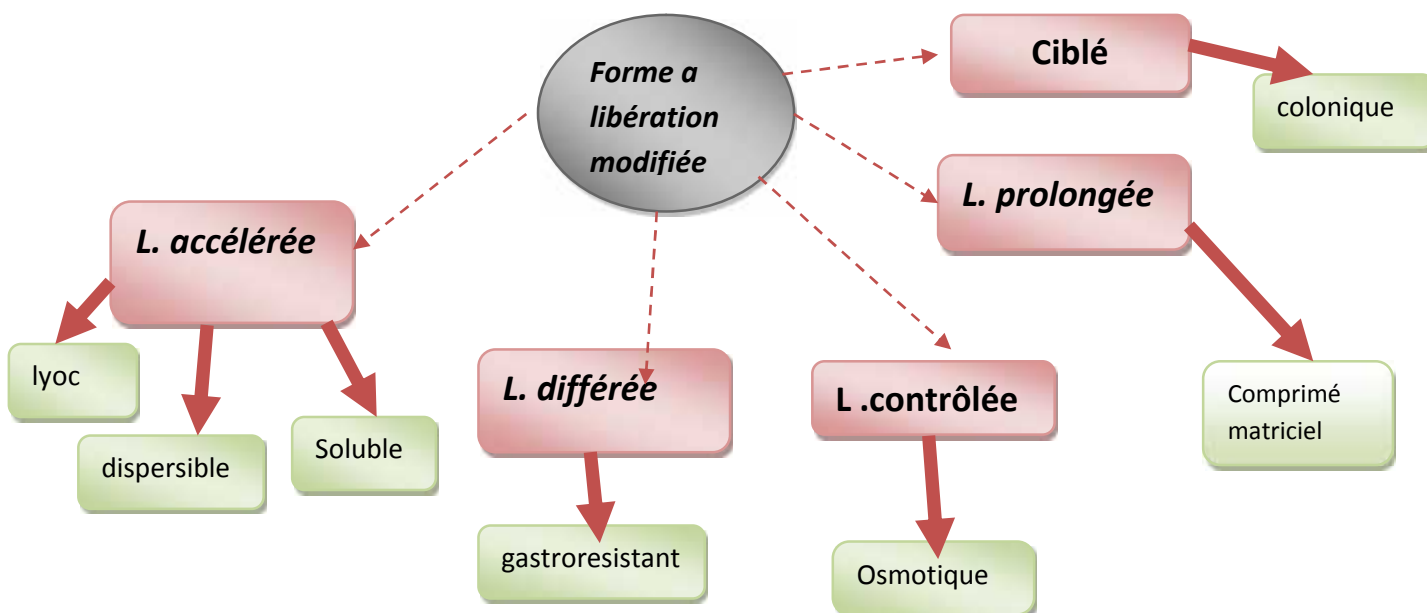
## 6- Les différentes voies d'administration des formes à libération modifiée :

### 6-1-la voie orale :

La voie orale demeure la voie d'administration majeure des médicaments pour des raisons évidentes de simplicité et de cout, Néanmoins, afin d'améliorer l'observance des traitements, de nombreuses recherches ont eu pour but d'optimiser les formes d'administration orale, principalement de façon a réduire le nombre de prises journalières, c'est ainsi que sont nés les systèmes a libération modifiée, issus de différents concepts :

- Accélérer la libération : forme dite « a libération accélérée » (lyophilisats oraux, comprimés soluble, dispersible et orodispersibles)
- Différer la libération : forme dite a « libération différé (Formes gastro-resistantes)
- Accroître la durée d'action : forme dites a « libération prolongée » exemple : les matrices
- Maîtriser la vitesse de libération : forme dites a « libération contrôlée » (ex: système osmotique)
- Sélectionner le site de libération au niveau du tube digestif : forme dites a libération « ciblé » (ex: clonique) (Dennine, 2008)

#### 6-1-1- Classification des formes à libération modifiée administrés par voie orale :



**Figure 7:** Organigramme de la classification des médicaments à libération modifiée

**6-1-1-1- Forme à libération accélérée :**

Le problème de l'accélération de la libération de la substance active se pose surtout pour la voie orale et concerne notamment certains médicaments, tels les antalgiques, pour lesquels est souhaitable une action aussi rapide que possible. (Yihong Qiu and Deliang Zhou "understanding design and development of modified release solid oral dosage forms")

La libération accélérée est un type particulier de forme à libération modifiée se caractérisant par une vitesse de libération du (ou des) PA supérieure à celle qu'assurait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie. On peut citer sous cette forme . (Dennine, 2008)

**A/- Les comprimés solubles :**

Ce sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés. Ils sont destinés à être dissous dans de l'eau avant administration, la solution obtenue peut être légèrement opalescente en raison de la présence d'excipients ajoutés lors de la fabrication des comprimés. (Pharmacie galénique", formes pharmaceutiques)

**B/- Les comprimés dispersibles :**

Ici, tout est mis en œuvre pour que le délitement du comprimé soit obtenu avant d'atteindre l'estomac, c'est-à-dire dispersé dans l'eau avant administration en donnant une dispersion homogène (meilleure dissolution dans un verre d'eau qu'in vivo)

ils ont comme excipients des dérivés cellulosiques fortement hydrophiles, d'amidons, associés à un mode de granulation et de compression donnant un comprimé particulièrement friable et non enrobé (amoxicilline 1g dispersible). (Pharmacie galénique", formes pharmaceutiques)

**C/- Les comprimés effervescents :**

Formes à libération accélérée par le simple fait qu'ils sont administrés après désagrégation dans un verre d'eau. La biodisponibilité des PA est ensuite plus rapide, il s'agit généralement d'un comprimé de taille importante, non enrobé, ayant subi une compression comparable au comprimé conventionnel, mais qui a la particularité d'associer dans sa formule un composé acide (parfois le PA lui-même) et un carbonate. Lors de la mise au contact de l'eau, il se produit une réaction chimique formant des sels (solubles ou non) et un dégagement de CO<sub>2</sub>.

Les excipients utilisés sont : l'acide tartrique, citrique associé aux carbonate(s) de sodium et un agents anti-moussant, un édulcorant et un aromatisant.

Exemples : aspirin upsa (Dennine, 2008)

**D/- Les Comprimés orodispersibles :**

Ce sont des comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche ou ils se dispersent rapidement avant d'être avalés. Leur formulation est basée sur l'introduction de super désintègreant qui accélère la dissolution ou la dispersion du principe actif par éclatement du comprimé lors de son contact avec l'eau ou avec la salive.

Les comprimés solubles et dispersibles apportent des avantages pratiques réels liés, notamment, à la facilité de prise avec un délitement immédiat soit dans de l'eau soit directement dans la bouche pour les comprimés orodispersibles, ceci garantit une bonne observance du traitement et un meilleur résultat thérapeutique en particulier en pédiatrie, en gériatrie et plus généralement, pour la population active (exemple: la prédnisolone : sulopred orodispersible) (Dennine, 2008)

**Remarque :** il ne faut pas confondre entre :

- Les comprimés orodispersibles: sont placés dans la bouche et se délitent rapidement, sans ajout d'eau, avant d'être avalés. L'absorption du principe actif se fait à travers la muqueuse gastro-intestinale.
- Les capsules et comprimés sublinguaux ne doivent pas être avalés. Ils sont à placer sous la langue (avec ou sans croquage préalable), pour que le principe actif soit absorbé par voie sublinguale. Exemple: Temgesic® (buprénorphine)

**E/- Les lyophilisats oraux:**

Ce sont des produits solides obtenus par sublimation de l'eau après congélation, selon un procédé dénommé lyophilisation ou cryodessiccation, de préparations aqueuses, liquide ou pâteuse qui contiennent un ou plusieurs PA

Les lyophilisats sont caractérisés par une masse compacte ou granuleuse lyophile, de structure généralement poreuse, par leur grande porosité et leur forte avidité pour l'eau, ils se dissolvent ou se dispersent très rapidement à leur contact, de plus, ils peuvent être utilisés par voie sublinguale ce qui accélère l'absorption de certains principes actifs, notamment s'ils sont solubles dans l'eau, ils possèdent des intérêts non négligeables du point de vue de biodisponibilité qui pourra être accrue ou accélérée et de l'observance qui sera nettement facilitée chez de nombreux patients.

Toutefois, leurs formulations, essentiellement liées au procédé de fabrication, est délicate, notamment en raison des conditions opératoires de lyophilisation, et la nécessité d'une installation spécifique.

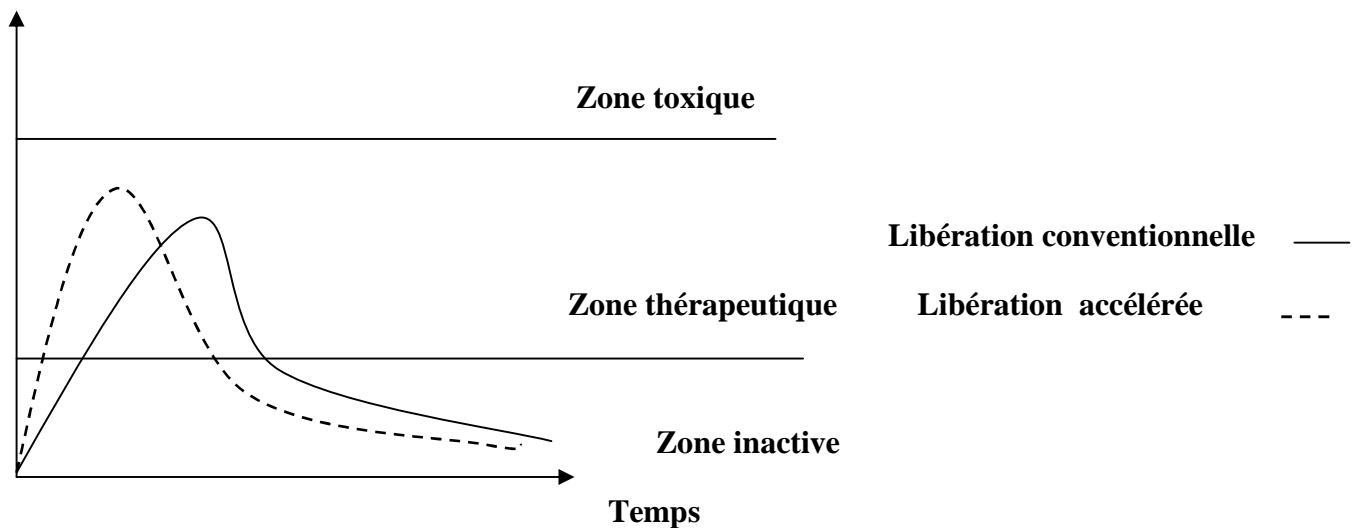
Les substances actives commercialisées sous cette forme : le paracétamol, l'ibuprofène, phluoroglucinol...

Les lyophilisats présentent

des avantages qui peuvent être cités en ce qui suit :

✚ leur facilité d'administration

- ils ne nécessitent pas l'avalement de la forme
- la facilité et la rapidité de la prise : se dissout rapidement déjà dans la bouche sans prise de liquide, donc le PA passe rapidement dans la salive
- une meilleure absorption du PA : la concentration initiale est élevée et l'effet élevé et effet pharmacologique est très rapide. (Dennine, 2008)



**Figure 8 :** La différence de biodisponibilité entre la forme conventionnelle et la forme accéléré. (Dennine 2008)

#### 6-1-1-2- Les formes dite a libération différée : les formes gastro-résistants :

Les comprimés gastro-résistants sont des comprimés à libération modifiée destinés à résister au suc gastrique et à libérer le ou les principes actifs dans le suc intestinal. Ils sont préparés dans certains cas en recouvrant les comprimés d'une enveloppe gastro-résistante (comprimé entérique) ou généralement à partir de granulés ou de particules déjà recouverts d'un enrobage gastro-résistant (Pharmacopées européennes 6ème édition, DEQM, 2010)

Dans ce cas, les substances d'enrobage sont telles que le comprimé ne se délite que dans l'intestin, en général parce que le PA sera détruit sous l'action du suc gastrique ; elles doivent être insolubles dans le suc gastrique c'est à dire en milieu chlorhydrique mais se dissoudre en milieu neutre ou légèrement alcalin », pour réaliser ce type de comprimé on combinera un mode de granulation et compression donnant un comprimé relativement « dure » et/ou un procédé d'enrobage mettant en œuvre des substances insolubles en milieu acide (acetophthalate de cellulose, hydroxypropyl-cellulose, cire lipophile, substances plastifiantes) exemple : diclofenac à côté de l'acetophthalate de cellulose on utilise actuellement de plus en plus le phtalate d'hypermellose et des dérivés méthacrylique, polymères comportant aussi des fonction acides libres » (Pharmacie galénique", formes pharmaceutiques)

La forme gastroresistante doit assurer à la fois : une protection gastrique contre l'irritation (le sulfate de fer, Diclofénac, aminophylline, aspirine, bromure de potassium...), et une protection des PA sensibles à l'acidité gastrique. (Pharmacie galénique", formes pharmaceutiques)

### 6-1-1-3- Les formes dites à libération prolongée : Formes matricielles

La libération prolongée d'un principe actif est celle pour laquelle la dose unitaire totale est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération. La rétention du principe actif peut être faite par son inclusion dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une espèce de matrice à partir de laquelle le principe actif sera libéré lentement.

Les avantages de la libération prolongée sont nombreux:

- la réduction des prises journalières
- accroissement du confort du malade
- amélioration de l'observance du traitement
- diminution des effets secondaires indésirables par suppression des pics plasmatiques.

Les molécules candidates à une action prolongée sont, entre autres, celles affectées d'une demi-vie courte, et celles présentant un pic de concentration plasmatique important et précoce pouvant être source d'effets indésirables. Sur le plan clinique, le recours à une forme à action prolongée doit être justifié par au moins l'un ou l'autre des effets suivants : prolongation de l'activité, amélioration de l'efficacité, réductions des effets indésirables, amélioration de l'observance.

Les molécules présentées sous une forme à action prolongée appartiennent à différents secteurs thérapeutiques : antihypertenseur de type bêtabloquant (propranolol) ou du type antagoniste calcique (nifédipine), anti-inflammatoire (indométacine), antiasthmatique (théophylline), analgésique (morphine) (Dennine, 2008)

#### A/- Définition des matrices :

« Les matrices sont des supports constitués d'excipients physiologiquement tolérés, plus ou moins inertes qui ne se désagrègent pas et forment un réseau piégeant le médicament »

Elles sont :

- Monolithique (comprimé, capsule)
- Multi-compartmentales (granules, mini granules...)

Les matrices sont caractérisées par la présence d'une dose unique de principe actif. La matrice comporte des canalicules où se trouve emprisonné le principe actif, la libération du principe actif hors de la matrice se déroule en trois phases :

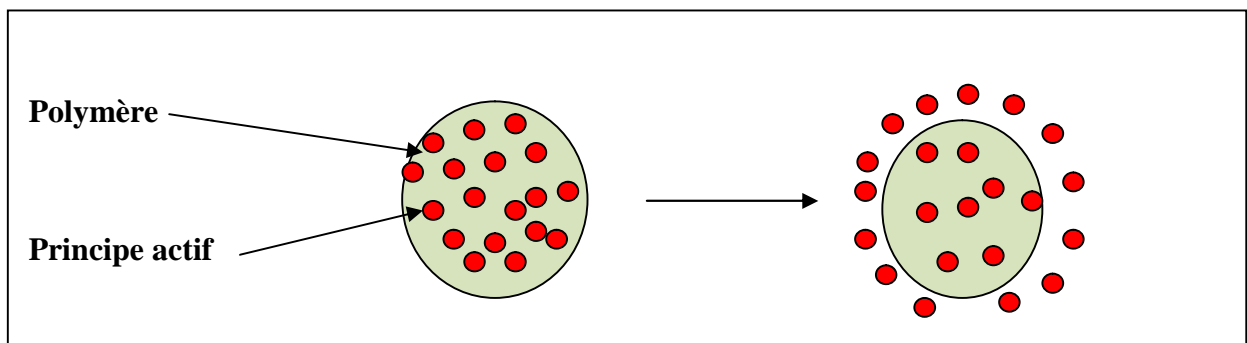
- 🚪 Pénétration de liquides digestifs dans des canalicules de la matrice
- 🚪 Dissolution de principe actif par les liquides
- 🚪 Diffusion de la solution de principe actif de l'intérieur de la matrice vers la surface du compartiment médicamenteux

### B/- Classification des formes matricielles :

Selon la nature du support et le mécanisme de libération, on distingue :

#### a) Les matrices inertes :

Elles sont composées des supports indéformables qui, après dissolution et diffusion du principe actif seront éliminés intactes dans les selles.



**Figure 9** : schéma de libération à partir d'une matrice inerte

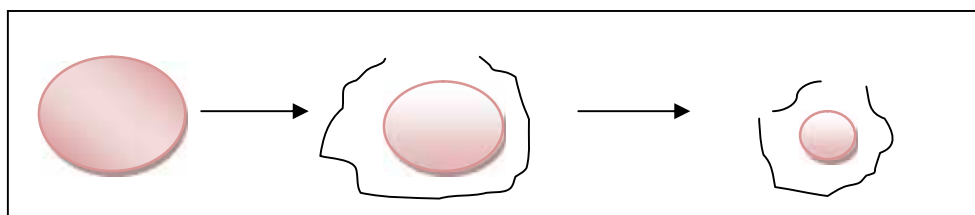
Elles assurent une libération prolongé grâce a leur structure poreuse (squelette insoluble) et a un mécanisme très peu influencé par les variables physiologiques.

En fonction de la nature de l'excipient, on distingue :

- Les matrices minérales : composé d'un excipient minéral.
- Les matrices plastiques : composées d'un polymère thermoplastique.

#### b) Les matrices hydrophiles :

Elles ont la propriété de gonfler après hydratation par le liquide digestifs. ceci est du a l'excipient utilisé : c'est un polymère hydrophile qui au contact de l'eau gonfle et forme une barrière gélifié qui s'oppose a la libération rapide du principe actif et régularise la pénétration du liquide a l'intérieur du comprimé.



**Figure 10** : Schéma de libération à partir d'une matrice hydrophile

**c) les matrices érodables :**

Elles ont la particularité de s'éroder lors du transit gastro-intestinal sous l'action des enzymes ou du pH.

On distingue :

🌈 Les matrices lipidiques ou hydrophobes : elles sont constituées de corps gras (glycérides, acides ou alcool gras, cire...) qui s'érodent lentement sous l'action de la lipase pancréatique.

🌈 Les matrices polymériques : elles sont composés par un polymère de solubilité pH dépendante tels que :

- Les polymères gastro-résistants utilisé en enrobage par film tels que : l'acetophthalate de cellulose, le phtalate de HPMC (hydroxypropyl methylcellulose), et les sels minéraux insolubles.

- Les polymères solubles tels que : PVP (Poly-vinyl-pyrrolidone) le copolymère de vinyle pyrrolidone, et l'acétate de vinyle.

La libération résulte a la fois de l'érosion se produisant a la surface du comprimé et de la diffusion du principe actif a l'intérieur de la matrice.

Les matrices inertes et hydrophiles semblent plus intéressantes que les matrices érodables, car leur manque de solubilité peut être compensé par l'érosion de la matrice (exemple : Kaleorid LP 600 : comprimé enrobé a libération prolongé). (Dennine, 2008)

**6-1-1-4- Les formes a « libération contrôlée » : les comprimés osmotiques :**

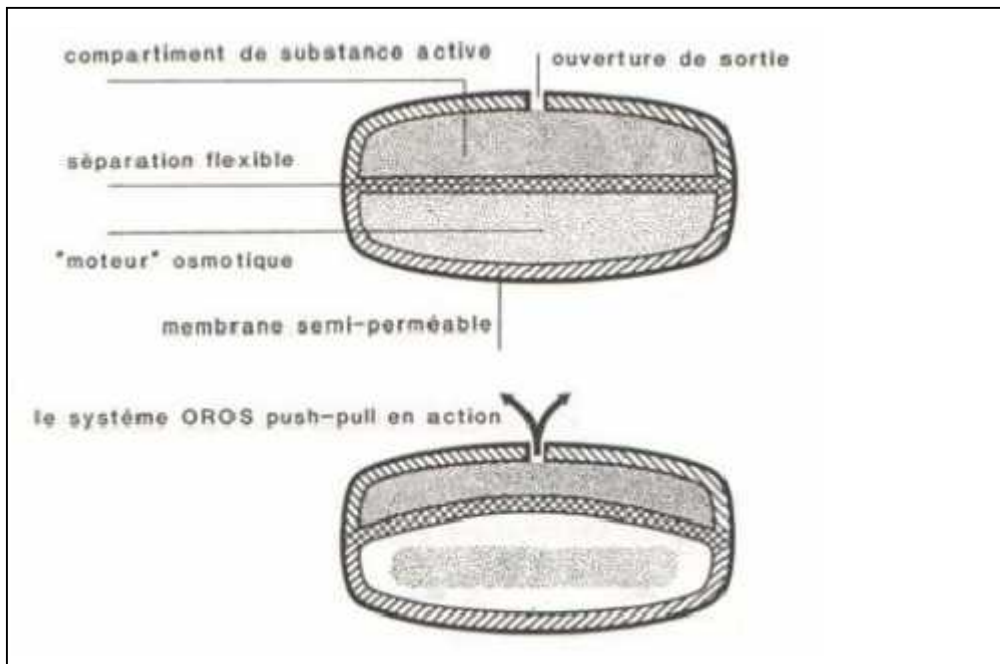
Dans le cas le plus simple, le dispositif est constitué d'un noyau solide contenant le principe actif souvent mélangé a un agent osmotique (NaCl ou KCL), et d'une membrane polymérique semi perméable entourant l'ensemble. Cette dernière présente un petit orifice percé au laser destiné au passage du produit dans le milieu extérieur. Ce système encore appelé pompe osmotique élémentaire est breveté par Alza Corp Sous le nom OROS, l'eau pénètre donc a travers la membrane par simple appel osmotique.

Cet apport de solvant augmente la pression et assure la libération d'un volume égale de solution saturée de PA a travers l'orifice

La vitesse de libération est contrôlée par les propriétés osmotiques du noyau, la surface de la membrane, son épaisseur et sa perméabilité a l'eau, un certain nombre de modification de ce système sont disponibles aujourd'hui, comme la pompe osmotique push-pull qui est un comprimé bicouche approprié a la libération de PA de grande taille ou faiblement solubles dans l'eau.

La couche supérieure est composée de PA seul ou avec des agents osmotiques la couche inférieure est composée d'agents osmotiques polymériques. Le comprimé est enrobé d'une

membrane semi perméable présentant un petit orifice. (Dennine, 2008)



**Figure 11:** Schéma explicatif du mécanisme de libération de système OROS push-pull.

La pompe osmotique push pull : ces dispositifs présentent l'avantage de pouvoir assurer une libération constante et indépendante des conditions extérieures, Le problème majeur reste le cout de fabrication élevé

L'élément de contrôle : nature de la membrane, taille de l'orifice, nature du noyau, solubilité du PA, les comprimés osmotiques assurent une libération indépendante du pH, une vitesse constante (réduction de fluctuation au niveau plasmatique) et une durée de libération au alentour de 8 heures

Exemples: Chronadate qui a comme PA la nifédipine (un inhibiteur calcique) : est donné a raison de 1 Cp/j le matin

#### **6-1-1-5- Les formes dites à libération ciblée colonique :**

Bien que l'intestin grêle soit le cite principal pour l'absorption du médicament et est par conséquent la zone préférée du tractus gastro-intestinal à cibler, un intérêt considérable s'est manifesté dans le ciblage du colon ces dernières années, Les raisons principales sont :

- l'activité protéolytique réduite au niveau du colon, ce qui peut être avantageux dans le ciblage de certains médicaments comme les protéines et les peptides dégradés par les enzymes de l'estomac ou de l'intestin grêle
- le traitement topique des carcinomes et des maladies inflammatoires de l'intestin

Dans les années précédentes, beaucoup de formes galénique libérant le principe actif au niveau du colon on été développées, incluant les prodrogues, les matrices, et les formes enrobées .Les formes galéniques enrobées sont les préférés, ceci est du aux innovations dans



la technologie de l'enrobage et la grande flexibilité dans la conception.

- Les enrobages à dissolution PH dépendants qui sont insolubles au PH le plus bas de l'estomac et qui se dissolvent dans la lumière de l'intestin grêle afin d'atteindre la libération dans le colon le début de libération du principe actif est contrôlé en augmentant l'épaisseur de l'enrobage permettant une dissolution du polymère et une libérations du principe actif dépendante et du PH et du temps ces polymères entériques sensible au PH se dissolvent a un pH 6-7 .
- L'enrobage a dissolution dépendante du temps : dans lequel le temps de latence est dépanadant de l'épaisseur de l'enrobage et la libération du principe actif peut être réalisée par des changements de la pression osmotique ou la rupture de l'enrobage par gonflement du noyau. (Dennine, 2008)

## **6-2- La voie cutanée : la libération transdermique prolongée :**

L'apparition des systèmes transdermiques a contribué largement au développement de l'administration par voie transcutanée, en effet ces derniers permettent une administration contrôlée et prolongée de principes actifs mal absorbés par d'autres voies ou subissant une dégradation trop importante lors du premier passage hépatique.

Naturellement seuls les principes actifs qui sont résorbés par voie cutanée peuvent être utilisés dans ce type de forme galénique.

En 1985 sont apparus les premiers systèmes thérapeutiques qui maintenus sur la peau par un adhésif permettent d'administrer un principe actif sur une surface délimitée en continu pendant plusieurs jours à une vitesse constante ce qui assure des concentrations plasmatiques efficaces stables sur la durée d'utilisation.

Les systèmes transdermiques actuellement dispensés concernent les traitements de prévention cardiovasculaire (nitroglycérine pour l'angor);de substitution hormonale (œstradiol, progestatifs, testostérone); de la douleur (fentanyl ,buprenorphine);de sevrage tabagique ( nicotine) et d'action anti cholinergique (scopolamine) les anti-inflammatoire stéroïdiens (diclofenac, ketoprofene).

### **6-2-1- Structure et fonctionnement des systèmes transdermiques:**

Tous les systèmes transdermiques actuels sont constitués d'un support externe imperméable; d'un compartiment comprenant le principe actif et un élément de contrôle de libération, d'un élément adhésif permettant le maintien au site d'application et d'un support protecteur amovible à retirer au moment de l'emploi. L'élément de contrôle généralement de nature polymérique constitue un frein à la diffusion passive du principe actif vers la peau en régulant sa vitesse de transfert, il doit contrôler sa résorption cutanée et sanguine.

### **6-2-2- Classification des systèmes transdermiques :**

Selon le positionnement de l'élément de contrôle on distingue plusieurs types de systèmes transdermiques :

#### 4-2-2-1- Le système réservoir :

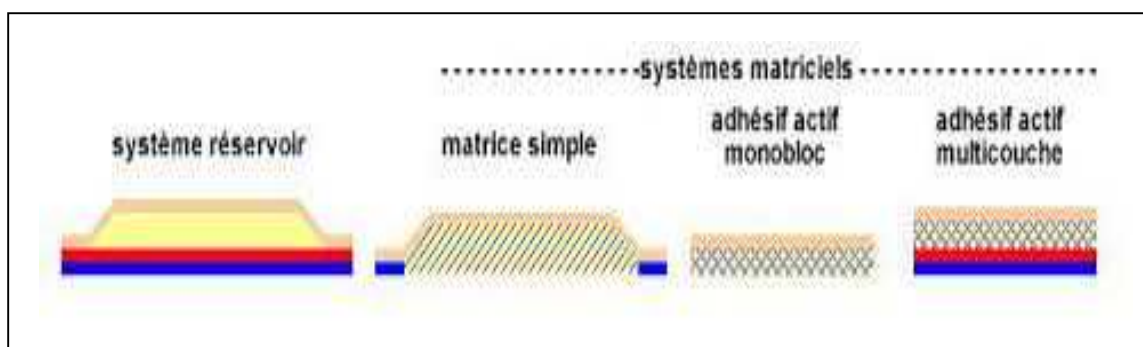
Associé à une membrane polymère, le réservoir est constitué d'une solution ou d'une suspension de principe actif dans un véhicule liquide. la vitesse de transfert du principe actif dans la membrane semi-perméable régule sa libération qui suit une cinétique d'ordre zéro c'est à dire que le principe actif est libéré de façon constante au cours de temps. il s'agit véritablement d'un système à libération modifiée.

#### 4-2-2-2- Le système matriciel :

Constitué d'une masse polymérique dans laquelle est dissous ou dispersé le principe actif associé à un excipient liquide. Le pouvoir de diffusion de principe actif entre les chaînes polymères contrôle sa libération qui ne suit pas généralement une cinétique linéaire sauf si l'on crée un gradient de concentration au sein de la matrice (système multicouche avec concentrations différentes en principe actif). Ce type de patch est un système de libération modifiée et c'est la peau elle-même qui est un facteur limitant la pénétration puis la résorption du principe actif.

L'adhésif peut être situé sur le pourtour du système (cas des systèmes réservoirs), il peut aussi recouvrir la totalité de la surface de libération et faire partie intégrante de la matrice, ce dernier cas correspond à des systèmes dits **adhésifs actifs** qui ont l'avantage de présenter une technologie simplifiée, une faible épaisseur et une grande souplesse le rendant plus confortable pour le patient.

Dans le cas des patches de type réservoir. La quantité de médicament passant dans la circulation est contrôlée par une membrane. la concentration plasmatique est proportionnelle à la dimension du patch, à l'application du premier patch, le taux de principe actif s'élève graduellement pour se stabiliser après 12 à 24 heures, en effet, un dépôt cutané de principe actif se forme lentement sous la peau et c'est de ce dépôt que le principe actif passe dans le sang pour aboutir à son site d'action. L'effet du médicament reste stable après changement de patch, pour autant que le délai mentionné par le fabricant soit respecté. En effet lorsque l'ancien patch est retiré le dépôt cutané qu'il a créé assure encore une diffusion continue de principe actif dans le sang et cela jusqu'à ce qu'un autre dépôt crée sous le nouveau patch et prenne la relève.



**Figure 12** : Systems de libération par voie transdermique (pharmacie.hug-ge.ch)

En cas d'altération de la peau (blessure ou maladie) la résorption peut être sensiblement augmentée. La fièvre et l'activité sportive peuvent augmenter l'irrigation sanguine de la peau et accroître ainsi le taux de résorption du principe actif, une augmentation transitoire du taux sérique de principe actif peut parfois en résulter. Il faut par ailleurs éviter un apport exogène de chaleur (bouillote ou coussin électrique) à l'endroit où est appliqué le patch. Un cas de surdosage en fentanyl (Durogesic) a ainsi été rapporté.

Des réactions d'hypersensibilité à certains constituants de patches (adhésifs en particulier) sont bien documentées et peuvent survenir fréquemment. ([Bulletin d'information du CAPP "contact avis pharmacologique et pharmaceutique" n°36, septembre 2005](#))

### **6-3- La voie parentérale :**

La formulation de médicaments parentéraux peut poser des problèmes de nature physique (exemple substance insoluble dans l'eau) ou de nature clinique (exemple : l'effet ne dure pas longtemps). Certains médicaments parentéraux sont ainsi de nature galénique particulière. De part leur formulation, la plupart de ces médicaments ne peuvent pas être administrés par voie IV.

#### **6-3-1- Solution vraie, solution colloïdale ou suspension :**

Très schématiquement, le mélange d'un médicament dans un liquide peut conduire à différentes formes galéniques, qui se distinguent par la taille des particules dispersées et leurs propriétés physiques.

Des solutions aqueuses à libération retardées peuvent être obtenues en ajoutant des excipients augmentant la viscosité du produit ou en choisissant une molécule avec une structure chimique différente qui est retenue dans le tissu (exemple hydroxycobalamine dans Vitarubine® qui représente la forme dépôt naturelle de la cyanocobalamine (vitamine B12) ou dans le cas de l'insuline détémir dans Levemir®).

Une rétention au site d'injection et donc une prolongation de la libération et de la durée d'action d'un produit peut être obtenue en choisissant des sels peu solubles dans l'eau (acétate de médroxyprogestérone dans le Depo-Provera®) ou en ajoutant des excipients complexant le principe actif (ex. hydroxyde de zinc dans le Synacthen® ou le protamine-zinc dans l'Insulatard®HM).

Les suspensions obtenues, soit huileuses soit aqueuses, ont une durée d'action qui est prolongée de quelques heures à quelques jours, voire des semaines dans certains cas comme avec les dérivés des hormones stéroïdiennes (l'énantate de testostérone dans le Testoviron®). Les suspensions injectables et les solutions huileuses sont réservées exclusivement à la voie sous-cutanée ou intramusculaire et ne devraient pas être injectées par voie intraveineuse. Certaines de ces solutions aqueuses peuvent être administrées par voie intraveineuse, mais cela n'est pas recommandé sachant que cela changera le délai, la durée et éventuellement l'étendue de l'effet (exemple Vitarubine® D).

Exemples de produits appartenant à ce groupe : Haldol® decanoas (décanoate d'halopéridol), Androcur® Dépôt (acétate de cyprotérone).

Certains médicaments sont disponibles sur le marché sous forme de solution colloïdale (exemple : Fungizone®, solubilisation de l'amphotéricine B à l'aide de sodium deoxycholate) ou de micelles. L'administration de ce type de solution par voie intraveineuse ne pose pas de problèmes en soit, si ce n'est lors de l'utilisation de certain matériel de perfusion (exemple : filtres en ligne).

La formation de micelles est utilisée notamment pour la solubilisation de molécules lipophiles dans l'eau. Une solution micellaire est formée de plusieurs agrégats sphéroïdaux de molécules possédant une tête hydrophile dirigée vers l'extérieur (milieu aqueux) et une chaîne lipophile dirigée vers l'intérieur. L'hydrophobie des chaînes entraîne le regroupement des molécules et la mise en place de structures sphériques ou cylindriques faiblement liées grâce à des agents tensioactifs (émulateurs) qui les stabilisent.

Les micelles mixtes existent de manière physiologique. Ils se forment lors de la digestion des graisses dans le tractus gastro-intestinal et sont formés d'un acide biliaire, d'un phospholipide et d'un acide gras. De manière identique, des micelles mixtes à base d'un acide biliaire (acide glycocholique) et de lécithine sont utilisés dans la formulation du Konakion® MM pour permettre la solubilisation de la phytoménadione liposoluble (vitamine K1).

### 6-3-2- Formulations liposomales :

Comme pour les micelles, l'utilisation de liposomes permet de solubiliser des molécules lipophiles dans l'eau. De plus, une formulation liposomale permet aussi de retarder l'effet d'un médicament hydrophile, d'atteindre de manière plus ciblée certains tissus et de diminuer la toxicité du principe actif. Un liposome est une vésicule sphérique dont la paroi est constituée par une double couche de phospholipides, par exemple de lécithine. Entre les deux couches de phospholipides, le liposome peut transporter des substances lipophiles. Au centre de la sphère, le liposome peut transporter une substance hydrophile. Les liposomes sont classés en fonction de leur taille, du nombre de compartiments : uni lamellaires (env. 25 nm) ou multi lamellaires (1µm à 25 µm), ou en fonction du procédé de fabrication. Cette technique est utilisée surtout pour l'administration de cytostatiques, d'antibiotiques et de vaccins.

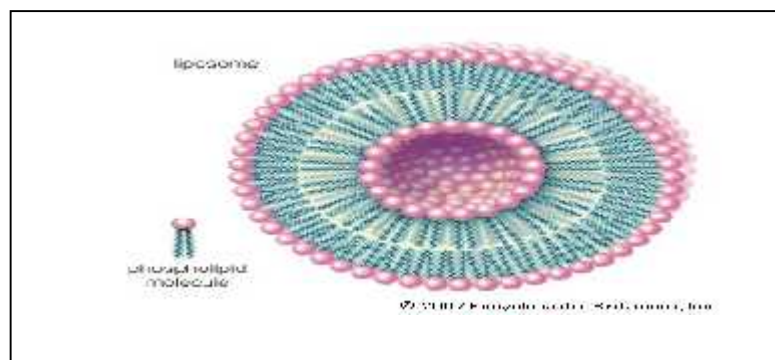


Figure 13: Structure de liposome (encyclopédie britannique)

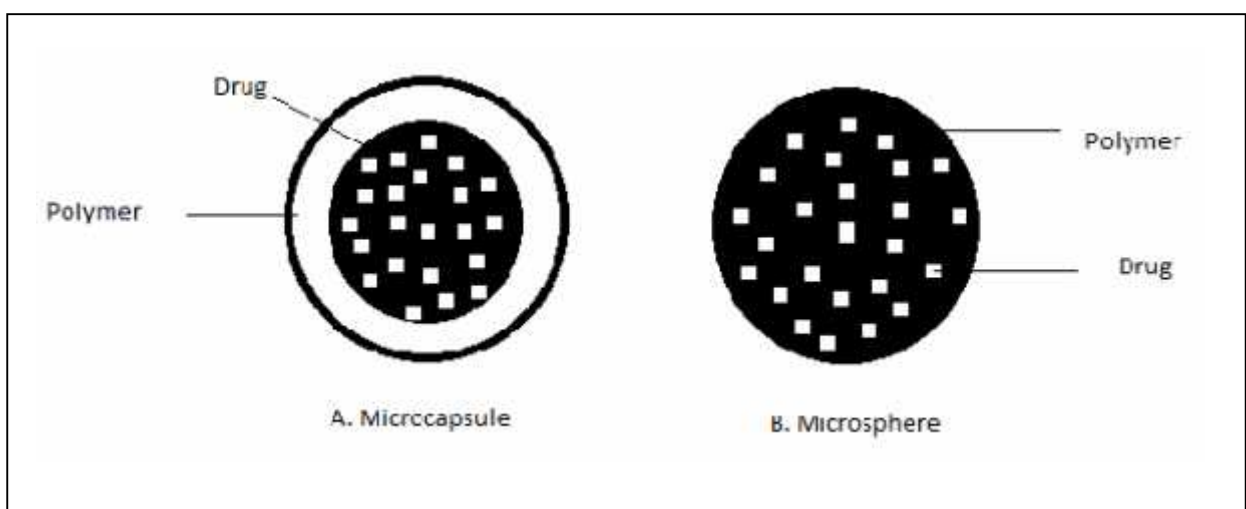
### 6-3-3- Pégylation :

Par le procédé de pégylation, une chaîne de polyéthylenglycol (PEG) est attachée à une molécule active, souvent une protéine ou un peptide. Ceci permet d'augmenter leur masse moléculaire, leur solubilité et ainsi mieux les "protéger" d'une dégradation par des enzymes protéolytiques. La pégylation d'une protéine peut aussi diminuer ses propriétés allergènes ou allonger la durée de présence dans l'organisme. Parmi les médicaments pegylés, on compte le Mircera® (méthoxy-polyéthylène glycol-époétine bêta), le Neulasta® (peg-filgrastim), le Pegasis® (Peginterféron alfa-2a), ou encore la PEG-asparaginase.

### 6-3-4- Microsphères et microcapsules :

Elles sont fabriquées sur la base d'un polymère biodégradable. Leur diamètre est de 0.1 à 200  $\mu\text{m}$  (passage à travers une aiguille) et elles forment un réservoir qui libère le principe actif d'une façon régulière sur quelques semaines. Dans le cas des microsphères, la sphère forme une matrice dans laquelle le principe actif est distribué. Avec une capsule, le polymère forme une « balle » dont le noyau contient le principe actif. Les sphères et les capsules sont dégradées en quelques mois maximum. Il s'agit d'une formulation galénique très délicate, d'où la nécessité de suivre les instructions concernant le stockage, la manipulation et la conservation après reconstitution de ces produits.

La phase de libération initiale se traduit par un pic plasmatique maximal peu après l'injection. Par la suite, la concentration plasmatique diminue et reste très basse. Dans cette phase, la microsphère s'hydrate et ne libère que très peu de principe actif. Dans une troisième phase, les taux plasmatiques s'élèvent jusqu'à un plateau plus ou moins constant et persistant jusqu'à l'épuisement des microsphères et leur dégradation. La durée de la 1ère phase et de la troisième diffère selon les produits ; les taux plasmatiques faibles obtenus dans la deuxième phase peuvent nécessiter l'administration supplémentaire d'une forme à courte durée d'action.



**Figure 14:** Schéma explicatif de la structure de microcapsule et des microsphères

**6-3-5- Adsorbats :**

Ce type de formulation est utilisé exclusivement pour les vaccins. Une solution d'antigène ne provoque en général qu'une faible réponse immunitaire. Une adsorption des antigènes aux sels d'aluminium (phosphate d'aluminium ou hydroxyde d'aluminium) augmente la réponse immunitaire et retarde l'élimination des antigènes. D'autres alternatives pour obtenir cet effet sont la formulation en émulsion, la formulation liposomale, l'utilisation des nano- ou microcapsules, etc.

**6-3-6- Implants injectables :**

Une formulation dépôt injectable particulière est, par exemple, le système Atrigel® utilisée dans le produit Eligard® (leuproréline acétate). Il s'agit d'un polymère biodégradable (idem microsphères et microcapsules) mais dissous dans un solvant. En fonction de la concentration du solvant et du poids moléculaire du polymère, le dépôt libère le principe actif sur 1, 3 ou 6 mois. Le principe actif sous forme de poudre est ajouté au polymère dissous avant l'injection sous-cutanée. Une fois injecté, le polymère se distribue dans le tissu sous-cutané et forme un implant in situ. ([World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences](#))







## **1/- Introduction :**

La politique du médicament générique constitue un enjeu majeur de l'évolution du système de santé. Dans un contexte de nécessaire rationalisation des dépenses de santé pour promouvoir un accès égal aux meilleurs traitements et à l'innovation thérapeutique, le médicament générique apparaît comme une réponse. Offrir un même bénéfice thérapeutique, les mêmes garanties de sécurité à qualité égale et à un coût moindre, la démarche citoyenne et responsable séduit mais peine toutefois à convaincre les différents acteurs, en particulier ceux qui les consomment.

Parallèlement des questionnements freinent le développement du marché des médicaments génériques, en particulier la mise en doute de l'équivalence entre le générique et son princeps, de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité des médicaments génériques, mise en avant d'effets indésirables ou de l'attachement des patients aux apparences et aux habitudes du médicament original, autant de références souvent éloignées des arguments scientifiques. (ANSM, décembre 2012, [les médicaments génériques : des médicaments à part entière](#))

## **2/-Définitions:**

### **2-1- Médicament princeps :**

Un médicament princeps ou médicament d'origine est un médicament mis au point par un laboratoire pharmaceutique qui en garde l'exclusivité jusqu'à expiration du brevet (environ 10 ans d'exploitation). A l'expiration du brevet, une copie du produit original peut ensuite être développée et commercialisée par d'autres laboratoires : c'est le médicament générique. Un médicament générique contient la même substance active que le médicament original (princeps). Son aspect ou sa présentation peut changer: les excipients peuvent être différents. (OMS, [la santé- les médicaments](#))

### **2-2- Médicament de référence:**

C'est un produit pharmaceutique avec lequel le produit multisource est destiné à être interchangeables dans la pratique clinique. La spécialité référence sera normalement le produit innovateur pour lequel l'efficacité, la sécurité et la qualité ont été mis en place. Le choix de ce produit est généralement faite au niveau national par l'autorité de réglementation des médicaments. ([Who expert committee on specifications for pharmaceutical preparations](#) «World Health Organization /Geneva.»)

### **2-3- Médicaments génériques:**

En Algérie selon le Décret exécutif n° 92-284 du 6 juillet 1992 (JORADP) :

Article 4 : « On désigne par produit pharmaceutique générique, toute spécialité dont la composition est essentiellement similaire à un produit pharmaceutique déjà commercialisé sur le territoire national (...) ».

« (...) Un produit pharmaceutique générique est considéré comme essentiellement similaire au produit pharmaceutique original, lorsqu'il a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), qu'il est présenté sous la même forme pharmaceutique et que, lorsque nécessaire, la bioéquivalence avec le premier produit a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité ». ([Journal officiel de la république algérienne démocratique et populaire N° 01 55<sup>ème</sup> Année](#)).

En France selon l'article L.601-6 du code de la santé publique :

« (...) la spécialité générique d'une spécialité de référence est définie comme celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence a été démontrée par des études de biodisponibilité appropriées.

Le médicament générique contient donc le même principe actif que le médicament original et obligatoirement en même quantité. ([Legifrance, 2000, le service public de la diffusion du droit](#))

L'article L.5121-1 5° a) du CSP précise également que « les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. » Ainsi, selon la législation, toutes les formes orales à libération immédiate doivent être considérées comme une seule et même forme pharmaceutique. Ceci implique donc qu'un comprimé, à condition qu'il libère le principe actif immédiatement et non de façon prolongée sur plusieurs heures, comme les comprimés gastro-résistants ou à libération prolongée, peut donc être générique d'une gélule, et inversement.

En 2004, la définition du médicament générique a été élargie de la manière suivante : « les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ».

Ainsi, un médicament générique peut contenir une forme différente (sels, isomères, esters...) du principe actif du médicament de référence, à condition que les deux formes présentent des profils de sécurité et d'efficacité similaires. C'est ce qu'on appelle un alternatif thérapeutique. ([ANSM, décembre 2012, les médicaments génériques : des médicaments à part entière](#))

### 3/- Equivalence thérapeutique :

L'équivalence thérapeutique implique que le profil de l'efficacité et des effets indésirables de deux médicaments soient identiques pour pouvoir se remplacer mutuellement. La démonstration de l'équivalence thérapeutique nécessite en principe la conduite d'essais cliniques coûteux impliquant de nombreux patients. On accepte donc généralement qu'une étude de bioéquivalence puisse constituer une démonstration indirecte de l'équivalence thérapeutique entre deux patients. (Dr Pascal Bonnabry, Pharmacie des Hug Fevrier 2002)

La bioéquivalence entre deux médicaments signifie une équivalence de leur biodisponibilité. La démonstration de la bioéquivalence entre deux médicaments repose donc sur la comparaison de leurs biodisponibilités obtenues suite à l'administration d'une même dose de principe actif par une même voie d'administration. La comparaison des biodisponibilités de deux formulations repose principalement sur deux paramètres pharmacocinétiques qui sont la concentration maximale en principe actif (notée C<sub>max</sub>) observée dans le plasma après administration orale et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en principe actif au cours du temps (notée AUC). (ANSM, décembre 2012, les médicaments génériques : des médicaments à part entière)

Lorsque qu'il n'existe pas un paramètre pharmacocinétique mesurable et /ou pertinent d'autre essais qui prouvent l'équivalence thérapeutique entre deux médicaments sont utilisés tels que les études pharmacodynamiques comparatives ou les essais cliniques comparatifs. ("Who expert committee on specifications for pharmaceutical preparations "World Health Organization /Geneva".)

Issu des ordonnances du 24 avril 1996 l'article L601-6 du code de la santé publique énonce que :

On peut conclure qu'un générique est une spécialité pharmaceutique de plein droit, qui doit faire à ce titre l'objet d'une Autorisation de mise sur le marché au même titre que la spécialité à laquelle il se réfère. En pratique, le dossier de demande d'Avis de mise sur le marché soumis à l'ANSM est essentiellement constitué de module 3 du dossier classique, c'est-à-dire de tout ce qui a trait à la qualité pharmaceutique, au mode de fabrication et de contrôle, tant des matières premières que du produit fini, voire du conditionnement primaire. Il faut savoir que ce dossier fait l'objet d'une analyse des plus rigoureuses de la part des évaluateurs des autorités réglementaires.

L'essentiel est que le générique soit rigoureusement thérapeutiquement équivalent, ce qui signifie qu'il doit se distribuer dans l'organisme exactement comme le produit de référence en présentant une biodisponibilité suffisamment voisine pour qu'on puisse s'attendre à des effets essentiellement identiques tant positifs qu'indésirables.

Cette équivalence thérapeutique doit être prouvée par des essais appropriés reportés dans Le module cinq du dossier d'enregistrement. (Dr Jean-Jacques Zambrowski, dictionnaires français du médicament).

En 2003, une étude a été réalisée par le Centre régional de pharmacovigilance de Limoges, à la demande de l'AFSSAPS (ANSM actuellement), sur les données de pharmacovigilance française concernant les médicaments génériques et apparentés. Parmi les

cas recensés, on illustre l'exemple de Diamicon 80 mg : Une patiente prenait du Diamicon® 80 mg (Gliclazide, excipients: bédhate de glycéryle, povidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium) depuis plusieurs mois ; son diabète était bien équilibré. Son traitement a été substitué par du Gliclazide 80 mg Merck (même composition qualitative que celle du princeps, mais proportions différentes des excipients). Elle s'aperçut quelque temps plus tard que le comprimé ressortait intact dans les selles. La mesure de la glycémie montrait un déséquilibre du diabète avec une glycémie à 3 g/l. L'administration du générique a été interrompue au profit du Diamicon® 80 mg. Il s'en est suivi un retour à la normale de la glycémie. (M.Laroche; S.Crepin ; L.Merle, pharmacovigilance, la lettre du pharmacologue, 2005)

## 4/-Interchangeabilité des médicaments :

### 4-1- Définition :

**A/-Interchangeabilité :** c'est la possibilité de substitution entre deux médicaments qui sont jugés bioéquivalents ou pour qui des études cliniques comparatives n'ont pu démontrer de différences significatives entre eux. (Guide sur la substitution en pharmacie, Ordre des pharmaciens du Québec)

**B/-Substitution:** C'est le pouvoir de substituer légalement une spécialité prescrite par un médecin par une autre spécialité. (Abderrahim Derraji, 2009).

### 4-2- Le droit de substitution :

Le droit de substitution en Algérie a commencé le début des années 1990, Il y avait une crise dans le secteur de la santé ce qui a conduit à des pénuries de médicaments, par la suite il a été promulgué le Décret exécutif 92-276 du 6 juillet 1992 - Code de déontologie médicale dont le contenu est comme suit :

Article 145 : « Le pharmacien a le droit de substituer une spécialité pharmaceutique par une autre " essentiellement similaire " et, sous réserve des dispositions de l'article 144, ne peut en changer ni la forme ni le dosage ». (Journal officiel de la république algérienne n 56 du 8 juillet 1992)

Le droit de substitution diffère d'un pays à autre on peut citer comme exemple la France qui s'est dirigé vers la substitution à cause de l'augmentation des dépenses de santé afin de réduire les coûts des spécialités remboursées. de cette façon, elle va assurer à la fois une diminution du déficit de la sécurité sociale et une optimisation de la mise sur le marché de molécules innovantes.

Dans tous les pays où l'offre génériques s'est développée depuis une à deux décennies, les pharmaciens ont fait valoir qu'il était déraisonnable qu'ils aient à stocker la totalité des versions d'un même médicament, mises le plus souvent à disposition par de multiples

laboratoires. Dès lors que ces produits sont réputés équivalents, ils doivent être interchangeables.

C'est là précisément, que se situent l'étendue et les limites du droit de substitution accordé aux pharmaciens français par l'article 29 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 1999, complétant les dispositions bien connues de l'art. L. 512-3 du code de la santé publique, selon lequel « le pharmacien ne peut délivrer un médicament ou produit autre que celui qui a été prescrit qu'avec l'accord exprès et préalable du prescripteur, sauf en cas d'urgence et dans l'intérêt du patient. »

Les dispositions nouvelles ajoutent désormais : « Toutefois, il peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité, pour des raisons particulières tenant au patient, par une mention expresse portée sur la prescription [... »  
Le décret du 11 juin 1999 précise les modalités d'application de ce texte, applicables au médecin d'une part et au pharmacien d'autre part. (Dr Jean-Jacques Zambrowski, dictionnaires français du médicament).

Les médecins et les pharmaciens jouent un rôle déterminant dans le bon usage des génériques et leur essor. Le médecin est encouragé à prescrire au sein du répertoire des génériques. Pour autant, le médecin connaît son patient et sa pathologie. Il peut juger que pour des raisons particulières tenant à un patient donné, la substitution par un générique doit être évitée (par exemple en cas d'allergie connue à un excipient particulier ou de traitement délicat à équilibrer).

Le pharmacien est le principal acteur de la diffusion des génériques. Il est autorisé à substituer selon les règles précises fixées par le législateur:

- la spécialité délivrée par substitution doit appartenir au même groupe générique que la spécialité prescrite.
- le médecin ne doit pas s'être opposé à la substitution par l'apposition de la mention « Non substituable » sur l'ordonnance.
- la substitution ne doit pas entraîner de dépense supplémentaire pour l'Assurance maladie.

Le pharmacien doit indiquer sur l'ordonnance le nom du médicament qu'il a substitué. Ceci pour limiter le risque de confusion par le patient. Bien que fortement incité à délivrer des médicaments génériques, le pharmacien peut choisir de ne pas effectuer de substitution s'il estime que le changement peut influencer sur la qualité des soins délivrés au patient (par exemple chez un patient âgé et poly-médicamenté). (ANSM, décembre 2012, les médicaments génériques : des médicaments à part entière)

Le nouvel article. R. 5143 - 11 du code de la santé publique stipule en effet que le médecin doit pouvoir justifier des raisons de son refus, dans le respect des règles de la déontologie, auprès du contrôle médical des Caisses, qui devront apprécier qu'il se fonde bien sur « des raisons particulières liées au patient ». Techniquement, la « mention expresse » qui doit figurer sur la prescription doit être manuscrite, en toutes lettres (« non substituable », et non « NS ») et apposée en face de chaque spécialité visée sur l'ordonnance.

C'est justement sur ce dernier segment de phrase que peut légitimement se fonder le refus de voir une prescription faire l'objet d'une substitution : chez un malade chronique, polymédiqué, âgé, le changement de forme, de couleur ou de marque des médicaments d'un mois sur l'autre au gré des renouvellements risquerait fort d'entraîner des confusions ou des défauts d'observance, générateurs de défauts d'efficacité ou d'incidents voire d'accidents thérapeutiques. Chez ces patients, la substitution d'un princeps de l'ordonnance par un générique devra se faire graduellement (un produit par mois par exemple), une fois pour toutes (la marque choisie pour substituer devra être maintenue lors des renouvellements successifs), idéalement en plein accord entre médecin prescripteur et pharmacien dispensateur. (Dr Jean-Jacques Zambrowski, dictionnaires français du médicament).

#### 4-3- Les problèmes rencontrés lors de la substitution:

- concernant la responsabilité :

Le pharmacien peut faire la substitution tant que la l'équivalence thérapeutique et donc l'efficacité est prouvée, et c'est le médecin seul qui conserve la responsabilité de sa prescription.

- concernant la sécurité :

Afin de garantir le meilleur niveau de sécurité, il est utile de prendre en compte les excipients à effet notoire, lors de la substitution :

- pour la substitution d'une spécialité ne contenant pas d'excipient à effet notoire, il est recommandé de choisir une spécialité dépourvue de tout excipient à effet notoire.
- pour la substitution d'une spécialité contenant un ou plusieurs excipients à effet notoire, il est recommandé de choisir une spécialité générique/substituable contenant le ou les même(s) excipient(s) à effet notoire ou une spécialité générique/substituable partiellement ou totalement dépourvue de ces excipients à effet notoire.
- Cependant, la substitution par une spécialité générique/substituable contenant un ou plusieurs excipients à effet notoire que ne présente pas la spécialité prescrite est possible lorsqu'après l'interrogation il apparaît que l'utilisateur ne présente pas le risque de survenue d'effets liés à ces excipients à effet notoire.

C'est pour cela que l'ANSM affiche un répertoire des groupes génériques et attribue une liste des excipients à effet notoire notoire qui précise pour chacun la nature des effets pouvant survenir et les conditions de survenue.

- Concernant l'efficacité:

a fin de prouver l'efficacité on procède a une étude d'équivalence thérapeutique qui de générique par rapport au princeps et une étude préalable des dossiers par l'autorité

réglementaire avant l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché. (Dr Jean-Jacques Zambrowski, dictionnaires français du médicament).

#### 4-4- Les limites rencontrées lors de la substitution :

La substitution doit être faite avec précaution dans les cas suivants:

- Médicaments à marge thérapeutique étroite : anticonvulsivants, digitaliques, théophyllines...

Exemple: La Lévothyroxine sodique est indiquée dans le traitement des hypothyroïdies. A l'issue du processus d'évaluation, l'ANSM a reconnu à ces spécialités le statut de générique et la possibilité de substitution. La bioéquivalence entre ces spécialités génériques à base de Lévothyroxine sodique et la spécialité de référence a été démontrée sur la base d'un intervalle d'équivalence resserré à 90-111% pour l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées entre 0 et 48 heures après la prise. Cependant, la Lévothyroxine est une substance à marge thérapeutique étroite (ou substance dite « à dose critique »). En effet, chez certains patients, une variation de l'exposition, même très faible, éventuellement occasionnée par le changement de formulation à base de Lévothyroxine sodique, peut perturber l'équilibre thérapeutique. Compte tenu des variations individuelles possibles, l'ANSM a souhaité informer les prescripteurs que, en cas de changement entre deux spécialités à base de Lévothyroxine sodique : spécialité de référence vers spécialité générique, spécialité générique vers spécialité de référence ou spécialité générique vers une autre spécialité générique), une surveillance de principe de l'équilibre thérapeutique est nécessaire chez certains patients à risque en particulier les patients traités pour cancer thyroïdien, également ceux atteints de troubles cardio-vasculaires (insuffisance cardiaque ou coronarienne, troubles du rythme), femmes enceintes, enfants, sujets âgés, et dans certaines situations où l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à obtenir.

Chez ces patients, le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être confirmé par une évaluation clinique voire biologique si nécessaire (par un contrôle de la TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après la substitution, hormis le cas de la femme enceinte où les modalités de surveillance sont à adapter en fonction de l'évolution de la pathologie thyroïdienne et en fonction du terme de la grossesse). (Ml.Laroche; S.Crepin, L.Merle, pharmacovigilance, la lettre du pharmacologue, 2005)

- Traitement de maladies à morbidité ou mortalité élevée : antidiabétiques, antiarythmiques...etc
- principe actif à faible solubilité : dissolution lente (caractères physico-chimiques).
- Formes à libération prolongée.
- dans les traitements chroniques, en particulier chez les sujets âgés et/ou poly médicamenteux, Le risque de confusion chez ces patients en raison du changement d'habitude, surtout si les médicaments ont des conditionnements et/ou forme pharmaceutique différentes ce qui va rendre difficile l'observance de l'état

pathologique et augmente le risque de surdosage c'est pour cela qu'il est souhaitable de délivrer toujours la même spécialité. (Académie nationale de pharmacie, Avis et recommandation médicaments génériques, mai 2012)

#### **4-5-Les règles de substitution médicamenteuse :**

La réglementation pharmaceutique stipule que le pharmacien doit exécuter une ordonnance selon sa teneur intégrale. Cependant, cette réglementation accorde aussi au pharmacien le droit, à certaines conditions, de remplacer le médicament prescrit par un autre dont la dénomination commune est la même. Connue sous le nom de substitution, cette pratique est couramment utilisée, aussi bien en pharmacie communautaire qu'en établissement de santé.

La substitution ne peut s'effectuer sur la base des seuls facteurs économiques; les considérations pharmaceutiques, pharmacologiques, thérapeutiques et cliniques doivent également être prises en compte. Le respect des règles d'interchangeabilité et de substitution permettent au pharmacien d'exercer judicieusement ce droit, et donc à favoriser le meilleur choix thérapeutique, et ce dans chaque situation clinique.

#### **4-5-1- Considérations pharmaco-cliniques:**

##### **A/-considérations sur le patient :**

Lorsqu'il dispense une ordonnance, le pharmacien doit porter une attention particulière à tout état clinique susceptible de rendre le patient plus sensible aux effets de sa médication, notamment à la présence de :

- Pathologie difficile à contrôler.
- Une allergie à certains produits.
- Effet indésirable antérieur.
- Insuffisance rénale ou hépatique;
- Modification du métabolisme habituel.

Ce qui implique une vérification de l'absence d'excipients à effet notoire pouvant générer des effets iatrogènes chez ces personnes principalement; Il doit également tenir compte de l'acceptabilité du produit par le patient (goût, dimension, coût...etc.), et se rappeler que le choix du médicament ne constitue qu'un des éléments dont dépend le succès d'une pharmacothérapie; parmi ces autres éléments:

- L'adéquation entre le médicament prescrit et la situation clinique.
- L'observance du patient au traitement prescrit
- L'horaire d'administration en fonction des paramètres pharmacocinétiques et chrono pharmacologiques.
- Les possibilités d'interactions entre deux ou plusieurs médicaments, ou avec des aliments.
- La modification de la condition pathologique du patient.
- Le produit utilisé antérieurement par le patient.



L'obtention de l'information à cet égard est particulièrement importante avant ou après une hospitalisation, ou lors du transfert du dossier d'un pharmacien à un autre.

### **B/-Considérations sur le médicament :**

Traiter la substitution, c'est aussi parler de biodisponibilité, de bioéquivalence, et d'équivalence thérapeutique, qui ne sont pas des synonymes. En théorie du moins, la biodisponibilité équivalente de deux produits, ou bioéquivalence, n'assure pas l'équivalence thérapeutique dans tous les cas. Toutefois, il est généralement reconnu que la bioéquivalence implique qu'on peut s'attendre à ce qu'un médicament ait les mêmes effets systémiques thérapeutiques et défavorables que le produit de référence, lorsqu'il est administré à des malades dans les conditions spécifiées, le pharmacien assume donc la responsabilité de choisir, lors de l'exécution d'une ordonnance, un médicament susceptible de produire le résultat thérapeutique attendu.

Pour la majorité des médicaments, ceci ne pose que peu de problèmes. Cependant, la prévision de l'équivalence thérapeutique peut s'avérer plus difficile à assurer dans les cas précités (Les limites rencontrées lors de la substitution).

A noter que l'attention particulière du pharmacien est requise aussi bien que lors de la substitution d'un produit générique à un produit innovateur que dans la situation inverse.

La substitution doit être faite entre deux alternatifs pharmaceutiques qui peuvent ne pas être des équivalents pharmaceutiques mais qui sont interchangeables d'après les études d'équivalences réalisés, ces produits peuvent se présenter sous formes pharmaceutiques différentes exemple : Esoméprazol gélule gastroresistant et comprimé gastroresistant, ou bien des formes chimique différentes exemple : les sels de morphine (sulfate et chlorhydrate).

Dans quelques cas cependant, les différences sont suffisantes pour que ces produits soient considérés comme ne répondant pas à cette définition.

### **4-5-2- Obligations légales :**

La réglementation pharmaceutique canadienne impose au pharmacien deux limites et deux obligations au droit de substitution:

- il doit éviter de procéder à une substitution, si le prescripteur l'a interdit de sa main
- Éviter d'utiliser pour la substitution un médicament fabriqué par une entreprise dans laquelle il a un intérêt direct ou indirect.
- Aviser le patient de toute substitution par rapport au contenu de l'ordonnance.  
En établissement de santé, ceci peut être réalisé de différentes façons, mais préférablement par inscription au dossier du patient. Si nécessaire, cette inscription doit prendre la forme d'une note d'évolution justifiant la décision du pharmacien et/ou évoquant la discussion avec le prescripteur.
- Le pharmacien a également le devoir d'identifier clairement sur l'étiquette, le produit utilisé pour exécuter l'ordonnance. Ceci peut se faire de deux façons soit en

inscrivant le nom commercial du produit ou bien, la DCI du médicament générique, accompagnée du nom du fabricant.

#### 4-5-3- Recommandations de la substitution :

Le pharmacien doit, en plus des aspects légaux, tenir compte des facteurs suivants: Etat du patient, médicament impliqué, initiation ou poursuite d'une pharmacothérapie.

Sur la base de ces facteurs, la conduite à suivre dans chaque cas pourra être déterminée à l'aide de l'algorithme suivant :

Statut légal	Etat clinique à risque	Médicament à risque	Pharmacothérapie initiale	Conduite à adopter
Substitution interdite par le prescripteur	S.O	S.O	S.O	1
Substitution non interdite par le prescripteur	Non	Non	S.O	2
Substitution non interdite par le prescripteur	Non	Oui	Oui	3
Substitution non interdite par le prescripteur	Non	Oui	Non	4
Substitution non interdite par le prescripteur	Oui	Non	Oui	3
Substitution non interdite par le prescripteur	Oui	Non	Non	4
Substitution non interdite par le prescripteur	Oui	Oui	Oui	5
Substitution non interdite par le prescripteur	Oui	Oui	Non	4

S.O : Sans objet

1/- Servir le médicament prescrit. Lorsque cela n'est pas possible : médicament non disponible, continuité avec le traitement antérieur...etc., Le pharmacien doit obtenir l'autorisation du prescripteur avant de procéder à une substitution.

2/- Une substitution peut être effectuée, en respectant les obligations légales précitées.

3/- Une substitution peut être effectuée, en respectant les obligations légales précitées.

Si une substitution est effectuée, informer le prescripteur, si nécessaire, de façon à favoriser la poursuite du traitement avec le même produit.

4/- Déterminer, si possible, le médicament utilisé antérieurement, et poursuivre le traitement avec ce médicament. Si ceci est impossible (information ou médicament non disponible), informer le prescripteur du produit utilisé pour exécuter l'ordonnance.

5/- Servir le médicament prescrit.

- Si ceci est impossible (médicament non disponible), informer le prescripteur du produit utilisé pour exécuter l'ordonnance. ([Guide sur la substitution en pharmacie, Ordre des pharmaciens du Québec](#))

## **4-6- Notion du groupe générique :**

### **4-6-1- Définition du groupe générique :**

C'est le regroupement d'une spécialité de référence et des spécialités qui en sont génériques.

Toutefois, une spécialité remplissant les conditions pour être une spécialité de référence, qui présente la même composition qualitative en substance active, la même composition quantitative en substance active ou, à défaut, une fraction thérapeutique active identique, et la même forme pharmaceutique qu'une spécialité de référence d'un groupe générique déjà existant, et dont la bioéquivalence avec cette spécialité est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées, peut aussi figurer dans ce groupe générique, à condition que ces deux spécialités soient considérées comme relevant d'une même autorisation de mise sur le marché globale, définie par voie réglementaire et qu'elles ne présentent pas de propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité.

En l'absence de spécialité de référence, un groupe générique peut être constitué de spécialités ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont les caractéristiques en termes de sécurité et d'efficacité sont équivalentes. Pour l'application du présent b, sont inscrites au répertoire des groupes génériques les spécialités qui se présentent sous une forme pharmaceutique orale à libération modifiée différente de celle de la spécialité de référence, à condition que ces spécialités et la spécialité de référence appartiennent à la même catégorie de forme pharmaceutique à libération modifiée et qu'elles ne présentent pas de propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. ([Legifrance, 2000, le service public de la diffusion du droit](#))

### **4-6-2- Classification des médicaments en groupe générique :**

Pour assurer une substitution adéquate des médicaments, il faut que ces derniers appartiennent au même groupe générique donc sont juger substituables avec la molécule de référence, cependant ceux qui n'appartiennent pas au même groupe générique leur substitution est incertaine.

Chaque groupe comprend la spécialité de référence (identifiée par la lettre «R») et ses génériques (identifiés par la lettre «G»), et ses autres spécialités substituables (identifiées par la lettre « S »). Le droit de substitution peut s'exercer au sein d'un même groupe entre spécialité de référence et spécialité générique/substituable ainsi qu'entre une spécialité générique/substituable et une autre. Certaines spécialités contiennent un ou plusieurs excipients dits à effet notoire. Ces excipients sont mentionnés dans le répertoire des groupes génériques. On entend par excipient à effet notoire tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients. (ANSM, répertoire des groupes génériques, décembre 2015).

#### 4-6-3- Substitution en cas d'excipient à effet notoire :

Certains génériques contiennent un ou plusieurs excipients à effet notoire. Ces excipients, dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certains patients, doivent être pris en considération lors de la délivrance de médicaments génériques. La substitution du médicament de référence se fait préférentiellement avec un générique sans excipient à effet notoire ou avec les mêmes excipients que ceux du princeps délivré jusqu'alors. Dans le cas où l'excipient à effet notoire est différent, la substitution est possible à condition que l'excipient ne présente pas de danger sur le patient.

##### Exemple de substitution d'un générique qui contient un excipient à effet notoire :

DCI : CARBAMAZEPINE 400 mg : TEGRETOL LP 400 mg : comprimé pelliculé sécable à libération prolongée qui figure dans RGG de l'ANSM avec ses différents molécules génériques :

Spécialité pharmaceutique		Excipients à effet notoire
R	TEGRETOL L.P. 400 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée, NOVARTIS PHARMA SAS,	Huile de ricin
G	CARBAMAZEPINE GNR LP 400 mg, comprimé sécable à libération prolongée,	Sodium
G	CARBAMAZEPINE SANDOZ L.P. 400 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée,	Huile de ricin

Sur la base des données le tableau ci-dessous on conclu que :

La substitution entre la molécule de référence TEGRETOL L.P. 400 mg et le générique CARBAMAZEPINE SANDOZ L.P. 400 mg est possible sans aucun doute tant qu'ils sont formulés de même excipient à effet notoire.

Pour la substitution entre la molécule de référence TEGRETOL L.P. 400 mg et le générique CARBAMAZEPINE GNR LP 400 mg, il faut tenir compte de l'état pathologique du patient puisqu'ils présentent deux excipients à effet notoire différents.

L'huile de ricin est contre indiqué en cas de Colopathies organiques inflammatoires (rectocolite ulcéreuse, maladie de Crohn...), syndromes occlusifs ou sub-occlusifs, syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée puisqu'il présente un effet laxatif.

Le sodium: l'apport de sodium est à prendre en considération chez les personnes qui suivent un régime pauvre en sodium principalement chez les hypertendus. (ANSM, Décembre 20015, Répertoire des groupes génériques).

## **I. Objectif :**

Ces dernières années le marché algérien a connu l'intérêt de nouvelles formes pharmaceutiques caractérisées par un mode de libération modifiée représentés principalement par les formes à libération prolongée et les formes gastro-résistantes, car elles représentent la majorité des formes à libération modifiée existant sur le marché par rapport aux autres formes à libération modifiée (effervescente, dispensable...)

Ces médicaments nécessitent une maîtrise technique au stade de leurs fabrication afin d'assurer une libération contrôlée du principe actif « similaire » d'une part, d'autre part il doivent garantir une atteinte des objectifs thérapeutiques identiques, cependant les médicaments à libération modifiée se présentent sous différentes formes pour la même DCI, le problème qui se pose lors d'une décision de substitution entre le produit de référence et le produit générique c'est est-ce-que réellement ces médicaments sont des équivalents thérapeutiques donc sont interchangeables ou pas en prenant en considération que le mode de libération et la cinétique de ce type de médicaments est compliqué ce qui va nous amener à bien encadrer la substitution de ces produits pour atteindre les objectifs thérapeutiques et avoir moins d'effets indésirable c'est ce qu'on veut éclaircir et mettre au point par ce travail et essayer de mettre au point une ébauche de groupes génériques interchangeables des produits à libération modifiée enregistrés en Algérie.

## **II. Matériels:**

Ce travail était basé sur trois principaux recueils sur les quelles la comparaison et l'étude a été établie, ils sont cités en ce qui suit :

**1/- La nomenclature nationales des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine (version juin 2015) :** c'est un recueil publié par la commission nationale de nomenclature.

La mise sur le marché d'un médicament en Algérie est conditionnée par une décision d'enregistrement dans la nomenclature nationale conformément aux articles 174,175 et 176 de la loi N°08-13 du 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi du N°85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et la promotion de la santé .Elle est accordée par le ministre de la santé après avis de la commission nationale de nomenclature .

Ce recueil englobe tous les médicaments enregistrés en Algérie, ces derniers désignés par leur dénomination commune internationale sont classés par ordre de classe thérapeutique associés à d'autres renseignements : numéro d'enregistrement, le code, nom de marque, la forme pharmaceutique, dosage, type de conditionnement, date d'enregistrement, type de médicament Référence/Générique ...etc.

Le tableau englobe 4293 médicaments de différentes formes pharmaceutiques. Parmi ces formes on compte 161 médicaments à libération modifiée (on s'intéresse aux médicaments à libération prolongée et gastrorésistants).

**2/- Le répertoire des médicaments génériques (version Décembre 2015) :** publié par l'ANSM Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits pharmaceutiques.

Cette agence s'est substituée à l'agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé AFSSAPS. Parmi les missions de l'ANSM c'est l'évaluation du contrôle en laboratoire et de l'inspection des spécialités génériques. Une spécialité générique, comme toute spécialité pharmaceutique, doit faire l'objet, avant sa commercialisation, d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). L'AMM est délivrée par le Directeur général de l'ANSM, dans le cadre d'une procédure nationale, d'une procédure européenne de reconnaissance mutuelle ou d'une procédure décentralisée.

Aux termes de l'article L.5121-1 5° b) du CSP, le groupe générique s'entend du regroupement d'une spécialité de référence et des spécialités qui en sont génériques. Les groupes sont listés par ordre alphabétique de la dénomination commune internationale (autrement dit le nom du principe actif du médicament) et par voie d'administration. Dans chaque groupe, il est notamment précisé le nom de chaque spécialité, son dosage, sa forme pharmaceutique et le cas échéant, les excipients à effet notoire qu'elle contient.

Chaque groupe comprend la spécialité de référence identifiée par la lettre «R» et ses génériques identifiés par la lettre «G», et ses autres spécialités substituables identifiées par la lettre « S ».

Le répertoire est établi et actualisé par l'ANSM et les décisions d'inscription au répertoire des groupes génériques (ou portant modification du répertoire des groupes génériques) font l'objet d'une publication officielle sur le site internet de l'ANSM.

**3/- Orange Book (version mars 2016):** publiée par la FDA

FDA: Food and Drug Administration, c'est une administration chargée de réglementer les médicaments et les produits alimentaires sur le territoire américain.

Orange Book c'est une liste de médicaments que la FDA a approuvé à la fois sûr et efficace.

A la différence du répertoire des médicaments génériques publiée par l'ANSM, Orange book ne classe pas les médicaments par groupe générique mais il fournit pour chaque DCI un tableau sur lequel figure toutes les spécialités portant cette dénomination et pour chaque spécialité : sa forme pharmaceutique, sa voie d'administration, son dosage, son code, ainsi le RLD (Reference Listed Drug) c'est-à-dire si elle constitue une molécule de référence ou non mentionnée par YES/ NO.

### III. Méthodes:

#### 3-1/ Principe :

Ce travail est basé sur la comparaison des formes pharmaceutiques à libération modifiée (libération prolongée, gastro-résistant) des spécialités existantes en Algérie par rapport à celles de la France prenant comme repère le répertoire des groupes génériques de l'ANSM et aussi, avec celles existantes aux Etats Unies qui a comme référence le Orange Book de la FDA, puis les regrouper en médicaments éligible à l'interchangeabilité et en médicaments dont l'éligibilité à l'interchangeabilité est incertaine.

L'ANSM affiche pour chaque DCI le groupe générique correspondant. Les médicaments faisant partie du même groupe générique sont par conséquent substituables selon l'ANSM.

Par contre, la FDA ne les classe pas en groupe générique, la recherche se fait en inscrivant la DCI voulue pour obtenir toutes les formes avec les différents dosages qui s'englobent sous cette DCI. Toutefois, la FDA précise pour chaque forme la spécialité référence sous le nom de Reference Listed Drug (RLD).

L'interchangeabilité est plus favorable lorsqu'il s'agit de la même forme galénique, par contre lorsque la forme galénique est différente et donc le mode de libération du principe actif est différent, il est difficile de prouver l'équivalence thérapeutique entre deux produits surtout pour les formes à libération prolongée et à un degré moins les formes gastro-résistantes.

Dans notre travail, on ne s'intéresse qu'aux formes à libération modifiée (LP et gastro-résistant) avec lesquelles on fait notre comparaison.

#### 3-2- Protocol de travail :

Le protocole appliqué lors de notre travail est comme suit :

1/ A partir de la nomenclature nationale, on filtre les DCI qui correspondent seulement aux médicaments à libération modifiée (formes LP et gastro-résistantes) à qui on s'intéresse et on tire toute les spécialités qui y figurant en précisant la nature exacte de leur forme galénique.

2/ On procède à la même démarche avec les DCI des médicaments à libération modifiée (formes LP et gastro-résistantes) figurant d'une part dans le répertoire des groupes génériques d'autre part dans l'Orange Book.

3/ La comparaison est faite entre les formes galéniques correspondant aux spécialités de chaque DCI de la nomenclature nationale avec la même DCI existant dans le répertoire des groupes génériques et dans l'Orange Book, on est donc confrontés aux probabilités suivantes:

A/- La forme galénique du médicament concernée et son dosage figurant dans la nomenclature nationale sont identiques avec les produits qui forment un groupe générique



existant dans le répertoire de l'ANSM, dans ce cas il est éligible à une éventuelle interchangeabilité.

**B/-** Si la forme pharmaceutique n'est pas identique avec celle de la molécule de référence mais cette forme figure dans le tableau du groupe générique avec la mention (s) substituable. Dans ce cas cette molécule est éligible à l'interchangeabilité.

**C/-** Si la DCI et le dosage correspondant figurant dans la nomenclature nationale n'existent pas dans le répertoire des groupes génériques la comparaison est faite avec le médicament de référence qui s'affiche dans l'Orange. Dans ce cas, on a trois possibilités:

- Lorsque les formes galéniques des molécules comparées sont identiques à la celle de la molécule de référence, ils sont éligibles à l'interchangeabilité.
- Lorsque la forme galénique de la molécule comparée est différente de celle de la molécule de référence (RLD), on cherche si cette même forme figure parmi les génériques approuvés dans la liste, si c'est le cas, le produit est éligible à l'interchangeabilité, et on attribue aux produits substituables la mention « S ». La mention « S » veut dire que les deux produits qui présentent le même dosage et la même DCI ont une forme galénique différente mais les études d'équivalence faite conclue qu'ils sont des alternatifs pharmaceutiques et donc vraisemblablement interchangeables.
- Si la forme pharmaceutique de la molécule comparée ne ressemble a aucune forme pharmaceutique présente sur la liste de l'OB, l'éligibilité à l'interchangeabilité est donc incertaine, il faut compléter par des études appropriés d'équivalence thérapeutique.

**D/-** Pour les DCI et/ dosages qui n'existent ni dans le répertoire des groupes génériques de l'ANSM ni dans l'Orange book de la FDA, la comparaison ne peut pas être faite, vu que la comparaison doit se faire avec la molécule de référence qui peut avoir une origine différente que celles qu'on a utilisées dans ce travail (France, USA).

### **Cas exceptionnels :**

- Dans le cas ou la DCI figure dans le listing de l'ANSM et/ou dans l'orange book mais qu'elle n'existe pas en Algérie, la comparaison n'est pas faite vu que l'objectif de notre travail est de statuer su les médicaments interchangeables existants seulement en Algérie.
- Dans le cas ou la DCI existe dans la nomenclature nationale et aussi dans le répertoire des groupes génériques et /ou dans l'orange book mais qu'il n'y a qu'un seul représentant (généralement le produit de référence) sur le marché algérien, la comparaison n'est pas faite mais un tableau de ces produits est constitué (Tableau n° 2)

## **4- Résultats :**

### **4-1- Application du Protocol aux différents cas de figures:**

#### **A/- Eligibilité à l'interchangeabilité :**

##### **1- Comparaison avec le répertoire des groupes génériques :**

###### **➤ Forme galénique identique à celle de la molécule de référence :**

DCI : Kétoprofène 200 mg

Dans la nomenclature nationale on note:

- 📌 Les comprimés LP : R.Profenid LP.
- 📌 Les gélules LP : G.Profen LP, G.Kétoprofen LP.

Dans le répertoire des groupes génériques on trouve deux groupes génériques

- 📌 Le premier pour les formes comprimés LP.
- 📌 Le deuxième pour les formes gélules LP.

Dans ce cas toutes les produits sous forme de comprimé sont interchangeable entre eux et même chose pour les molécules qui ont la forme gélule LP, mais on ne peut pas effectuer une substitution entre une gélule LP et un comprimé LP.

###### **➤ Forme galénique différente par rapport à celle de la molécule de référence :**

DCI : Esoméprazol 20 mg.

On trouve dans la nomenclature nationale :

- 📌 les comprimés gastro-résistant : Inexium 20mg qui est le princeps
- 📌 un générique Lisinox qui a la même forme galénique (comprimé pelliculé gastroresistant)
- 📌 la forme gélule a micro granule gastro-résistant , on trouve sous cette formes les génériques suivants : Proxium, Mesopral, Kenzoprazol, Esoral.

Dans le répertoire des groupes génériques de l'ANSM on trouve :

- 📌 Les comprimés gastro-résistants: représentés par la molécule de référence Inexium 20mg.
- 📌 Les gélules à micro granule gastro-résistant qui n'ont pas la même forme galénique que la molécule de référence (Inexium) mais sont inclus dans le même groupe générique et qualifiées par la mentions substituable (S).

On conclue donc que ces derniers sont éligibles à l'interchangeabilité avec la molécule de référence Inexium et le générique Lisinox.

**2- Comparaison avec FDA :****➤ Forme galénique identique à celle de la molécule de référence :**

DCI : Théophylline 200 mg

Dans la nomenclature nationale :

🇫🇷 Les comprimés LP : G.Théostat LP, G.Diffumax LP.

Dans le répertoire de groupe générique de l'ANSM : aucun représentant.

Dans l'orange book :

🇫🇷 Les comprimés LP : Théophylline Pliva qui représente la molécule de référence

Dans cette situation on peut conclure que les génériques Théostat LP et Diffumax LP sont éligible à l'interchangeabilité.

**➤ Forme galénique différente par rapport à celle de la molécule de référence :**

Cas non rencontré au cours du travail.

**B/- Cas dont l'éligibilité à l'interchangeabilité est incertaine :****1-Comparaison avec le répertoire des groupes génériques de l'ANSM:**

DCI : Gliclazide 30 mg

Dans la nomenclature nationale il ya :

🇫🇷 Les comprimés LP : R.Diamicron G.Glicron. G.Gliclazide BGL

🇫🇷 Les gélules à microgranule LP : G.Glazidal LP

Dans l'Orange Book de la FDA : aucun représentant.

Dans le répertoire des groupes génériques on trouve que la forme galénique comprimé LP (molécule de référence Diamicron) donc les molécules : Diamicron, Glicron, Gliclazide BGL sont interchangeables entre eux alors que la molécules Glazidal LP ne sont pas éligibles à l'interchangeabilité.

**2-Comparaison avec FDA :**

DCI: Diclofénac sodique 100 mg.

Dans la nomenclature nationale on trouve :

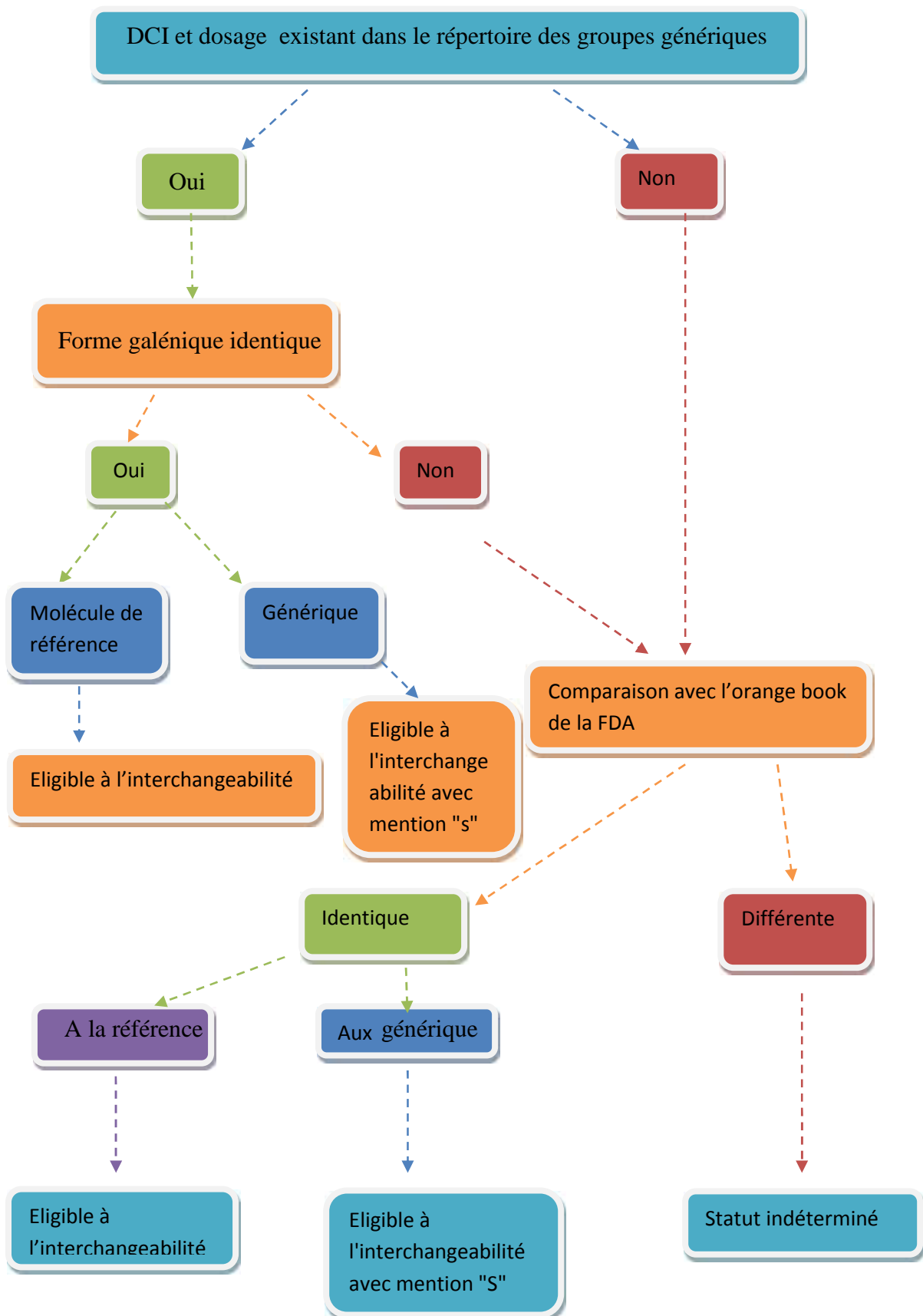
🇫🇷 Les gélules LP : Diclofénac Novageneric LP, Flovenac, Voltum, Clofénal.

🇫🇷 Les comprimés LP : Votrex retard.

Dans l'orange book on trouve :

📌 Comprimé LP : Diclofénac Sandoz.

On conclut que : Votrex Retard LP est éligible à interchangeabilité avec la molécule de référence et que l'éligibilité à l'interchangeabilité des génériques: Diclofénac Novageneric LP, Flovenac, Voltum, Clofénal est incertaine.



**Figure 15:** Schéma décisionnel de la démarche suivie lors de l'interchangeabilité.

## 4-2- Elaboration de répertoire de groupes génériques :

**Tableau 1** : groupes génériques potentiels des médicaments à libération modifiée (forme LP et gastro-resistants) figurant dans la nomenclature nationale en se basant sur le RGG et l'OB.

Dénomination Commune Internationale	Dosage	Produits éligibles à l'interchangeabilité		Produits dont l'éligibilité à l'interchangeabilité est incertaine		La référence	
		Groupe	Forme pharmaceutique	Groupe	Forme pharmaceutique	ANSM	FDA
<b>Alfuzisine chlorhydrate</b>	10 mg	R. xatral G. prostax.	Comp LP Comp LP	/	/	+	-
<b>Carbamazepin</b>	400mg	R. Tegretol. G. Carbimol LP. G. Zeptlor CR.	Comp. sec LP Comp. sec LP Comp LP	/	/	+	+
<b>Diclofenac sodique</b>	100mg	R**. Diclofenac sandoz.  G. Votrex Retard.	Comp LP  Comp. pell LP	G. Diclofenac Novageneric LP  G. Flovenac G. Voltum  G. Clofenal	Gles LP  Gles à µgranules LP  Gles LP	-	+

<b>Econazole Nitrate</b>	150mg	R*.Gynopeva-ryl. G.Ecovar. G.Gynovasol LP.	Ovule gynécologique LP. Ovule gynécologique LP.	/	/	+	-
<b>Fluvastatine Sodique</b>	80 mg	R.lescol xl. G.cored xl. G.colestor LP. G. fluvacol.	Comp.pell LP.	/	/	+	+
<b>Gliclazide</b>	30 mg	R.Diamicron. G.Glicron. G.Gliclazide BGL.	Comp LM. Comp. pell LM Comp. pell LP	G.Glazidal LP	Gles à µgranules LP.	+	-
<b>Indapamide</b>	1.5 mg	R.Fludex LP. G.Flumide. G.Adex LP. G.Natrixal. G.Indapamide Beker.	Comp enrobé LP. Comp.pell LP Comp.pell LP Comp.pell LP Comp.pell LP	/	/	+	-

<b>Ketoprofène</b>	200 mg	R. Profenid LP	Comp enrobé LP.	R* Profenid LP G. Profen LP G. Ketoprofen LP	Gles LP.	+	+
<b>Metoprolol</b>	200 mg	R.Lopressor LP. G.Metocrovis.	Comp.sec LP Comp LP	G.Metopress.	Gles à µgranules LP.	-	+
<b>Mesalazine</b>	500 mg	R**Pentasa Shire G.Pentazine LP	Gles à µgranules LP.	R. Pentasa.	Comp LP.	-	+
<b>Pentoxifylline</b>	400 mg	R*. Torental. G.Pentoxifylline Mylan.	Comp enrobé LP. Comp.pell LP.	/	/	+	+
<b>Tamsulosine sous forme chlorhydrate</b>	0,4 mg	R*. Omix LP. G.Prostalozine LP. G.Tamsumed LP. G.Tamsulosin MM LP. G.Tamsulix. G.Tamsir LP. G.Prostasir LP.	Gles à µgranules LP. Gles à µgranules LP. Gles à µgranules LP. Gles à µgranules LP. Gles à µgranules LP. Gles à µgranules LP. Gles à µgranules LP.	/	/	+	-



		G.Prostam LP. G.Olseraz					
<b>Théophylline</b>	200 mg	R*.Théophylline PLIVA. G.Théostat LP. G.Diffumax.	Comp LP Comp. sec LP	/	/	-	+
<b>Trimétazidine</b>	35mg	R.Vastarel. G.Rimetaze LM.	Comp .pell. LM Comp .pell. LM	/	/	+	-
<b>Venlafaxine</b>	35.5 mg	R*. Effexor LP. G.Venlafaxine GEBER. G. Flaxyne. G. Avisine. G.Tedema.	Gles LP Gles LP Gles LP GlesLP Gles à µgranules LP.	/	/	+	+
<b>Venlafaxine</b>	75 mg	R*.Effexor LP G.Flaxyne. G.Venlafaxine GEBER. G. Avisine.	Gles LP Gles LP Gles LP	/	/	+	+

<b>Diclofenac</b>  <b>Sodique</b>	25 mg	R*Diclofénac sandoz.  G.Voltum.	Comp gastro-resist  Comp gastro-resist	/	/	+	+
	50 mg	R*Volotarén G.Biofenac G.Votrex G.Voltum G.Xinac.	Comp gastro-resist Comp enrobé gastro-resist. Comp enrobé gastro-resist. Comp enrobé gastro-resist. Comp enrobé gastro-resist.	G.Flovenac	Gles à µgranules gastro-resist	+	+
	75 mg	R*Diclofenac Sandoz.	Comp gastro-resist	G.Clofenal  G.Biofenac  G.Votrex  G.Flovenac  G.Bidiclo LP	Gles gastro-resist  Comp enrobé LP.  Comp.pell. LP  Gles à µgranules LP  Gles à µgranules LP	-	+
<b>Duloxétine</b>	60 mg	R. Cymbalta.  G.Cyacetine.	Gles gastro-resist  Gles à µgranules gastro-resist	/	/	-	+

<b>Esoméprazol magnesium trihydrate</b>	20 mg	R*.Inexium G.Proxium G.Mesopral  G.Lisinox  G.Kenzoprazol G.Esoral	Comp gastro-resist  Gles à µgranules gastroresistant  Comp.pell.gastro-resist  Gles à µgranules gastro- resist	/	/	+	+
	40 mg	R.Inexium G. Lisinox G.Esoral	Comp gastro-resistant  Comp gastroresist  Gles à µgranules gastro- resist	/	/	-	+
<b>Oméprazole</b>	20 mg	R*.Mopral G.Omeprazole GEBER G.Omepral MM G.Proton	Gles à µgranules gastro- resist	R*.Omeprazol Bayer G. Omedar	Comp gastro-resist  Comp. pell. gastro- resist	+	+

		<p>G.Zimor</p> <p>G.Lomac</p> <p>G.Antag</p> <p>G.Gasec</p> <p>G.Lomzole BGL</p> <p>G.Omed</p> <p>G.Oméprazole Novagenerics</p> <p>G.Omind</p> <p>G. Opracide</p> <p>G.Prozol</p> <p>G.Omepramex</p>					
	10 mg	<p>R*.Zoltum</p> <p>G.Proton</p>	<p>Gles gastro-resist</p> <p>Gles à µgranules gastro-resist</p>	/	/	+	+

		G.Omeprazole GEBER G.Omed RGO	Gles à µgranules gastro-resist  Gles à µgranules gastro-resist				
<b>Pantoprazole sous forme sesquihydrhate</b>	40 mg	R*.Inipomp G.Pantodar G.Potonex G.Panop	Comp gastro-resist  Comp gadtro-resist	G.Panop	Gles gastro-resist	+	+

\* Molécule de référence existant seulement dans le RGG de l'ANSM.

\*\*Molécule de référence existant seulement dans l'Orange Book de la FDA.

**Noter que** : les médicaments mentionnés dans ce tableau sont classés comme suit : d'abord on a cité les forme LP puis les formes gastrorésistantes et dans chacune de ces deux les médicaments sont classés par ordre alphabétique.

**Tableau 2 :** Liste des produits à libération prolongée et gastro-résistants enregistrés en Algérie qui ont un seul représentant sur le marché algérien.

DCI	Nom commercial de référence/générique	Dosage	Forme galénique	ANSM	FDA
<b>Acide valproïque LP</b>	R.Depakine chrono	500mg	comp.pelli.sec Lp	+	-
<b>Carbamazepine</b>	R.Neurotop Retard	600mg	Comp LP	-	+
	R.Neurotop Retard	300mg	Comp LP	-	+
<b>Carteol 1 %</b>	R.Carteol LP	1%	Colly. en sol. LP	-	+
<b>Diltiazem sous forme chlorhydrate</b>	R.Zalaxan LP	180mg	Gles à µgranules LP	-	+
<b>Doxazosine mesylate</b>	R.Zoxan LP	4mg	Comp LP	+	+
	R .Zoxan LP	8mg	Comp Lp	+	+
<b>Cephaclor monohydrate</b>	R.Cloracef MR	500 mg	Comp.pell LM	-	+
<b>Lanreotide acétate</b>	R.Somatuline LP	120mg/Se ring de 0,5ml	Sol.Inj/ Sc. Profonde LP en seringue préremplie.	-	+
	R.Somatuline LP	90mg/sering de0.5 ml	Sol.Inj/Sc.Profonde LP en seringue préremplie.	-	+
	R.Somatuline LP	60mg/sering de0.5 ml	Sol.Inj/Sc.Profonde LP en seringue préremplie.	-	+
<b>Morphine sulfate</b>	R.Skenan LP	10 mg	Gles à µgranules LP	-	+
	R.Skenan LP	30 mg	Gles à µgranules LP	-	+
	R.Skenan LP	60 mg	Gles à µgranules LP	-	+

	R.Skenan LP	10 mg	Gles à µgranules LP	-	+
<b>Nifédipine</b>	R*Adalate	20 mg	Comp LP	+	+
	G.Adipine		Gles à µgranules LP		
<b>Propranolol chlorhydrate</b>	R*Inderal LP	160 mg	Gles LP	-	+
	G.Fenotyl LP				
<b>Quétiapine Fumarate</b>	R*Xeroquel LP	200 mg	Comp.pell.LP	+	-
	G.Pinaquine LP				
<b>Risperidone</b>	R.Risperidal Consta LP	12.5mg/ml	Pdre. et solv.susp. inj. LP.	-	+
	R.Risperidal Consta LP	25mg/ml	pdre. et solv.susp. inj. LP	-	+
<b>Théophylline</b>	G.Théostat LP	300 mg	Comp LP	-	+
<b>Tramadol chlorhydrate</b>	R*Contramal LP	100 mg	Comp enrobé LP	+	+
	G.Doltram				
	R*Contramal LP	150 mg	Comp enrobé LP	+	+
	G.Doltram				
	R*Contramal LP	200 mg	Comp enrobé LP	+	+
	G.Doltram				
<b>Triptoréline</b>	R.Decapeptyl LP	3.75 mg	Pdre. et solv. susp.inj/IM LP sur 28 jours	-	+
<b>Acide valproïque sodique</b>	Depakine	200mg	Comp gastro-resist.	+	-
	Depakine	. 500mg	Comp gastro-resist	+	-
<b>Bisacodyl</b>	Gylaxa	5mg.	Comp gastro-resist	-	+
<b>Duloxetine</b>	Cymbalta	60mg	Gles gastro-resist.	-	+

**Tableau 3:** Liste des produits dont l'éligibilité à l'interchangeabilité ne peut pas être tranchée.

DCI	Molécules G/R/S	Dosage	Forme galénique	L'éligibilité à l'interchangeabilité est. incertaine	Forme galénique	ANSM	FDA
<b>Diltiazem</b>	R.Dilitaizem	90mg	Gles LP	R*. Diacor G.Diltiazor	Gles LP	+	+
	R.Monotildi - em LP	300mg	Gles LP	R*Dilrene G.Zaloxan LP	Gles à µgranules LP	+	+

➤ **Diltiazem 300mg :**

Selon l'ANSM, cette DCI est présente dans deux groupes génériques différents :

- Le premier est celui de la molécule référence "Monotildiem "
- le deuxième est le "Diacor" qui lui aussi représente une molécule de référence

Ces deux molécules sont des gélules à libération modifiée.

Les médicaments disponibles en Algérie qui ont comme forme : gélules à libération modifiée sont : R. Monotildiem, G.Zalaxan.

Dans ce cas de figure on peut pas trancher sur la substitution de ces molécules entre eux, il faut avoir plus de détails sur les études de bioéquivalence faites par les autorités compétentes, et ca nécessite une étude approfondie du dossier technique pharmaceutique pour pouvoir dire s'il s'agit réellement d'un générique équivalents ou pas .

C'est le même cas pour Diltiazem 90 mg qui se présente sous forme de deux molécules références appartenant aux deux groupes génériques différents.



**Tableau 4 :** Liste des molécules (LP et gastro-résistantes) qui n'existent ni dans le groupe générique de L'ANSM, ni dans l'Orange Book de la FDA.

DCI	Nom commercial de médicament	Dosage	Forme galénique
<b>Acide ascorbique</b>	Vitamine c Pharmalliance	500mg	Gles à µgranules LP
<b>Amitriptyline (chlorhydrate)</b>	Deprestat LP	25mg	Gles à µgranules LP
<b>Atomoxetine Chlorhydrate</b>	Strattera	10mg	Gles. gastro-resist
	Strattera	18mg	Gles. gastro-resist
	Strattera	25mg	Gles. gastro-resist
	Strattera	40 mg	Gles. gastro-resist
	Strattera	60 mg	Gles. gastro-resist
<b>Codeine phosphate</b>	Codeine Biotic LP	28.5 mg	Pelettes LP en gles.
<b>Carteol 2%</b>	Carteol LP	2%	colly. en sol. LP
<b>Complexe de fer ii - glycine sulfate / acide folique</b>	Ferro sanol gyn	454,13mg équivalent en fer (2+) 80mg/1mg	Gles à µgranules.gastro-résist
<b>Complexe de fer ii - glycine sulfate / acide folique</b>	Ferro sanol gyn	454,13mg équivalent en fer (2+) 80mg/1mg	Gles à µgranule .gastro-résist
<b>Disopyramide LP</b>	Rythmodan LP	250 mg	Comp enrobé
<b>Ciprofloxacine</b>	Quinox LP	1g	Comp LP
<b>Complexe de fer ii - glycine sulfate</b>	Ferro sanol duodéal	567,6 mg équivalent de fer (+2) 100mg	Capsule a granules gastro-resist
<b>Ibuprofène</b>	Butafen LP	. 400mg	Gles à µgranule .gastro-résist
<b>Cefaclo</b>	Cefaclor MR	750 m	Comp. pell LM
<b>Leuproretine</b>	Enantone LP	3.75 mg	Pdre et Solv pour susp inj SC/IM LP

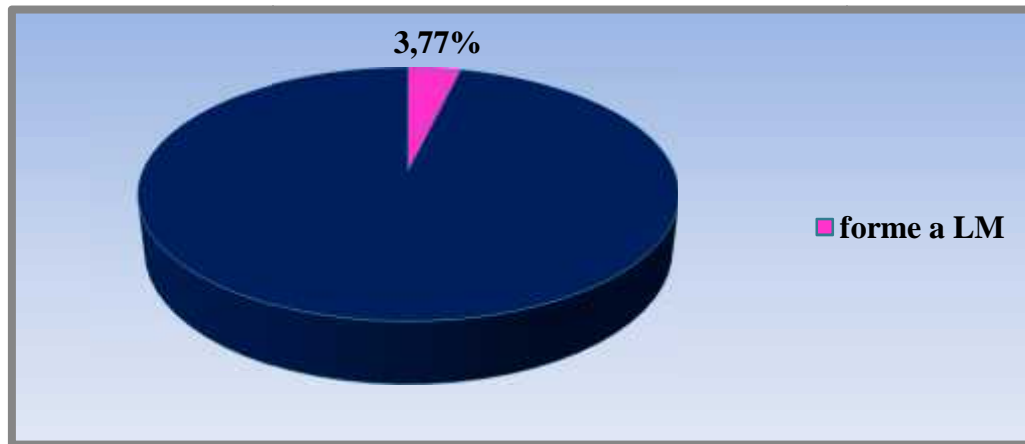
	Enantone LP	11.25 mg	Pdre et Solv pour susp inj SC/IM LP
<b>Mebeverine chlorhydrate</b>	Spascol LP	200 mg	Gles à µgranules LP
	Duspaverine		Gles à µgranules LP
	Spalverine		Gles LP
<b>Mesalazine</b>	Rowasa	500 mg	Comp .gastro-résist
<b>Metoprolol</b>	Metopress	100 mg	Gles LP
<b>Molsidomine</b>	Molsiket Retard	8 mg	Comp LP
<b>Naftidrofuryl</b>	Naftiretard LP	200 mg	Gles à µgranules LP
<b>Nicardipine</b>	Nicardil	50 mg	Gles à µgranules LP
	Pulsagen		Gles à µgranules LP
	Nicardipine LP		Gles à µgranules LP
	Loxidine LP		Gles à µgranules LP
	Cardipen LP		Gles à µgranules LP
<b>Terbutaline</b>	Talin	5 mg	Comp LP
	Bricanyl LP		Comp LP
<b>Trihexyphenidyle</b>	Parkinane LP	2 mg	Gles LP
	Parkinane LP	5 mg	Gles LP

#### 4-3- Interprétation des résultats :

**A/- calcul de pourcentage des formes à libération modifiée (gastroresistants et LP) existants dans la nomenclature nationale par rapport à la totalité des médicaments enregistrés :**

Les formes à libération modifiée représentent 3,77% des produits enregistrés en Algérie.

$$162 / 4293 = 3,77 \%$$



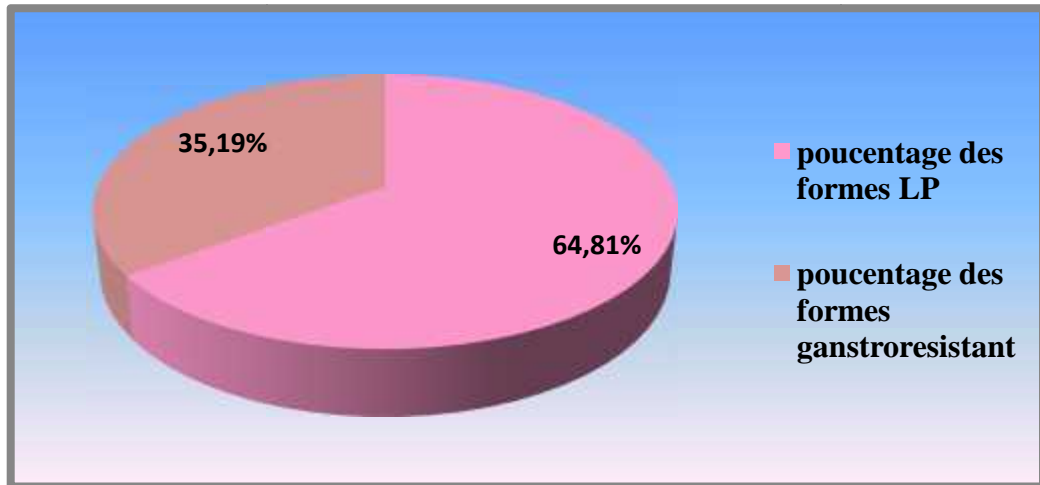
**Figure 16:** Représentation de proportion des formes LM enregistrés en Algérie

#### Interprétation:

L'innovation thérapeutique récente des formes à libération modifiée, ainsi la nécessité d'une maîtrise technologique au stade de leur fabrication expliquent ce pourcentage qui représente une minorité par rapport aux formes conventionnelles.

**B/- le pourcentage des formes LP et celui des formes gastroresistant existants en Algérie :**

- **Le pourcentage des formes LP représente 64,81% des produits enregistrés :**  
 $105 / 162 = 64.81 \%$
- **Le pourcentage des formes gastro-résistant représente 35,18% des produits enregistrés :**  
 $57 / 162 = 35.19 \%$

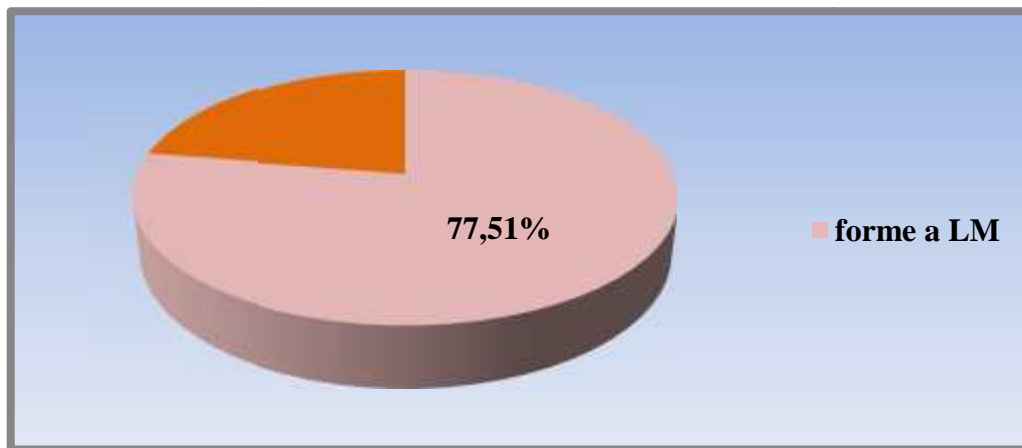


**Figure17:** La répartition des formes LP et gastro-résistant enregistrées en Algérie.

**C/- Calcul de pourcentage des formes a libération modifiée (LP et gastroresistant) enregistrés en Algérie concordant avec le répertoire des groupes génériques et / ou l'Orange Book :**

$$162-33 = 129$$

$$100 / 129 = 77.51 \%$$



**Figure 18:** pourcentage de concordance des formes LM avec le répertoire des groupes génériques et l'Orange Book

A/- Le pourcentage des formes LM qui figurent dans le répertoire des groupes génériques :

$$78/129 = 60.46\%$$

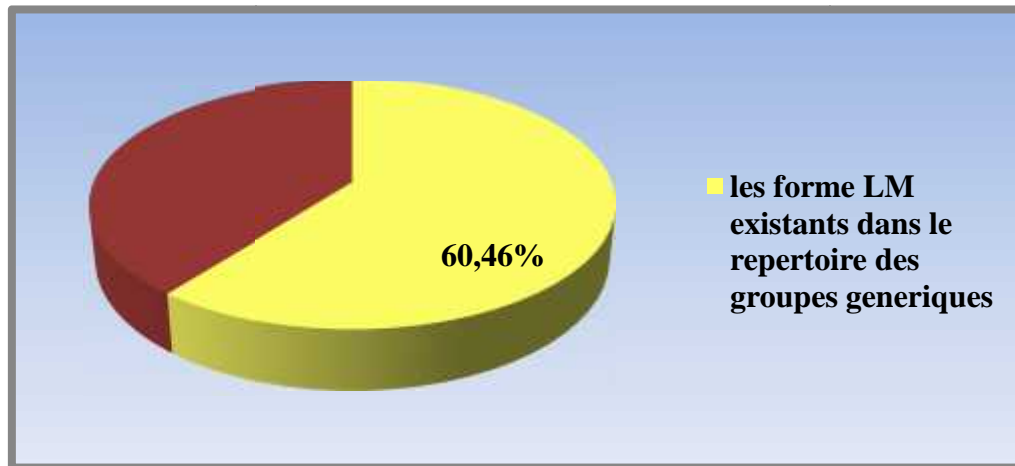


Figure 19 : les formes LM enregistrées en Algérie et figurants dans le RGG

B/- Le pourcentage des formes LM qui figurent dans l'orange book :

$$77 / 129 = 59.68 \%$$

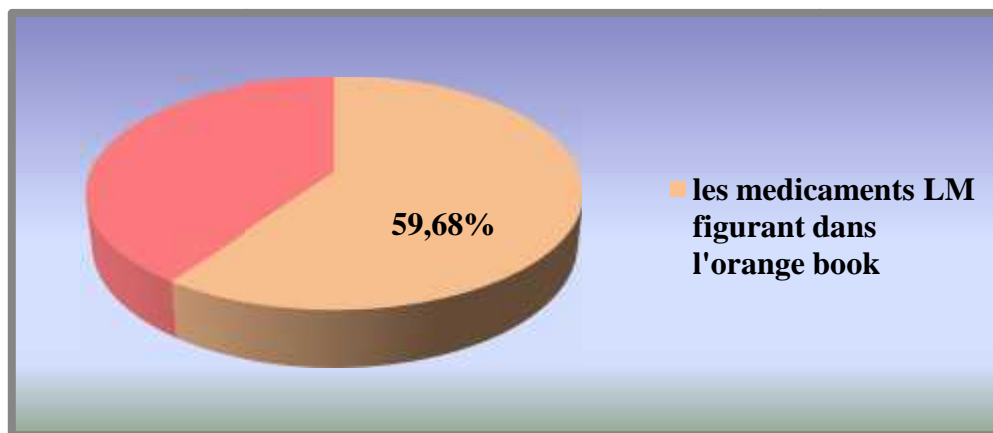


Figure 20: pourcentage des formes LM enregistrées en Algérie et figurants dans l'Orange Book

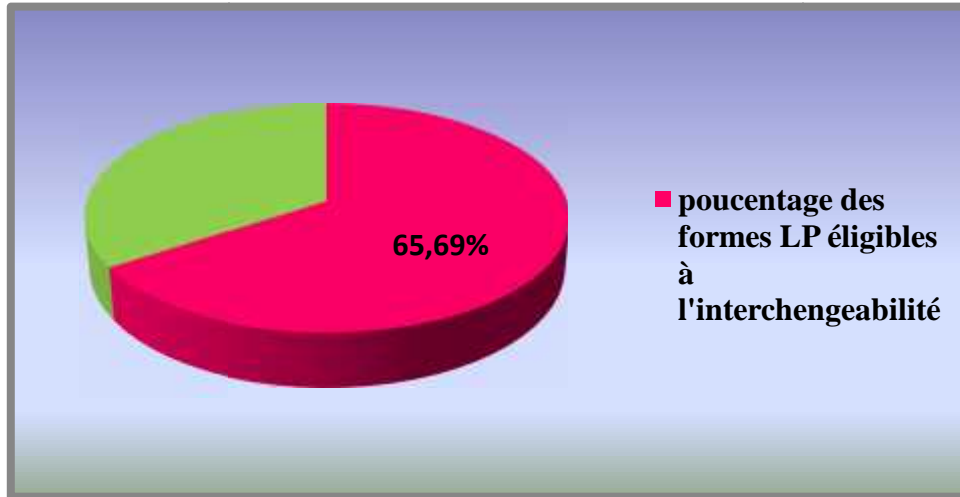
### Interprétation :

la FDA :60.46%, l'ANSM :59.68 % , les pourcentages se rapproche l'un de l'autre ceci montre que la disponibilité des produits est presque la même pour les deux référence (répertoire des groupes génériques et l'Orange Book ,Or ,la première référence sur laquelle s'est basé notre travail est le répertoire des groupes génériques car il permet de mieux apprécier la possibilité de l'interchangeabilité vu qu'il classe les médicaments en groupes génériques dont la substitution est possible au sein du même groupe générique .

**D/- Détermination de la proportion des produits LM interchangeables:**

**A/ Pourcentage des formes à libération prolongée éligibles à l'interchangeabilité (même forme pharmaceutique ou forme pharmaceutique différente) par rapport à la totalité des formes à libération modifiée substituables:**

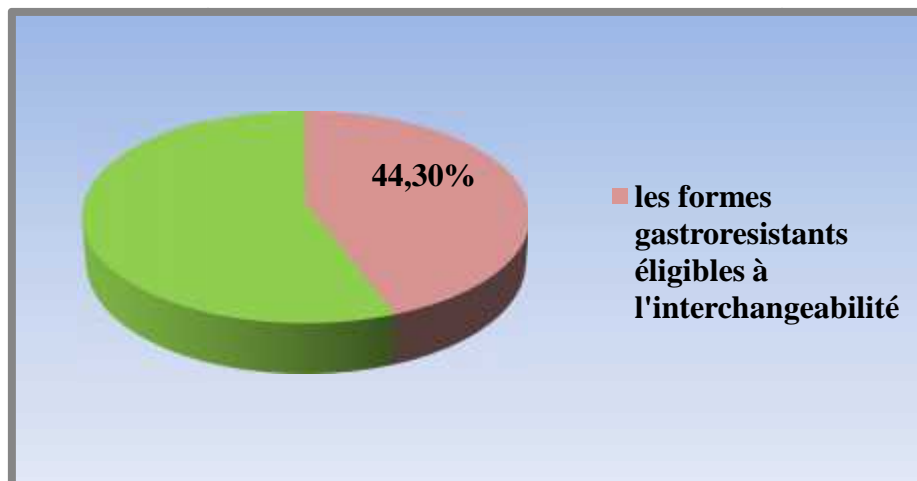
$$44 / 79 = 65.69 \%$$



**Figure 21:** Proportion des produits LP éligibles à l'interchangeabilité.

**B/ pourcentage des formes gastro-résistant substituables (même forme pharmaceutique ou forme pharmaceutique différente) par rapport à la totalité des formes à LM substituables:**

$$35 / 79 = 44.30 \%$$



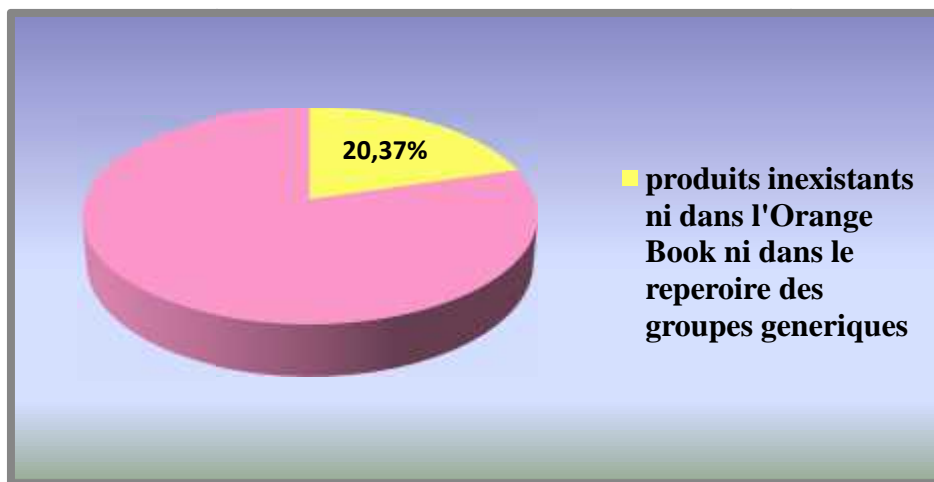
**Figure 22:** Proportion des formes gastro-résistantes éligibles à l'interchangeabilité.

**Interprétation :**

Le pourcentage de l'interchangeabilité des forme LP est plus élevé par rapport a celui de la forme gastro-résistant, ce la est du au mode de libération qui s'avère un peu compliqué en ce qui concerne les forme LP , c'est pour cette raison que les génériqueurs préfèrent garder la même forme galénique pour assurer l'équivalence thérapeutique au lieu d'adapter une autre qui peut causer par la suite un risque d'inéquivalente lors de l'interchangeabilité.

**E/- Calcule de pourcentage des produits qui n'existent ni dans le répertoire des groupes génériques ni dans l'Orange Book :**

$$33 / 162 = 20.37 \%$$



**Figure 23:** Pourcentage des produits inexistants ni dans le OB ni dans RGG

L'éligibilité de l'interchangeabilité de ces molécules doit se faire en les comparants avec les molécules de références existant dans les pays innovateur. Cette partie n'est pas incluse dans notre travail, vu qu'on s'est repéré à ce que figurent uniquement dans le répertoire des groupes génériques et l'Orange Book. il faut donc que les autorités réglementaires revoient le statut de ces molécules.

## **5- Discussion :**

En Algérie, le droit de substitution accordé au pharmacien manque d'encadrement et on note un déficit en termes de règles claires et nettes en matière d'interchangeabilité des médicaments génériques notamment pour les formes LM. Cela nous a amené à catégoriser tous les produits LM enregistrés dans la nomenclature nationale en les projetant sur ceux de la France et des Etat Unie afin d'arriver à une substitution qui garantie un meilleur niveau d'efficacité et de sécurité.

Globalement, pour pouvoir assurer une interchangeabilité conforme aux règles de substitution .il faut veiller à l'application stricte des conditions suivantes: en premier lieu, le pharmacien doit respecter la mention NS "non substituables" exigée par le médecin. En deuxième lieu, il faut s'assurer que le médicament dispensé au malade soit thérapeutiquement équivalent avec la spécialité qui a été prescrite. Or, en Algérie cette équivalence n'est pas toujours prouvée, par manque de données le pharmacien substitue parfois aléatoirement un médicament LM présent sous forme de comprimé par un générique sous forme de gélule tandis que le changement de la forme galénique peut dans certains cas être à l'origine d'inéquivalence thérapeutique.

A titre d'exemple on note Cloféral 100 mg comprimé LP et Voltarène gélule LP qui appartiennent a deux groupes génériques différents dans le RGG de l'ANSM, donc pratiquement l'interchangeabilité dans ce cas n'est pas autorisé alors qu'ici en Algérie on les considère comme un seul produit.

Dans d'autres cas le changement de la forme galénique ne pose plus de problème, c'est le cas de l'Esoméprazole, la molécule de référence présente la forme de comprimé gastro-résistant se figure dans le même groupe générique dans RGG de l'ANSM avec ses équivalents thérapeutiques qui se présentent sous forme de gélules gastroresistant qualifié de la mention "S".

De plus on a constate que même si la similitude de la forme galénique a été établie, l'équivalence thérapeutique n'est pas garantie dans tous les cas c'est l'exemple de Dilitiezem 30 et 90 mg ou on s'est retrouvé avec des génériques qui présentent la même forme pharmaceutique de deux princeps faisant partie de deux groupes génériques différents.

En dernier lieu, on doit vérifier lors de l'interchangeabilité la présence ou l'absence d'EEN, il faut s'assurer que la spécialité délivrée contient les même EEN ou dépourvue de ces derniers, si cela ne peut pas être réalisé, le pharmacien devra interroger le patient pour savoir s'il n'y a pas de contre indication empêchant la délivrance de ce générique.

L'étude que nous avons effectué a permis de mettre en place une ébauche permettant de répertorier les formes LM selon les données fournis par l'ANSM et la FDA, Les résultats obtenus énumèrent 96 produits classés en groupes génériques potentiels et 33 produits non classé ni selon le RGG de l'ANSM ni selon l'OB de la FDA , ces derniers représentent eux seuls presque 20% des produits LM enregistrés en Algérie, ce taux qui est très significatif ne doit pas être négligé , il faut alors revoir le statut de ces produits tout d'abord en précisant pour chaque spécialité enregistrée la molécule de référence avec laquelle elle a été comparé



et compléter par la suite avec les études de bioéquivalences nécessaires. Il convient également d'ajouter que 77 % des produits LM enregistrés ont été répertoriés en groupes génériques uniquement sur la base de la forme galénique, chose qui n'est pas suffisante pour pouvoir parler d'un répertoire des groupes génériques définitifs.

Les résultats ont révélé également que la concordance des formes LM enregistrées en Algérie avec le RGG est de 60.46 % et celle avec l'OB est de 59.68 %. Ces concordances similaires montrent que le marché algérien des médicaments LM est diversifié et n'est pas orienté vers une seule origine.

Il convient également d'ajouter la difficulté rencontrée lors de l'interchangeabilité des formes LP par rapport aux formes gastro-résistants, les statistiques affirment que presque les deux tiers des formes LP sont pratiquement interchangeables, leur cinétique de libération étant plus complexe limite l'interchangeabilité de formes galéniques différentes (Comp ou Gle) pour un même médicament LP. En effet, le changement de la forme galénique particulièrement pour les formes LP peut être à l'origine d'une inéquivalence thérapeutique et par conséquent d'une différence dans l'efficacité du traitement.

Toutefois, plusieurs facteurs ont empêché notre répertoire de groupes génériques de dépasser le stade d'une ébauche. Parmi ces facteurs qu'on est resté concentré aux formes LP et gastro-résistants qui sont considérés comme étant les plus importants parmi les formes LM, mais réellement il existe d'autres formes intéressantes mais à un degré moindre notant ainsi: les formes osmotique, effervescentes, dispersibles, les patches...

Egalement, on s'est référencié seulement sur deux recueils de deux pays différentes la France et les Etats Unies, alors qu'il faut s'informer de ce qui existe actuellement dans d'autres pays comme : la Suisse, Grande Bretagne, Japon, Allemand...qui constituent eux aussi des pays pionniers dans la fabrication de nouvelles formes pharmaceutiques.

De plus, pour pouvoir trancher d'une manière définitive sur l'éligibilité de l'interchangeabilité des produits comparés, il faudra réévaluer les études d'équivalence thérapeutique (bioéquivalence) de chaque générique avec la référence correspondante ce qui est du ressort des experts des autorités compétentes lors de l'enregistrement de ces produits. Ces derniers peuvent avoir accès à ces études confidentielles.

Il ne faut pas oublier que cette ébauche de RGG doit être complétée avec la comparaison des excipients à effet notoires de chaque produits génériques avec sa molécule de référence.

de ce fait, cette ébauche doit faire l'objet d'une révision par les autorités réglementaires concernées afin de constituer un répertoire de groupes génériques plus complet en tenant compte des autres paramètres qui peuvent influencer sur le droit de substitution entre les génériques notamment pour les formes LM



**Tableau 2 :** Liste des produits à libération prolongée et gastro-résistants enregistrés en Algérie qui ont un seul représentant sur le marché algérien.

DCI	Nom commercial de référence/générique	Dosage	Forme galénique	ANSM	FDA
<b>Acide valproïque LP</b>	R.Depakine chrono	500mg	comp.pelli.sec Lp	+	-
<b>Carbamazepine</b>	R.Neurotop Retard	600mg	Comp LP	-	+
	R.Neurotop Retard	300mg	Comp LP	-	+
<b>Carteol 1 %</b>	R.Carteol LP	1%	Colly. en sol. LP	-	+
<b>Diltiazem sous forme chlorhydrate</b>	R.Zalaxan LP	180mg	Gles à µgranules LP	-	+
<b>Doxazosine mesylate</b>	R.Zoxan LP	4mg	Comp LP	+	+
	R .Zoxan LP	8mg	Comp Lp	+	+
<b>Cephaclor monohydrate</b>	R.Cloracef MR	500 mg	Comp.pell LM	-	+
<b>Lanreotide acétate</b>	R.Somatuline LP	120mg/Se ring de 0,5ml	Sol.Inj/ Sc. Profonde LP en seringue préremplie.	-	+
	R.Somatuline LP	90mg/sering de0.5 ml	Sol.Inj/Sc.Profonde LP en seringue préremplie.	-	+
	R.Somatuline LP	60mg/sering de0.5 ml	Sol.Inj/Sc.Profonde LP en seringue préremplie.	-	+
<b>Morphine sulfate</b>	R.Skenan LP	10 mg	Gles à µgranules LP	-	+
	R.Skenan LP	30 mg	Gles à µgranules LP	-	+
	R.Skenan LP	60 mg	Gles à µgranules LP	-	+

	R.Skenan LP	10 mg	Gles à µgranules LP	-	+
<b>Nifédipine</b>	R*Adalate	20 mg	Comp LP	+	+
	G.Adipine		Gles à µgranules LP		
<b>Propranolol chlorhydrate</b>	R*Inderal LP	160 mg	Gles LP	-	+
	G.Fenotyl LP				
<b>Quétiapine Fumarate</b>	R*Xeroquel LP	200 mg	Comp.pell.LP	+	-
	G.Pinaquine LP				
<b>Risperidone</b>	R.Risperidal Consta LP	12.5mg/ml	Pdre. et solv.susp. inj. LP.	-	+
	R.Risperidal Consta LP	25mg/ml	pdre. et solv.susp. inj. LP	-	+
<b>Théophylline</b>	G.Théostat LP	300 mg	Comp LP	-	+
<b>Tramadol chlorhydrate</b>	R*Contramal LP	100 mg	Comp enrobé LP	+	+
	G.Doltram				
	R*Contramal LP	150 mg	Comp enrobé LP	+	+
	G.Doltram				
	R*Contramal LP	200 mg	Comp enrobé LP	+	+
	G.Doltram				
<b>Triptoréline</b>	R.Decapeptyl LP	3.75 mg	Pdre. et solv. susp.inj/IM LP sur 28 jours	-	+
<b>Acide valproïque sodique</b>	Depakine	200mg	Comp gastro-resist.	+	-
	Depakine	. 500mg	Comp gastro-resist	+	-
<b>Bisacodyl</b>	Gylaxa	5mg.	Comp gastro-resist	-	+
<b>Duloxetine</b>	Cymbalta	60mg	Gles gastro-resist.	-	+

**Tableau 3:** Liste des produits dont l'éligibilité à l'interchangeabilité ne peut pas être tranchée.

DCI	Molécules G/R/S	Dosage	Forme galénique	L'éligibilité à l'interchangeabilité est. incertaine	Forme galénique	ANSM	FDA
<b>Diltiazem</b>	R.Dilitaizem	90mg	Gles LP	R*. Diacor G.Diltiazor	Gles LP	+	+
	R.Monotildi - em LP	300mg	Gles LP	R*Dilrene G.Zaloxan LP	Gles à μgranules LP	+	+

➤ **Diltiazem 300mg :**

Selon l'ANSM, cette DCI est présente dans deux groupes génériques différents :

- Le premier est celui de la molécule référence "Monotildiem "
- le deuxième est le "Diacor" qui lui aussi représente une molécule de référence

Ces deux molécules sont des gélules à libération modifiée.

Les médicaments disponibles en Algérie qui ont comme forme : gélules à libération modifiée sont : R. Monotildiem, G.Zalaxan.

Dans ce cas de figure on peut pas trancher sur la substitution de ces molécules entre eux, il faut avoir plus de détails sur les études de bioéquivalence faites par les autorités compétentes, et ca nécessite une étude approfondie du dossier technique pharmaceutique pour pouvoir dire s'il s'agit réellement d'un générique équivalents ou pas .

C'est le même cas pour Diltiazem 90 mg qui se présente sous forme de deux molécules références appartenant aux deux groupes génériques différents.

**Tableau 4 :** Liste des molécules (LP et gastro-résistantes) qui n'existent ni dans le groupe générique de L'ANSM, ni dans l'Orange Book de la FDA.

DCI	Nom commercial de médicament	Dosage	Forme galénique
<b>Acide ascorbique</b>	Vitamine c Pharmalliance	500mg	Gles à µgranules LP
<b>Amitriptyline (chlorhydrate)</b>	Deprestat LP	25mg	Gles à µgranules LP
<b>Atomoxetine Chlorhydrate</b>	Strattera	10mg	Gles. gastro-resist
	Strattera	18mg	Gles. gastro-resist
	Strattera	25mg	Gles. gastro-resist
	Strattera	40 mg	Gles. gastro-resist
	Strattera	60 mg	Gles. gastro-resist
<b>Codeine phosphate</b>	Codeine Biotic LP	28.5 mg	Pelettes LP en gles.
<b>Carteol 2%</b>	Carteol LP	2%	colly. en sol. LP
<b>Complexe de fer ii - glycine sulfate / acide folique</b>	Ferro sanol gyn	454,13mg équivalent en fer (2+) 80mg/1mg	Gles à µgranules.gastro-résist
<b>Complexe de fer ii - glycine sulfate / acide folique</b>	Ferro sanol gyn	454,13mg équivalent en fer (2+) 80mg/1mg	Gles à µgranule .gastro-résist
<b>Disopyramide LP</b>	Rythmodan LP	250 mg	Comp enrobé
<b>Ciprofloxacine</b>	Quinox LP	1g	Comp LP
<b>Complexe de fer ii - glycine sulfate</b>	Ferro sanol duodéal	567,6 mg équivalent de fer (+2) 100mg	Capsule a granules gastro-resist
<b>Ibuprofène</b>	Butafen LP	. 400mg	Gles à µgranule .gastro-résist
<b>Cefaclo</b>	Cefaclor MR	750 m	Comp. pell LM
<b>Leuproretine</b>	Enantone LP	3.75 mg	Pdre et Solv pour susp inj SC/IM LP

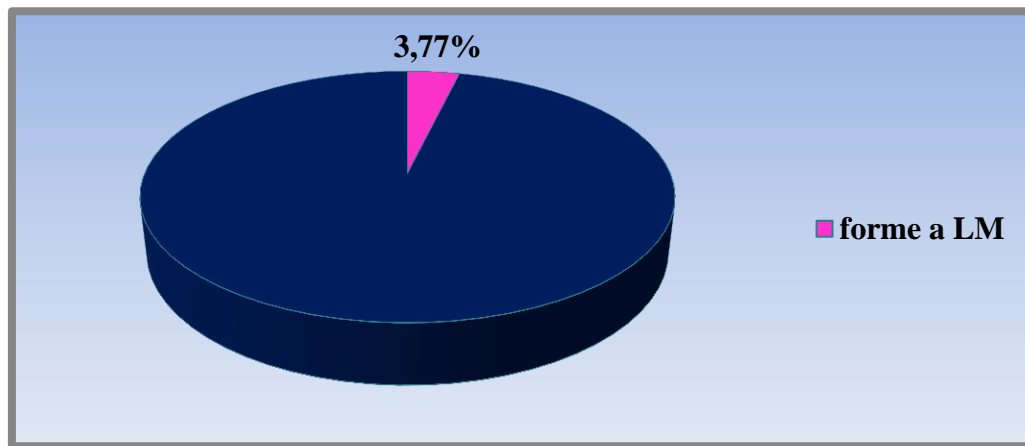
	Enantone LP	11.25 mg	Pdre et Solv pour susp inj SC/IM LP
<b>Mebeverine chlorhydrate</b>	Spascol LP	200 mg	Gles à µgranules LP
	Duspaverine		Gles à µgranules LP
	Spalverine		Gles LP
<b>Mesalazine</b>	Rowasa	500 mg	Comp .gastro-résist
<b>Metoprolol</b>	Metopress	100 mg	Gles LP
<b>Molsidomine</b>	Molsiket Retard	8 mg	Comp LP
<b>Naftidrofuryl</b>	Naftiretard LP	200 mg	Gles à µgranules LP
<b>Nicardipine</b>	Nicardil	50 mg	Gles à µgranules LP
	Pulsagen		Gles à µgranules LP
	Nicardipine LP		Gles à µgranules LP
	Loxidine LP		Gles à µgranules LP
	Cardipen LP		Gles à µgranules LP
<b>Terbutaline</b>	Talin	5 mg	Comp LP
	Bricanyl LP		Comp LP
<b>Trihexyphenidyle</b>	Parkinane LP	2 mg	Gles LP
	Parkinane LP	5 mg	Gles LP

#### 4-3- Interprétation des résultats :

A/- calcul de pourcentage des formes à libération modifiée (gastroresistants et LP) existants dans la nomenclature nationale par rapport à la totalité des médicaments enregistrés :

Les formes à libération modifiée représentent 3,77% des produits enregistrés en Algérie.

$$162 / 4293 = 3,77 \%$$



**Figure 16:** Représentation de proportion des formes LM enregistrés en Algérie

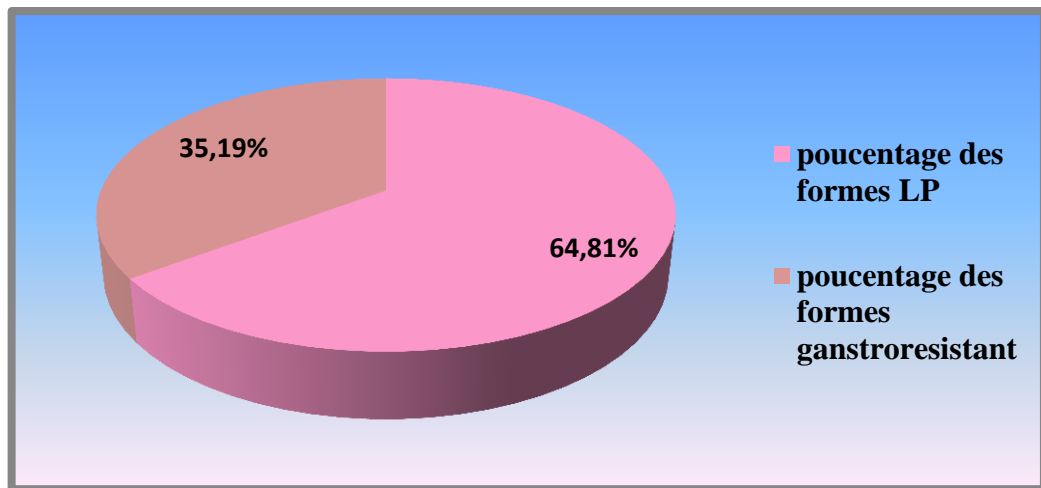
#### Interprétation:

L'innovation thérapeutique récente des formes à libération modifiée, ainsi la nécessité d'une maîtrise technologique au stade de leur fabrication expliquent ce pourcentage qui représente une minorité par rapport aux formes conventionnelles.

B/- le pourcentage des formes LP et celui des formes gastroresistant existants en Algérie :

- Le pourcentage des formes LP représente 64,81% des produits enregistrés :  
 $105 / 162 = 64.81 \%$
- Le pourcentage des formes gastro-résistant représente 35,18% des produits enregistrés :  
 $57 / 162 = 35.19 \%$



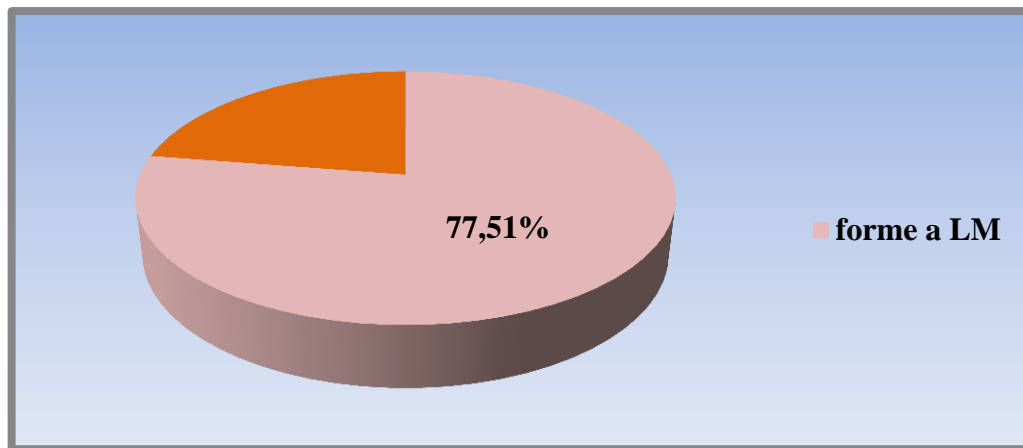


**Figure17:** La répartition des formes LP et gastro-résistant enregistrées en Algérie.

**C/- Calcul de pourcentage des formes a libération modifiée (LP et gastroresistant) enregistrés en Algérie concordant avec le répertoire des groupes génériques et / ou l'Orange Book :**

$$162-33 = 129$$

$$100 / 129 = 77.51 \%$$



**Figure 18:** pourcentage de concordance des formes LM avec le répertoire des groupes génériques et l'Orange Book

A/- Le pourcentage des formes LM qui figurent dans le répertoire des groupes génériques :

$$78/129 = 60.46\%$$

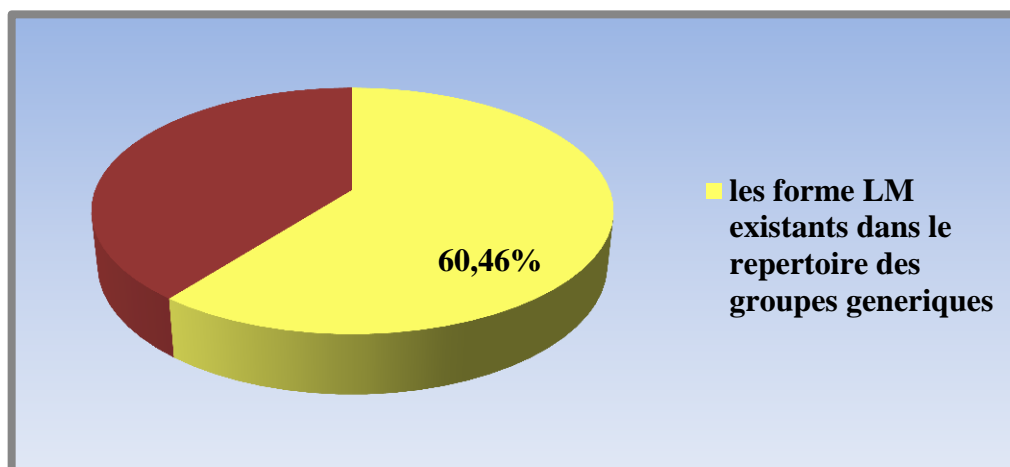


Figure 19 : les formes LM enregistrées en Algérie et figurants dans le RGG

B/- Le pourcentage des formes LM qui figurent dans l'orange book :

$$77 / 129 = 59.68 \%$$

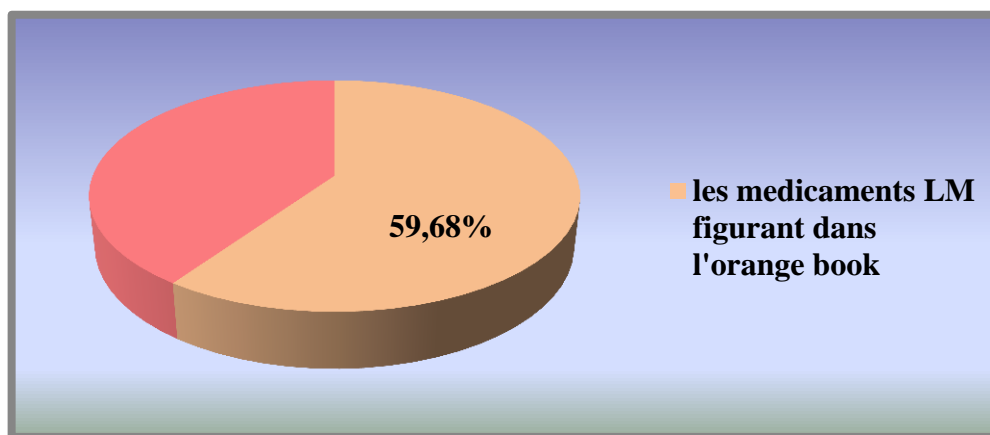


Figure 20: pourcentage des formes LM enregistrées en Algérie et figurants dans l'Orange Book

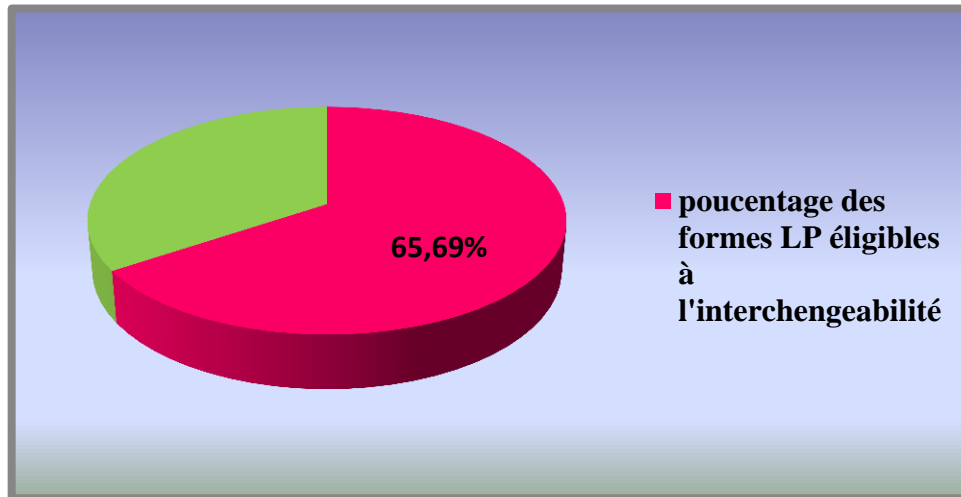
### Interprétation :

la FDA :60.46%, l'ANSM :59.68 % , les pourcentages se rapproche l'un de l'autre ceci montre que la disponibilité des produits est presque la même pour les deux référence (répertoire des groupes génériques et l'Orange Book ,Or ,la première référence sur laquelle s'est basé notre travail est le répertoire des groupes génériques car il permet de mieux apprécier la possibilité de l'interchangeabilité vu qu'il classe les médicaments en groupes génériques dont la substitution est possible au sein du même groupe générique .

**D/- Détermination de la proportion des produits LM interchangeables:**

**A/ Pourcentage des formes à libération prolongée éligibles à l'interchangeabilité (même forme pharmaceutique ou forme pharmaceutique différente) par rapport à la totalité des formes à libération modifiée substituables:**

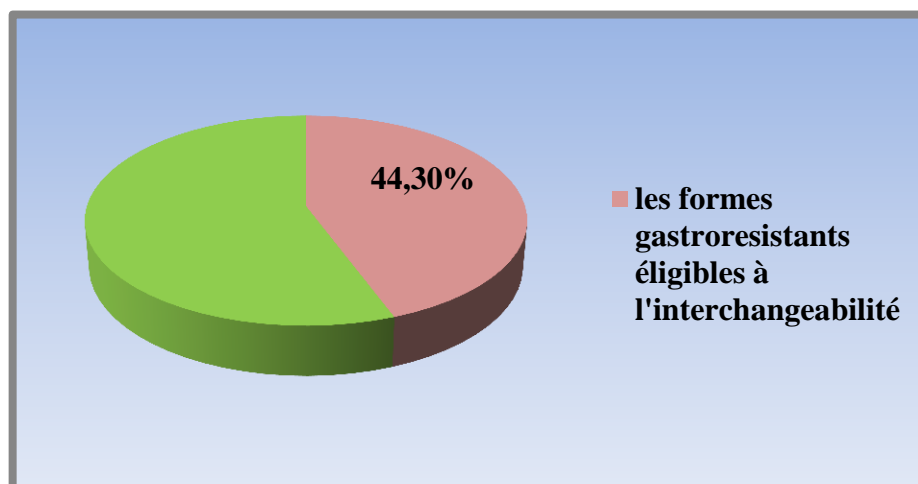
$$44 / 79 = 65.69 \%$$



**Figure 21:** Proportion des produits LP éligibles à l'interchangeabilité.

**B/ pourcentage des formes gastro-résistant substituables (même forme pharmaceutique ou forme pharmaceutique différente) par rapport à la totalité des formes à LM substituables:**

$$35 / 79 = 44.30 \%$$



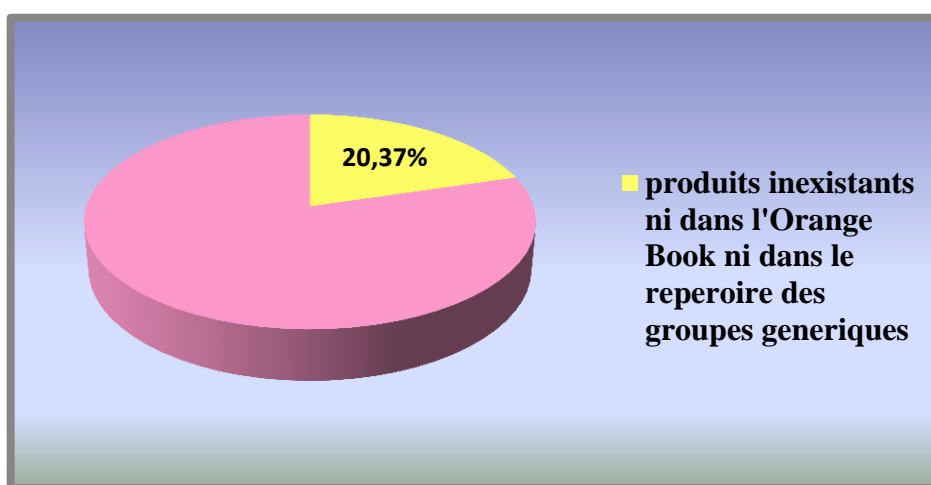
**Figure 22:** Proportion des formes gastro-résistantes éligibles à l'interchangeabilité.

**Interprétation :**

Le pourcentage de l'interchangeabilité des forme LP est plus élevé par rapport a celui de la forme gastro-résistant, ce la est du au mode de libération qui s'avère un peu compliqué en ce qui concerne les forme LP , c'est pour cette raison que les génériqueurs préfèrent garder la même forme galénique pour assurer l'équivalence thérapeutique au lieu d'adapter une autre qui peut causer par la suite un risque d'inéquivalente lors de l'interchangeabilité.

**E/- Calcule de pourcentage des produits qui n'existent ni dans le répertoire des groupes génériques ni dans l'Orange Book :**

$$33 / 162 = 20.37 \%$$



**Figure 23:** Pourcentage des produits inexistant ni dans le OB ni dans RGG

L'éligibilité de l'interchangeabilité de ces molécules doit se faire en les comparants avec les molécules de références existant dans les pays innovateur. Cette partie n'est pas incluse dans notre travail, vu qu'on s'est repéré à ce que figurent uniquement dans le répertoire des groupes génériques et l'Orange Book. il faut donc que les autorités réglementaires revoient le statut de ces molécules.

## **5- Discussion :**

En Algérie, le droit de substitution accordé au pharmacien manque d'encadrement et on note un déficit en termes de règles claires et nettes en matière d'interchangeabilité des médicaments génériques notamment pour les formes LM. Cela nous a amené à catégoriser tous les produits LM enregistrés dans la nomenclature nationale en les projetant sur ceux de la France et des Etat Unie afin d'arriver à une substitution qui garantie un meilleur niveau d'efficacité et de sécurité.

Globalement, pour pouvoir assurer une interchangeabilité conforme aux règles de substitution .il faut veiller à l'application stricte des conditions suivantes: en premier lieu, le pharmacien doit respecter la mention NS "non substituables" exigée par le médecin. En deuxième lieu, il faut s'assurer que le médicament dispensé au malade soit thérapeutiquement équivalent avec la spécialité qui a été prescrite. Or, en Algérie cette équivalence n'est pas toujours prouvée, par manque de données le pharmacien substitue parfois aléatoirement un médicament LM présent sous forme de comprimé par un générique sous forme de gélule tandis que le changement de la forme galénique peut dans certains cas être à l'origine d'inéquivalence thérapeutique.

A titre d'exemple on note Clofénal 100 mg comprimé LP et Voltarène gélule LP qui appartiennent a deux groupes génériques différents dans le RGG de l'ANSM, donc pratiquement l'interchangeabilité dans ce cas n'est pas autorisé alors qu'ici en Algérie on les considère comme un seul produit.

Dans d'autres cas le changement de la forme galénique ne pose plus de problème, c'est le cas de l'Esoméprazole, la molécule de référence présente la forme de comprimé gastro-résistant se figure dans le même groupe générique dans RGG de l'ANSM avec ses équivalents thérapeutiques qui se présentent sous forme de gélules gastroresistant qualifié de la mention "S".

De plus on a constate que même si la similitude de la forme galénique a été établie, l'équivalence thérapeutique n'est pas garantie dans tous les cas c'est l'exemple de Dilitiezem 30 et 90 mg ou on s'est retrouvé avec des génériques qui présentent la même forme pharmaceutique de deux princeps faisant partie de deux groupes génériques différents.

En dernier lieu, on doit vérifier lors de l'interchangeabilité la présence ou l'absence d'EEN, il faut s'assurer que la spécialité délivrée contient les même EEN ou dépourvue de ces derniers, si cela ne peut pas être réalisé, le pharmacien devra interroger le patient pour savoir s'il n'y a pas de contre indication empêchant la délivrance de ce générique.

L'étude que nous avons effectué a permis de mettre en place une ébauche permettant de répertorier les formes LM selon les données fournis par l'ANSM et la FDA, Les résultats obtenus énumèrent 96 produits classés en groupes génériques potentiels et 33 produits non classé ni selon le RGG de l'ANSM ni selon l'OB de la FDA , ces derniers représentent eux seuls presque 20% des produits LM enregistrés en Algérie, ce taux qui est très significatif ne doit pas être négligé , il faut alors revoir le statut de ces produits tout d'abord en précisant pour chaque spécialité enregistrée la molécule de référence avec laquelle elle a été comparé

et compléter par la suite avec les études de bioéquivalences nécessaires. Il convient également d'ajouter que 77 % des produits LM enregistrés ont été répertoriés en groupes génériques uniquement sur la base de la forme galénique, chose qui n'est pas suffisante pour pouvoir parler d'un répertoire des groupes génériques définitifs.

Les résultats ont révélé également que la concordance des formes LM enregistrées en Algérie avec le RGG est de 60.46 % et celle avec l'OB est de 59.68 %. Ces concordances similaires montrent que le marché algérien des médicaments LM est diversifié et n'est pas orienté vers une seule origine.

Il convient également d'ajouter la difficulté rencontrée lors de l'interchangeabilité des formes LP par rapport aux formes gastro-résistants, les statistiques affirment que presque les deux tiers des formes LP sont pratiquement interchangeables, leur cinétique de libération étant plus complexe limite l'interchangeabilité de formes galéniques différentes (Comp ou Gle) pour un même médicament LP. En effet, le changement de la forme galénique particulièrement pour les formes LP peut être à l'origine d'une inéquivalence thérapeutique et par conséquent d'une différence dans l'efficacité du traitement.

Toutefois, plusieurs facteurs ont empêché notre répertoire de groupes génériques de dépasser le stade d'une ébauche. Parmi ces facteurs qu'on est resté concentré aux formes LP et gastro-résistants qui sont considérés comme étant les plus importants parmi les formes LM, mais réellement il existe d'autres formes intéressantes mais à un degré moindre notant ainsi: les formes osmotique, effervescentes, dispersibles, les patches...

Egalement, on s'est référencié seulement sur deux recueils de deux pays différentes la France et les Etats Unies, alors qu'il faut s'informer de ce qui existe actuellement dans d'autres pays comme : la Suisse, Grande Bretagne, Japon, Allemand...qui constituent eux aussi des pays pionniers dans la fabrication de nouvelles formes pharmaceutiques.

De plus, pour pouvoir trancher d'une manière définitive sur l'éligibilité de l'interchangeabilité des produits comparés, il faudra réévaluer les études d'équivalence thérapeutique (bioéquivalence) de chaque générique avec la référence correspondante ce qui est du ressort des experts des autorités compétentes lors de l'enregistrement de ces produits. Ces derniers peuvent avoir accès à ces études confidentielles.

Il ne faut pas oublier que cette ébauche de RGG doit être complétée avec la comparaison des excipients à effet notoires de chaque produits génériques avec sa molécule de référence.

de ce fait, cette ébauche doit faire l'objet d'une révision par les autorités réglementaires concernées afin de constituer un répertoire de groupes génériques plus complet en tenant compte des autres paramètres qui peuvent influencer sur le droit de substitution entre les génériques notamment pour les formes LM



## Conclusion

Le pharmacien est un professionnel de santé qui intervient dans toutes les étapes de la chaîne du médicament de la production jusqu'au stade de délivrance du médicament au patient. Cette dernière constitue une étape primordiale pour assurer le meilleur choix du traitement avec le minimum d'effets indésirables possibles.

Dans certaines situations le pharmacien se trouve obligé à substituer une spécialité pharmaceutique par une autre surtout avec la crise des pénuries qui a touché le secteur de la santé dernièrement et avec l'introduction sur le marché des médicaments génériques qui présentent un avantage économique. Ces derniers sont caractérisés par une bioéquivalence avec la spécialité de référence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité c'est-à-dire que la quantité et la vitesse à laquelle le générique sous sa forme active atteint la circulation est suffisamment similaire à celle de la molécule de référence pour conclure à une efficacité et une sécurité similaire.

Dans ce cadre et en vue d'une gestion efficace et rationnelle des produits pharmaceutiques, dont l'objectif cardinal est d'en assurer la sécurité et l'efficacité du traitement dispensé aux malades, un répertoire du groupe générique a été établi par l'ANSM. La substitution est par conséquent possible entre tous les médicaments appartenant au même groupe générique. Ces derniers peuvent en effet y avoir des différences à condition qu'elles n'affectent pas la bioéquivalence, ainsi les spécialités se présentant sous une forme pharmaceutique orale à libération modifiée différente de celle du princeps peuvent être inscrites au répertoire des groupes génériques. Ces spécialités sont désignées comme des spécialités substituables au médicament de référence. Elles ont donc prouvé leur équivalence avec celui-ci.

Cependant, pour une même DCI, deux groupes génériques différents peuvent figurer sur le répertoire si l'équivalence n'est pas assurée et donc l'interchangeabilité entre ces produits n'est pas possible.

Cette limite de substitution ne pose pas de grands problèmes pour les formes conventionnelles vu que le mode de libération du principe actif n'a pas été modifié c'est pour cette raison que dans certains cas les différentes formes pharmaceutiques orales sont considérées comme une même forme pharmaceutique et par conséquent un princeps sous forme de comprimé peut donc être générique sous forme de gélule, chose qui n'est pas garantie pour les formes modifiées principalement les médicaments LP.

A la différence de la France et des Etats unis qui ont mis à la disposition de leurs pharmaciens un outil qui facilite la tâche et garantit une meilleure substitution entre les médicaments (répertoire des groupes génériques pour l'ANSM et le Orange Book de la FDA), l'Algérie ne dispose pas encore de support selon lequel l'interchangeabilité des médicaments doit être effectuée.



C'est pour cette raison, on a essayé dans ce modeste travail d'élaborer l'ébauche d'un répertoire de groupes génériques spécifique à l'Algérie pour les produits à libération modifiée notamment les formes LP et gastro-résistantes, ceci en se basant sur les produits figurant dans la nomenclature nationale et leurs analogie aux données fournies par ANSM et la FDA afin d'éviter l'anarchie lors de la substitution des médicaments LM qui peut être source d'un échec thérapeutique ou d'un accident toxique. L'instauration d'un référentiel de groupes génériques algérien va permettre une interchangeabilité adéquate et faciliter la tâche pour le pharmacien afin de mieux contrôler la dispensation des produits génériques surtout lorsqu'il s'agit des formes à LM.

Toutefois, ce répertoire n'est pas complet. En effet, c'est une ébauche qui nécessite une réévaluation produit par produit des études d'équivalence thérapeutique par les autorités compétentes. Une comparaison des excipients à effet notoire doit se faire également pour remédier au problème de contre indication. Ainsi que revoir l'origine des produits qu'on a pas pu classer.

On espère une continuité à ce travail, aboutissant à un RGG qui contribuera à une prise en charge plus adéquate du marché algérien afin de conduire à une interchangeabilité plus sûre et plus efficace.

## Références bibliographiques

### ➤ Les Livres :

1. **Abderrahim Derraji, (2009)** "Droit de substitution: craintes et réalité craintes et réalité.
2. **Amidon G.L. et al (1995)** , "A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability", Pharm. Res.
3. **Anonyme**, Pharmacie galénique", formes pharmaceutiques chapitre IV tome 1 <http://fr.slideshare.net/fibustier/chapitre-9-les-comprimés-chap-iv-tome-1-1-10> .
4. **Aiache J. M., J.P.D., Guyot-Hermann A. M.( 1982)**, "Galenica 2 : Biopharmacie", Paris.
5. **Aulton M.E .(2001)**, "Livre de la main Pharmaceutique".
6. **Aust Preeser,(1999)**, Oral étendu, l'école de pharmacie et de sciences médicales, Université du Sud Australia. p. 88-90.
7. **Baichwal A.R. et Staniforth J.N, (1991)** Directly compressible sustained release excipient.US Patent,1991 p. 994- 276.
8. **Bastide.R. J.J.T., Portes A.**, "Les formes galéniques solides à action prolongée destinées à la voie orale", in La Pharmacie Hospitalière Française. 1981.
- 9.**Brahmanker D.M. et Jaiswal S.B.(1995)**."Biopharmaceutics and Pharmacokinetics", 1ère édition, Vallabh Prakashan, p.347-352.
10. **Brahmanker v et Jaiswal S.B.( 1999)**. "Biopharmaceutics and Pharmacokinetics", Vallabh Prakashan,
11. **Brahmankar D.M. et Jaiswal, S.B (2002)**. " Un Traité biopharmaceutique et pharmacocinétique", Vallabh prakashan, , p.335-337.
12. **Buri P., J.G.B., Leblanc P. P., Aiache J. M.( 1997)**, "TRAITE DE BIOPHARMACIE ET PHARMACOCINETIQUE". 3ème édition.
13. **Chaumeil J.-C., and Brossard D.,2009**, Le HIR, Biodisponibilité des formes orales, in Pharmacie galénique: Bonne pratique de fabrication des médicaments.
14. **Chem. J. Inf. Comput. Sci (2003)**. Evaluation ADME dans la découverte de médicaments".
15. **Chien Y.W (1992)** ,"Novel Drug Delivery System", 2ème édition.
16. **Chien Y.W.(1982)**, "Novel Drug Delivery system", 2ème édition.
17. **Chakraborty . S et al. (2009)** "Effets de la solubilité des médicaments sur la cinétique de libération de médicaments insolubles dans l'eau et solubles de HPMC matrice à base formulations", Acta Pharm.

- 18. ELipka G.L., Amidon.( 1999).** Setting bioequivalence requirements for drug development based on preclinical data: optimizing oral drug delivery systems6. J. Control Rel., p. 41–49.
- 19. Elsevier Masson SAS(2014) .** "Bases fondamentales en pharmacologie",
- 20.Gendle R. et al.(2009).**"Paramètres requises pour système à libération prolongée de médicaments", p. 68-87.
- 21. Gilbert. S.** "Modern pharmaceuticals", 4 ème édition,.
- 22. Henry. C.M. (2002).**Drug Delivery, C&E News .
- 23. Horspool K.R, (2002).** Future strategies for the drug delivery industry, Am. Pharm.Rev., 2002 p. 20–24.
- 24. Hui H.W., Robinson J.R. et Lee V.H.L(1987).** Design and fabrication of oral controlled release drug delivery systems. In: Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications6, Chapitre 9, 2 ème édition, New York: Marcel Dekker.
- 25. Jain N.K ( 2002) .**"Controlled and Novel Drug Delivery", C.B.S.
- 26. Jacques Dangoumau ,Nicholas Moore, Mathieu Molimard, Annie Fourier-Reglat Karin Latory, Françoise Haramburu Ghada Miremont-Salame, Karine Titier (2006).** "Pharmacologie Générale".
- 27. Kermani .F. et Findley G(2000).** "The Application of Drug Delivery Systems: Current Practices and Future Strategies", CMR International, Epsom, U.K.,
- 28. Khar R.K.,. Vyas S.P (1995).**"diffusion contrôlée de médicament".
- 29. Khar R.K. et. Vyas S.P, (2002),** "diffusion contrôlée de médicament".p. 1-50.
- 30. Kupperblatt .G. et al.(2000),** "Oral delivery Using a novel controlled release technology: system design and materials selection", Proc.In.tSymp.Control.Rel.Bioact.Mater.,
- 31. Lachman H.A. et Kanig J.L.** " La théorie et la pratique de la pharmacie industrielle" ,3<sup>ème</sup> édition, Varghese. Maison d'édition Bombay, pp.430-456-171-195.
- 32. Lee V.H, Robinson J.R.** "Sustained and Controlled Release Drug Delivery System", New York: Marcel Dekker.
- 33. Lee T.Y, Robinson J.R."** Controlled- Release Drug-Delivery Systems", chapitre 47 en Remington, 20ème édition, La science et la pratique de la pharmacie, p. 903.
- 34. Leon Shargel, Susanna Wu-Pong, Andrew Yu** "Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics"6eme edition \_chapitre 17
- 35. Pascal Bonnabry, fevrier 2002** "Pharmacie des HUG "

36. **Phillippe Lechat (2006)**. "Pierre et Marie Curie" , service de pharmacologie clinique ,niveau DCEM1, 18 octobre 2006.
37. **Rachid Denine et Temim Mounia (2008)** ,Livre de l'innovation galénique .
38. **Remington**, "La science et la pratique de la pharmacie», 20ème édition, vol.I,
39. **Siahi M. R(2005)**, "Conception et évaluation de 1 et 3 matrices couche de vérapamil à libération prolongée", AAPS Sci. Tech. Pharm.
40. **Siepmann, J., F. Siepmann, and T. Florence Alexander**, Factors Influencing Oral Drug Absorption and Drug Availability, in Modern pharmaceuticals. p. 117.
41. **Shargel, L. and B.C. Yu Andrew**, Biopharmaceutics, in "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Third Edition. p. 208
42. **Stephenson D. et Spence. J.( 1966 )**. Prolonged release and oral pharmaceutical tablets and their Manufacture. UK patent, .
43. **Theeuwes. F., Wong P.Yum .S.( 1991)**. Drug delivery and therapeutic systems, edition Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, New York: Marcel Dekker,
44. **Thierry F. Vandamme ,Yveline Rival, Jean Yves Pabst, Christianr Heitz (2010)**. "Initiation à la reconnaissance du médicament".,Edition medicales internationales Lavoisier .
45. **Wong P. et al.(1991)**, "Multi-unit delivery system". US patent.
46. **Welling Peter G**. Absorption of Drugs, in "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Third Edition. p. 19
47. **Yihong Qiu and Deliang Zhou** "Understanding design and development of modified release solid oral dosage forms"

➤ **articles scientifiques :**

48. Académie nationale de pharmacie, Avis et recommandation médicaments génériques, mai 2012
49. ANSM, répertoire des groupes génériques , décembre 2015.
50. "CAPP-INFO,Bulletin d'information du CAPP "contact avis pharmacologique et pharmaceutique) n°36, septembre 2005 .
51. Guide sur la substitution en pharmacie, Ordre des pharmaciens du Québec.
52. Journal officiel de la république algérienne n 56 le 8 juillet
53. Journal officiel de la république algérienne démocratique et populaire N° 01 55 ème Année Mercredi 25 Rabie El Aouel 1437 Correspondant au 6 janvier 2016 ". Disponible sur: <http://www.joradp.dz/FTP/jo-francais/2016/F2016001.pdf> .
54. Legifrance, 2000, le service public de la diffusion du droit

55. Les médicaments génériques : des médicaments à part entière" décembre 2012. Rapport de l'ANSM.

56. **ML.LAROCHE; S.CREPIN ; L.MERLE(2005).** "La pharmacovigilance des médicaments génériques apparentés" la lettre du pharmacologue.

57. Pharmacopées européennes *6ème édition*, DEQM", 2010, Conseil de l'Europe (Strasbourg).

58. **Ratnaparkhi M. P , Gupta Jyoti P (2013)** "Sustained Release Oral Drug Delivery System " International Journal of Pharma Research & Review.

59. **Sathish Ummadi, B. Shravani, N. G. Raghavendra Rao, M. Srikanth Reddy, B. Sanjeev Nayak** "Overview on controlled release dosage form" International journal of pharma sciences.

60. Who expert committee on specifications for pharmaceutical preparations"world health organization /Geneva

61. World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences".

➤ **les sites internet :**

61. Collège Nationale De Pharmacologie Medicale" (PHARMACOMedicale.org). Disponible sur: <http://pharmacomedicale.org/pharmacologie/devenir-normal-du-medicament-dans-l-organisme/36-etapes-du-devenir>

62. **JEAN- JACQUES ZAMBROWSKI** " dictionnaires français du médicament " [http://www.esculape.com/medicament/generik\\_substitution.html](http://www.esculape.com/medicament/generik_substitution.html)

63. Pharmacie des HUG.

[http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/medic\\_voieSC.pdf](http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/medic_voieSC.pdf)

64. Pharmacorama connaissance du médicament :

<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Pharmacocinetiquea5.php>

65. Thème : La santé – Les médicaments Chapitre 2 : Principe actif, formulation, identification

<http://physique-chimie.asso-web.com/uploaded/chapitre-principe-actif-formulation-identification.pdf>

66. Anonyme, disponible sur le site suivant :

[https://www.google.dz/search?q=patch+transdermique+schema&biw=1366&bih=643&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwielamI2-TMAhXJvxQKHcvzAE0Q\\_AUIBigB#imgrc=zAyEGOS3R1Tq9M%3A](https://www.google.dz/search?q=patch+transdermique+schema&biw=1366&bih=643&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwielamI2-TMAhXJvxQKHcvzAE0Q_AUIBigB#imgrc=zAyEGOS3R1Tq9M%3A)

67. Encyclopédie britannique.

**68.** "Sustained release injectable formulations: its rationale, recent progress and advancement"  
[file:///C:/Users/PH-DELL/Downloads/article\\_wjpps\\_1427866510.pdf](file:///C:/Users/PH-DELL/Downloads/article_wjpps_1427866510.pdf)

**69.** Anonyme [www.britanica.com](http://www.britanica.com)

**70.** ""CAPP-INFO, BULLETIN D'INFORMATION DU CAPP "(contact avis pharmacologique et pharmaceutique) N°36, septembre 2005,(Système transdermique) .Disponible sur:

<http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/cappinfo/cappinfo18.pdf>

**71.**"Sustained release injectable formulations: its rationale, recent progress and advancement" (image microcapsule). Disponible sur :  
[file:///C:/Users/PH-DELL/Downloads/article\\_wjpps\\_1427866510.pdf](file:///C:/Users/PH-DELL/Downloads/article_wjpps_1427866510.pdf)

## **Résumé :**

L'introduction de nouvelles formes galéniques, inspirent les producteurs dans le domaine pharmaceutique surtout ces dernières années. La plus grande partie de cette innovation a été consacrée pour les formes à libération modifiée. Ces derniers ont fait l'objet de notre travail vu qu'ils confèrent plusieurs avantages aux patients, notamment la réduction du nombre de prises par jour et par conséquent les effets indésirables, ce qui assure un confort aux malades surtout les polymédiqués, l'importance fournie à ces formes exige une maîtrise de leur dispensation par les pharmaciens d'officine pour garantir l'objectif thérapeutique, le problème qui se pose en Algérie avec ces produits c'est leur interchangeabilité qui dans la plupart des cas ne suit pas des règles adéquates et bien définies ce qui nous a motivé à former une liste initiative qui classe les médicaments à libération modifiée enregistrés en Algérie en produits éligible à l'interchangeabilité et ceux dont l'interchangeabilité est incertaine en les comparant à ce qui existe actuellement en France et aux Etats Unie, cela nous a permis de classer 100 produits sur 133 (75%). Ce travail peut former une ébauche pour l'autorité réglementaire pour aboutir à un support exhaustive sur la base d'études plus approfondies.

**Mots clés:** Forme galénique, innovation, formes à libération modifiée, Objectif thérapeutique, interchangeabilité.

## **Abstract:**

The introduction of new dosage forms, inspired producers in the pharmaceutical field especially in recent years. Much of this innovation has been dedicated to the modified release forms. These were the subject of our work as they confer several benefits to patients, including reducing the number of doses per day and therefore adverse effects which ensures comfort to the sick especially polymedicated, the importance given these forms requires a mastery of their dispensing by pharmacists to ensure the therapeutic objective, the problem in Algeria with these products is their interchangeability which in most cases does not follow appropriate rules and defined what motivated us to form a list that ranks initiative modified release drugs registered in Algeria eligible products interchangeability and those whose interchangeability is uncertain by comparing them to what currently exists in France and the United states, it allowed us to classify products 100 133 (75%). This work can form a blank for the regulatory authority to achieve a comprehensive support on the basis of further study.

**Keywords:** dosage form, innovation, modified release forms, therapeutic objective, interchangeability.





Hariti Nacéra

nacera.hariti@gmail.com

Mohamed Mahmoud Nour El Houda

nour\_el\_houda09@outlook.fr

## Résumé :

L'introduction de nouvelles formes galéniques, inspirent les producteurs dans le domaine pharmaceutique surtout ces dernières années. La plus grande partie de cette innovation a été consacrée pour les formes à libération modifiée. Ces derniers ont fait l'objet de notre travail vu qu'ils confèrent plusieurs avantages aux patients, notamment la réduction du nombre de prises par jour et par conséquent les effets indésirables, ce qui assure un confort aux malades surtout les polymédiqués, l'importance fournie à ces formes exige une maîtrise de leur dispensation par les pharmaciens d'officine pour garantir l'objectif thérapeutique, le problème qui se pose en Algérie avec ces produits c'est leur interchangeabilité qui dans la plupart des cas ne suit pas des règles adéquates et bien définies ce qui nous a motivé à former une liste initiative qui classe les médicaments à libération modifiée enregistrés en Algérie en produits éligible à l'interchangeabilité et ceux dont l'interchangeabilité est incertaine en les comparant à ce qui existe actuellement en France et aux Etats Unie, cela nous a permis de classer 100 produits sur 133 (75%). Ce travail peut former une ébauche pour l'autorité réglementaire pour aboutir à un support exhaustive sur la base d'études plus approfondies.

**Mots clés:** Forme galénique, innovation, formes à libération modifiée, Objectif thérapeutique, interchangeabilité.

## Abstract :

The introduction of new dosage forms, inspired producers in the pharmaceutical field especially in recent years. Much of this innovation has been dedicated to the modified release forms. These were the subject of our work as they confer several benefits to patients, including reducing the number of doses per day and therefore adverse effects which ensures comfort to the sick especially polymedicated, the importance given to these forms requires a mastery of their dispensing by pharmacists to ensure the therapeutic objective, the problem in Algeria with these products is their interchangeability which in most cases does not follow appropriate and defined rules. That what motivated us to form a initiative list that ranks modified release drugs registered in Algeria to products with eligible interchangeability and those whose interchangeability is uncertain by comparing them to what currently exists in France and the United states, it allowed us to classify 100 products 133 (75%). This work can form a blank for the regulatory authority to achieve a comprehensive support on the basis of further study.

**Keywords:** dosage form, innovation, modified release forms, therapeutic objective, interchangeability.

