

**UNIVERSITÉ DE CLERMONT I
FACULTÉ DE PHARMACIE**

Année 1997

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Stéphane PIOT

né le 20 novembre 1969 à Clermont-Ferrand (Puy-de-Dôme)

présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 1997

**MÉDICAMENT ESSENTIEL MULTISOURCE :
ÉTUDE DE STABILITÉ
EN CONDITIONS RÉELLES**

JURY

- Président : **M. J.-L. LAMAISON**, Professeur, UFR Pharmacie Clermont-Fd.
- Membres : **Mme B. VENNAT**, Maître de conférence, UFR Pharmacie Clermont-Fd.
M. O. ANDRIOLLO, Pharmacien Responsable Qualité, Centrale Humanitaire Médico-Pharmaceutique.
- Suppléants : **M. R. RENOUX**, Maître de conférence UFR Pharmacie Clermont-Fd.
M. J.-Y. VIDEAU, Pharmacien Responsable, Centrale Humanitaire Médico-Pharmaceutique.

**À Monsieur le Professeur Jean-Louis LAMAISON,
Président de thèse,
Professeur de Pharmacognosie à la faculté de Pharmacie de Clermont-Ferrand.**

Monsieur le Professeur, vous me faites le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Je suis sincèrement reconnaissant de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

**À Madame Brigitte VENNAT,
Membre du jury,
Maître de conférences à la faculté de Pharmacie de Clermont-Ferrand.**

Madame, je suis honoré de votre présence dans ce jury et tiens à vous assurer de ma gratitude pour vos précieux conseils.

**À Monsieur Olivier ANDRIOLLO,
Membre du jury,
Pharmacien Responsable Qualité à la Centrale Humanitaire Médico-Pharmaceutique à Clermont-Ferrand.**

Monsieur, vous êtes l'initiateur de ce travail. Votre soutien sans faille trouve ici les plus vifs remerciements.

**À Monsieur René RENOUX,
Membre suppléant,
Maître de conférences à la faculté de Pharmacie de Clermont-Ferrand.**

Monsieur, soyez remercié de me faire l'honneur d'être membre de ce jury.

**À Monsieur Jean-Yves VIDEAU,
Membre suppléant,
Pharmacien Responsable de la Centrale Humanitaire Médico-Pharmaceutique à Clermont-Ferrand.**

Monsieur, soyez remercié pour la confiance que vous m'avez accordée.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance à l'égard de ceux qui ont participé à la mise en place et au suivi de l'étude de stabilité :

À Virginie et à tout le personnel de la Centrale d'Achats de Nairobi,

Aux membres locaux et expatriés des équipes de Lokichokio et Djibouti,

Au personnel du laboratoire de contrôle, Christophe, Nicolas et Éric,

Au Laboratoire Cosmos Limited, Nairobi, Kenya.

Sans leur coopération, ce travail n'aurait pas vu le jour. Merci encore.

Enfin, une pensée amicale pour tous les membres passés, présents et futurs de la CHMP et de PSF. Administrateurs, logisticiens, préparateurs, pharmaciens, bénévoles, objecteurs, tous au service de la santé des plus défavorisés et de la paix.

LISTE DES SIGLES

AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
BP	: British Pharmacopoeia
BPF	: Bonnes Pratiques de Fabrication
CHMP	: Centrale Humanitaire Médico-Pharmaceutique
CSP	: Code de la Santé Publique
DCI	: Dénomination Commune Internationale
DMF	: Drug Master File
IPEC	: International Pharmaceutical Excipient Council
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PE	: Pharmacopée Européenne 3ème édition
PED	: Pays en Développement
PI	: Pharmacopée Internationale
PF	: Pharmacopée Française
PE	: Pharmacopée Européenne
PSF	: Pharmaciens Sans Frontières
USP	: United States Pharmacopeia

*“ Les pastilles rouges, là, c’est pour le sang.
Si tu en prends deux ou trois, ça rend le sang propre. ”*

Adèle, pharmacienne de rue à Abidjan (1)

*“ Vous voyez bien que nous ne faisons rien de mal.
Nous rendons simplement service aux gens,
ceux qui n’ont rien, comme nous... ”*

Mariam, pharmacienne de rue à Abidjan (1)

INTRODUCTION	3
<hr/>	
L'ACCESSIBILITÉ AU MÉDICAMENT	6
<hr/>	
AVANT-PROPOS	7
PAYS A ACCESSIBILITE FAIBLE	9
PAYS A ACCESSIBILITE MOYENNE	10
PAYS A ACCESSIBILITE ELEVEE	11
PAYS DEVELOPPES	12
COMMENTAIRES	13
QUALITÉ DU MÉDICAMENT ESSENTIEL GÉNÉRIQUE	14
<hr/>	
PRESENTATION	15
LE MÉDICAMENT ESSENTIEL GÉNÉRIQUE	16
DEFINITIONS	16
LE PRIX DU MEDICAMENT MULTISOURCE	17
ASPECT REGLEMENTAIRE	18
QUALITÉ - SÉCURITÉ - EFFICACITÉ	21
QUALITE DES MATIERES PREMIERES	21
ÉTUDES DE STABILITE	30
BIOEQUIVALENCE	33
MOYENS DISPONIBLES POUR L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS	35
INTERETS ET LIMITES DU CONTROLE QUALITE	35
INTERETS ET LIMITES D'UN AUDIT FABRICANT	38
INTERETS ET LIMITES DE L'ENREGISTREMENT DES MEDICAMENTS MULTI-SOURCES	39
STRATÉGIE PROPOSÉE : TRIPTYQUE AUDIT / ENREGISTREMENT / CONTRÔLE QUALITÉ	42
ÉTUDE DE STABILITÉ DE FORMES SÈCHES EN MILIEU TROPICAL	44
<hr/>	
MATÉRIEL ET MÉTHODES	45
PROTOCOLE	45
ESSAIS	49
RESULTATS ET DISCUSSION	60
COMPRIMES DE PARACETAMOL	60
COMPRIMES DE CHLOROQUINE	63
COMPRIMES D'ERGOMETRINE	67
GELULES DE TETRACYCLINE	71
DISCUSSION	72
CONCLUSION	76
<hr/>	

BIBLIOGRAPHIE **79**

LES PHARMACOPEES	80
LES PUBLICATIONS	80

ANNEXES **83**

COMPRIMES DE PARACETAMOL	84
POIDS MOYENS	84
FRIABILITE ET DESAGREGATION	86
DISSOLUTION	88
DOSAGE ET RECHERCHE D'IMPURETES	90
COMPRIMES DE CHLOROQUINE	92
POIDS MOYENS	92
FRIABILITE ET DESAGREGATION	94
DISSOLUTION	96
DOSAGE ET RECHERCHE D'IMPURETES	98
COMPRIMES D'ERGOMETRINE	100
POIDS MOYENS	100
FRIABILITE ET DESAGREGATION	102
DOSAGE ET RECHERCHE D'IMPURETES	104
GELULES DE TETRACYCLINE	106
POIDS MOYENS	106
DESAGREGATION	107
DISSOLUTION	109
DOSAGE ET RECHERCHE D'IMPURETES	110

INTRODUCTION

Depuis quelques temps, de nombreux articles de journaux, ainsi que des reportages télévisés se sont faits l'écho d'affaires de contrefaçons dans le domaine du médicament, touchant des pays en développement. Le journal *Le Monde* (2) faisait état en 1996 d'une estimation de l'OMS considérant que 7 % des médicaments vendus chaque année sur la planète sont des faux, cette proportion s'élevant à 30 % au Brésil et atteignant 60 % sur le continent africain.

Il existe différentes sortes de contrefaçons (3). Certains faussaires reproduisent toutes les caractéristiques d'un produit connu, que la molécule soit tombée dans le domaine public ou non, de façon à s'approprier facilement une partie du marché. D'autres, sans se soucier de santé publique, écoulent des lots de médicaments sous ou surdosés, soit en connaissance de cause, soit sans même le savoir, le contrôle faisant défaut. On a parfois des substitutions de principe actif. Le laboratoire de contrôle de la CHMP a eu l'occasion de contrôler des comprimés, achetés en Ouganda, censés contenir du cotrimoxazole (forme quadrisécables avec gravage C 480). En fait, ils renfermaient du paracétamol. Le fabricant savait-il qu'une erreur de fabrication avait modifié le contenu de son médicament ? Tout laisse penser que la réponse est positive, mais avant d'incriminer quiconque, on peut imaginer qu'une personne malintentionnée a détourné ce lot destiné à la destruction. Supposition... De même, qui est fautif dans le remplacement du propylène glycol par du diéthylène glycol dans un sirop d'antibiotique (109 enfants morts en 1990 au Nigéria) ou dans un sirop de paracétamol (76 enfants morts en 1995 et 1996 en Haïti) ? Matière première frelatée ou mal étiquetée ? Il n'est pas toujours facile de connaître les réseaux empruntés par les produits pharmaceutiques, d'autant plus que le grand banditisme s'intéresse de plus en plus à une telle source de revenus. Là aussi, le laboratoire de la CHMP a pu rendre compte du durcissement de la situation lors de l'analyse de gélules d'ampicilline haïtiennes, présentées sous blister avec numéro de lot et date de péremption. Une débauche de moyens pour conditionner de l'amidon. Inoffensif, sauf pour le malade dont l'infection ne sera pas endiguée, faute d'une molécule luttant contre le germe en cause. Enfin, un dernier fléau menace la santé des plus pauvres : la désinformation (4, 5). Adressée aux professionnels de la santé et au public, vantant les mérites de médicaments ne figurant pas, le plus souvent, sur la liste des médicaments essentiels, elle incite les patients à utiliser ces produits pour des indications qu'ils n'ont pas, ou plus, en Europe. On passe ainsi à côté du traitement efficace. Ces événements révèlent les carences existant dans les systèmes d'homologation et d'importation des produits pharmaceutiques de ces régions pauvres et faiblement industrialisées. Ils montrent également qu'il est facile de fabriquer et d'exporter des " médicaments " vers les PED, y compris à partir de l'Europe.

La première partie de ce travail fait le point sur la situation pharmaceutique mondiale, en insistant sur les difficultés d'approvisionnement en médicaments de qualité, rencontrées sur une immense partie du globe. Les pays ont été classés en fonction de plusieurs critères tels que l'utilisation d'une liste de médicaments essentiels, la présence de systèmes réglementés d'achat et de distribution, la couverture en médicaments essentiels... L'état sanitaire d'un pays est étroitement lié à ses ressources et à la volonté de ses dirigeants concernant l'établissement d'une politique pharmaceutique.

Dans un deuxième temps, sont étudiés les paramètres qui influent sur la qualité du médicament essentiel multisource. Après un rappel des définitions et réglementations françaises et européennes se rapportant à ce produit, les notions de qualité, sécurité et efficacité sont abordés au travers de la qualité des matières premières, des études de stabilité

et de bioéquivalence. L'évaluation des médicaments passe, non seulement par le contrôle qualité, mais aussi par l'audit du fournisseur et l'enregistrement du produit. Des règles sont alors énoncées permettant à une centrale d'achats d'agrèer des fournisseurs-fabricants. Ce système constitue un rempart adapté à la lutte contre les fraudes, toujours possibles dans les procédures d'appels d'offres internationaux où le seul critère prix entre en jeu.

Pour finir, le protocole et les résultats d'une étude de stabilité en milieu tropical sont exposés. La CHMP voulait disposer de données concernant l'influence du climat sur la conservation des qualités de formes orales sèches et des principes actifs qu'elles contiennent. Trois lieux ont été retenus pour leur température et humidité différentes. Les formes comprimés et gélules étaient protégées par quatre types de conditionnements, boîte de mille, sachet de prescription, blister bubble pack et blister double feuille. Dans cette partie, on trouvera le détail des essais et analyses réalisés. La discussion des résultats obtenus cherche à extraire les particularités propres à chaque molécule, chaque conditionnement et chaque climat.

L'ACCESSIBILITÉ AU MÉDICAMENT

AVANT-PROPOS

À l'heure de la mondialisation des échanges commerciaux, dans un siècle qui a vu la révolution des transports et des télécommunications, qu'en est-il de la santé des hommes ? Il semble que ce bien, souvent considéré comme le plus précieux pour tout individu, ne puisse pas être traité de la même façon où que l'on se trouve à la surface du globe (6). Des disparités, nombreuses, en termes de consommation, de production et de couverture s'associent pour créer des inégalités qui font qu'une maladie est bénigne pour l'européen moyen, mortelle pour l'africain moyen, mais aussi pour l'européen démuné.

Même si la consommation mondiale de médicaments a plus que doublé entre 1976 et 1985, il n'en demeure pas moins une spectaculaire disparité entre pays développés et en développement en ce qui concerne la couverture pharmaceutique. En 1985, 75 % de la population mondiale a consommé 21 % (en valeur) de la production totale de médicaments. De plus, les classes moyennes ou supérieures, habitant des villes, sont les seuls responsables de cette consommation, ces pays ne disposant pas de système de sécurité sociale garantissant un accès aux soins pour les plus démunés, ni d'une répartition équitable sur leur territoire des points de vente de médicaments. Dans les zones rurales, le guérisseur traditionnel remplace le médecin ; il intègre parfois des médicaments occidentaux à ces prescriptions. Toutefois, les données chiffrées sur les achats de médicaments dans le monde sont exprimées, pour la plupart, en valeur et non en volume. Cette méthode place systématiquement les pays occidentaux en tête de classement car les patients de ces régions sont de gros consommateurs de molécules récentes sous des formes galéniques évoluées comme, par exemple, les formes à libération modifiée. Avec de tels produits, au coût conséquent, les chiffres de la consommation gonflent artificiellement, tandis que les pays en développement, utilisateurs d'antibiotiques ou d'analgésiques connus de longue date sous des formes classiques ne peuvent prétendre rivaliser avec les valeurs atteintes par les médicaments modernes. Bien entendu, il n'est pas dit ici que les pays du Tiers Monde ont une couverture sanitaire suffisante pour les pathologies les plus fréquentes. Ne sont soignés, dans ces régions, que ceux qui peuvent payer. Sur l'ordonnance, on choisira les médicaments que l'on peut se permettre, ou bien on les achètera sur le marché à un vendeur ambulancier sans garantie ni recours. En l'absence d'un système prenant en charge tout ou partie du coût des soins, la santé restera un luxe pour une grande partie de la population mondiale.

En matière de production, les mêmes inégalités se retrouvent. Selon la Déclaration de Lima, la fin du siècle devait voir la production de médicaments des pays en développement atteindre 25 % de la production mondiale. Vingt ans avant l'échéance, cette proportion ne s'élevait qu'à 11,5 %. Ainsi, en 1984, leurs importations de produits pharmaceutiques constituaient 41 % de leur consommation .

Si consommation et production ne sont pas uniformément réparties, l'accessibilité au médicament est tout aussi imparfaite. On peut très bien imaginer qu'un pays ne disposant pas des structures nécessaires à la fabrication de produits pharmaceutiques présente cependant une couverture sanitaire convenable de sa population, ceci au moyen d'un système bien adapté à l'importation et à la distribution de ces matières et assurant également leur qualité. Ce type d'organisation va peu à peu, semble-t-il, se généraliser. La production de médicaments étant complexe et coûteuse, il est plus abordable de se doter d'une centrale d'achats, d'un laboratoire de contrôle et d'une réglementation définissant le rôle de chacun des partenaires. Pour l'heure, la situation pharmaceutique a été évaluée par l'OMS à l'aide d'indicateurs reflétant l'approvisionnement en médicaments essentiels de bonne qualité et de faible prix.

Ont été considérés :

- l'existence et l'utilisation d'une liste de médicaments essentiels,
- l'existence d'un système opérationnel d'achat et de distribution,
- l'existence de mécanismes de réglementation et d'assurance de la qualité,
- l'étendue de la couverture en médicaments essentiels, en termes d'accessibilité physique, économique et culturelle.

D'autres indicateurs ont été pris en compte pour savoir si l'utilisation des médicaments était rationnelle, et si le gouvernement s'intéressait à l'établissement ou la mise à jour d'une politique pharmaceutique nationale.

Lorsque cette étude a été réalisée, en 1986, la population mondiale était de 5 milliards d'habitants. La moitié avait un accès limité aux médicaments essentiels. Pourtant la plupart des pays en développement font preuve de bonne volonté notamment en ce qui concerne la politique pharmaceutique et les médicaments essentiels. Cependant, les moyens financiers demeurent trop limités pour permettre d'assurer le fonctionnement du système de réglementation et le respect de la liste de médicaments. Acquisition et distribution se font dans de mauvaises conditions dans 80 pays sur 100.

PAYS A ACCESSIBILITE FAIBLE

Sur les 104 pays en développement ayant fait l'objet de l'enquête de l'OMS, 24 présentaient la caractéristique suivante : plus de 70 % de la population a un accès sporadique aux médicaments essentiels. Ils partageaient aussi certains traits tels que la faible productivité agricole maintenant les trois quarts de la population aux champs, le faible nombre d'enfants scolarisés, la faible couverture sanitaire (eau, nutrition, vaccination, hôpitaux). La mortalité infantile est forte, l'espérance de vie courte. La médecine traditionnelle est très présente et supplante, dans les campagnes, toute autre forme de soins. L'acquisition et la distribution des médicaments doivent s'accommoder de ressources et d'infrastructures limitées, ce qui grève les prix des produits pharmaceutiques. Aucun contrôle n'est réalisé sur ces substances.

Au sein de cette catégorie, seuls l'Inde et le Bangladesh disposent d'une véritable politique pharmaceutique. En Inde, les recommandations formulées en 1975, puis révisées en 1986, ont permis au pays de s'autosuffire et même d'exporter des médicaments. Toutefois, malgré une tentative de limitation des prix des médicaments essentiels, moins de 10 % des Indiens pouvaient se soigner à l'aide de médicaments modernes. En ce qui concerne le Bangladesh, il existe, depuis 1982, une politique pharmaceutique qui vise à développer le médicament essentiel de qualité et de faible coût, mais en dépit de l'assainissement du marché obtenu, il demeure que 70 à 80 % de la population n'a pas la possibilité de se traiter de façon satisfaisante.

Mali, Népal, Angola, Birmanie, Guinée, Nigéria et Soudan tentent, depuis 1986, de structurer leurs systèmes d'achat et de distribution de médicaments essentiels. La pérennité de ces actions passe par le recouvrement des coûts, autorisant un autofinancement de la chaîne pharmaceutique. Les Philippines, s'appuyant sur un pool de plus de 100 fabricants, souhaitent parvenir à l'autosuffisance tout en organisant le contrôle, l'achat, la distribution des médicaments essentiels, ainsi que l'information des médecins et patients.

Par contre, l'Afghanistan, le Rwanda, la Somalie ne sont pas en mesure de progresser dans le domaine de la santé du fait de leur situation politique précaire. D'autres pays, comme le Bénin, Madagascar et la Mauritanie, cherchent à évaluer leur système de santé actuel pour développer une politique pharmaceutique adaptée, mais sachant qu'ils leur est parfois difficile de résister aux pressions des fabricants et importateurs qui s'opposent à toute réglementation sur la qualité ou le coût de leurs produits.

PAYS A ACCESSIBILITE MOYENNE

Dans ce groupe composé de 33 pays, on retrouve une grande partie des problèmes de la classe précédente. Bien que l'eau de boisson soit plus saine, les maladies transmissibles restent la première cause de mortalité. Les enfants en bas âge sont très touchés et l'espérance de vie dépasse rarement 60 ans. En fait, plus qu'une situation économique légèrement plus favorable que dans les pays du premier groupe, c'est la volonté politique des gouvernants qui transforme le niveau de santé de ces pays. La plupart d'entre eux disposent d'une liste récente de médicaments essentiels adaptée aux besoins réels de la population. Les produits pharmaceutiques sont, le plus souvent, bien distribués et à un prix abordable. Cependant, le contrôle qualité est rarement bien organisé, et les fabricants ne se privent pas d'inonder le marché avec des médicaments qui n'ont rien d'essentiel, et qui peuvent s'avérer nocifs.

Les pays d'Amérique Latine se dotent peu à peu de politiques pharmaceutiques réglementant la distribution (Équateur, Pérou, Colombie), les prix (création de la centrale d'achat Formed), la production (Pérou), l'information.

L'Asie du Sud Est cherche à garantir un prix bas au médicament en accordant le droit de substitution aux pharmaciens (Indonésie), et en créant des coopératives pharmaceutiques au sein des villages (Thaïlande). Dans ce dernier pays, l'information des professionnels de santé est assurée par un bulletin pharmaceutique. Indonésie et Thaïlande disposent de systèmes de pharmacovigilance ayant déjà fait leur preuve.

Une grande partie des pays africains, ainsi que le Viet Nam et le Yémen, tentent de structurer leur système de santé au niveau national (centrale d'achats, laboratoire de contrôle, enregistrement des médicaments, hôpitaux) et régional (centres de santé, diffusion de précis de thérapeutique). Les délais de livraison provoquent parfois des pénuries dans les dispensaires, imposant l'achat de médicaments coûteux au secteur privé. Le personnel de santé ne tient pas toujours compte des listes de médicaments essentiels, pourtant issues d'études objectives sur les besoins de la population.

PAYS A ACCESSIBILITE ELEVEE

Un habitant de ce groupe (qui compte 46 pays) peut espérer vivre, généralement, plus de soixante ans. De même, la mortalité infantile est en nette régression et oscille entre 15 et 100 pour mille. Les causes de mortalité rassemblent des composantes de pays développés, telles que maladies chroniques et accidents, et de pays en développement, comme les infections respiratoires et gastro-intestinales. Toutefois, il s'avère difficile de présenter une idée générale de ces pays du fait de l'hétérogénéité de cette catégorie. En effet, les besoins en produits pharmaceutiques sont couverts entre 60 et 90 % dans des états aussi divers que des archipels (Comores), des pays pétroliers (Arabie Saoudite), des pays à grand marché (Brésil). En Amérique Latine, on peut rencontrer des systèmes de sécurité sociale, assurant un accès plus facile aux soins à une proportion variable de la population.

De nombreux pays africains ont pu, grâce à l'aide extérieure, mettre en place des systèmes d'achats et de distribution remplissant correctement leur rôle. L'enregistrement des médicaments est ébauché mais n'est pas en mesure de s'appuyer sur un contrôle qualité et une inspection efficaces. Dans ce domaine, certains pays cherchent à s'associer pour diminuer la charge des investissements nécessaires (région des Caraïbes). Les grands groupes pharmaceutiques ont tendance à inonder ces marchés peu réglementés de produits pharmaceutiques chers et inadaptés.

Quelques pays d'Amérique du Sud fournissent de gros efforts pour rendre le médicament accessible au plus grand nombre (Argentine, Brésil). Le Chili ne semble pas développer ce type de politique, mais le Laboratorio Chile, fabricant public de générique, joue un rôle modérateur sur les prix. L'Iran et la Chine ont subi et subissent encore d'importantes mutations qui les amènent peu à peu au rang des pays développés.

Dans cette catégorie, l'information des prescripteurs posent encore des problèmes d'indépendance.

PAYS DEVELOPPES

Grâce à un corps médical dûment financé, les progrès de la médecine repoussent toujours plus loin l'espérance de vie. La mortalité infantile est très faible, à tel point qu'elle a parfois tendance à augmenter légèrement du fait de l'inobservance de certaines règles d'hygiène de base et de la paupérisation d'une partie croissante de la population. C'est également parmi ces exclus que l'on a vu réapparaître la tuberculose, alors que les causes courantes de mortalité restent les maladies cardio-vasculaires et dégénératives, ainsi que les accidents.

Curieusement, la liste des médicaments essentiels vivement conseillée pour les pays en développement n'existe pas dans les pays développés, excepté au Royaume-Uni et dans quelques hôpitaux publics ou privés. On cherche à réduire la durée nécessaire aux instances compétentes pour délivrer les autorisations de mise sur le marché. Toutefois, il est intéressant de noter que les personnes chargées de ces dossiers détiennent souvent des parts dans des entreprises pharmaceutiques. Seule la Norvège impose, pour l'homologation d'un produit pharmaceutique, que celui-ci remplisse un besoin évident.

Pour faciliter l'accès aux soins, des systèmes de sécurité sociale existent dans de nombreux pays. Financé pour tout ou partie par l'état, une réglementation des prix est souvent imposée, de façon à maintenir le coût de la santé dans des proportions tolérables par la collectivité. Cette charge connaît cependant une forte croissance en raison de la nette augmentation de la consommation de médicaments et du prix des nouvelles formes pharmaceutiques. Pour réduire la première, une vague de déremboursement a déferlé sur l'Europe. Touchant des produits peu coûteux, elle a favorisé la prescription de médicaments plus chers et remboursés. D'autres méthodes sont expérimentées telles que l'obligation de substitution par un produit équivalent et moins onéreux (certains États américains), ou encore l'obligation dans certaines pathologies de prescrire le traitement le moins coûteux (Norvège).

Enfin, l'information des personnels de santé passe le plus souvent par l'intermédiaire du visiteur médical. Des revues indépendantes tentent de trier les médicaments et d'extraire de la masse ceux qui présentent un réel intérêt thérapeutique, mais cette documentation n'est consulté que volontairement par les prescripteurs.

COMMENTAIRES

Ces informations restent valables aujourd'hui ; la situation ne s'est, dans l'ensemble, ni dramatiquement dégradée, ni exceptionnellement améliorée. Des hommes meurent chaque jour d'affections que l'on sait soigner depuis cinquante ans. Ils n'avaient pas les moyens de payer le traitement, ils étaient trop éloignés des réseaux de distribution.

Deux facteurs sont primordiaux dans l'accessibilité au médicament :

- un pays pauvre rencontrera plus de difficultés qu'un pays aux revenus corrects pour la mise en place d'une politique pharmaceutique. Lorsque la guerre frappe et ravage les infrastructures, lorsqu'un dictateur détourne les aides internationales pour son compte personnel et limite ainsi le développement de son pays, le médicament devient alors une marchandise alimentant les trafics,
- une politique pharmaceutique ne peut exister qu'avec le soutien d'une réelle volonté des dirigeants. Quand bien même les ressources d'un pays sont suffisantes, le médicament de qualité ira au plus offrant si le législateur ne se soucie pas du système de santé. Une grande partie de la population sera exclue des soins, non pas parce que les moyens manquent pour l'inclure, mais parce que la santé de chacun n'est pas considérée comme précieuse pour la nation.

Parmi les indicateurs retenus par l'OMS (l'existence et l'utilisation d'une liste de médicaments essentiels, l'existence d'un système opérationnel d'achat et de distribution, l'existence de mécanismes de réglementation et d'assurance de la qualité, l'étendue de la couverture en médicaments essentiels, en termes d'accessibilité physique, économique et culturelle), le troisième est particulièrement important. En effet, s'il est assez simple de constituer une liste de médicaments essentiels (l'OMS en édite une), de contacter des fournisseurs, de mettre en place un réseau de distribution (à condition de disposer de la logistique suffisante et donc de moyens financiers), il reste difficile de s'assurer de la qualité des produits mis sur le marché. Au fur et à mesure de l'augmentation de la couverture pharmaceutique mondiale, c'est ce critère qui limitera les risques d'abus et de fraudes sur les produits pharmaceutiques, car bon nombre de fabricants peu scrupuleux sont prêts à explorer ces nouveaux marchés. On peut penser qu'un contrôle régulier des caractéristiques physico-chimiques et pharmaco-techniques suffit à démontrer la conformité du médicament à un référentiel donné. La partie suivante montre que la qualité prend sa source bien avant le produit fini, et que le simple contrôle n'apporte pas toutes les garanties.

**QUALITÉ DU
MÉDICAMENT
ESSENTIEL
GÉNÉRIQUE**

PRESENTATION

La partie précédente présentait la situation mondiale en matière d'accessibilité au médicament. Comme on l'a vu, le médicament essentiel générique voit son rôle s'accroître peu à peu. La question est de savoir quelle est la qualité souhaitée pour ce produit car, à l'heure actuelle, cette notion de qualité prend de plus en plus d'importance dans les approvisionnement en médicaments, que ce soit au niveau des politiques nationales des pays en développement ou des différents programmes d'aides médico-pharmaceutiques.

Cependant, il est nécessaire de faire la distinction entre la qualité du médicament et le contrôle qualité. La qualité du médicament englobe tout, de sa mise au point et de sa fabrication jusqu'à son utilisation finale par le patient. Le contrôle qualité n'est qu'un outil qui, associé à un référentiel, apporte des éléments de vérification de certains des critères de la qualité du médicament.

Il convient donc de parfaire les méthodes d'évaluation des médicaments, sachant que le système OMS de certification des produits entrant dans le commerce international présente déjà quelques garanties. Il faut cependant aller plus loin pour permettre aux pays en développement de bâtir un référentiel d'évaluation qui leur soit propre et rationnel en tenant compte des contraintes spécifiques existantes.

L'appel d'offre international ouvert présente l'avantage, en favorisant la concurrence, de tendre vers une plus grande accessibilité aux médicaments, mais son principal inconvénient est de ne pas faire suffisamment appel à la notion de qualité dans son ensemble et se reposant souvent sur un simple contrôle qualité qui, seul, peut conduire à de fausses sécurités.

Cette partie s'attache, dans un premier temps à définir le médicament essentiel générique, puis à rechercher les principaux facteurs agissant sur sa qualité. Enfin, après avoir détaillé les moyens existant pour évaluer cette qualité, on trouvera, en guise de conclusion, une proposition de stratégie permettant de s'assurer une bonne connaissance du produit fourni.

LE MÉDICAMENT ESSENTIEL GÉNÉRIQUE

DEFINITIONS

Le principe du médicament essentiel a été étudié par l'Organisation Mondiale de la Santé dans les années soixante-dix pour répondre aux incertitudes d'approvisionnement des pays en développement.

Le médicament essentiel représente à la fois un concept thérapeutique (médicament possédant un rapport bénéfice / risque optimal, c'est à dire pouvant être utilisé dans de bonnes conditions de sécurité avec un risque modéré et connu d'apparition d'effets secondaires) et économique en termes de santé publique.

La liste des médicaments essentiels, régulièrement réévaluée par l'OMS, est une liste modèle destinée à aider les pays à identifier leurs propres priorités et à faire leur propre sélection. Une liste de médicaments essentiels doit pouvoir régler la plupart (80 à 90 %) des problèmes de santé qui nécessitent un traitement dans une population dans des conditions normales.

LE MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE EN FRANCE

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

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

“ On entend par spécialité générique d'une autre spécialité, une spécialité qui à la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité ; les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées ici comme une même forme pharmaceutique. ”

Le décret 97-221 du 13 mars 1997 fixe les conditions d'application de l'article L. 601.6 et introduit dans le CSP les articles R. 5143-8 et R. 5143-9. Le premier prévoit que le médicament générique figurera sur une liste établie par le directeur général de l'Agence du Médicament, après avis de la commission d'AMM. Cette liste présente les spécialités par groupe générique, chaque groupe comprenant un chef de file, dont le dossier d'AMM est complet, et les génériques de celui-ci. Le deuxième article exonère des études de bioéquivalence les génériques dont :

- le dossier de demande d'AMM est une “ simple duplication ” du dossier d'AMM de la spécialité de référence, comprenant le même fabricant, les mêmes procédés de fabrication, la même origine du principe actif,
- la biodisponibilité n'est pas susceptible de s'écarter de celle de la spécialité de référence, compte tenu de sa forme pharmaceutique et de son mode d'administration ; ou dont le principe actif n'est pas susceptible d'entraîner des différences significatives en termes d'efficacité thérapeutique ou d'effets

indésirables. Dans ces deux cas, la composition et les contrôles du générique (notamment les essais comparatifs de dissolution *in vitro* pour les formes orales solides) doivent démontrer que le principe actif de la spécialité considérée sera délivré, dans l'organisme, de la même manière que pour la spécialité de référence.

EN EUROPE

Le concept de copie est défini par les textes communautaires (directive 87/21 du 22 décembre 1986) et par le droit interne, article R. 5133-1 du Code de la Santé Publique (7), par les termes de “ spécialité essentiellement similaire ”, c'est à dire présentant :

- la même composition qualitative et quantitative en principes actifs,
- la même forme pharmaceutique,
- le cas échéant, la démonstration de la bioéquivalence avec le premier produit a été réalisée par des études appropriées de biodisponibilité.

SELON L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

L'OMS préfère quant à elle la notion de médicaments multisources qui sont des médicaments équivalents du point de vue pharmaceutique, mais pas nécessairement du point de vue thérapeutique. Les médicaments multisources qui sont thérapeutiquement équivalents sont interchangeables.

Des médicaments sont pharmaceutiquement équivalents s'ils contiennent la même quantité du ou des même(s) principe(s) actif(s) sous la même forme galénique, s'ils satisfont à des normes identiques ou comparables et s'ils sont destinés à être administrés par la même voie.

Deux médicaments sont thérapeutiquement équivalents s'ils sont pharmaceutiquement équivalents et si les résultats d'études appropriées (études de bioéquivalence, études pharmacodynamiques, cliniques ou *in vitro*) montrent qu'après administration de la même dose molaire, leurs effets, tant en ce qui concerne l'efficacité que la sécurité, seront essentiellement les mêmes (8).

LE PRIX DU MEDICAMENT MULTISOURCE

Le mode de calcul du prix du médicament essentiel générique est très différent de celui de la spécialité. La principale différence tient au fait que le médicament essentiel générique destiné aux pays en développement ne supporte ni les frais de recherche et de développement, ni les frais de marketing et de promotion.

Compte tenu du fait que les structures fabricant les médicaments essentiels génériques sont souvent petites, ce qui génère des frais généraux réduits, le prix de revient industriel devient donc la principale composante du coût du médicament essentiel générique. Le coût de la matière première peut représenter entre 50 et 65 %, et le coût de la main d'œuvre entre 20 et 35 %. Le faible coût de main d'œuvre de certains pays n'est donc pas suffisant pour expliquer des variations de prix très importantes.

ASPECT REGLEMENTAIRE

Sous l'égide de la Commission Européenne (DG VIII) et du Ministère Français de la coopération, un travail intitulé : " Les échanges de médicaments entre les pays européens et les pays en développement " (9) résume l'état actuel et l'efficacité de la régulation de l'exportation de médicaments de 17 pays européens et met en évidence les principaux problèmes. Le document couvre également les aspects réglementaires du marché pharmaceutique de 19 pays en développement.

Il faut savoir que les pays de l'Union Européenne sont les principaux fournisseurs des médicaments retrouvés dans les pays en développement même si le lieu de fabrication, au sens production, se situe souvent hors Union Européenne.

PROBLEMES RENCONTRES

L'analyse de la situation dans ces 17 pays européens a révélé de nombreuses lacunes existant dans la législation à l'exportation de certains pays européens. Celles-ci sont recensées ci-dessous :

- autorisation de commercialisation sans une révision adéquate des médicaments anciens,
- procédures de contrôle peu claires concernant les Bonnes Pratiques de Fabrication relatives aux produits exportés,
- absence de vérification de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité des produits n'ayant jamais été mis sur le marché,
- un médicament ayant obtenu l'AMM n'est pas toujours commercialisé dans le pays,
- les autorisations délivrées uniquement pour l'exportation d'un produit laissent penser que celui-ci a été entièrement homologué,
- Aucune disposition particulière n'est prévue pour les médicaments pour lesquels la demande d'AMM a été refusée,
- aucune disposition particulière n'est prévue pour les médicaments retirés du marché,
- les zones de libre échange sont insuffisamment contrôlées,
- les informations sur les médicaments devant être exportés ne sont pas en conformité avec celles autorisées sur le marché national,
- il n'existe aucune exigence juridique quant à la langue dans laquelle l'étiquetage doit être réalisé,
- les contrôles existants ne sont pas appliqués.

Dans les pays en développement étudiés la situation sur le plan de la réglementation pharmaceutique tend à s'améliorer. C'est ainsi, qu'à l'exception d'un seul, tous les pays ont mis en place des outils législatifs et des structures répondant à la volonté de maîtriser leur marché pharmaceutique. Tous les médicaments, produits localement ou importés, doivent être enregistrés par les autorités compétentes, à l'exception notable, dans plusieurs pays, des

médicaments provenant de l'aide internationale. Cependant, concernant les appels d'offres ouverts, les distributeurs ne peuvent enregistrer tous les médicaments qu'ils distribuent.

LE SYSTEME DE CERTIFICATION DE L'OMS

Il reste peu ou mal utilisé, en dehors de certains appels d'offres internationaux. C'est une preuve de l'enregistrement dans le pays d'origine qui est demandée. Il est fait mention de la grande diversité des "certificats" qui ne correspondent pas toujours ni à ceux émis par les pays exportateurs, ni à ceux recommandés par l'OMS.

Ainsi, l'OMS préconise pour tout médicament que le pays exportateur délivre (8) :

1. Le **Certificat de produit pharmaceutique**, document confidentiel. Il comporte, pour chaque produit :
 - nom de spécialité,
 - nom générique (dénomination commune internationale lorsqu'elle existe),
 - nom et adresse du fabricant,
 - formulation (en l'absence d'homologation ou lorsque la formulation est différente de celle du produit bénéficiant de l'AMM),
 - information sur le produit à l'intention du corps médical et notice destinée aux patients, telles qu'elles sont approuvées dans le pays exportateur,
 - étiquettes apposés sur les récipients destinés à la vente au détail et en gros,
 - conditionnement pour la vente au détail.

Il est émis par l'autorité compétente du pays exportateur avec l'autorisation de l'importateur ou du détenteur de l'AMM. Le demandeur le transmet à l'autorité compétente du pays importateur, dans le but d'obtenir l'homologation du produit, lors d'une première demande d'AMM ou lors d'un réexamen de cette AMM.

2. La **Déclaration concernant le statut d'autorisation de mise sur le marché** qui spécifie que un ou plusieurs produits donnés sont enregistrés dans le pays exportateur. L'agent importateur, disposant de cette déclaration, sera à même de choisir les produits qui lui conviennent en fonction de leur prix et de leur homologation, lors d'un appel d'offres international. Suivant cette présélection, une demande de certificat de produit pharmaceutique viendra compléter cette information et peser sur la décision finale d'importation.
3. Le **Certificat de lot** qui atteste de la qualité d'un lot donné de produit pharmaceutique, en détaillant les spécifications du produit, y compris la date de péremption. Le fabricant joint à ces informations un bulletin d'analyse. En ce qui concerne les vaccins, et quelques produits biologiques particuliers, ces renseignements sont fournis par l'autorité compétente du pays exportateur. Ce document n'est pas utilisé pour l'enregistrement du produit dans le pays importateur, mais accompagne un lot d'une substance déjà homologuée. L'autorité nationale compétente est autorisée à réclamer les certificats de lot lors d'une inspection ou sur simple demande.

EN FRANCE

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

La loi du 8/12/92 a modifié l'article L. 603 du CSP et son décret d'application supprime le dit certificat. Celui-ci est remplacé par la procédure suivante (Art.R. 5142-18) :

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

Cette législation a conduit à de nombreuses contestations (10), notamment entre la nouvelle rédaction de l'article L. 603 et les directives WHA 45.29 du 14 mai 1992 de l'OMS, ce qui met les fabricants français de génériques dans l'impossibilité de fournir les documents préconisés par l'OMS, et qui sont déjà exigés par de nombreux pays.

L'article L. 603 (7) prévoit lui pour les médicaments sans AMM : l'établissement pharmaceutique qui l'exporte fournit au Ministre de la Santé une déclaration expliquant les raisons pour lesquelles cette autorisation n'est pas disponible. Le Ministre chargé de la Santé communique ces raisons au Ministre chargé de la Santé du pays importateur.

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

QUALITÉ - SÉCURITÉ - EFFICACITÉ

Ces critères complémentaires peuvent difficilement être dissociés et expriment la qualité, au sens large du terme, des médicaments comme le prévoit ICH (International Convention of Harmonisation) (11).

La **qualité** dépend, entre autres :

- des matières premières : principes actifs, excipients,
- de la fabrication,
- du conditionnement,
- de la validation des procédures analytiques,
- de la stabilité.

La **sécurité** ou **innocuité** est déterminée par les études :

- de pharmacocinétique,
- de toxicocinétique et de toxicologie,
- de carcinogenèse,
- de tératogenèse.

L'**efficacité** est démontrée par les essais cliniques en général.

Concernant le médicament essentiel générique, ces trois notions doivent être appréhendées d'une façon spécifique.

Par exemple, la molécule active qui le compose étant connue, l'activité thérapeutique l'est également, ce qui dispense des études cliniques. Seule la bioéquivalence doit être démontrée. De même, pour une matière première identifiée avec un profil d'impuretés et de produits de dégradation connus, la sécurité est un paramètre disponible dans la littérature. Enfin, concernant les études de stabilité, celles-ci dépendent de nombreux facteurs intrinsèques et extrinsèques au médicament et il faut leur accorder une attention toute particulière.

Par conséquent, pour les médicaments essentiels génériques, ces trois notions de qualité, sécurité et efficacité sont couvertes par l'étude de la qualité des matières premières, de la stabilité et de la bioéquivalence.

QUALITE DES MATIERES PREMIERES

On entend par matières premières :

- les matières premières proprement dites à l'intérieur desquelles il faut distinguer les principes actifs et les excipients,
- les matières premières accessoires, intermédiaires de fabrication (fluides pulseurs, propulseurs), les articles de conditionnement primaire.

LE PRINCIPE ACTIF

C'est le pivot du médicament ; cependant pour un médicament générique il prend encore plus de relief.

La quasi-totalité des médicaments essentiels sont disponibles sous forme de génériques, ce qui implique que les principes actifs soient tombés dans le domaine public. De ce fait, les matières premières sont également multi-sources mais pas forcément interchangeables.

Il est important d'avoir à l'esprit que le coût de la matière première peut varier dans des proportions énormes et cela en fonction de différents paramètres :

- le coût de la main d'œuvre,
- la taille et la stratégie commerciale du fabricant,
- la qualité et plus particulièrement la pureté du produit.

Ce dernier paramètre est d'une importance considérable sur le plan de la Santé Publique. Il est surtout le seul sur lequel nous pouvons influencer de façon positive.

Il est par contre très difficile à démontrer, une matière première répondant aux essais de la Pharmacopée Européenne n'est pas obligatoirement de bonne qualité comme nous tenterons de l'expliquer dans ce chapitre.

De plus, on doit se rappeler que pour le médicament générique le coût de la matière première est souvent supérieur à 50 % du prix de revient industriel, ce qui peut amener les fabricants de génériques répondant à des appels d'offres à essayer d'économiser sur le prix d'achat de la matière première.

La qualité de la matière première est, à tort, un paramètre rarement pris en compte dans la délivrance des autorisations d'exportation des génériques qui ne possèdent pas d'AMM dans les pays européens et ce paramètre n'est de même pas souvent considéré comme discriminant par les différents acheteurs.

Prenons pour exemple le cas d'un médicament possédant une AMM en France, le fabricant de ce médicament doit apporter un certain nombre de garanties concernant le principe actif :

- déclaration dans le dossier d'AMM du nom du fournisseur de principe actif avec éventuellement un fournisseur de remplacement. Tout changement doit être notifié et argumenté quant à l'équivalence,
- le procédé de fabrication du principe actif doit figurer dans le dossier d'AMM, mettant en exergue les impuretés, les substances apparentées et les produits de dégradation éventuellement complétés par la partie fermée du DMF (12) déposée auprès du Ministère de la Santé. De plus, les produits de départ et intervenant dans la synthèse doivent faire l'objet d'une monographie,
- la mise en évidence de l'adéquation entre les essais des pharmacopées et les impuretés, substances apparentées et produits de dégradation du principe actif. Par définition, en analytique, on ne trouve que ce que l'on cherche. En effet, les monographies des pharmacopées (impuretés, substances apparentées et produits de dégradations) ont été basées sur le procédé de synthèse le plus courant mais ne permettent pas de mettre en évidence d'autres catalyseurs, ingrédients, précurseurs, solvants ou produits de dégradation provenant d'autres voies de synthèses et qui peuvent être potentiellement toxiques,

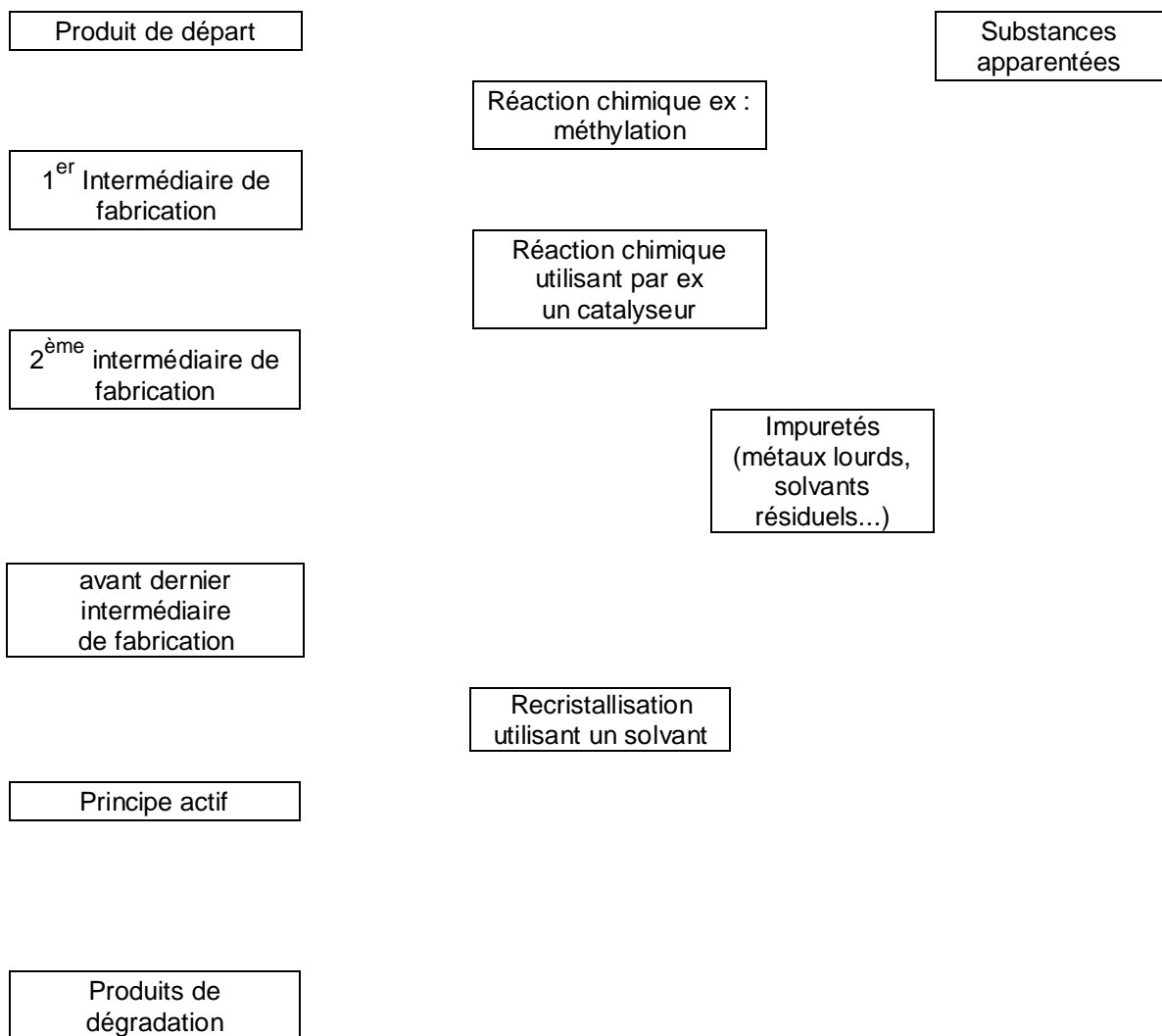
- les spécifications propres du principe actif ayant une incidence sur la qualité pharmaceutique et thérapeutique du produit fini ne sont pas obligatoirement décrits dans une pharmacopée (granulométrie, forme cristalline, polymorphisme...),
- des études de stabilité du principe, expérimentales ou bibliographiques doivent étayer le dossier. Quand le procédé de synthèse est nouveau, il faut volontairement soumettre le principe actif à des conditions drastiques afin de mettre en évidence ses produits de dégradation,
- si le mode de synthèse produit des substances apparentées ou des produits de dégradation non connus, leur innocuité, à leur taux limite dans le principe actif, doit être démontrée.

Le simple changement de fournisseur de principe actif remet en cause tous ces paramètres.

Le schéma page suivante précise le rôle du mode de synthèse dans la qualité du principe actif.

Ce schéma montre à quel point le procédé de synthèse a de l'importance dans la qualité du principe actif. Plus encore, les monographies des pharmacopées étant basées sur le procédé de synthèse le plus courant, avec donc des impuretés, substances apparentées et produits de dégradation bien définis, un mode de synthèse différent doit faire l'objet d'un contrôle adapté, ce qui n'est pas toujours réalisé. A ce sujet, les monographies de la PE précisent maintenant quelles sont les substances apparentées mises en évidence par l'essai.

Dans l'hypothèse où l'acheteur de médicaments génériques souhaiterait faire des analyses, le fait de se rapporter à la monographie d'une pharmacopée peut dans ce cas là apporter une fausse sécurité avec des conséquences redoutables pour la santé étant donné le risque de toxicité des substances apparentées et des produits de dégradation ainsi que des impuretés si le mode de synthèse est différent.



Le dernier intermédiaire de fabrication est souvent un produit de dégradation.

SOURCES D'APPROVISIONNEMENTS DES PRINCIPES ACTIFS

Le marché de la matière première, principe actif, est maintenant mondialisé et surtout étendu à l'Asie. Pour certains produits, seule l'Asie continue de les fabriquer à l'heure actuelle. Il n'est pas question de dénigrer la qualité des fabrications asiatiques mais plutôt d'exposer les contraintes de garantie de qualité qui en découlent :

- il semble difficile de toujours connaître les fournisseurs réels lorsque ceux-ci sont éloignés géographiquement (13). De plus, les fabricants de matières premières asiatiques ont peu d'expérience en terme d'exportation et traitent donc souvent avec des sociétés commerciales, ce qui tend à fragiliser les relations clients-fournisseurs. Une société commerciale peut de plus faire appel à plusieurs fabricants pour un même produit,
- lorsque le fabricant réel est connu, l'audit fournisseur prévu dans les BPF et les normes ISO peut également poser des problèmes liés à la distance géographique,
- le fabricant de matière première doit faire connaître son mode de synthèse afin d'assurer pour le fabricant de générique l'adéquation entre les essais de la pharmacopée et le profil d'impuretés et de produits de dégradation de la matière première. La difficulté de faire des audits alliée à une possible mauvaise connaissance du fournisseur réel ne sont pas des facteurs rassurants,
- face à des problèmes de délais de livraison le fabricant de générique ou le fournisseur intermédiaire de matière première peuvent être conduits à changer de source.

Ces quatre contraintes montrent à quel point l'achat de matières premières au niveau de zones géographiquement éloignées implique une plus grande vigilance pour assurer la qualité. Cependant, il existe dans ces pays de très bons fournisseurs de matières premières dont la qualité est assurée à la fois par un système documentaire très précis et des essais répondant aux normes pharmacopées, l'argument prix prenant alors, à cet instant là seulement, toute son importance dans la notion d'accessibilité aux médicaments.

PARAMETRES IMPORTANTS DANS LA QUALITE DES MATIERES PREMIERES

Caractéristiques physiques de la matière première ayant des conséquences sur la biodisponibilité du produit fini.

Polymorphisme et pseudo-polymorphisme :

Le polymorphisme peut être défini comme la capacité des substances à exister à l'état solide sous différentes formes cristallines ou amorphes. Le nom de pseudo-polymorphisme est donné, par analogie, aux états cristallins solvatés ou hydratés de la molécule. (14)

Il est clairement établi qu'il existe une corrélation entre le polymorphisme du principe actif et la biodisponibilité du produit fini (cas de l'ampicilline).

Des effets toxiques peuvent également être liés au polymorphisme, c'est le cas du mebendazole par exemple.

Le polymorphisme possède de plus la caractéristique de se transformer sous l'influence de différents paramètres ou événements comme la mise en solution, ou suite à des effets

mécaniques comme le broyage ou la compression. De même les conditions climatiques de stockage peuvent influencer.

Taille des particules (14)

Ce paramètre exerce une influence sur la biodisponibilité, seulement dans le cas où la vitesse de dissolution est plus lente que la vitesse de résorption. C'est le cas de la griséofulvine, de la digoxine, de la tétracycline, du tolbutamide, de la norfloxacine. Il est à noter que ce paramètre est souvent associé au polymorphisme.

Enfin, la taille des particules mais aussi leur distribution ont également des incidences sur la fabrication et en particulier au niveau de la compression.

Morphologie du cristal (14)

Les défauts du cristal ainsi que la face cristallisée préférentiellement peuvent conférer des vitesses de dissolutions différentes (aspirine, paracétamol, nitrofurantoïne).

Caractéristiques des matières premières ayant une incidence sur la toxicité

La toxicité des matières premières (15) peut être due aux substances apparentées (apparaissant pendant la synthèse), aux produits de dégradation (apparaissant après la synthèse), aux impuretés et solvants résiduels.

Les substances apparentées

Elles apparaissent pendant la synthèse du principe actif, et devraient être identifiées et qualifiées sur le plan toxicologique. Elles peuvent comprendre les produits de départ et leurs impuretés, des produits de réaction secondaires, d'isomérisation.

Les solvants résiduels

Ils ont servi à la recristallisation du produit et se répartissent en plusieurs classes :

- classe 1 dits toxiques à éviter : benzène, dichloroéthane, trichloroéthane, tétrachlorure de carbone...
- classe 2, toxiques mais acceptables : acétonitrile, chloroforme, cyclohexane, toluène, pyridine, méthanol, dioxane, diméthylformamide...
- classe 3, les autres : éthanol ou encore des solvants ayant peu de données toxicologiques (éther)

Pour chaque classe, il existe une norme européenne sur les méthodes de recherche et sur les limites.

Les catalyseurs (métaux lourds)

Ils sont toxiques intrinsèquement et peuvent provoquer, même à doses très faibles, des réactions catalytiques de dégradation du produit fini à l'origine d'une éventuelle inactivation ou d'une toxicité.

Les produits de dégradation

Apparaissant au cours du stockage dans des conditions particulières, ils peuvent également être responsables de phénomènes toxiques, comme par exemple l'épimérisation de la tétracycline en anhydro-4-épitétracycline sous l'effet de la chaleur et l'humidité, responsable de lésions tubulaires rénales de type Toni-Debré-Fanconi.

Caractéristiques des matières premières ayant une incidence sur les qualités pharmacotechniques

Ces qualités pharmacotechniques n'ont pas de répercussions directes sur la toxicité des produits finis mais peuvent influencer secondairement sur la stabilité ou la biodisponibilité. Ces caractéristiques sont cependant plus aisées à définir et à maîtriser. Ce sont par exemple (16) :

- mesure de la distribution granulométrique,
- mesure de l'aptitude au tassement,
- analyse de surface spécifique,
- mesure de l'indice de coulabilité par la résistance au cisaillement.

L'analyse de tous ces paramètres contribue à montrer à quel point la qualité du principe actif est prépondérante dans la qualité du produit fini et qu'une simple conformité à telle ou telle pharmacopée ne suffit pas à prouver la qualité d'une matière première (17).

Il est important de noter que l'approvisionnement multisource en principe actif, pour des raisons économiques imposées par la concurrence, remet en cause à chaque fois l'ensemble de ces paramètres qui sont rarement pris en compte dans la sélection des médicaments retrouvés au niveau d'appels d'offres internationaux.

Caractéristiques des matières premières ayant une incidence sur la stabilité

La stabilité des préparations pharmaceutiques dépend à la fois des conditions de leur stockage (température, humidité et lumière) et des caractéristiques intrinsèques du produit. Parmi celles-ci qui sont définies dans le chapitre consacré aux études de stabilité, la qualité de la matière première occupe une place non négligeable.

GARANTIES DE QUALITE

Le Drug Master File (DMF)

Pour l'obtention de l'AMM, la réglementation en vigueur dans la CEE impose la fourniture aux autorités d'enregistrement, d'une documentation détaillée portant notamment sur les principes actifs. Dans le but de préserver le savoir-faire de l'industriel, il a été introduit dans certains états membres, une procédure de confidentialité qui permet aux producteurs de principes actifs de déposer directement auprès des autorités d'enregistrement un dossier de référence (DMF) contenant l'information requise (12).

Dans le cadre de l'enregistrement d'une spécialité pharmaceutique, c'est la possibilité offerte au fabricant du principe actif de communiquer les informations qui relèvent du savoir-faire industriel directement aux autorités d'enregistrement. Cette documentation sera examinée par un rapporteur accrédité à l'occasion du dépôt de la demande d'AMM relative à

cette spécialité dans des conditions permettant de sauvegarder la confidentialité. En outre le fabricant du principe actif fournit au demandeur de l'AMM les informations suffisantes pour lui permettre d'avoir la maîtrise de la qualité pharmaceutique.

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

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

Cette procédure DMF est assez récente puisqu'elle a été instaurée en France en Juillet 1990 mais existe aux USA depuis les années 70.

La procédure de certification de conformité à la Pharmacopée Européenne

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

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

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

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

Elle concerne tous les principes actifs inscrits à la Pharmacopée Européenne et tendra à remplacer à court terme le DMF. La liste des matières premières et des fournisseurs est disponible. (18)

Tous ces aspects réglementaires, scientifiques, techniques prennent une part prépondérante dans le prix de revient du principe actif qui lui même représente environ 50 % du prix de revient industriel du médicament produit fini. Pour " gagner " un marché, la tentation est grande d'être laxiste sur un de ces paramètres, étant donné que la notion de qualité de la matière première n'est bien souvent pas prise en compte dans le dépouillement d'un appel d'offres.

LES EXCIPIENTS

DEFINITIONS ET PARAMETRES

Les excipients et adjuvants ont longtemps été considérés comme inertes. Pourtant, les mêmes contraintes que pour le principe actif sont à prendre en compte et plus encore car la quantité d'excipients est souvent majoritaire dans une formulation. De plus, l'extrême diversité des excipients (19) et l'usage de ces substances dans d'autres industries rend plus difficile l'établissement d'une qualité standardisée. Il faut tenir compte de la qualité chimique, la pureté cristalline, la qualité technologique. Une étude rhéologique des différentes poudres doit être effectuée, solubilité et cinétique de dissolution, détermination de la surface spécifique, établissement de la courbe granulométrique, tests de cisaillement.

Toute modification de l'excipient peut entraîner une variation de biodisponibilité et être responsable de l'apparition de phénomènes toxiques ou allergiques.

De nombreux exemples ont été décrits, les plus douloureux étant celui des sirops d'antibiotiques et de paracétamol retrouvés, respectivement, au Nigéria et en Haïti, et ayant causé à eux deux la mort de plus de cent cinquante enfants. Le taux de diéthylène glycol, l'agent toxique, était très important dans la glycérine incorporée dans le sirop en tant qu'excipient. La recherche de diéthylène glycol n'est pas prévue par les monographies du glycérol des différentes pharmacopées.

Des essais de fonctionnalité serviront à définir et contrôler les caractéristiques physiques des excipients.

GARANTIES DE QUALITE

L'IPEC

L'International Pharmaceutical Excipient Council est une association, créée en 1992, qui regroupe des fabricants et utilisateurs d'excipients du monde entier. Son but est d'harmoniser l'utilisation et la qualité des excipients au niveau mondial.

Cette association a ainsi édité des " Good Manufacturing Practices Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients " en 1995.

L'EEDMF

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

LES RECIPIENTS

DEFINITIONS

Le récipient pour usage pharmaceutique est un article qui contient ou qui est destiné à contenir un produit, et qui est ou peut être en contact direct avec celui-ci. La fermeture fait partie du récipient (Pharm. Eur. 3^{ème} édition).

PROBLEMES EVENTUELS

Le verre apporte généralement une certaine sécurité d'inertie bien qu'en milieu alcalin, le réseau vitreux se dégrade. Par contre, les récipients en plastique présentent des inconvénients dus aux interactions contenant-contenu observées principalement avec des contenus liquides. Cependant, un fort taux d'humidité relative existant dans les pays des zones intertropicales peut aussi favoriser les interactions entre les poudres et les parois des contenants.

Il existe deux types d'interactions :

- migration et fixation du contenu sur le matériau plastique via des mécanismes d'adsorption, modifiant ainsi la stabilité du produit ainsi que sa concentration et altérant éventuellement le matériau plastique,
- relargage de constituants du contenant vers le contenu modifiant ainsi la stabilité de la préparation pharmaceutique et qui pourraient déclencher des réactions d'intolérance ou des phénomènes toxiques.

L'exemple le plus connu est celui du chlorure de polyvinyle pour lequel on peut assister à une migration des nombreux adjuvants présents (antioxydants, stabilisants, plastifiants, agents de renforcement, colorants, charges inertes...)

GARANTIES DE QUALITE

Le contrôle intrinsèque des récipients

Les monographies de la Pharmacopée Européenne détaillent les essais nécessaires au contrôle qualité des récipients. Cette démarche qualité doit obligatoirement être accompagnée par un audit, car il faut toujours garder à l'esprit que le fournisseur de récipient n'est pas obligatoirement sensibilisé aux impératifs de qualité de l'industrie pharmaceutique. Il faut que le fabricant de médicaments définisse clairement par un cahier des charges ses spécifications.

Par exemple, les polymères doivent être identifiés, le plus souvent par infrarouge. Les additifs et adjuvants sont considérés comme des substances apparentées et ont à ce titre des teneurs limites. (19)

L'interaction contenant-contenu

Cette essai, relativement coûteux, a pour but de démontrer qu'il n'existe aucune interaction entre le récipient et le produit fini et cela au moment de la fabrication et au cours d'une étude de stabilité.

ÉTUDES DE STABILITE

EN GENERAL

La stabilité d'un médicament peut être définie comme son aptitude à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité (8).

Les principes actifs des médicaments essentiels génériques étant des molécules connues (mécanisme de dégradation et stabilité du principe actif), il est dans la plupart des cas possible de limiter les études de stabilité au produit fini.

La stabilité des préparations pharmaceutiques dépend de paramètres extrinsèques (température, humidité et lumière) et intrinsèques. Parmi ces derniers, il faut différencier les facteurs liés aux matières premières, à la forme pharmaceutique et au conditionnement.

Il existe deux types d'études de stabilité (8) :

- les études de dégradation accélérées, destinées à augmenter la vitesse de dégradation chimique ou physique d'un médicament en le soumettant à des conditions de stockage extrêmes dans le cas du programme officiel des études de stabilité,
- les études de stabilité en temps réel : étude expérimentale des caractéristiques physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques d'un médicament pendant sa durée de validité et d'utilisation prévue et au-delà, dans des conditions de stockage prévues pour le marché auquel il est destiné.

L'OMS a défini quatre grandes zones climatiques, les fabricants devant adapter leurs études au marché visé. Ces régions sont :

Zone I : climat tempéré

Zone II : climat sub tropical avec possibilité de forte humidité

Zone III : climat chaud et sec

Zone IV : climat chaud et humide

Les conditions climatiques moyennes rencontrées dans ces zones ainsi que les conditions de stockage dérivées pour les études de stabilité en temps réel sont présentées dans le tableau suivant tiré de la référence (8).

Zone climatique	Mesures à l'air libre		Mesures en entrepôt		Conditions dérivées	
	°C	% HR	°C	% HR	°C	% HR
I	10,9	75	18,7	45	21	45
II	17,0	70	21,1	52	25	60
III	24,4	39	26,0	54	30	35
IV	26,5	77	28,4	70	30	70

La zone I ne comporte que quelques pays, il est donc conseillé aux fabricants désirant commercialiser un produit sous les climats tempérés de concevoir leurs études de stabilité en fonction des conditions dérivées de la zone climatique II, qui correspondent également aux températures et humidités spécifiées dans les recommandations ICH (International Conference of Harmonization).

Cependant, pour les fabricants visant un marché mondial, il est recommandé de mettre en oeuvre des études de stabilité utilisant les paramètres de la zone IV.

Les fabricants européens de médicaments ne doivent pas obligatoirement répondre aux spécifications de la zone IV pour leurs études de stabilité en vue de la mise sur le marché

européen ou pour une autorisation d'exportation. Les faits sur le terrain confirment ce phénomène puisque la plupart des problèmes de qualité rencontrés in situ sont dus à des problèmes de stabilité et non à la qualité intrinsèque du produit d'après un contrôle produit fini à réception par l'importateur. Le contrôle qualité à réception ne peut pas mettre en évidence un problème de stabilité, celle-ci n'étant quantifiable qu'après examen du dossier fabricant.

On entend par modification importante de la stabilité :

- baisse de 5 % de la teneur en principe actif par rapport à la valeur initiale, avec pour conséquence un sous-dosage entraînant des résistances en cas de traitement antibiotique,
- présence de tout produit de dégradation spécifié en quantité supérieure par rapport aux spécifications (risque toxique ou d'inactivation),
- pH en dehors des valeurs spécifiées,
- vitesse de dissolution de 12 comprimés ou capsules inférieure aux limites spécifiées avec pour conséquence une éventuelle diminution de la biodisponibilité,
- spécifications relatives à l'apparence et aux propriétés physiques non respectées.

Les essais en conditions d'humidité relative élevée sont très intéressants pour les emballages semi-perméables car le risque de dégradation est beaucoup plus élevé.

Les études de stabilité sont donc un paramètre capital à prendre en compte lors des approvisionnements en médicaments et cela pour trois raisons principales :

- les conditions climatiques des pays en développement sont très différentes de celles des pays européens qui servent généralement de base pour les référentiels d'études,
- les conséquences d'une mauvaise stabilité sont graves en termes d'inactivité ou de toxicité,
- la stabilité ne peut pas être évaluée par un contrôle qualité du produit fini à réception.

EN PARTICULIER

Certains auteurs ne se satisfont pas de ces directives et réalisent des études de stabilité en temps réel dans la région même où les médicaments seront exportés. Sur le terrain, la forme pharmaceutique subit les aléas du climat local, car on sait qu'il n'est pas équivalent, sur le plan de la dégradation éventuelle, de stocker un produit 5 jours à 30°C puis 5 jours à 40°C ou de le soumettre à 10 jours à 35°C. Ces expériences, mises en parallèle avec les résultats des essais respectant les directives OMS, sont très informatives.

Une équipe suédoise (20) a montré la perte de principe actif contenu dans des ampoules injectables de maléate d'ergométrine conservé au Soudan entre Septembre 1986 et Septembre 1988. Cette perte s'accompagne d'un brunissement de la solution proportionnel à la quantité de principe actif dégradé (21). Dans le même temps des gélules de chlorhydrate de tétracycline sont restées stables.

Une étude similaire (22) a été réalisée dans le même pays sur une période de 16 mois. Elle a conduit à des résultats voisins. On note que les solutions injectables de maléate d'ergométrine

conservées (à température ambiante) comme référence en Europe ont, elles aussi, subi une dégradation. Des capsules de trihydrate d'ampicilline n'ont pas présenté de diminution de leur teneur en principe actif, alors que ce phénomène était apparu précocement dans l'étude précédente.

Sous l'égide de l'UNICEF (23), des membres des deux équipes précédentes ont cherché à connaître les variations de température et d'humidité rencontrées par une cargaison de médicaments partant, par bateau, de Copenhague en direction de Lagos, Kampala via Mombasa et Bangkok. Entre Copenhague et Lagos, la température a varié de $-3,5^{\circ}\text{C}$ à $33,6^{\circ}\text{C}$. Jusqu'à Kampala, les produits ont supporté des écarts de $-2,3^{\circ}\text{C}$ à $42,4^{\circ}\text{C}$. Et vers Bangkok, les variations allèrent de $1,9^{\circ}\text{C}$ à $37,5^{\circ}\text{C}$. L'humidité relative a fluctué entre 20 et 88 %. Les mêmes médicaments que précédemment ont montré les mêmes faiblesses.

Ces quelques exemples ont incité la Centrale Humanitaire Médico-Pharmaceutique à lancer sa propre étude de stabilité en temps réel et en milieu tropical. Tous les détails se trouvent dans la troisième partie. Car, si l'on considère les fluctuations climatiques rencontrées par les médicaments entre le fabricant et l'utilisateur via le grossiste, il paraît difficile de se contenter des essais de stabilité, quand bien même ils respectent les directives de l'OMS.

BIOEQUIVALENCE

La bioéquivalence est le troisième critère de qualité des médicaments essentiels génériques. Il se rapporte à la notion d'efficacité.

Pour reprendre les termes utilisés par l'OMS, un médicament multisource (générique) doit être interchangeable, donc thérapeutiquement équivalent à un médicament de référence (8).

Cette notion de multisource peut prêter à confusion avec la définition française du générique qui doit être bioéquivalent au médicament innovant, donc interchangeable.

Quoi qu'il en soit, pour que des médicaments pharmaceutiquement équivalents puissent être considérés comme interchangeables, il faut prouver qu'ils sont équivalents du point de vue thérapeutique. Différentes méthodes peuvent être proposées (8) :

- études de biodisponibilité comparatives (bioéquivalence) chez l'homme consistant à doser le principe actif ou un ou plusieurs de ses métabolites dans un liquide biologique accessible comme le plasma, le sang ou l'urine,
- études pharmacodynamiques comparatives chez l'homme,
- des essais cliniques comparatifs,
- des épreuves de dissolution in vitro.

L'OMS a également établi des critères dispensant d'études d'équivalence. Cela concerne essentiellement les médicaments destinés à être administrés par voie parentérale (IV, IM, SC), les médicaments en solution pour administration par voie orale, les médicaments en poudre destinés à être reconstitués en solution, les gaz médicaux ainsi que les médicaments à usage auriculaire, ophtalmique, topique, ou pour inhalation et pulvérisation.

Il reste donc différentes formes galéniques pour lesquelles l'équivalence doit être démontrée et concernant les médicaments essentiels génériques, les comprimés et les capsules sont les plus sujets à discussion ou interprétation.

Il est clair que, pour ces formes pharmaceutiques, l'étude de bioéquivalence est la plus à même de prouver l'équivalence et donc le critère d'efficacité. Malheureusement, cette étude n'est pas toujours réalisée pour les médicaments essentiels génériques retrouvés au niveau des appels d'offres ouverts et cela pour trois raisons intimement liées :

- une telle étude coûte très cher en France ou en Europe et augmente de façon significative le prix du médicament,
- le marché des matières premières permet difficilement de disposer d'une source constante et en raison de l'influence de la qualité de la matière première sur la biodisponibilité, les fabricants hésitent à lancer de telles études coûteuses,
- il n'est pas défini clairement quels sont les médicaments pour lesquels ce type d'étude pourrait être remplacée par une étude in vitro.

L'OMS stipule que des études de dissolution in vitro peuvent être utiles pour démontrer l'équivalence de deux médicaments multisources mais il est recommandé de l'utiliser le moins souvent possible et surtout pas comme seule preuve pour les comprimés ou capsules sachant que l'essai de dissolution s'applique principalement à ces deux formes pharmaceutiques. Par contre, si la dissolution du produit à évaluer et du produit de référence est suffisamment rapide (> 80 % en 15 minutes), leur équivalence in vivo peut être supposée.

Le même flou est entretenu au niveau des Ministères de la Santé des pays européens et il serait bon de pouvoir définir des listes de produits pour lesquels une étude de bioéquivalence ou un essai de dissolution doit être réalisé pour montrer l'équivalence. Il serait alors judicieux de réaliser des cinétiques de dissolution du médicament à tester et de la référence au lieu du respect d'une valeur seuil en temps donné, et ce dans plusieurs milieux sélectionnés en fonction du profil du produit.

Il est certain que pour les médicaments à faible marge thérapeutique ou présentant des pharmacocinétiques délicates ou variables, il est nécessaire d'effectuer des études de bioéquivalence, ce qui n'est malheureusement pas toujours réalisé pour un problème de coût.

MOYENS DISPONIBLES POUR L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS

Les trois moyens disponibles pour l'évaluation des médicaments par les pays en développement ou les associations humanitaires sont :

- le contrôle qualité du médicament,
- l'audit du fabricant,
- l'enregistrement du médicament dans le pays de fabrication et dans le pays d'importation.

Ces trois approches présentent chacune des avantages et des inconvénients, mais leur association entraîne une synergie telle qu'il paraît difficilement concevable de les désunir.

Il convient de préciser que, pour les médicaments possédant une AMM dans un pays européen, le système d'évaluation fonctionne très bien en utilisant conjointement ces trois approches.

Si l'on prend exemple de la France, mais qui se retrouve dans d'autres pays européens, l'AMM est donnée par l'Agence du Médicament après évaluation du Dossier Fabricant. Des analyses sont réalisées au niveau de la Direction des Laboratoires et des Contrôles à la fois au moment de l'enregistrement mais aussi après des prélèvements effectués par l'inspection du fabricant. L'inspection assure le respect des BPF mais aussi la conformité du dossier de lot au référentiel qu'est le dossier d'AMM.

Si par contre le produit ne possède pas d'AMM, l'Agence du médicament assure le respect des BPF via des inspections et effectue des contrôles qualité. Cependant, la conformité du dossier de lot au référentiel n'est pas assurée puisqu'il n'existe pas de dossier référentiel officiel tel que le dossier d'AMM.

Cela suppose, pour les acheteurs, d'adopter une démarche pragmatique associant les trois notions de contrôle qualité, d'audit fabricant et de préférence à un produit enregistré, avec étude du type d'enregistrement (pas d'harmonisation en Europe), tout en tenant compte du prix qui est le garant de l'accessibilité aux soins.

INTERETS ET LIMITES DU CONTROLE QUALITE

INTERETS

MISE SOUS PRESSION DU FABRICANT FOURNISSEUR

Le contrôle qualité présente des avantages importants en cas d'appels d'offres ouverts car il permet de lier dans le cahier des charges les conditions de paiement à l'acceptation des lots et d'éliminer les fabricants peu sérieux. Il est cependant nécessaire pour l'analyste de disposer des méthodes d'analyse et des normes de référence du fabricant afin de lever toute ambiguïté sur l'interprétation du résultat.

Il est néanmoins capital de garder à l'esprit que le contrôle qualité n'est pas une fin en soi et qu'il peut, s'il est utilisé seul, amener à de fausses sécurités ou à des rejets irrationnels de produits.

INDICATEUR INTERESSANT PAR DES MARQUEURS SELECTIONNES

Il est préférable de choisir des marqueurs judicieusement établis en fonction des médicaments. Par exemple, le test de dissolution devrait systématiquement être réalisé pour des médicaments présentant à priori des problèmes de dissolution. De même, le dosage des produits de dégradation est d'une importance capitale dans le cas des tétracyclines. Le dosage des substances actives est recommandé pour les antibiotiques et les produits à faible marge thérapeutique. Pour les solutés massifs, des recherches d'endotoxines, responsables de la pyrogénicité, donneront des informations plus intéressantes qu'un test de stérilité qui à peu de chances de se révéler positif.

VERIFICATION DE L'ADEQUATION ENTRE LE DOSSIER FABRICANT S'IL EXISTE ET LA QUALITE DU PRODUIT

Associé au Dossier Fabricant, le contrôle qualité est un des moyens de s'assurer de la conformité du produit au référentiel du fabricant.

LIMITES

LIMITES DES PHARMACOPEES

Les pharmacopées n'ont pas été établies dans l'optique de faire des contrôles qualité de médicaments retrouvés au niveau des appels d'offres internationaux.

Les Pharmacopées Européenne et Française regroupent des méthodes de contrôle des matières premières et non des produits finis. Seules la Pharmacopée Internationale, encore incomplète, l'USP et la BP décrivent des méthodes d'analyses pour les produits finis mais elles ne sont pas toujours applicables à ceux-ci, les excipients utilisés pouvant entraîner une perte de la spécificité.

Les monographies des produits finis ne comportent pas toutes des essais de dissolution et quand ils existent, ceux-ci ne sont pas toujours discriminants.

ABSENCE LE PLUS SOUVENT DU REFERENTIEL PRODUIT FINI POUR LES CONTROLES EXTERNES

Les méthodes de dosage des produits finis sont censées avoir été mises au point et validées par le fabricant utilisant les critères définis dans les Bonnes Pratiques de Laboratoire et l'ICH. L'analyste du produit pour contrôle qualité externe doit en théorie disposer de ce référentiel analytique sous peine de donner des résultats erronés dus au manque de spécificité, de précision ou d'exactitude de la méthode de dosage utilisée.

QUALITE DE LA MATIERE PREMIERE NON EVALUEE PAR UN CONTROLE PRODUIT FINI

La qualité de la matière première ne peut pas être évaluée au vu d'un contrôle produit fini exception faite de certaines poudres pour suspensions injectables. En effet, la connaissance du procédé de synthèse est d'une importance considérable dans la vérification de la qualité du principe actif. Plus encore, les monographies des pharmacopées étant basées sur le procédé de synthèse le plus courant, avec donc des impuretés, substances apparentées et produits de dégradation bien définis, un mode de synthèse différent doit faire l'objet d'un contrôle adapté, ce qui n'est pas toujours réalisé.

Le fait de se rapporter à une pharmacopée peut dans ce cas là amener une fausse sécurité avec des conséquences redoutables en termes de santé publique étant donné la toxicité potentielle des substances apparentées, des produits de dégradation et des impuretés.

Le contrôle qualité du principe actif doit toujours être associé à un système documentaire précis (DMF, certification de la Pharmacopée Européenne) ou un engagement du fabricant assurant l'adéquation entre les essais de la pharmacopée et la qualité du principe actif.

STABILITE QUANTIFIABLE SUR DOSSIER OU TROP TARDIVEMENT PAR UN RETOUR TERRAIN

L'analyse d'un médicament au temps T1, à la réception d'une livraison peut être conforme mais sa stabilité "déficente", surtout dans des conditions de conservation difficiles, ce qui entraîne une perte d'activité avant la date de péremption. Ce type de problème peut survenir en cas de méconnaissance du principe actif acheté auprès d'un fournisseur occasionnel. Les études de stabilité du principe actif et du produit fini, qu'elles soient expérimentales ou bibliographiques, doivent être étayées dans un dossier. De même, l'interaction contenant-contenu, exacerbée dans des conditions tropicales de stockage, ne peut être évaluée que par un dossier.

LE CONTROLE MICROBIOLOGIQUE PEUT DONNER UNE FAUSSE SECURITE - NOTION DE LIBERATION PARAMETRIQUE

Tout contrôle qualité d'un médicament produit fini peut donner lieu à des erreurs d'interprétation, notamment en matière de représentativité de l'échantillon par rapport à la taille du lot. Le fabricant doit avoir lui-même défini une procédure de prélèvement basé sur des validations et la taille du lot fabriqué.

Ces éléments ne sont pas obligatoirement connus de l'analyste externe et ceux-ci sont d'autant plus cruciaux dans le cas des contrôles microbiologiques des préparations injectables.

Hormis la stérilisation, la stérilité d'un médicament injectable est garantie :

- par l'atmosphère contrôlée régnant dans les box de remplissage et de conditionnement,
- par la validation des opérations de production et de la stérilisation.

Cependant, l'essai de stérilité constitue la seule méthode analytique dont puissent disposer les différentes instances amenées à contrôler la qualité des produits. Ce phénomène est en contradiction avec la volonté, à l'heure actuelle, d'évaluer la conformité à l'état stérile d'après les paramètres de production et de validation du procédé (libération de lot paramétrique). (24)

TEST DE RECHERCHE DES PYROGENES DIFFICILE A METTRE EN OEUVRE - PROBLEME DE VALIDATION AVEC LE LAL

Le test de recherche des pyrogènes décrit dans la pharmacopée est réalisé chez le lapin. La différence de température avant et après administration du médicament injectable est le paramètre déterminant la présence ou l'absence de pyrogènes. Cela nécessite de disposer d'une animalerie et de répondre ainsi à de nombreuses contraintes réglementaires et structurelles.

Une alternative proposée est la recherche d'endotoxines sur cellules (LAL), mais cette méthode prometteuse présente encore à l'heure actuelle quelques contraintes :

- nécessité de valider à chaque manipulation sur un nouveau médicament avec les problèmes posés par l'absence du référentiel du fabricant,
- absence de corrélation entre le test LAL et la recherche chez le lapin pour de nombreux produits.

Pour résumer les principales limites du contrôle qualité seul, “ la qualité ne se contrôle pas, elle se fabrique ”.

INTERETS ET LIMITES D'UN AUDIT FABRICANT

INTERETS

CONTACT DIRECT AVEC LES FOURNISSEURS

L'audit du fabricant est le seul moyen d'établir une relation contractuelle client-fournisseur au sens ISO du terme et de rédiger un cahier des charges.

VISUALISATION DU RESPECT DES BPF

Seul l'audit fabricant est à même de pouvoir fournir tous les renseignements sur le système qualité de l'entreprise. Au cours de l'audit, les thèmes suivants, ayant un retentissement important sur la qualité des médicaments, sont abordés (25) :

- organigramme et définitions de fonction, en particulier la personne qualifiée, les responsables Contrôle Qualité et Assurance Qualité,
- la formation du personnel, l'hygiène,
- l'organisation des locaux, le respect des flux personnels et matières,
- les procédures et instructions opératoires,
- le système documentaire et en particulier le dossier de lot,
- l'achat des matières premières,
- la prévention des contaminations croisées,
- l'environnement (température, humidité, ventilation, atmosphère contrôlée),

- les opérations de validation des process,
- la libération et la traçabilité des lots.

Les autorités de tutelle donnent toutes à l'heure actuelle des certificats BPF sans pour autant assurer l'adéquation de la qualité au système documentaire des produits sans AMM et destinés à l'exportation. De plus, un certificat BPF peut ne concerner que des activités partielles : publicité, information, pharmacovigilance, suivi et rappel de lot... et de ce fait créer une confusion entre vrai fabricant et distributeur sous sa marque.

ADEQUATION DU MEDICAMENT AVEC LE REFERENTIEL

Le certificat BPF ne prouve malheureusement pas à l'heure actuelle l'adéquation du médicament avec le référentiel du fabricant. Il est impératif quand le fabricant enregistre un médicament dans un pays que cette adéquation soit évaluée par un audit puisqu'il est difficile pour le moment de compter sur les autorités de tutelle. L'examen doit porter à la fois sur la fabrication en général, mais aussi sur les produits (études de stabilité, sources d'approvisionnement en matières premières) afin de montrer l'adéquation entre le dossier d'enregistrement du médicament et les pratiques réelles du fabricant.

LIMITES

TEMPS, FORMATION, COUT

Étant donné le nombre important de fabricants répondant aux appels d'offres internationaux, les audits systématiques et répétés sont une contrainte très importante en matière de temps. De plus, il peut être facile pour un fabricant de dissimuler ses points faibles pendant l'audit et de tromper l'auditeur si celui-ci n'est pas suffisamment formé aux techniques. Enfin, la notion de coût est également à prendre en compte.

DISTANCE GEOGRAPHIQUE ENTRE LE CLIENT ET LE FOURNISSEUR

Cette donnée ne facilite pas les relations de confiance client-fournisseur.

EXAMEN PONCTUEL

Pour être efficace, un audit ne doit pas être un examen ponctuel mais au contraire un processus dynamique et donc en perpétuelle évolution. Un rapport doit faire suite à chaque audit et les corrections doivent pouvoir être évaluées à tout moment. De même, une non-conformité relevée par le client doit entraîner sur le champ un audit fournisseur, chose difficilement réalisable au vue des contraintes déjà exposées précédemment.

INTERETS ET LIMITES DE L'ENREGISTREMENT DES MEDICAMENTS MULTI-SOURCES

Il faut donc distinguer l'enregistrement dans le pays de fabrication et celui dans le pays d'importation qui peuvent cependant être très complémentaires. Les intérêts sont d'ailleurs communs aux deux types d'enregistrement.

INTERETS

DONNEES SUR LES STABILITES

Les études de stabilité menées selon les recommandations ICH3 (temps réel et accélérées) ne peuvent être évaluées qu'avec un dossier complété par l'audit du fabricant.

DONNEES SUR LES METHODES D'ANALYSES

Ces données sont impératives pour effectuer un contrôle à réception (problèmes de validation).

DONNEES SUR LES MATIERES PREMIERES

Les autorités de tutelle du pays disposent ainsi du procédé de fabrication du principe actif, de l'engagement du fabricant et peuvent rationnellement évaluer les médicaments en tenant compte du paramètre matière première. Il est à noter que le contrôle qualité ne permet de doser ou de caractériser que ce qu'on recherche. Cette connaissance de la matière première est un facteur capital au niveau de la Santé Publique tant sur le plan de la qualité mais aussi au niveau du coût puisqu'en moyenne, la part de la matière première peut représenter plus de 50% du prix de revient industriel du médicament générique.

DONNEES SUR LES ETUDES IN VIVO

Les données d'efficacité et de sécurité doivent obligatoirement être évaluées par un dossier bibliographique du médicament.

LIMITES

ABSENCE DE REFERENTIEL COMMUN AUX PED

Les PED devraient s'accorder sur le contenu d'un dossier d'enregistrement et peut être la possibilité d'un enregistrement commun pour plusieurs pays dans une zone géographique donnée, ce qui aurait comme avantage de diminuer les contraintes administratives et financières des fabricants qui pourraient se concentrer davantage sur la notion de qualité, car encore une fois, l'élément prix est prépondérant dans les appels d'offres internationaux.

MATIERES PREMIERES MULTISOURCES

Cette diversité pose un problème pour les appels d'offres internationaux, qui n'intègrent pas toujours suffisamment les paramètres de qualité des matières premières dans les critères de choix.

ÉTUDES DE STABILITE ET IN VIVO INEXPLOITABLES

En effet, ces études sont toutes deux dépendantes de la qualité de la matière première et tout changement remet en question la fiabilité des études.

ABSENCE D'INSPECTION POUR S'ASSURER DE LA CONFORMITE AU REFERENTIEL DU DOSSIER.

Les pays “ riches ” se sont accordés sur la reconnaissance mutuelle des inspections via la convention PIC (Pharmaceutical Inspection Convention) en application depuis mars 1971. Selon la convention, lors de l'importation d'un produit, le pays importateur demande un rapport d'inspection au pays où le produit a été fabriqué, le pays importateur ayant l'obligation d'accepter les conclusions du rapport d'inspection. Cependant, il conserve la décision finale d'acceptation du produit ou des contrôles à réception.

Malheureusement, aucun des pays en développement n'a la possibilité, à l'heure actuelle, d'adhérer à cette convention.

ÉVALUATION LONGUE ENTRAINANT UN MANQUE DE FLEXIBILITE

Pour exemple, la durée moyenne d'évaluation d'un dossier était en France de 200 à 220 jours en 1995.

ABSENCE DES GARANTIES DE QUALITE EN EUROPE POUR LES MEDICAMENTS SANS AMM

A l'heure actuelle, les médicaments essentiels génériques fabriqués en Europe pour les PED ou les organismes d'aide humanitaire n'ont pas tous des AMM et bon nombre ne font l'objet que de déclarations d'exportation. Les médicaments exportés ne sont donc pas évalués comme ceux disposant d'une AMM entraînant ainsi une confusion pour les importateurs et un laxisme potentiel pour les fabricants.

Il faudrait au moins que les fabricants déposent auprès des autorités sanitaires de tutelle un dossier pharmaceutique indiquant les paramètres importants en matière de qualité et qu'ils puissent être inspectés sur cette base.

STRATÉGIE PROPOSÉE : TRIPTYQUE AUDIT / ENREGISTREMENT / CONTRÔLE QUALITÉ

Grâce à l'audit du fabricant, à la connaissance du dossier technique et pharmaceutique et, *in fine*, au résultat du contrôle qualité, on dispose de garanties satisfaisantes concernant la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. Cependant, cette démarche a un coût et nécessite que la mise en concurrence lors des approvisionnements soit faite sur un panel de fournisseurs déjà sélectionnés par une procédure d'agrément et non par appels d'offres ouverts. Dans ce dernier cas, seul le contrôle du produit reçu sera possible et il a été démontré qu'un résultat conforme au référentiel choisi ne peut laisser préjuger d'une qualité totale.

POUR AGREER UN FOURNISSEUR :

- **ON PROCEDE A L'AUDIT DU FABRICANT.**

Il est nécessaire que les inspections des autorités de tutelle des pays où se situent les fabricants puissent assurer la conformité des produits aux référentiels. Il ne paraît pas envisageable que ce soit les inspecteurs des PED ou les associations humanitaires qui fasse ce travail.

On préférera un **audit effectif selon le référentiel des BPF**. Toutefois, si les moyens financiers sont insuffisants, on pourra se contenter d'un **audit documentaire via un site master file** comportant :

1. organigrammes,
2. fiches de fonction de la direction et des responsables de départements,
3. plans des locaux avec flux, classes,
4. description des traitements de l'eau et de l'air,
5. procédures critiques (libération de lot, nettoyage, validation de la stérilisation, rappel de lot),
6. liste des opérations de fabrication avec matériel utilisé et contrôles.

- **ON PREND NOTE DE L'ENREGISTREMENT DU MEDICAMENT DESIRE DANS LE PAYS D'ORIGINE OU A L'EXPORTATION.**

Il est nécessaire d'insister sur le développement des reconnaissances mutuelles des enregistrements (simplification des procédures).

De plus, tout fabricant, qui ne désire pas pour diverses raisons demander d'AMM dans son pays d'origine, devrait néanmoins y déposer un dossier qui serait évalué et comprenant par exemple la partie II du dossier d'AMM en insistant sur :

1. qualité de la matière première avec incitation à ne disposer que des matières premières avec DMF déposé dans un pays reconnu ou certifié selon la procédure de la Pharmacopée Européenne,

2. donner ainsi 3 sources potentielles de matières premières certifiées,
3. en cas d'absence de certification officielle, donner les spécificités techniques et l'engagement du fabricant garantissant l'adéquation de la qualité de la matière première à la monographie de la pharmacopée choisie comme référence,
4. formule de fabrication et si changement, obligation de déclaration,
5. description de la fabrication et si changement, obligation de déclaration,
6. études de stabilité tropicalisées selon ICH3, pour les produits finis,
7. étude de tolérance ou d'acceptabilité si le produit n'a jamais été administré sous cette formulation.

Le pays ou le produit est importé doit également disposer de ce dossier avec en plus selon ses propres critères les informations suivantes :

1. bioéquivalence si nécessaire ou le cas échéant essais de dissolution,
2. bibliographie au sujet des indications prévues,
3. pas de nouvelles indications autres que celles prévues par la spécialité originelle sauf en cas de démonstration par essais cliniques,
4. information médicale,
5. échantillons.

Pour simplifier, le pays exportateur doit pouvoir garantir la qualité au sens large des médicaments, même si ceux-ci n'ont pas d'AMM. Le pays importateur évalue selon ses propres critères la sécurité et l'efficacité, le plus souvent par des études bibliographiques pour des médicaments essentiels génériques, ainsi que les indications et les informations destinées aux prescripteurs.

• ON CONTROLE LA QUALITE DU PRODUIT

Cette opération a lieu au moment de l'agrément et, de façon aléatoire, au fil des approvisionnements. Le contrôle qualité joue alors pleinement son rôle d'outil dans l'évaluation de la qualité des médicaments. Seul, il ne permet pas de préjuger de la qualité du produit.

De plus, si les moyens techniques et financiers l'autorisent, l'acheteur peut réaliser lui-même une étude de stabilité sur des médicaments sensibles dans les conditions climatiques de son propre marché. La partie suivante relate le déroulement et les résultats d'une telle expérimentation.

ÉTUDE DE STABILITÉ DE FORMES SÈCHES EN MILIEU TROPICAL

MATÉRIEL ET MÉTHODES

PROTOCOLE

Le protocole adopté porte sur 18 mois. Trois sites ont été choisis en fonction de leurs taux différents d'humidité relative :

Nairobi (Kenya)

Lokichokio (Nord du Kenya, frontière de Sud Soudan)

Djibouti (République de Djibouti)

De plus, une étude utilisant le protocole accéléré OMS a été réalisée (Étude A).

Les conditions climatiques de Djibouti seront reproduites en enceinte climatique, au laboratoire de contrôle de la CHMP à Clermont-Fd (Étude E). Par suite de retards dus à la maintenance de l'enceinte, il est impossible de faire figurer les résultats de cette étude dans ce travail.

IDENTIFICATION DES MEDICAMENTS

Quatre médicaments (sous forme orale sèche) ont été sélectionnés en raison de leur importance dans les PED et de leur instabilité potentielle :

Dénomination	Forme	Dosage
Chloroquine (phosphate)	comprimés	250 mg
Ergométrine (maléate)	comprimés	0,2 mg
Paracétamol	comprimés	500 mg
Tétracycline (chlorhydrate)	gélules	250 mg

Les médicaments sont étudiés dans chaque site sous 4 formes de conditionnement différents pour un même lot de fabrication :

- A : dans la boîte d'origine, contenant 500 ou 1000 unités de prise, adaptée à l'humanitaire
- B : dans un sachet plastique de prescription, le mode le plus fréquent de délivrance individuel ; bien que ces sachets soient censés contenir un mois de traitement, il a été décidé de les tester sur toute la durée de l'étude.
- C : sous blister bubble pack, le conditionnement occidental classique

- D : sous blister double feuille, une protection moins sophistiquée que le blister bubble pack mais plus économique.

La fabrication et le conditionnement de tous les lots de tous les produits a eu lieu au laboratoire Cosmos Limited, Nairobi, Kenya.

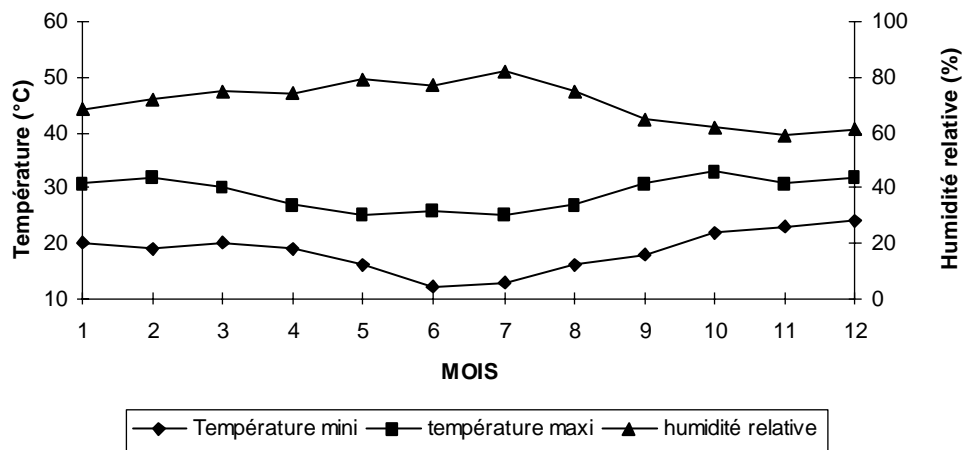
Les médicaments sont précisément identifiés par leurs :

- DCI
- dosage
- forme galénique
- date de fabrication
- date de péremption
- numéro de lot
- fabricant
- code conditionnement-provenance/temps

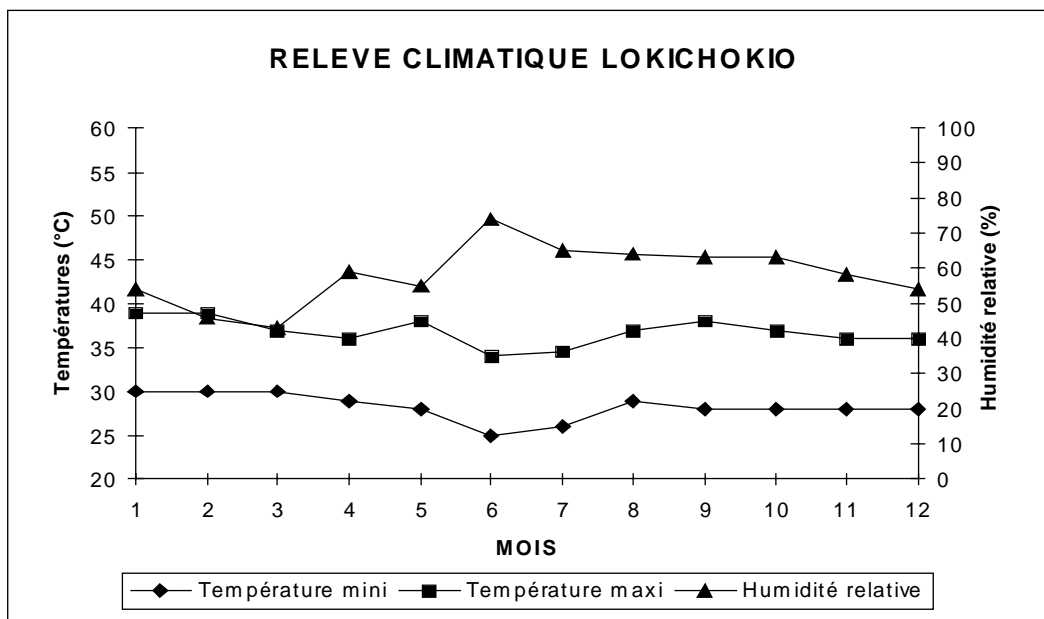
IDENTIFICATION DES SITES

Les graphiques suivants présentent les températures moyennes minimales et maximales, ainsi que les humidités relatives moyennes de Nairobi, Lokichokio et Djibouti sur l'année 1996. Les mois sont numérotés de un à douze de Janvier à Décembre.

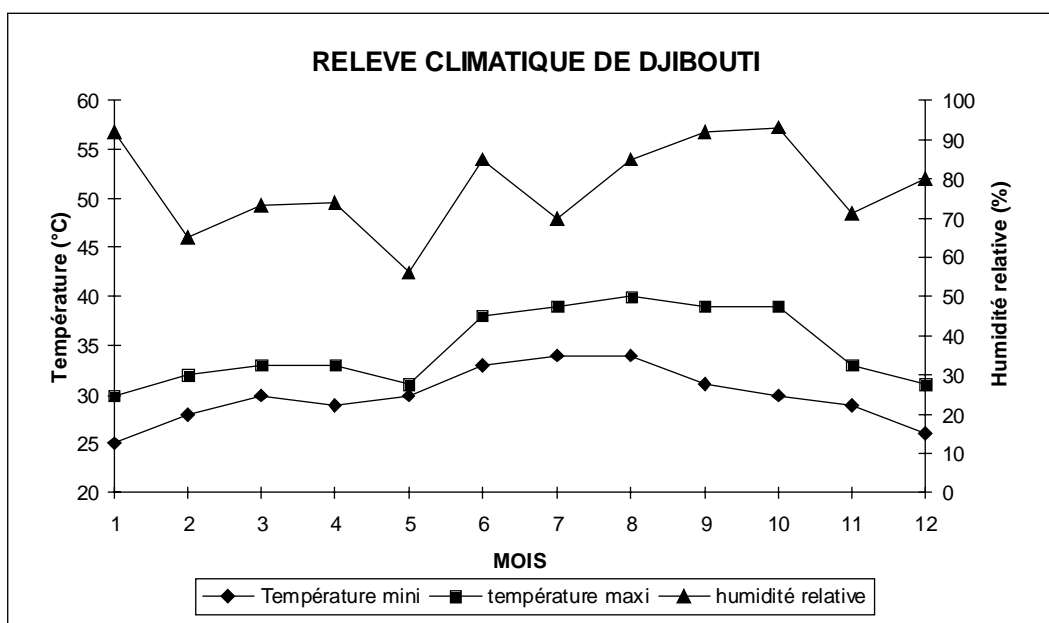
RELEVÉ CLIMATIQUE DE NAIROBI



Les conditions atmosphériques de Nairobi associent une humidité relative assez élevée à des températures oscillant globalement entre 20 et 30°C.



À Lokichokio, la température est supérieure à celle de Nairobi, tandis que l'humidité relative est plus faible.



Le climat de Djibouti est marqué par son humidité relative souvent très élevée. La température maximale est supérieure à 30°C plus de six mois par an.

À Nairobi, les médicaments sont conservés dans les hangars de la centrale d'achats, que PSF et la CHMP ont monté pour approvisionner les missions africaines.

L'équipe de PSF à Lokichokio dispose aussi de hangars.

À Djibouti, c'est un bureau qui sert de lieu de stockage pour les lots de cette étude.

Étude A : l'étude a commencé dès la réception des échantillons et selon un protocole du Centre collaborateur OMS pour l'étude de la stabilité des médicaments. Les produits subissent 30 jours à 50°C à saturation d'humidité suivi de 5 jours à 70°C à saturation d'humidité.

L'étude accélérée a duré 35 jours et s'est déroulée du 10/03/1996 au 11/04/1996.

PREPARATION DES LOTS

La préparation et la répartition en différents conditionnements se sont tenues à Nairobi.

GROUPE A :

Un prélèvement de 40 formes est effectué sur chaque boîte. Chacun des trois prélèvements est mis immédiatement dans un sachet plastique étiqueté avec son code (A-N ou L ou D-T).

Les sachets sont conservés dans une boîte, dans un endroit frais et sec, à l'obscurité jusqu'à l'expédition au laboratoire de Clermont-Ferrand.

GROUPE B :

Chaque sachet contient 10 formes, on a donc quatre sachets pour un prélèvement.

GROUPE C ET D :

Chaque blister contient 10 formes. Les blisters sont regroupés par quatre dans une boîte en carton.

CALENDRIER DE PRELEVEMENTS DES ECHANTILLONS

Temps	Nairobi	Lokichokio	Djibouti
Dépôt	01/03/1996	07/03/1996	14/03/1996
T1	01/04/1996	07/04/1996	14/04/1996
T3	01/06/1996	07/06/1996	14/06/1996
T6	01/09/1996	07/09/1996	14/09/1996
T12	01/03/1997	07/03/1997	14/03/1997
T18	01/09/1997	07/09/1997	14/09/1997

Les prélèvements de Lokichokio et Djibouti sont acheminés vers Nairobi avant expédition sur Clermont-Ferrand. Ils parviennent à destination (en caisse isotherme) avec environ un mois de délai. Température et humidité ne sont pas monitorées pendant le transport.

NOMBRE D'ANALYSES

À T0, chaque produit a été analysé, on a donc eu :

4 produits x 4 conditionnements = 16 analyses

L'étude A a réclamé le même nombre d'analyses.

Pour chaque temps, ces 16 analyses sont multipliées par le nombre de provenances différentes (Nairobi, Lokichokio, Djibouti), ce qui donne 48 analyses.

Sur toute la durée de l'étude, il est prévu de prélever à 5 temps différents (T1, T3, T6, T12, T18), les 4 premiers ayant eu lieu.

Le nombre total d'analyses sera donc de :

$16 + 16 + 5 \times 48 = 272$ analyses.

OBJECTIFS

Cette étude cherchait à déterminer :

- la stabilité de la molécule au sein de la forme,
- la stabilité des caractéristiques organoleptiques et pharmacotechniques de la forme,
- l'influence du conditionnement,
- l'influence du climat.

Il n'était pas question ici de tester le principe actif seul. Malgré l'intérêt scientifique d'une telle étude, elle aurait apporté moins de données, faisant l'impasse sur les propriétés de la forme et le conditionnement.

ESSAIS

Cette partie détaille les différentes analyses pratiquées sur les médicaments de la stabilité.

CARACTERES ORGANOLEPTIQUES

Ce sont les renseignements les plus faciles à acquérir, mais ils peuvent s'avérer difficiles à quantifier. Ont été considérés à la fois l'aspect de la forme, et les modifications éventuelles du conditionnement.

FORME

- Mesure de la taille de la forme
- Évaluation de la couleur des comprimés ou de la poudre contenue dans les gélules. Certains comprimés présentant des taches, il fut décidé de coter ces marques à l'aide de croix (+)
- Aspect granulométrique de la poudre contenue dans les gélules

CONDITIONNEMENT

- Gonflement des alvéoles de blister bubble pack
- Taches sur les sachets de prescription et les blisters double feuille

UNIFORMITE DE MASSE

Elle fait apparaître un gain ou une perte de poids au décours de l'étude en comparant les moyennes calculées à partir des résultats de la pesée de 20 comprimés ou du contenu de 20 gélules. La valeur de l'écart type permet le calcul du coefficient de variation qui renseigne sur l'homogénéité des pesées par rapport à la moyenne.

De plus, il est vérifié que le poids moyen respecte les critères de la Pharmacopée Européenne 3^{ème} édition.

FRIABILITE

Ce test ne s'applique pas aux gélules.

L'appareil utilisé et les modalités de l'essai sont décrits à la Pharmacopée Européenne 3^{ème} édition.

Nombre de comprimés : 20

Nombre de tours/minute : 25

Nombre total de tours : 100

DESAGREGATION

L'appareil utilisé est décrit à la Pharmacopée Européenne 3^{ème} édition.

Nombres de formes : 6

Milieu : eau désionisée

Température : 36 à 38°C

Pour cet essai, la monographie Capsules indique, comme durée limite, 30 min.

La monographie Comprimés préconise 15 min.

DOSAGE, IDENTIFICATION ET IMPURETES

Méconnaissant la nature et les proportions des excipients inclus dans les formes pharmaceutiques, il est impossible de développer des méthodes de dosage propres au laboratoire de contrôle. C'est pourquoi, à la CHMP, le premier réflexe de l'analyste est de consulter la BP à la recherche d'une monographie adaptée à la forme et à la molécule considérées. Si la méthode proposée par cette pharmacopée réclame du matériel dont le laboratoire ne dispose pas, c'est la PE qui fait référence avec, éventuellement, une adaptation des dilutions tenant compte de la teneur en excipients. Cependant, ce sont les normes de la BP qui seront conservées, étant donné qu'elles sont adaptées à des formes pharmaceutiques, et non à des principes actifs, comme c'est le cas dans la PE.

Ces méthodes, étant issues de pharmacopées, sont validées. Au laboratoire de la CHMP, la validation des techniques de dosage n'est pas envisageable selon un protocole classique. Une méthode est couramment utilisée si elle n'a pas présenté de résultats inexplicables lorsqu'on l'a appliquée à des produits de toutes origines.

PARACETAMOL

La méthode choisie est une technique HPLC décrite à la BP. Elle se destine à la mise en évidence de 4-aminophénol, produit de dégradation du paracétamol. Toutefois, en modifiant la longueur d'onde de détection, il est possible d'identifier et de doser le paracétamol. Ceci apporte gain de temps et économie de réactifs.

Normes

- Teneur en principe actif : 95,0 à 105,0 %
- Teneur en impuretés : pas plus de 0,1 % de la teneur en principe actif.

Substances de référence

- Étalon Sigma pour le paracétamol
- Étalon Sigma pour le 4-aminophénol

Phase mobile

eau PPI	423 ml
méthanol	75 ml
acide formique	2 ml
acide butanesulfonique	0,801 g

Solutions

- Milieu de dilution : méthanol 15 / eau désionisée 85
- Dosage :

Solutions à examiner : peser une quantité de poudre de comprimés renfermant théoriquement 100 mg de paracétamol à dissoudre dans 100 ml. Diluer au centième.

Solutions témoins : peser 25 mg de paracétamol standard à dissoudre dans 100 ml. Diluer au vingt-cinquième.

- Impuretés :

Solutions à examiner : peser une quantité de poudre de comprimés renfermant théoriquement 250 mg de paracétamol à dissoudre dans 25 ml.

Solutions témoins : peser 25 mg de 4-aminophénol à dissoudre dans 100 ml. Diluer au vingt-cinquième.

- Injections :

Toutes les solutions sont préparées en double exemplaire peu de temps avant l'injection. Chaque solution est injectée 2 fois consécutives. Pour un essai donné, on obtient donc 4 chromatogrammes. En ce qui concerne les témoins, deux solutions sont préparées, une injectée en début de manipulation, l'autre à la fin. Sur une journée, on a donc un nombre variable d'injections de solutions à examiner encadrées par des solutions témoins.

Appareillage

- Pompe : 1,3 ml/min
- Volume injecté : 20 µl
- Détecteur : spectrophotomètre à 245 nm pour le dosage et à 272 nm pour la recherche d'impuretés
- Colonne : Nucléosil C18, 5 µm, 4,6 mm X 250 mm

Résultats

- Identification :

Elle se fait en comparant les temps de rétention issus des solutions témoin de paracétamol et ceux des solutions à examiner (temps de rétention : 4 min).

- Impuretés :

Leur quantification est simplement évaluée en comparant les hauteurs des pics obtenus avec les solutions à examiner par rapport aux solutions témoin de 4-aminophénol (temps de rétention : 2,5 min).

- Dosage :

La formule suivante donne le pourcentage de paracétamol contenu dans une gélule par rapport à la quantité théorique indiquée.

$$\% = \frac{100}{Q_{\text{théo}}} \times \frac{SSC_{\text{éch}}}{SSC_{\text{ét}}} \times \frac{P_{\text{ét}}}{P_{\text{éch}}} \times P_{\text{moyen}}$$

avec :

$Q_{\text{théo}}$ = quantité théorique de paracétamol (mg)

$SSC_{\text{éch}}$ = densité optique obtenue avec la solution à examiner

$SSC_{\text{ét}}$ = densité optique obtenue avec la solution témoin

$P_{\text{ét}}$ = pesée exacte de la substance de référence (mg)

$P_{\text{éch}}$ = prise d'essai de l'échantillon (mg)

P_{moyen} = poids moyen (mg)

CHLOROQUINE

La BP fournit une méthode de dosage par l'acide perchlorique en milieu non aqueux. En ce qui concerne la mise en évidence d'impuretés et l'identification du phosphate de chloroquine, la PI propose une chromatographie sur couche mince (en fait, la traduction française de la méthode BP).

Dosage

Appareillage

On utilise un titrimètre électronique, muni d'un réservoir de solution titrante et d'un dispositif de distribution, ainsi que d'une électrode combinant verre et calomel. L'unité centrale délivre une quantité donnée de titrant, repère le point équivalent et calcule la teneur de la solution titrée en chloroquine phosphate ou base. Courbes et résultats sont imprimés.

Solutions

Solutions à titrer : peser une quantité de poudre de comprimés renfermant théoriquement 0,5 mg de chloroquine phosphate à dissoudre dans 20 ml d'hydroxyde de sodium 1M. Extraire avec 4 fois 25 ml de chloroforme. Mélanger les extraits chloroformiques et évaporer jusqu'à 10 ml. Ajouter 40 ml d'acide acétique glacial et titrer par l'acide perchlorique 0,1M.

Résultats et normes

Teneur en principe actif : 92,5 à 107,5 %

Chaque ml d'acide perchlorique 0,1M correspond à 25,79 mg de phosphate de chloroquine.

$$\% = \frac{100}{Q_{\text{théo}}} \times \frac{C_{\text{ra}}}{C_{\text{ta}}} \times V_a \times \frac{25,79}{P_{\text{éch}}} \times P_{\text{moyen}}$$

avec :

$Q_{\text{théo}}$ = quantité théorique de phosphate de chloroquine (mg)

C_{ra} = titre réel de l'acide perchlorique (N)

C_{ta} = titre théorique de l'acide perchlorique (N)

V_a = volume d'acide perchlorique versé (ml)

$P_{\text{éch}}$ = prise d'essai de l'échantillon (mg)

P_{moyen} = poids moyen (mg)

Identification et recherche d'impuretés

Solutions

Solution à examiner A : peser une quantité de poudre de comprimés renfermant théoriquement 0,5 g de phosphate de chloroquine avec 50 ml d'eau pendant 30 min, centrifuger et utiliser le surnageant; au besoin filtrer sur papier.

Solution à examiner B : prélever 5 ml de solution A et compléter à 100 ml avec de l'eau.

Solution à examiner C : prélever 25 ml de solution B et compléter à 50 ml avec de l'eau.

Solution témoin D : dissoudre 8 mg de phosphate de chloroquine étalon dans 1 ml d'eau.

Plaque : recouverte de gel de silice GF₂₅₄ R

Phase mobile :

chloroforme	5 volumes
cyclohexane	4 volumes
diéthylamine	1 volume

Révéléateur : observer le chromatogramme en lumière ultraviolette (254 nm).

Résultats et normes

Teneur en impuretés : pas plus de 5 % de la teneur en principe actif.

Aucune tache obtenue avec la solution A, à l'exception de la tache principale, n'est plus intense que la tache obtenue avec la solution B et une seule tache secondaire peut être plus intense que la tache obtenue avec la solution C.

ERGOMETRINE

La BP fournit une méthode de dosage par spectrophotomètre UV-Visible. En ce qui concerne la mise en évidence d'impuretés et l'identification du maléate d'ergométrine, la PE propose une chromatographie sur couche mince qu'il est nécessaire d'adapter à la forme comprimé, considérant la grande quantité d'excipients de ce produit. Ces opérations ont lieu à l'abri de la lumière. (Les techniques BP et USP n'étaient pas réalisables au laboratoire ; elles nécessitaient un évaporateur sous pression réduite.)

Dosage

Appareillage

On utilise un spectrophotomètre à la longueur d'onde de 545 nm.

Solutions

Solutions à examiner : peser une quantité de poudre de comprimés renfermant théoriquement 2 mg de maléate d'ergométrine à dissoudre dans 50 ml d'une solution d'acide tartrique à 1 % pendant 30 min. Centrifuger. Prélever 3 ml de surnageant et ajouter 6 ml d'une solution de diméthylaminobenzaldéhyde R6 (DMAB R6). Mélanger. Laisser reposer 30 min. Lire la DO rapidement.

Solutions témoins : peser 20 mg de maléate d'ergométrine standard à dissoudre dans 50 ml d'une solution d'acide tartrique à 1 %. Diluer au dixième avec la même solution. Prélever 3 ml et ajouter 6 ml d'une solution de diméthylaminobenzaldéhyde R6 (DMAB R6). Mélanger. Laisser reposer 30 min. Lire la DO rapidement.

Résultats et normes

Teneur en principe actif : 90,0 à 110,0 %

$$\% = \frac{100}{Q_{\text{théo}}} \times \frac{DO_{\text{éch}}}{DO_{\text{ét}}} \times \frac{P_{\text{ét}}}{P_{\text{éch}}} \times \frac{Dlt_{\text{ét}}}{Dlt_{\text{éch}}} \times P_{\text{moyen}}$$

avec :

$Q_{\text{théo}}$ = quantité théorique de maléate d'ergométrine (mg)

$DO_{\text{éch}}$ = densité optique obtenue avec la solution à examiner

$DO_{\text{ét}}$ = densité optique obtenue avec la solution témoin

$P_{\text{ét}}$ = pesée exacte de la substance de référence (mg)

$P_{\text{éch}}$ = prise d'essai de l'échantillon (mg)

$Dlt_{\text{ét}}$ = dilutions de la solution témoin (ml)

$Dlt_{\text{éch}}$ = dilutions de la solution à examiner (ml)

P_{moyen} = poids moyen (mg)

Identification et recherche d'impuretés

Solutions

La PE, adaptée aux matières premières, proposent la préparation de solutions contenant une quantité de maléate d'ergométrine, qui bien que faible, entraîne, dans notre cas, la présence d'une grande quantité d'excipients. En divisant les concentrations finales des différentes solutions par dix, cette technique devient praticable. La quantité déposée a cependant été doublée (de 5 à 10 µl), de façon à obtenir des taches interprétables.

Milieu de dilution :

ammoniaque concentrée R	1 volume
alcool à 80 % V/V	9 volumes

Solution à examiner a : la concentration finale en maléate d'ergométrine est de 1 mg/ml.

Solution à examiner b : la solution à examiner a diluée au dixième.

Solution témoin a : la concentration finale en maléate d'ergométrine est de 0,1 mg/ml.

Solution témoin b : la solution témoin a diluée au dixième.

Solution témoin c : la solution témoin b diluée au demi.

Plaque : recouverte de gel de silice G R

Phase mobile :

eau désionisée	3 volumes
méthanol	25 volumes
chloroforme	75 volumes

Révéléateur : solution de DMAB R7, sécher 2 min dans un courant d'air chaud après pulvérisation.

Résultats et normes

Teneur en impuretés : pas plus de 1 % de la teneur en principe actif.

S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner a, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin b et une seule d'entre elles peut être plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin c.

TETRACYCLINE

La méthode choisie est la technique HPLC décrite à la PE. Elle présente l'avantage d'identifier et de doser le chlorhydrate de tétracycline en même temps. La recherche d'impuretés est supportée également par ce système. Les gélules de tétracycline de l'étude contenant très peu d'excipients, il est possible d'utiliser une méthode destinée aux matières premières. Cependant, la BP proposent des normes plus adaptées aux formes pharmaceutiques, en ce qui concerne les teneurs en principe actif et en impuretés. Parmi ces dernières, seul le chlorhydrate de 4-épitétracycline est recherché et quantifié.

Les techniques BP et USP ont été écartées : elles impliquaient une forte consommation de méthanol, un solvant coûteux.

Normes

- Teneur en principe actif : 95,0 à 105,0 %
- Teneur en impuretés : pas plus de 2 % de la teneur en principe actif.

Substances de référence

- Étalon Sigma pour le chlorhydrate de tétracycline
- Étalon Pharmacopée Européenne pour le chlorhydrate de 4-épitétracycline.

Phase mobile

2-méthyl-2-propanol	80,0 g
solution de phosphate dipotassique R à 35 g/l (ajustée à pH 9,0 avec de l'acide phosphorique dilué R)	100 ml
solution d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R à 10 g/l (ajustée à pH 9,0 avec de la solution diluée d'hydroxyde de sodium R)	200 ml
solution d'édétate de sodium R à 40 g/l (ajustée à pH 9,0 avec de la solution diluée d'hydroxyde de sodium R)	10 ml
eau désionisée	QSP 1000 ml

Solutions

- Milieu de dilution : acide chlorhydrique 0,01 M
- Dosage :

Solutions à examiner : peser une quantité de poudre, issue de vingt gélules, renfermant théoriquement 25 mg de chlorhydrate de tétracycline à dissoudre dans 50 ml d'acide chlorhydrique 0,01 M. Diluer au dixième.

Solutions témoins : peser 25 mg de chlorhydrate de tétracycline standard à dissoudre dans 50 ml d'acide chlorhydrique 0,01 M. Diluer au dixième.

- Impuretés :

Solutions à examiner : peser une quantité de poudre, issue de vingt gélules, renfermant théoriquement 25 mg de chlorhydrate de tétracycline à dissoudre dans 100 ml d'acide chlorhydrique 0,01 M.

Solutions témoins : prélever 1 ml de la solution de chlorhydrate de 4-épitétracycline (à 10 mg dans 20 ml) et compléter à 25 ml. Diluer au quart.

- Injections :

Toutes les solutions sont préparées en double exemplaire peu de temps avant l'injection. Chaque solution est injectée 2 fois consécutives. Pour un essai donné, on obtient donc 4 chromatogrammes. En ce qui concerne les témoins, deux solutions sont préparées, une injectée en début de manipulation, l'autre à la fin. Sur une journée, on a donc un nombre variable d'injections de solutions à examiner encadrées par des solutions témoins.

Appareillage

- Pompe : 1 ml/min
- Volume injecté : 20 µl

- Détecteur : spectrophotomètre à 254 nm
- Colonne : PRP-1 (Polymeric Reversed Phase, Hamilton), 10 µm, 4,1 mm X 250 mm, maintenue à 60°C par chauffe-colonnes Croco-Cil

Résultats

- Identification :

Elle se fait en comparant les temps de rétention issus des solutions témoin de chlorhydrate de tétracycline et ceux des solutions à examiner (temps de rétention : 10 min).

- Impuretés :

Leur quantification est simplement évaluée en comparant les hauteurs des pics obtenus avec les solutions à examiner par rapport aux solutions témoin de chlorhydrate de 4-épitétracycline (temps de rétention : 6,50 min).

- Dosage :

La formule suivante donne le pourcentage de chlorhydrate de tétracycline contenu dans une gélule par rapport à la quantité théorique indiquée.

$$\% = \frac{100}{Q_{\text{théo}}} \times \frac{\text{SSC}_{\text{éch}}}{\text{SSC}_{\text{ét}}} \times \frac{P_{\text{ét}}}{P_{\text{éch}}} \times P_{\text{moyen}}$$

avec :

$Q_{\text{théo}}$ = quantité théorique de chlorhydrate de tétracycline (mg)

$\text{SSC}_{\text{éch}}$ = surface sous la courbe pour le pic obtenu avec la solution à examiner

$\text{SSC}_{\text{ét}}$ = surface sous la courbe pour le pic obtenu avec la solution témoin

$P_{\text{ét}}$ = pesée exacte de la substance de référence (mg)

$P_{\text{éch}}$ = prise d'essai de l'échantillon (mg)

P_{moyen} = poids moyen (mg)

DISSOLUTION

GENERALITES

Le principe de Wagner montre que les médicaments solides destinés à la voie orale ne voit leur principe actif absorbé qu'à condition qu'il soit dissous dans les liquides gastro-intestinaux. Par conséquent, il est important de connaître *in vitro* la quantité de principe actif libéré et dissous à partir de la forme pharmaceutique. On peut imaginer, au cours d'une étude de stabilité, un médicament dont les caractéristiques organoleptiques, pharmacotechniques et physico-chimiques subiraient des variations inscrites dans les limites tolérées par les pharmacopées. On pourrait conclure, un peu rapidement, que cette formulation est correcte,

s'il n'y avait la dissolution pour nous détromper. En effet, celle-ci peut montrer une baisse de la quantité de principe actif disponible dans le milieu de dissolution, du fait de problèmes de stabilité rencontrés pour un excipient donné, ce dernier intervenant sur la libération ou la dissolution du principe actif, lui-même tout à fait stable par ailleurs.

APPAREILLAGE ET PROCEDE

L'appareil de dissolution est décrit à la PE.

Il est composé d'un bain thermostaté à 37°C dans lequel baignent six réacteurs. Ces récipients sont remplis d'un milieu de dissolution approprié et sont maintenus sous agitation, soit par une palette, la forme galénique se déposant au fond du réacteur, soit par un panier, contenant la forme. Vitesse et durée d'agitation sont prescrites par les monographies de l'USP.

À un temps t déterminé, une partie du contenu de chaque réacteur est prélevée, filtrée et diluée jusqu'à obtention d'une concentration en principe actif permettant la lecture d'une DO au spectrophotomètre UV-visible. Parallèlement, sont préparés 3 témoins-forme (un témoin-forme est constitué par la dissolution complète d'une forme pharmaceutique dans 1 l de milieu), ainsi que 3 témoins-principe actif (un témoin-principe actif correspond à la dissolution du dixième de la dose indiquée de principe actif dans 100 ml de milieu). Ces témoins sont traités de la même manière que les essais de façon à obtenir une DO. Les témoins-principe actif, étant parfaitement dissous et dépourvus d'excipients, ne sont pas filtrés.

À T0, seul un type de conditionnement, originaire de Nairobi, a été testé. Étant donné qu'aucun produit n'avait encore subi les atteintes des différents climats, il n'a pas paru nécessaire de lancer cette manipulation, les autres paramètres (dosage, friabilité, désagrégation) n'ayant pas montré de modifications dues à l'opération de conditionnement. À T1, la dissolution n'a été réalisée que sur un conditionnement donné, avec $n=6$. Dès le troisième mois, nous nous sommes rendus compte que cette méthode n'était pas satisfaisante : trop d'informations étaient perdues. C'est pourquoi, il fut décidé de tester tous les conditionnements avec $n=3$. On augmentait la quantité de renseignements collectés en perdant un peu sur la précision.

CONDITIONS OPERATOIRES

Les essais de dissolution de cette étude suivent les indications des monographies de l'USP, référence dans ce domaine.

Paracétamol

Appareil : palettes

Milieu de dissolution : tampon phosphate pH 5,8

Vitesse d'agitation : 50 tours/min

Temps de dissolution : 30 min

Longueur d'onde : 243 nm

Norme : plus de 80 % de la teneur indiquée sur l'étiquette

Chloroquine

Appareil : palettes

Milieu de dissolution : eau désionisée

Vitesse d'agitation : 100 tours/min

Temps de dissolution : 45 min

Longueur d'onde : 343 nm

Norme : plus de 75 % de la teneur indiquée sur l'étiquette

Tétracycline

Appareil : paniers

Milieu de dissolution : eau désionisée

Vitesse d'agitation : 75 tours/min

Temps de dissolution : 60 min

Longueur d'onde : 276 nm

Norme : plus de 70 % de la teneur indiquée sur l'étiquette

RESULTATS

Les DO obtenues sont corrigées en fonction du poids moyen de la forme pour les 6 essais et les 3 témoins-forme, et selon le dixième de la quantité théorique pour les 3 témoins-principe actif. Une correction peut également intervenir si les facteurs de dilution varient.

On rapporte la moyenne des DO corrigées des essais à celles des DO corrigées des témoins-principe actif. On obtient le pourcentage de principe actif libéré par les formes dans les réacteurs à comparer à la limite inscrite à l'USP. Le rapport essais / témoins-forme renseigne sur le déroulement de la dissolution, notamment sur l'éventuelle augmentation de DO due à un excipient ou un constituant de gélule.

Dans un premier temps, cet essai n'était réalisé que sur un ou deux conditionnements différents. Par la suite, il a été décidé de tester tous les conditionnements en utilisant n=3 au lieu de n=6.

RESULTATS ET DISCUSSION

L'étude de stabilité, prévue pour 18 mois, a atteint les deux tiers de sa durée totale. On trouve donc ici les résultats des prélèvements précédant l'étude (T0), ceux du premier mois (T1), ceux du troisième mois (T3), ceux du sixième mois (T6) et ceux du douzième mois (T12). À cela s'ajoutent les résultats terminaux de l'étude accélérée respectant le protocole OMS (A).

A T0, une seule provenance est testée (Nairobi), sachant que toutes les formes sont parties de cette origine.

Tous les résultats se trouvent en annexes, présentés sous forme de tableaux.

COMPRIMES DE PARACETAMOL

Les comprimés de paracétamol sont caractérisés par :

- n° de lot : 951565
- date de fabrication : 12/95
- date de péremption : 12/00

CARACTERES ORGANOLEPTIQUES

Les comprimés n'ont pas évolué significativement dans leur aspect au cours de l'étude, excepté lors de l'étude accélérée.

A T0

Produit : comprimé blanc chanfreiné. Diamètre 12 mm. Épaisseur 4 mm. Un trait de sécabilité sur une face. Nom commercial sur l'autre face. Quelques comprimés présentent de petites taches foncées.

A L'ISSUE DE L'ETUDE ACCELEREE

A : vrac

Emballage : couvercle piqué de petites taches grises.

Produit : les comprimés sont piquetés de petits trous.

B : sachet de prescription

Emballage : sachet légèrement taché.

Produit : les trous semblent plus nombreux et plus vastes que pour le vrac.

C : blister bubble-pack

Emballage : alvéoles gonflées.

Produit : les comprimés ont moins blanchi que dans les conditionnements A et B.

D : blister double feuille

Emballage : sachet légèrement taché, deux compartiments déchirés.

Produit : les comprimés ont moins blanchi que dans les conditionnements A et B.

UNIFORMITE DE MASSE

Le poids moyen n'a pas été modifié au cours de l'étude. Les coefficients de variation montrent que le poids des comprimés, pour un même conditionnement et un même lieu, ne varie pas dans de grandes proportions.

Les faibles variations enregistrées ne permettent pas de conclure à une réelle action de la température et de l'humidité.

FRIABILITE ET DESAGREGATION

Ces 2 tests ont pour normes :

friabilité : pas plus de 1 % de perte de masse

désagrégation : en 15 min au plus

Les comprimés placés à Nairobi, Lokichokio et Djibouti ne montrent pas de variations significatives de leur friabilité et désagrégation. Les fluctuations affectant les résultats sont moins causées par le climat de chaque zone que dues au matériel et à l'opérateur.

Concernant l'étude accélérée, les conditions drastiques à l'intérieur de l'enceinte semblent avoir diminué la friabilité des comprimés, et ont, de toute évidence, augmenté dans de fortes proportions le temps de désagrégation, le rendant non conforme à la Pharmacopée Européenne. Les formes ont donc durci, subissant une sorte de cuisson, qui ne s'est pas retrouvée sur le terrain.

DOSAGE ET RECHERCHE D'IMPURETES

La BP préconise pour ce test un marge de 95 à 105 %.

Le dosage n'a pas évolué de manière significative. Et la recherche de 4-aminophénol a toujours montré absence de ce composé.

À Djibouti, les comprimés sous blisters accusent une légère baisse de leur dosage au douzième mois. Au regard des résultats issus de l'enceinte climatique et de l'absence de 4-aminophénol, il est possible que ces deux dernières valeurs soient sous-estimée.

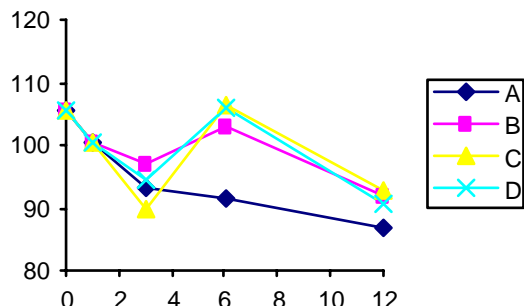
On peut donc conclure que température et humidité n'agissent pas directement sur la molécule de paracétamol.

DISSOLUTION

L'USP préconise pour ce test un pourcentage de dissolution d'au moins 80 % en 30 minutes.

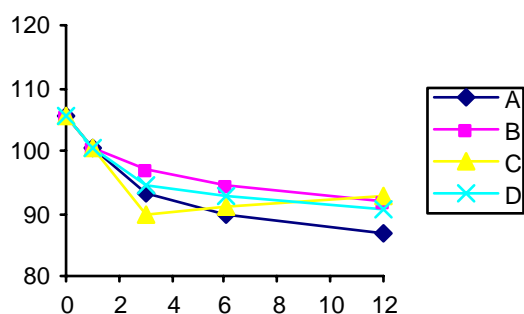
Les comprimés stockés à Nairobi ont conservé leur profil de dissolution tout au long de l'étude. Leur qualité n'a pas été altérée.

Concernant Lokichokio, on observe :



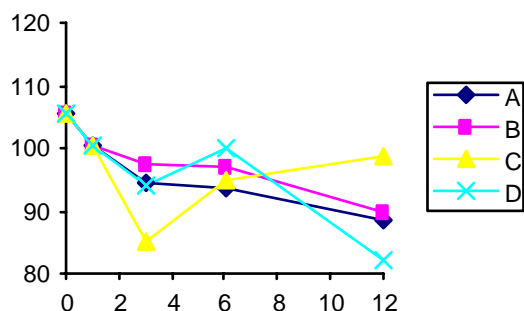
Les résultats obtenus à T6 pour les conditionnements B, C, et D paraissent erronés.

Si on leur substitue une moyenne des valeurs de T3 et T12, on obtient :



On note alors une forte baisse du pourcentage de paracétamol dissous, dès le premier trimestre de l'étude, puis une stabilisation sur le reste de la période. Le conditionnement C semble augmenter son pourcentage entre T3 et T12, sans doute du fait d'un résultat sous-estimé à T3. Jamais, sur l'année d'observation, les formes n'ont montré une perte de leur pouvoir de dissolution les amenant à un résultat non conforme aux critères de l'USP.

À Djibouti, on a :



Comme pour Lokichokio, la valeur de dissolution à T3 des comprimés contenus dans le conditionnement bubble pack (C) semble avoir été sous-estimée, tandis qu'elle serait plutôt surestimée à T12. On observe donc là aussi une baisse du pourcentage de principe actif dissous tout au long de l'étude. Les valeurs relevées restent conforme à l'USP, parfois de justesse.

Les climats de Lokichokio et Djibouti ont donc altéré le profil de dissolution des comprimés de paracétamol. L'humidité de Djibouti n'influence pas le processus, seule la température semble jouer un rôle. Tous les conditionnements sont touchés de la même manière, i.e. une baisse de 10 points lors des trois premiers mois, suivie d'une diminution de 5 points environ sur les 9 mois restants. Ces résultats sont inquiétants dans la mesure où, dès la première année les pourcentages dissous atteignent presque la limite préconisée par l'USP, bien que la durée de validité de ces comprimés soit de 5 ans.

Les comprimés issus de l'enceinte climatique présentent un résultat de dissolution en rapport avec leur temps de désagrégation, le dosage donnant des résultats corrects. La limite USP est largement franchie (-30 points). Cette épreuve nous donne peut-être une idée des résultats que l'on obtiendrait avec les comprimés du terrain d'ici 3 à 5 ans.

COMPRIMES DE CHLOROQUINE

Les comprimés de chloroquine sont caractérisés par :

- n° de lot : 960504
- date de fabrication : 02/96
- date de péremption : 02/01

CARACTERES ORGANOLEPTIQUES

Les comprimés n'ont pas évolué significativement dans leur aspect au cours de l'étude, excepté lors de l'étude accélérée.

A T0

Produit : comprimé blanc, à faces convexes, chanfreiné sur les 2 faces. Diamètre 10 mm. Épaisseur 3 mm. Pas de trait de sécabilité.

A L'ISSUE DE L'ETUDE ACCELEREE

A : vrac

Emballage : couvercle piqué de taches brunes

Produit : coloration jaune (+), présence de taches brunes plus ou moins foncées

B : sachet de prescription

Emballage : intérieur légèrement taché.

Produit : comprimés déformés, coloration jaune (++) . Un sachet ne contient plus que de la poudre.

C : blister bubble-pack

Emballage : alvéoles gonflées, blister déformé.

Produit : présence de taches brunes, coloration jaune (+++) plus intense contre la feuille alu par rapport à la face plastique.

D : blister double feuille

Emballage : brunissement important du papier, feuilles déchirées par endroit.

Produit : plus de comprimés, certaines alvéoles renferment un résidu de poudre.

UNIFORMITE DE MASSE

Les coefficients de variation montrent que les poids des comprimés de même conditionnement et de même origine sont voisins les uns des autres. Le déroulement de l'étude ne semble pas montrer d'évolutions interprétables.

Les formes ayant subi le test OMS montrent une augmentation sensible du poids moyen pour le conditionnement vrac et bubble pack. S'agit-il d'une adsorption d'eau ?

FRIABILITE ET DESAGREGATION

Ces 2 tests ont pour normes :

- friabilité : pas plus de 1 % de perte de masse
- désagrégation : en 15 min au plus

La friabilité de ces comprimés a présenté, dès le début, des signes de faiblesses. Ce lot a cependant été conservé pour des raisons pratiques. L'opération de conditionnement ne permet pas de justifier les problèmes de friabilité puisque A, B, C et D sont touchés. Les différents climats n'ont pas modifié les médiocres caractéristiques initiales.

Le temps de désagrégation reste très aléatoire, ce qui paraît difficile à justifier que ce soit par rapport au type de conditionnement ou aux résultats de la friabilité. Cependant, à T0, tous les comprimés sont désagrégés en 8 minutes, alors qu'à T12, quelle que soit l'origine retenue, les temps de désagrégation se sont allongés pour atteindre, voire dépasser, la limite des 15 minutes.

Dans l'enceinte climatique, les comprimés qui apparaissaient comme ayant pris du poids montrent une friabilité correcte et un temps de désagrégation allongé, une évolution inverse aux comprimés du conditionnement B.

Il n'est pas évident de conclure à une influence dissociée de la température, de l'humidité et du conditionnement.

DOSAGE ET RECHERCHE D'IMPURETES

La BP préconise pour ce test une marge de 92,5 à 107,5 %.

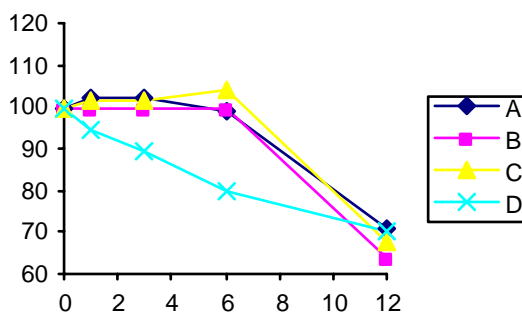
Les impuretés, absentes des échantillons initiaux, sont demeurées à un taux acceptable dans tous les envois suivants.

Indépendamment du lieu de stockage et du type de conditionnement, le dosage des comprimés marquent une légère tendance à la baisse, se rapprochant au bout d'un an de la limite inférieure autorisée par la BP. Le principe actif reste assez fragile même au sein de la forme galénique.

DISSOLUTION

L'USP préconise pour ce test un pourcentage de dissolution d'au moins 75 % en 45 minutes.

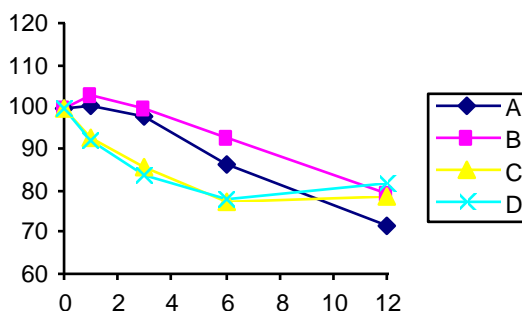
À Nairobi, on a :



Les valeurs de T3 sont moyennées entre celles de T1 et de T6.

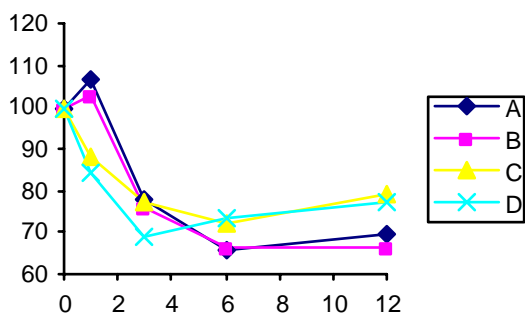
Les conditionnements A, B et C présentent tous le même profil, un plateau pendant les six premiers mois, puis une baisse importante conduisant à ne plus satisfaire au critère de l'USP. Par contre, les comprimés en blister double feuille ont montré d'emblée une diminution de leur pourcentage de chloroquine dissoute, pour finalement atteindre une valeur voisine de celle obtenue avec les autres conditionnements.

Lokichokio montre l'évolution suivante :



Ici, les conditionnements A et B semblent protéger la forme galénique plus longtemps que C et D. Toutefois, au bout d'un an, tous les tracés se rejoignent à proximité de la valeur limite de l'USP.

Pour Djibouti, on observe :



Le graphique montre une baisse rapide de la quantité de principe actif disponible dans le milieu de dissolution. Dès le troisième mois, on atteint la limite de l'USP. Ce phénomène est suivi d'un plateau, voire d'une amélioration du pourcentage dissous pour les formes blisterisées. Il existe peut-être une possibilité de réversibilité des atteintes du climat sur le profil de dissolution en fonction de la protection apportée par le conditionnement.

Pour l'étude accélérée, le conditionnement B n'a pas été testé du fait de son très bon temps de désagrégation. Les conditionnements A et C présentent des pourcentages de dissolution très différents. Les comprimés issus des blisters bubble pack ont conservé un bon pouvoir de dissolution, alors que les comprimés en vrac ne répondent plus à la norme USP.

Que la baisse du pourcentage de principe actif dissous soit précoce (Djibouti), tardive (Nairobi), ou continue (Lokichokio), la quantité de chloroquine disponible dans le milieu de dissolution, après un an d'exposition aux différents climats, est presque toujours trop faible selon la norme de l'USP. Ce résultat est à rapprocher de la diminution de la quantité de principe actif contenu dans la forme. Il n'aura pas fallu attendre cinq ans (la durée de validité annoncée) pour voir le produit se dégrader.

De plus, le blister double feuille ne paraît pas assurer une protection suffisante de la forme pharmaceutique. Sur tous les terrains, la baisse du pourcentage de chloroquine dissoute est rapide. Le blister bubble pack n'est pas plus efficace dans la chaleur de Djibouti et Lokichokio. Le vrac et le sachet de prescription oppose une résistance plus tenace aux aléas météorologiques, sauf à l'humidité de Djibouti, pour finalement rejoindre les autres formes de conditionnement. Ces constatations s'inversent dans les conditions artificielles de l'enceinte climatique.

Il semble bien que température et humidité s'associent pour réduire à la fois la quantité de principe actif présent dans la forme et disponible dans le milieu de dissolution. Ces paramètres influencent peut-être aussi le temps de désagrégation, mais là, avec un caractère réversible.

COMPRIMES D'ERGOMETRINE

Les comprimés d'ergométrine sont caractérisés par :

- n° de lot : 950913
- date de fabrication : 08/95
- date de péremption : 08/98

CARACTERES ORGANOLEPTIQUES

Ces comprimés ont été les plus marqués de toute l'étude.

Produit : comprimé à faces convexes, non chanfreinés. Diamètre 7 mm. Épaisseur : 3 mm.
Une face est marquée Cosmos, l'autre porte un trait de sécabilité.

Nairobi		Coloration	Taches
	A	blanc	/
T0	B	blanc	/
	C	blanc	/
	D	blanc	/
	A	blanc	+
T1	B	gris	+
	C	blanc	+
	D	blanc	+
	A	blanc/bleuté	++
T3	B	bleuté	++
	C	marron	++
	D	marron	++
	A	gris	++
T6	B	gris	+++
	C	gris/marron	++
	D	gris/marron	++
	A	gris	++
T12	B	gris	+++
	C	gris	++
	D	gris	++

Lokichokio		Coloration	Taches
T0	A	blanc	/
	B	blanc	/
	C	blanc	/
	D	blanc	/
T1	A	blanc	+
	B	blanc	+
	C	blanc	+
	D	blanc	+
T3	A	blanc	+
	B	blanc	+
	C	blanc	+
	D	blanc	+
T6	A	blanc/gris	+
	B	blanc/gris	+
	C	blanc/gris	+
	D	blanc/gris	+
T12	A	blanc/marron	+
	B	blanc/marron	+
	C	blanc/marron	+
	D	blanc/marron	+

Djibouti		Coloration	Taches
T0	A	blanc	/
	B	blanc	/
	C	blanc	/
	D	blanc	/
T1	A	blanc	+
	B	marron/vert	+
	C	marron	+
	D	marron	+
T3	A	marron/rosé	+++
	B	marron/rosé/gris	+++
	C	rosé/marron	+++
	D	marron	+++
T6	A	marron/gris	++++
	B	marron/gris	+++
	C	marron	++++
	D	marron	++++
T12	A	volés	volés
	B	volés	volés
	C	gris	++++
	D	gris	++++

Accélééré		Coloration	Taches
	A	blanc	/
T0	B	blanc	/
	C	blanc	/
	D	blanc	/
	A	marron	++++
T1	B	détruit	détruit
	C	marron	++++
	D	détruit	détruit

La forte humidité rencontrée à Djibouti (et, dans une moindre mesure à Nairobi), ou reproduite dans l'enceinte climatique provoque le développement d'une coloration marron, ainsi que l'apparition de nombreuses taches à la surface des comprimés. La coloration grise visible sur les échantillons de Nairobi et Lokichokio est peut-être due à une altération d'un autre type causée par la chaleur.

UNIFORMITE DE MASSE

Poids moyens et coefficients de variation ne montrent pas de modifications particulières. Seuls les formes contenues dans l'enceinte climatique ont adsorbé un peu d'eau, ce qui a augmenté légèrement leur poids.

FRIABILITE ET DESAGREGATION

Ces 2 tests ont pour normes :

- friabilité : pas plus de 1 % de perte de masse
- désagrégation : en 15 min au plus

Ces deux tests ne paraissent pas souffrir des climats subis. Friabilité et désagrégation restent à peu près constantes et satisfont aux normes de la PE, y compris pour les formes issues de l'enceinte climatique.

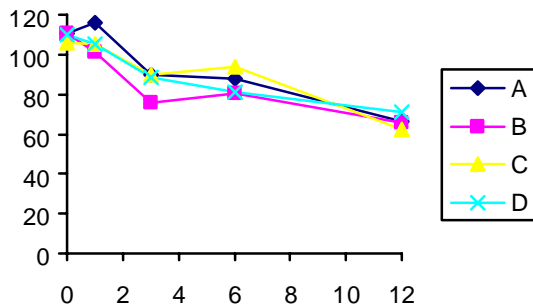
DOSAGE ET RECHERCHE D'IMPURETES

La BP préconise pour ce test une marge de 90 à 110 %.

Dans tous les cas, la recherche d'impuretés a conduit à la mise en évidence d'un taux acceptable. Pour les T3, suite à une erreur de manipulation, les données obtenues n'étaient pas exploitables. On peut penser, au vu des résultats postérieurs, que la conclusion eut été la même pour ces échantillons.

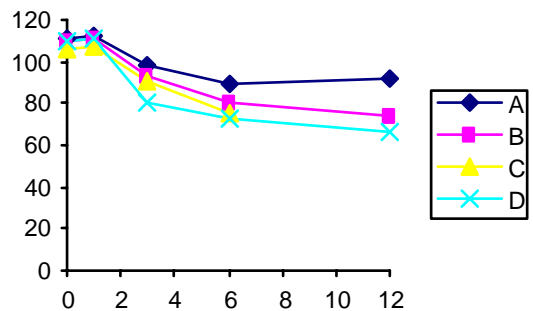
Pour considérer les valeurs de dosage il est nécessaire de garder à l'esprit que ces comprimés ne sont dosés qu'à 0,2 mg. Par conséquent, une perte même minime de principe actif a des répercussions importantes sur cette valeur, ainsi que sur l'activité thérapeutique.

Pour Nairobi, on observe :



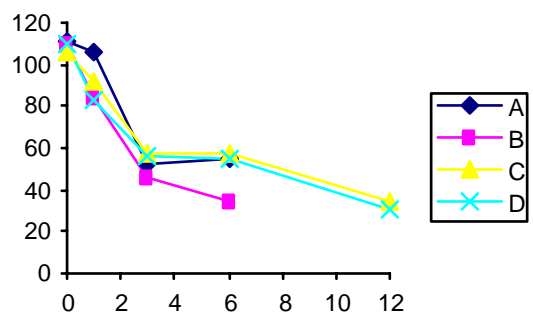
La baisse de la quantité de principe actif au sein de la forme est constante. Dès le troisième mois, on a atteint la limite inférieure fixée par la BP.

À Lokichokio, on a :



La baisse est un peu moins prononcée qu'à Nairobi. Les comprimés en vrac restent conformes à la BP jusqu'à un an, tandis que ceux en blisters double feuille sont non conformes dès le troisième mois.

Djibouti montre :



Dès le troisième mois, les comprimés titrent en ergométrine la moitié de leur dosage initial. Cette diminution s'atténue par la suite. Néanmoins, après un an d'exposition à la chaleur et l'humidité de Djibouti, le dosage est plus faible pour ces formes que pour celles ayant subi les conditions drastiques de l'enceinte climatique.

Clairement, l'humidité constitue un facteur important dans l'altération des caractéristiques de l'ergométrine. La situation à Lokichokio montre que la chaleur joue également un rôle, potentialisé par l'humidité comme on l'observe à Nairobi.

Comme pour les produits précédents, et bien que la durée de validité ait été réduite de cinq à trois ans, il paraît peu probable que ce médicament reste efficace sur toute cette durée. Ces caractères organoleptiques mettent immédiatement en garde l'utilisatrice potentielle.

La recherche de substances apparentées n'a pas permis de mettre en évidence des produits de dégradation.

GELULES DE TETRACYCLINE

Les gélules de tétracycline sont caractérisées par :

- n° de lot : 951264
- date de fabrication : 09/95
- date de péremption : 09/98

CARACTERES ORGANOLEPTIQUES

L'enveloppe des gélules n'a pas évolué significativement dans son aspect au cours de l'étude, excepté lors de l'étude accélérée.

A T0

Enveloppe : corps marron, coiffe noire. Inscription Cosmos blanche sur corps et coiffe.

Poudre : couleur jaune, granulométrie fine et homogène.

A L'ISSUE DE L'ETUDE ACCELEREE

Les résidus de gélules obtenus n'ont pas permis de mener à bien les autres essais.

A : vrac

Emballage : couvercle mouchetés de petits points marrons. Odeur désagréable.

Produit : toutes les gélules sont agglomérées et cassantes.

B : sachet de prescription

Emballage : taché.

Produit : les gélules ont fondues pour former une croûte dure.

C : blister bubble-pack

Emballage : blister déformé, alvéoles gonflées, certaines d'entre elles ont fusionné.

Produit : la croûte dure, formée par la gélule fondue, tapisse l'alvéole.

D : blister double feuille

Emballage : feuilles tachées, emballage secondaire taché également.

Produit : les gélules ont fondues pour former une croûte dure.

UNIFORMITE DE MASSE

Le coefficient de variation est souvent plus élevé que pour les comprimés du fait de la méthode de pesée, et parfois aussi à cause du procédé de remplissage.

Les poids moyens ne présentent pas de fluctuations exploitables. La poudre semble relativement bien protégée de l'humidité ambiante autant par l'enveloppe de la gélule que par le conditionnement.

DESAGREGATION

La désagrégation des gélules doit s'effectuer en 30 min au plus.

Le temps de délitement semble augmenter légèrement au cours du temps, passant de 4 minutes à T0 à une dizaine de minutes à T12. La chaleur conduit peut-être à un durcissement de l'enveloppe de gélatine.

DOSAGE ET RECHERCHE D'IMPURETES

La BP préconise pour ce test une marge de 95 à 105 %.

La présence de 4-épitétracycline a pu être mise en évidence dès le début de l'étude. Son taux est toutefois resté acceptable jusqu'à T12.

Ce dosage étant assez difficile à mettre en œuvre, on observe d'une manipulation à l'autre des variations, parfois importantes, dans la détermination de la quantité de tétracycline dans la forme pharmaceutique. Ces fluctuations sont plus dues aux manipulations qu'à l'intervention du climat.

DISSOLUTION

L'USP préconise pour ce test un pourcentage de dissolution d'au moins 70 % en 60 minutes.

Les gélules, qui n'avaient pas résisté au confinement dans l'enceinte climatique, montrent ici qu'elles sont capables de protéger leur contenu de la chaleur et de l'humidité, tout en conservant la possibilité de libérer le principe actif dans de bonnes conditions.

DISCUSSION

Dans un premier temps il s'agit de critiquer la façon dont s'est déroulée cette étude. En effet, malgré la réflexion préalable à ce genre de projet, des lacunes apparaissent, qui si elles ne remettent pas en cause la totalité du travail, apportent cependant un bémol aux conclusions.

Le second temps est consacré à l'interprétation globale des résultats.

CRITIQUES

Il faut ici formuler des regrets. Tout d'abord, l'absence de monitoring des conditions de température et d'humidité dans l'enceinte climatique ne permettra jamais de savoir si cette

partie de l'étude présente un réel intérêt. Les consignes programmées ont respecté les valeurs indiquées par l'OMS, mais le contenu de l'enceinte semble avoir extrêmement souffert (cf. les gélules de tétracycline, entre autres). Il n'est plus question de vieillissement accéléré mais plutôt de destruction pure et simple. De toute évidence la faute n'incombe pas au protocole de l'OMS, notre enceinte climatique crée, peut-être, malgré les effets de la ventilation, une atmosphère trop confinée ne correspondant pas à l'action de l'humidité grandeur nature. Dans ce cas, il est à craindre que les résultats de l'étude actuelle (qui consiste à reproduire le climat de Djibouti jour après jour) donnent des valeurs différentes de celles obtenues sur le terrain. Les enregistreurs de conditions atmosphériques sont malheureusement trop coûteux pour une organisation humanitaire.

Concernant le monitoring de la température et de l'humidité, on perd également toutes les informations relatives au transport. Pratiquement un mois blanc, sans aucune donnée. Pourtant, il est possible que des variations de ces valeurs d'un voyage à l'autre permettent d'expliquer d'éventuelles modifications de la teneur en principe actif, ou des caractéristiques pharmacotechniques.

Pour l'ergométrine, il n'a pas été tenu compte du faible dosage de la forme. C'est pourquoi à T 6 mois nous ne disposons pas de renseignements sur la friabilité, les comprimés ayant été utilisés pour refaire le dosage suite à une erreur de manipulations. Il eut été nécessaire de doubler le nombre de formes allouées à chaque expédition. De plus, la méthode utilisée pour mettre en évidence les substances apparentées ne semblent pas fournir d'indications sur la teneur en produits de dégradation.

Le lot de comprimés de chloroquine utilisé pour l'étude a présenté, dès le début, une non conformité au test de friabilité. Fabriqué pour nous (peut-être un peu trop vite), il n'a pas pu être échangé.

Enfin, on peut se demander si ce protocole n'était pas trop ambitieux pour le petit laboratoire de contrôle de la CHMP. La réception des échantillons prélevés à Nairobi, Lokichokio et Djibouti occasionnaient un surcroît d'analyses pas toujours facile à inclure dans le programme de travail. Moins de fluctuations des résultats seraient peut-être apparues si l'on s'était contenté de deux molécules systématiquement analysées par la même personne. En outre, toutes les dissolutions auraient été effectuées sur n=6, apportant plus d'informations et de précision. Que penser du projet de départ qui ajoutait amoxicilline et chloramphénicol aux médicaments testés ici ?

INTERPRETATION

Cette étude avait pour objectifs de mieux connaître la stabilité des produits concernés, de juger des protections offertes par des conditionnements divers, et d'évaluer l'influence de climats drastiques sur des formes pharmaceutiques. Malgré les imperfections citées plus haut, on peut tirer quelques conclusions.

LES PRODUITS

Les comprimés de paracétamol

La molécule de paracétamol est connue comme étant stable (26), et elle n'est pas marquée par les atteintes de la chaleur et de l'humidité imposées par cette étude.

Néanmoins, la forme comprimé marque un recul de la mise à disposition du principe actif dans le milieu de dissolution pour les produits provenant de Lokichokio et Djibouti. À Lokichokio, la forte température a frappé tous les conditionnements de la même façon. La chaleur est également à l'origine de la baisse observée à Djibouti, mais il semble que les comprimés en blister bubble pack ont mieux résisté que ceux en blister double feuille. Cette dernière sorte de protection semble présenter une relative perméabilité, cause de la perte des qualités de la forme.

Les comprimés de chloroquine

Les comprimés de chloroquine se sont montrés sensible à la chaleur et à l'humidité. Celle-ci semble accélérer les effets d'une forte température. Au bout d'un an, les comprimés ont durci et sont beaucoup moins aptes à libérer le principe actif de façon à respecter les normes de l'USP.

En outre, la quantité de phosphate de chloroquine présente dans les formes amorce une diminution, bien que cette molécule soit considérée comme résistante (26).

Concernant les conditionnements différents, les résultats montrent, à Nairobi, une faiblesse dans la protection apportée par le blister double feuille. Là encore, le papier légèrement plastifié a pu s'imprégner d'eau et favoriser ainsi la dégradation des qualités de la forme. À Lokichokio, les deux types de blisters différents semble avoir concentrer la chaleur pour " cuire " le comprimé, celui-ci résistant mieux dans les conditionnements en vrac. Toutefois, au bout d'un an, tous les emballages présentent la même médiocrité. Le climat drastique de Djibouti frappe toutes les formes de façon similaire indépendamment de leur protection.

Les comprimés d'ergométrine

Les différentes pharmacopées ne proposent pas de méthode pour évaluer la dissolution des comprimés d'ergométrine.

L'essai de désagrégation montre un délitement rapide, laissant supposer que le principe actif sera mis à disposition de l'organisme dans de bonnes conditions.

À condition d'éviter les fortes chaleurs, ainsi que toute trace d'humidité ! Car le faible dosage de ces formes ne supporte pas les mauvaises conditions climatiques qu'il a du subir. Ce principe actif est connu pour sa fragilité (26). Un rapide coup d'œil aux courbes qui dessinent la diminution de la quantité de maléate d'ergométrine au sein de la forme renseigne sur cette fameuse instabilité. La présence d'une forte humidité, et de manière moins spectaculaire celle d'une température élevée, nuisent à l'intégrité de la molécule qui n'est protégée ni par la forme pharmaceutique, ni par le conditionnement. Le simple aspect des comprimés n'incite pas à les consommer.

Les gélules de tétracycline

La tétracycline est une molécule considérée comme instable lors d'études tropicalisées accélérées (26), ce que nous ne pouvons démentir étant donné que l'essai respectant le protocole OMS a détruit nos gélules.

Par contre, sur le terrain, chaleur et humidité n'ont pas causé de dégradations de la molécule de tétracycline, ni d'altérations de l'enveloppe de gélatine, excepté un léger durcissement peu préjudiciable à la dissolution. Aucune réticulation n'a été observée. Ce phénomène rend impossible la libération, au sein d'un milieu quelconque, du principe actif

qui reste prisonnier d'un réseau de gélatine, sorte de capsule molle mais fermée. La matière première utilisée pour fabriquer ces gélules ne présentait pas ce type de défaut.

LES CONDITIONNEMENTS

Lorsque l'on souhaite conserver des médicaments dans des zones exposées au climat tropical, quel conditionnement choisir ?

Le vrac est pratique et économique, mais, lors des transports, il ne ménage pas les comprimés friables. En outre, le couvercle est ouvert et fermé à chaque dispensation, favorisant l'apport d'humidité.

Le sachet de prescription renferme le traitement d'un mois. En plus des qualités et défauts du vrac, il ne protège pas des rayons du soleil.

Le blister bubble pack, hermétique et hygiénique, a la faveur des occidentaux. Teinté, il peut diminuer les atteintes dues à la lumière. C'est une présentation luxueuse.

Le blister double feuille est considéré comme une alternative économique au bubble pack. Il offrirait les mêmes avantages, en étant moins coûteux.

Qu'en est-il à l'issue de cette étude ?

Aucun conditionnement ne sort du lot en assurant une protection durable indépendamment des conditions atmosphériques et du produit. Les gélules de tétracycline se satisfont de tous les emballages. Les comprimés de chloroquine et d'ergométrine préfèrent le vrac aux blisters lorsque l'atmosphère est chaude et peu humide (Lokichokio). Pour les comprimés de paracétamol, c'est le contraire. À Djibouti, personne ne résiste. Au bout d'un an, les différences observées sont peu significatives. En fait, il semble que sous ce genre de climat le conditionnement doit associer des qualités contradictoires. Aucune humidité ne doit l'imprégner, et dans le même temps, une légère " ventilation " doit rendre la chaleur tolérable.

LES CLIMATS

Comme on pouvait s'y attendre, la chaleur et l'humidité de Djibouti ont fait des ravages. L'atmosphère chargée de vapeur d'eau joue à la fois sur la stabilité des molécules (ergométrine) et sur les qualités des formes galéniques (comprimés). Celles-ci présentent plus de difficultés à libérer le principe actif qu'elles contiennent.

De façon moins marquée, la température étant moins élevée, Nairobi montre le même type d'influences.

Quant à Lokichokio, ses fortes chaleurs associées à une humidité moyenne agressent également les produits, mais l'évolution est plus lente (comprimés de chloroquine).

De toute évidence, le conditionnement assurant une protection de la forme adaptée au climat tropical reste à inventer. La formulation pourrait également apporter un renfort non négligeable. En attendant, une simple étude de stabilité, réalisée en enceinte climatique et respectant les conditions OMS pour la zone IV (30°C et 70 % HR), apporte des informations capitales au fabricant qui souhaite exporter sa production médicamenteuse vers l'Afrique tropicale ou bien produire dans ces régions. Les médicaments dont la durée de validité est

surestimée sont au mieux inactifs et au pire toxiques. Dans les deux cas, le problème du patient n'est pas traité.

On démontre ici qu'un simple contrôle qualité à la réception du produit pharmaceutique ne permet aucunement d'augurer de sa qualité globale, qui inclue la stabilité. À l'exception des comprimés de chloroquine (problème de friabilité), tous les autres lots de l'étude étaient conformes aux normes des pharmacopées choisies. Un an plus tard, les résultats ont bien changé.

Enfin, un simple essai de dissolution est parfois riche d'enseignements. Nos comprimés de paracétamol témoignent de la situation où toutes les valeurs obtenues aux tests classiques sont conformes, alors que les résultats de dissolution viennent démentir cette impression favorable.

CONCLUSION

La santé pour tous en l'an 2000 est un vœu qui ne se réalisera pas à l'échéance choisie. Néanmoins, grâce au médicament essentiel générique, cet objectif n'est pas hors de portée.

Au vu de la première partie, on constate que bon nombre de pays ne propose pas une couverture adaptée aux besoins de la population en matière de soins. Pour ces régions, le médicament est rare et cher. Lorsqu'il est abordable, son origine reste mystérieuse, sa qualité suspecte. Pour qu'une ébauche de système rationnel existe, la volonté politique doit être forte. Ceci acquis, plus un pays disposera de moyens financiers, plus la politique pharmaceutique pourra être appliquée rapidement.

Une simple centrale d'achats, lançant des appels d'offres internationaux permet de rendre le médicament accessible au plus grand nombre. Mais qu'en est-il de la qualité des produits fournis ?

Greffer un laboratoire de contrôle à ce type de structure est indispensable mais insuffisant pour garantir la qualité des approvisionnements. Ce but est atteint quand tous les produits achetés sont enregistrés, soit dans le pays exportateur, soit dans le pays importateur, ou éventuellement dans un pays tiers disposant de structures adaptées. Pour l'heure, trop de médicaments exportés d'Europe vers les PED n'ont été homologués par aucune autorité compétente. On ne dispose donc d'aucune garantie concernant la qualité des matières premières, la stabilité, la bioéquivalence. Rien ne prouve que la qualité, la sécurité et l'efficacité aient été testées. La voie est libre pour des produits dont principe actif et excipients sont d'origine variable. La stabilité est alors imprévisible. Le contrôle qualité à réception ne permet pas toujours de dépister des irrégularités dans la composition, irrégularités parfois mortelles.

Il est également important, pour l'acheteur, de savoir si le fabricant respecte les BPF. Existe-t-il un système qualité qui permet de reproduire la qualité d'un lot à l'autre et de conserver les informations liées aux conditions de production ? Un audit s'impose. Il peut être effectué par des membres du personnel de la centrale d'achat, ou bien l'autorité de tutelle du pays d'origine du fabricant communique à la structure d'approvisionnement son rapport.

L'audit du fournisseur, l'enregistrement des produits, leur contrôle, trois étapes essentielles et indissociables pour garantir la qualité du médicament essentiel générique.

L'étude de stabilité en milieu tropical avait pour objectif de collecter des données sur les dégradations éventuelles de comprimés de paracétamol, de chloroquine et d'ergométrine, ainsi que de gélules de tétracycline. On comparait également quatre conditionnements différents (boîte de mille, sachet de prescription, blister bubble-pack, blister double feuille). Enfin, trois climats différenciés par leur température et leur taux d'humidité relative ont été retenus (Nairobi, tempéré et humide ; Lokichokio, chaud et d'humidité moyenne ; Djibouti, chaud et humide).

Malgré quelques dysfonctionnements d'ordre général, il ressort que les gélules de tétracycline se sont avérées plus stables que prévu. Les comprimés d'ergométrine ont été très abîmés, du fait de la sensibilité à l'humidité de leur principe actif. Les comprimés de paracétamol et de chloroquine ont vu diminuer leur faculté à libérer leur substance active. La molécule de chloroquine a présenté une instabilité assez inattendue.

Aucun conditionnement n'a apporté de protection adaptée à ce type de climat. En l'absence de solutions plus efficaces, le critère de choix reste l'économie. Les blisters, plus coûteux, n'ont à proposer que leur caractère hygiénique.

Quant aux conditions climatiques, c'est Djibouti, le plus humide sur l'année, qui maltraite le plus les médicaments. Lokichokio (le plus sec) et Nairobi (le moins chaud) sont moins brutaux, mais conduisent au bout d'un an à des résultats voisins de ceux obtenus dans le port du Golfe d'Aden.

Cette étude montre que des produits, conformes lors de leur réception, peuvent perdre rapidement leurs caractéristiques pour devenir inefficaces et peut-être même dangereux. L'amélioration de leur stabilité passe par la modification de la formulation et des conditions de stockage. Fabricants et centrales d'achats se partagent le travail.

Le médicament essentiel générique doit donc répondre à des impératifs de qualité, qui en font un produit pharmaceutique à part entière, et non un parent pauvre des médicaments innovants.

Évidemment, avant que tous les PED ne disposent de centrales d'achats respectant, pour l'agrément de leurs fournisseurs, le triptyque audit / enregistrement / contrôle qualité, les faussaires ont encore de beaux jours devant eux. PSF, qui lors de sa création se proposait de récupérer les médicaments non utilisés en France pour les redistribuer aux Tiers-Monde, a su évoluer dans le but d'apporter une réponse plus adaptée à l'évolution des systèmes de santé, en Afrique et en Asie.

Un problème demeure : lorsque les réseaux d'approvisionnement et de distribution de médicaments essentiels génériques seront opérationnels dans les PED, qu'advient-il d'Adèle, de Mariam et de " ceux qui n'ont rien " ?

BIBLIOGRAPHIE

LES PHARMACOPEES

British Pharmacopoeia 1993

Pharmacopée Française X édition, 1989

Pharmacopée Européenne 3^{ème} édition, 1997

Pharmacopée Internationale 3^{ème} édition, Vol 4, 1994

United States Pharmacopeia 23, 1995

LES PUBLICATIONS

1 C. Morand

“ Les pastilles rouges, là, ça rend le sang propre ”, Jeune Afrique N° 1790, 36-37, 1995

2 P. Br

Faux médicaments : enquête sur un trafic criminel, Le Monde N° 16096, 2, 26/10/1996

3 M. Payet

Trafics sur ordonnance, Croissance N° 401, 14-18, Février 1997

4 J. Clouzeau

Forum : Désinformation sur le médicament en Afrique, La Revue Prescrire, Tome 15 N° 151, Mai 1995

5 M. Chagneau

Médicaments : mauvaise ordonnance pour les pays pauvres, Alternatives Économiques N° 144, 41-43, Janvier 1997

6 La Situation Pharmaceutique dans le Monde, Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 1986

7 Codes de la Santé Publique, code de la famille et de l'aide sociale, DALLOZ, édition 1995

8 Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques, trente-quatrième rapport, Organisation Mondiale de la Santé, Genève

9 Les échanges de médicaments entre pays européens et pays en développement : efficacité de systèmes de régulation, problèmes et perspectives. Enquête menée par Pimed, Remed et Wemos sous l'égide de la commission européenne (DG VIII), Ministère Français de la coopération, Mars 1996.

10 Y. Juillet

Nouvelles dispositions sur l'importation et l'exportation des médicaments, S.T.P. Pharma pratiques 5 (5) 374-377 1995.

11 ICH Harmonised Tripartite Guideline; International Conference of Harmonisation of Technical requirements for the registration of pharmaceuticals for human use.

12 A. Jossin

Pratique du DMF en France et perspectives dans l'Europe communautaire, S.T.P. Pharma 1 (5) 478-482 1991

13 J. Lanet

La responsabilité pharmaceutique, S.T.P. Pharma Pratiques 5(5) 378-382 1995

14 D. Giron Influence de la qualité des matières premières sur la vitesse de dissolution et la biodisponibilité, S.T.P. Pharma 4(4) 330-340 1988

15 M. Thevenin

Problèmes toxicologiques posés par la qualité des matières premières, S.T.P. Pharma 4(4) 341-345 1988

16 M. Laloge, D. Chulia, J.Y. Guillemoteau et A. Vérain

Incidence de l'origine des matières premières sur leurs qualités pharmacotechniques, S.T.P. Pharma (4) 319-324

17 J. Rabiant

Problèmes analytiques liés à la qualité des matières premières, S.T.P. Pharma 4(3) 237-241 1988

18 La procédure de certification de conformité à la Pharmacopée Européenne, Pharmeuropa Vol. 7, N° 2, Juin 1995

19 F. Pellerin

Le suivi des matières premières de l'origine à l'emploi, S.T.P. Pharma Pratiques 5 (5) 387-393 1995

20 I.O. Abu-Reid, S.A. El-Samani, A.I. Hag Omer, N.Y. Khalil, K.M. Mahgoub, G. Everitt, K Grundström, B. Lindgren, N.E. Stjernström

Stability of drugs in the tropics. A study in Sudan, International Pharmacy Journal, Vol. 4 N° 1, 6-10, 1990

21 H.V. Hogerzeil, G.J.A. Walker, A.E.E.M. van de Langerrijt

The colour of ergometrine injection : how to recognize low level of active ingredient, Tropical Doctor, 112-114, Juillet 1994

22 H.V. Hogerzeil, M de Gøje, I.O. Abu Reid

Inland stability study (Sudan), Organisation Mondiale de la Santé, Genève

23 H.V. Hogerzeil, A Battersby, V Srdanovic, N.E. Stjernström

Stability of essential drugs during shipment to the tropics, BMJ, Vol. 304, 210-212, 1992

24 P. Melé

Vers l'introduction de la libération paramétrique dans la pharmacopée européenne, S.T.P. Pharma Pratiques 6 (2) 85-88 1996

25 Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques, trente-deuxième rapport, Organisation Mondiale de la Santé, Genève

26 Accelerated stability studies of widely used pharmaceutical substances under simulated tropical conditions, Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 1986

ANNEXES

COMPRIMES DE PARACETAMOL

POIDS MOYENS

Nairobi		Poids moyens (mg)	Coefficient de variation (%)
T0	A	587,0	1,03
	B	587,3	1,08
	C	587,8	1,43
	D	587,1	1,56
T1	A	586,2	0,96
	B	588,7	0,96
	C	587,8	1,36
	D	590,4	1,40
T3	A	587,2	1,50
	B	587,6	1,30
	C	588,8	1,23
	D	587,4	0,98
T6	A	587,8	1,08
	B	588,1	0,88
	C	588,6	1,08
	D	586,6	1,06
T12	A	588,5	1,31
	B	586,4	0,84
	C	586,6	1,34
	D	586,9	1,19

Lokichokio		Poids moyens (mg)	Coefficient de variation (%)
T0	A	587,0	1,03
	B	587,3	1,08
	C	587,8	1,43
	D	587,1	1,56
T1	A	588,8	1,35
	B	588,8	1,19
	C	585,1	1,31
	D	587,8	1,16
T3	A	584,8	1,28
	B	587,7	0,89
	C	587,1	1,05
	D	587,1	1,41
T6	A	585,4	1,07
	B	586,0	1,06
	C	585,7	0,84
	D	587,8	1,07
T12	A	584,2	1,09
	B	588,0	0,97
	C	586,8	1,16
	D	588,0	1,41

Djibouti		Poids moyens (mg)	Coefficient de variation (%)
	A	587,0	1,03
T0	B	587,3	1,08
	C	587,8	1,43
	D	587,1	1,56
	A	589,9	1,06
T1	B	587,1	1,27
	C	588,4	1,37
	D	589,1	1,40
	A	587,9	1,09
T3	B	588,1	1,12
	C	586,4	1,13
	D	590,3	1,53
	A	586,7	1,42
T6	B	586,7	1,23
	C	589,4	1,23
	D	588,2	1,72
	A	588,6	1,17
T12	B	586,7	1,04
	C	585,7	1,05
	D	585,2	0,54

Accélééré		Poids moyens (mg)	Coefficient de variation (%)
	A	587,0	1,03
T0	B	587,3	1,08
	C	587,8	1,43
	D	587,1	1,56
	A	593,2	1,38
T1	B	585,2	1,23
	C	593,6	0,60
	D	585,5	0,96

FRIABILITE ET DESAGREGATION

Ces 2 tests ont pour normes :

friabilité : pas plus de 1 % de perte de masse

désagrégation : en 15 min au plus

Nairobi		Friabilité (%)	Désagrégation (min)
T0	A	0,41	5
	B	0,29	5
	C	0,36	4
	D	0,33	4
T1	A	0,10	5
	B	0,11	3
	C	0,09	5
	D	0,09	4
T3	A	0,24	3,6
	B	0,37	3
	C	0,27	3,5
	D	0,27	3,9
T6	A	0,32	5
	B	0,37	5
	C	0,28	3,7
	D	0,31	5
T12	A	0,29	3,6
	B	0,15	3,4
	C	0,20	3,4
	D	0,29	3,6

Lokichokio		Friabilité (%)	Désagrégation (min)
T0	A	0,41	5
	B	0,29	5
	C	0,36	4
	D	0,33	4
T1	A	0,14	5,5
	B	0,14	4
	C	0,14	4
	D	0,13	5
T3	A	0,25	3,8
	B	0,24	3,5
	C	0,26	3,6
	D	0,22	5
T6	A	0,22	3,7
	B	0,20	3,2
	C	0,26	3,4
	D	0,21	3,7
T12	A	0,19	4,1
	B	0,14	2,5
	C	0,16	2,7
	D	0,15	3,1

Djibouti		Friabilité (%)	Désagrégation (min)
T0	A	0,41	5
	B	0,29	5
	C	0,36	4
	D	0,33	4
T1	A	0,13	5
	B	0,12	4
	C	0,11	5
	D	0,09	5
T3	A	0,17	3,6
	B	0,30	6
	C	0,31	3,6
	D	0,35	3,8
T6	A	0,20	5
	B	0,28	3,5
	C	0,24	4,5
	D	0,31	4
T12	A	0,23	4,8
	B	0,24	4,2
	C	0,29	5,0
	D	0,29	4,0

Accélééré		Friabilité (%)	Désagrégation (min)
T0	A	0,41	5
	B	0,29	5
	C	0,36	4
	D	0,33	4
T1	A	0,13	17
	B	0,16	+ de 60
	C	0,16	20
	D	0,19	+ de 60

DISSOLUTION

L'USP préconise pour ce test un pourcentage de dissolution d'au moins 80 % de la teneur indiquée sur l'étiquette en 30 minutes.

Tous les résultats sont des pourcentages.

Nairobi		/ témoins PA	/ témoins forme
T0	A	105,4	100,6
	B	-	-
	C	-	-
	D	-	-
T1	A	-	-
	B	96,8	99,7
	C	-	-
	D	-	-
T3	A	98,5	98,1
	B	100,2	100,8
	C	95,1	94,4
	D	99,7	99,7
T6	A	101,2	99,7
	B	103,7	102,6
	C	102,7	99,9
	D	95,4	95,4
T12	A	98,6	96,8
	B	99,7	100,9
	C	100,9	102,2
	D	97,5	98,7

Lokichokio		/ témoins PA	/ témoins forme
T0	A	105,4	100,6
	B	-	-
	C	-	-
	D	-	-
T1	A	-	-
	B	100,3	98,9
	C	-	-
	D	-	-
T3	A	93,1	93,2
	B	96,9	96,9
	C	89,6	88,9
	D	94,6	94,5
T6	A	91,4	92,1
	B	102,8	102,1
	C	106,2	106,7
	D	105,9	104,4
T12	A	86,7	88,1
	B	91,9	93,3
	C	92,6	93,7
	D	90,7	91,9

Djibouti		/ témoins PA	/ témoins forme
	A	105,4	100,6
T0	B	-	-
	C	-	-
	D	-	-
	A	-	-
T1	B	100,6	100,1
	C	-	-
	D	-	-
	A	94,5	95,2
T3	B	97,4	100,1
	C	84,9	90,2
	D	94,1	97,0
	A	93,8	93,4
T6	B	97,0	95,5
	C	95,1	90,6
	D	99,8	95,1
	A	88,5	89,6
T12	B	89,8	88,9
	C	98,8	97,9
	D	82,1	82,6

Accélééré		/ témoins PA	/ témoins forme
	A	105,4	100,6
T0	B	-	-
	C	-	-
	D	-	-
	A	47,5	47,7
T1	B	-	-
	C	-	-
	D	-	-

DOSAGE ET RECHERCHE D'IMPURETES

La BP préconise pour ce test une marge de 95 à 105 %.

Nairobi		Dosage (%)	4-aminophénol
T0	A	99,4	absence
	B	100,0	absence
	C	100,6	absence
	D	99,9	absence
T1	A	100,0	absence
	B	102,4	absence
	C	98,4	absence
	D	103,0	absence
T3	A	93,1	absence
	B	104,1	absence
	C	104,1	absence
	D	103,0	absence
T6	A	97,0	absence
	B	99,1	absence
	C	102,1	absence
	D	102,3	absence
T12	A	100,8	absence
	B	101,1	absence
	C	99,8	absence
	D	non analysé	non analysé

Lokichokio		Dosage (%)	4-aminophénol
T0	A	99,4	absence
	B	100,0	absence
	C	100,6	absence
	D	99,9	absence
T1	A	99,3	absence
	B	100,4	absence
	C	100,3	absence
	D	100,5	absence
T3	A	98,4	absence
	B	99,3	absence
	C	105,1	absence
	D	105,9	absence
T6	A	101,3	absence
	B	99,0	absence
	C	102,6	absence
	D	102,8	absence
T12	A	96,2	absence
	B	106,6	absence
	C	101,1	absence
	D	101,4	absence

Djibouti		Dosage (%)	4-aminophénol
	A	99,4	absence
T0	B	100,0	absence
	C	100,6	absence
	D	99,9	absence
	A	100,8	absence
T1	B	102,5	absence
	C	102,3	absence
	D	102,0	absence
	A	96,6	absence
T3	B	98,1	absence
	C	99,3	absence
	D	100,2	absence
	A	99,4	absence
T6	B	101,4	absence
	C	100,8	absence
	D	101,4	absence
	A	96,3	absence
T12	B	101,3	absence
	C	94,5	absence
	D	94,3	absence

Accélééré		Dosage (%)	4-aminophénol
	A	99,4	absence
T0	B	100,0	absence
	C	100,6	absence
	D	99,9	absence
	A	99,6	absence
T1	B	99,1	absence
	C	100,5	absence
	D	101,3	absence

COMPRIMES DE CHLOROQUINE

POIDS MOYENS

Nairobi		Poids moyens (mg)	Coefficient de variation (%)
T0	A	293,6	1,89
	B	296,9	1,49
	C	294,6	1,61
	D	297,9	2,13
T1	A	303,0	2,07
	B	300,1	1,88
	C	302,3	1,33
	D	300,8	2,02
T3	A	302,2	2,51
	B	volés	volés
	C	301,3	2,11
	D	301,6	2,20
T6	A	300,3	1,98
	B	297,4	1,65
	C	301,8	1,92
	D	297,0	1,72
T12	A	297,5	1,97
	B	298,5	2,56
	C	295,1	1,67
	D	294,9	1,98

Lokichokio		Poids moyens (mg)	Coefficient de variation (%)
T0	A	293,6	1,89
	B	296,9	1,49
	C	294,6	1,61
	D	297,9	2,13
T1	A	301,3	2,15
	B	302,0	1,82
	C	301,9	2,39
	D	301,8	1,75
T3	A	300,7	2,36
	B	302,3	1,88
	C	299,8	1,53
	D	301,4	2,15
T6	A	301,3	1,85
	B	298,3	1,62
	C	299,2	1,34
	D	302,0	1,99
T12	A	295,8	1,46
	B	296,1	1,77
	C	294,9	2,21
	D	295,6	1,73

Djibouti		Poids moyens (mg)	Coefficient de variation (%)
	A	293,6	1,89
T0	B	296,9	1,49
	C	294,6	1,61
	D	297,9	2,13
	A	302,2	1,82
T1	B	304,7	1,96
	C	302,9	2,29
	D	301,3	2,17
	A	302,2	1,51
T3	B	302,2	1,46
	C	305,9	2,31
	D	301,5	2,16
	A	299,4	2,15
T6	B	299,2	1,70
	C	300,8	1,98
	D	299,4	1,64
	A	298,9	2,03
T12	B	volés	volés
	C	299,7	1,64
	D	294,6	1,77

Accélééré		Poids moyens (mg)	Coefficient de variation (%)
	A	293,6	1,89
T0	B	296,9	1,49
	C	294,6	1,61
	D	297,9	2,13
	A	307,3	1,80
T1	B	298,8	2,70
	C	313,0	1,91
	D	détruit	détruit

FRIABILITE ET DESAGREGATION

Ces 2 tests ont pour normes :

friabilité : pas plus de 1 % de perte de masse

désagrégation : en 15 min au plus

Nairobi		Friabilité (%)	Désagrégation (min)
T0	A	0,41	8
	B	0,56	8
	C	1 cassé	8
	D	1 cassé	8,1
T1	A	0,52	7,9
	B	0,52	12
	C	0,34	13
	D	0,52	10
T3	A	0,53	11
	B	volés	volés
	C	0,39	11
	D	1 cassé	14
T6	A	0,78	16
	B	0,54	18
	C	0,91	21,4
	D	1,41	27
T12	A	0,89	14
	B	1 cassé	14
	C	0,89	14,5
	D	0,91	14

Lokichokio		Friabilité (%)	Désagrégation (min)
T0	A	0,41	8
	B	0,56	8
	C	1 cassé	8
	D	1 cassé	8,1
T1	A	0,11	11
	B	1 cassé	9
	C	0,40	10
	D	0,62	10
T3	A	0,45	11
	B	0,68	12
	C	1 cassé	17
	D	0,63	14
T6	A	0,70	30
	B	1,15	14,6
	C	0,75	20
	D	1,19	22
T12	A	0,43	14
	B	1 cassé	13
	C	0,98	14
	D	1 cassé	14

Djibouti		Friabilité (%)	Désagrégation (min)
T0	A	0,41	8
	B	0,56	8
	C	1 cassé	8
	D	1 cassé	8,1
T1	A	1 cassé	9
	B	1 cassé	10
	C	0,59	10,5
	D	1 cassé	18
T3	A	0,57	13
	B	0,81	12
	C	1 cassé	12
	D	0,97	15
T6	A	0,52	15
	B	0,67	14,6
	C	1,39	14,7
	D	1,52	17,4
T12	A	0,81	16
	B	volés	volés
	C	0,89	16
	D	0,80	15

Accélééré		Friabilité (%)	Désagrégation (min)
T0	A	0,41	8
	B	0,56	8
	C	1 cassé	8
	D	1 cassé	8,1
T1	A	0,19	20
	B	2,27	2
	C	0,19	16
	D	détruit	détruit

DISSOLUTION

L'USP préconise pour ce test un pourcentage de dissolution d'au moins 75 % en 45 minutes.

Tous les résultats sont des pourcentages.

Nairobi		/ témoins PA	/ témoins forme
T0	A	-	-
	B	-	-
	C	99,3	98,3
	D	-	-
T1	A	101,9	103,7
	B	99,4	102,9
	C	-	-
	D	-	-
T3	A		
	B	volés	volés
	C		
	D		
T6	A	98,82	97,33
	B	99,8	98,5
	C	104,1	100,9
	D	79,8	79,3
T12	A	71,1	71,9
	B	63,6	64,5
	C	67,5	75,1
	D	69,9	71,2

Lokichokio		/ témoins PA	/ témoins forme
T0	A	-	-
	B	-	-
	C	99,3	98,3
	D	-	-
T1	A	100,3	98,8
	B	102,7	102,5
	C	-	-
	D	-	-
T3	A	97,8	100,0
	B	99,3	101,7
	C	85,5	87,2
	D	83,8	85,9
T6	A	86,2	85,6
	B	92,6	92,0
	C	77,4	77,1
	D	77,9	80,6
T12	A	71,6	70,2
	B	79,1	78,9
	C	78,7	78,5
	D	82,0	81,8

Djibouti		/ témoins PA	/ témoins forme
	A	-	-
T0	B	-	-
	C	99,3	98,3
	D	-	-
	A	106,5	105,1
T1	B	102,5	103,9
	C	-	-
	D	-	-
	A	78,0	77,6
T3	B	76,1	77,3
	C	77,2	76,7
	D	69,1	69,3
	A	65,5	64,3
T6	B	66,7	68,2
	C	71,9	72,9
	D	73,5	72,3
	A	69,6	73,1
T12	B	volés	volés
	C	79,1	81,5
	D	77,5	79,1

Accélééré		/ témoins PA	/ témoins forme
	A	-	-
T0	B	-	-
	C	99,3	98,3
	D	-	-
	A	45,1	46,6
T1	B	-	-
	C	83,7	84,3
	D	-	-

DOSAGE ET RECHERCHE D'IMPURETES

La BP préconise pour ce test une marge de 92,5 à 107,5 %.

Nairobi		Dosage (%)	Impuretés
T0	A	98,9	absence
	B	104,6	absence
	C	104,5	absence
	D	104,9	absence
T1	A	102,0	taux acceptable
	B	99,4	taux acceptable
	C	99,5	taux acceptable
	D	98,4	taux acceptable
T3	A	98,9	taux acceptable
	B	volés	volés
	C	98,0	taux acceptable
	D	97,7	taux acceptable
T6	A	94,9	taux acceptable
	B	98,8	taux acceptable
	C	98,9	taux acceptable
	D	97,0	taux acceptable
T12	A	96,8	taux acceptable
	B	97,6	taux acceptable
	C	93,7	taux acceptable
	D	94,9	taux acceptable

Lokichokio		Dosage (%)	Impuretés
T0	A	98,9	absence
	B	104,6	absence
	C	104,5	absence
	D	104,9	absence
T1	A	99,1	taux acceptable
	B	99,6	taux acceptable
	C	101,8	taux acceptable
	D	102,7	taux acceptable
T3	A	95,1	taux acceptable
	B	98,6	taux acceptable
	C	96,5	taux acceptable
	D	97,9	taux acceptable
T6	A	98,2	taux acceptable
	B	95,8	taux acceptable
	C	95,3	taux acceptable
	D	99,3	taux acceptable
T12	A	98,0	taux acceptable
	B	96,7	taux acceptable
	C	92,8	taux acceptable
	D	95,1	taux acceptable

Djibouti		Dosage (%)	Impuretés
T0	A	98,9	absence
	B	104,6	absence
	C	104,5	absence
	D	104,9	absence
T1	A	98,4	taux acceptable
	B	101,6	taux acceptable
	C	99,9	taux acceptable
	D	105,5	taux acceptable
T3	A	91,1	taux acceptable
	B	98,2	taux acceptable
	C	95,8	taux acceptable
	D	96,9	taux acceptable
T6	A	96,0	taux acceptable
	B	98,1	taux acceptable
	C	98,5	taux acceptable
	D	97,5	taux acceptable
T12	A	92,6	taux acceptable
	B	volés	volés
	C	95,0	taux acceptable
	D	98,6	taux acceptable

Accélééré		Dosage (%)	Impuretés
T0	A	98,9	absence
	B	104,6	absence
	C	104,5	absence
	D	104,9	absence
T1	A	91,5	taux acceptable
	B	86,2	taux acceptable
	C	95,4	taux acceptable
	D	détruit	détruit

COMPRIMES D'ERGOMETRINE

POIDS MOYENS

Nairobi		Poids moyens (mg)	Coefficient de variation (%)
T0	A	139,5	2,69
	B	139,2	1,98
	C	140,0	1,61
	D	140,5	1,66
T1	A	140,3	1,41
	B	140,9	2,27
	C	140,7	2,08
	D	140,2	2,42
T3	A	140,7	2,49
	B	141,3	1,88
	C	139,8	2,30
	D	140,5	1,72
T6	A	140,2	1,25
	B	139,2	1,70
	C	140,1	1,90
	D	140,6	2,00
T12	A	140,0	2,16
	B	138,8	2,10
	C	139,6	1,93
	D	137,0	1,70

Lokichokio		Poids moyens (mg)	Coefficient de variation (%)
T0	A	139,5	2,69
	B	139,2	1,98
	C	140,0	1,61
	D	140,5	1,66
T1	A	140,6	1,75
	B	141,3	1,91
	C	140,6	1,86
	D	141,3	1,90
T3	A	139,8	1,58
	B	139,9	1,74
	C	139,5	2,65
	D	140,0	1,08
T6	A	139,3	1,73
	B	139,0	2,61
	C	138,7	3,27
	D	139,1	2,22
T12	A	140,7	0,70
	B	139,8	1,82
	C	volés	volés
	D	140,4	2,79

Djibouti		Poids moyens (mg)	Coefficient de variation (%)
T0	A	139,5	2,69
	B	139,2	1,98
	C	140,0	1,61
	D	140,5	1,66
T1	A	139,7	2,13
	B	140,5	2,00
	C	140,1	2,50
	D	141,0	2,52
T3	A	140,4	3,01
	B	141,1	2,40
	C	139,6	1,97
	D	140,1	2,20
T6	A	140,4	2,49
	B	138,9	1,93
	C	139,1	1,62
	D	140,4	2,89
T12	A	volés	volés
	B	volés	volés
	C	140,4	2,30
	D	139,8	2,38

Accélééré		Poids moyens (mg)	Coefficient de variation (%)
T0	A	139,5	2,69
	B	139,2	1,98
	C	140,0	1,61
	D	140,5	1,66
T1	A	143,6	1,80
	B	détruit	détruit
	C	145,6	2,44
	D	détruit	détruit

FRIABILITE ET DESAGREGATION

Ces 2 tests ont pour normes :

friabilité : pas plus de 1 % de perte de masse

désagrégation : en 15 min au plus

Nairobi		Friabilité (%)	Désagrégation (min)
T0	A	0,19	7,5
	B	0,18	5
	C	0,15	5
	D	0,16	5
T1	A	0,13	6,4
	B	0,13	6
	C	0,13	6
	D	0,12	6
T3	A	0,16	6
	B	0,14	5,8
	C	0,12	5,6
	D	0,14	5,6
T6	A	manque de cp	6,5
	B	manque de cp	6
	C	manque de cp	7
	D	manque de cp	6,5
T12	A	0,10	5,5
	B	0,07	5,5
	C	0,08	5,6
	D	0,08	6

Lokichokio		Friabilité (%)	Désagrégation (min)
T0	A	0,19	7,5
	B	0,18	5
	C	0,15	5
	D	0,16	5
T1	A	0	6
	B	0	5,5
	C	0,13	6,5
	D	0,11	6
T3	A	0,14	6
	B	0,14	5,6
	C	0,13	6
	D	0,13	5,6
T6	A	manque de cp	6
	B	manque de cp	5,5
	C	manque de cp	6
	D	manque de cp	manque de cp
T12	A	0,05	7
	B	0,11	5,5
	C	volés	volés
	D	0,05	6

Djibouti		Friabilité (%)	Désagrégation (min)
T0	A	0,19	7,5
	B	0,18	5
	C	0,15	5
	D	0,16	5
T1	A	0,05	6
	B	0,04	5,5
	C	0,02	6
	D	0,06	6
T3	A	0,18	5,8
	B	0,12	6
	C	0,16	6
	D	0,15	5,6
T6	A	manque de cp	6,5
	B	manque de cp	5
	C	manque de cp	6
	D	manque de cp	6,5
T12	A	volés	volés
	B	volés	volés
	C	0,27	5,6
	D	0,27	5,5

Accélééré		Friabilité (%)	Désagrégation (min)
T0	A	0,19	7,5
	B	0,18	5
	C	0,15	5
	D	0,16	5
T1	A	0,21	8
	B	détruit	détruit
	C	manque de cp	8
	D	détruit	détruit

DOSAGE ET RECHERCHE D'IMPURETES

La BP préconise pour ce test une marge de 90 à 110 %.

Nairobi		Dosage (%)	Impuretés
T0	A	110,7	taux acceptable
	B	110,3	taux acceptable
	C	106,1	taux acceptable
	D	109,8	taux acceptable
T1	A	116,0	erreur dilution
	B	101,5	erreur dilution
	C	105,5	erreur dilution
	D	105,2	erreur dilution
T3	A	89,8	taux acceptable
	B	76,0	taux acceptable
	C	89,8	taux acceptable
	D	88,5	taux acceptable
T6	A	87,7	taux acceptable
	B	80,2	taux acceptable
	C	94,1	taux acceptable
	D	81,2	taux acceptable
T12	A	66,2	taux acceptable
	B	65,5	taux acceptable
	C	62,1	taux acceptable
	D	71,2	taux acceptable

Lokichokio		Dosage (%)	Impuretés
T0	A	110,7	taux acceptable
	B	110,3	taux acceptable
	C	106,1	taux acceptable
	D	109,8	taux acceptable
T1	A	112,5	erreur dilution
	B	110,5	erreur dilution
	C	107,7	erreur dilution
	D	110,5	erreur dilution
T3	A	98,4	taux acceptable
	B	93,3	taux acceptable
	C	90,7	taux acceptable
	D	80,9	taux acceptable
T6	A	89,6	taux acceptable
	B	80,4	taux acceptable
	C	75,9	taux acceptable
	D	73,2	taux acceptable
T12	A	92,5	taux acceptable
	B	74,2	taux acceptable
	C	volés	volés
	D	66,7	taux acceptable

Djibouti		Dosage (%)	Impuretés
T0	A	110,7	taux acceptable
	B	110,3	taux acceptable
	C	106,1	taux acceptable
	D	109,8	taux acceptable
T1	A	106,2	erreur dilution
	B	83,7	erreur dilution
	C	92,5	erreur dilution
	D	83,0	erreur dilution
T3	A	52,0	taux acceptable
	B	46,3	taux acceptable
	C	57,3	taux acceptable
	D	56,0	taux acceptable
T6	A	54,4	taux acceptable
	B	34,5	taux acceptable
	C	57,4	taux acceptable
	D	55,2	taux acceptable
T12	A	volés	volés
	B	volés	volés
	C	34,6	taux acceptable
	D	30,1	taux acceptable

Accélééré		Dosage (%)	Impuretés
T0	A	110,7	taux acceptable
	B	110,3	taux acceptable
	C	106,1	taux acceptable
	D	109,8	taux acceptable
T1	A	39,0	erreur dilution
	B	détruit	détruit
	C	40,5	erreur dilution
	D	détruit	détruit

GELULES DE TETRACYCLINE

POIDS MOYENS

Nairobi		Poids moyens (mg)	Coefficient de variation (%)
T0	A	263,9	3,27
	B	267,8	3,19
	C	266,3	2,31
	D	267,4	2,70
T1	A	268,2	2,40
	B	269,7	2,40
	C	267,8	2,60
	D	268,7	2,80
T3	A	269,9	2,45
	B	volés	volés
	C	265,0	2,51
	D	271,8	1,72
T6	A	268,3	1,71
	B	volés	volés
	C	266,1	2,13
	D	271,6	2,33
T12	A	267,1	2,76
	B	268,2	3,31
	C	267,2	2,59
	D	266,9	2,41

Lokichokio		Poids moyens (mg)	Coefficient de variation (%)
T0	A	263,9	3,27
	B	267,8	3,19
	C	266,3	2,31
	D	267,4	2,70
T1	A	267,0	2,10
	B	267,8	3,10
	C	263,4	6,80
	D	272,6	1,90
T3	A	263,8	5,51
	B	266,2	2,74
	C	265,5	2,48
	D	265,0	3,68
T6	A	268,3	2,20
	B	268,3	2,80
	C	266,0	2,80
	D	267,7	2,80
T12	A	266,1	1,34
	B	265,6	2,16
	C	266,7	4,53
	D	268,4	3,30

Djibouti		Poids moyens (mg)	Coefficient de variation (%)
T0	A	263,9	3,27
	B	267,8	3,19
	C	266,3	2,31
	D	267,4	2,70
T1	A	269,2	2,30
	B	270,0	2,60
	C	267,7	2,20
	D	272,8	2,20
T3	A	267,5	2,90
	B	268,2	2,60
	C	264,8	3,42
	D	270,3	3,16
T6	A	269,9	3,01
	B	271,4	2,48
	C	volés	volés
	D	269,1	2,42
T12	A	269,2	2,53
	B	267,6	2,33
	C	265,7	3,43
	D	269,5	3,49

DESAGREGATION

La désagrégation des gélules doit s'effectuer en 30 min au plus.

Nairobi		Désagrégation (min)
T0	A	4,4
	B	3,8
	C	3,6
	D	4,1
T1	A	5,5
	B	5
	C	5,5
	D	5,5
T3	A	7,5
	B	volés
	C	7
	D	5
T6	A	8
	B	volés
	C	8
	D	10
T12	A	9
	B	9,9
	C	10,4
	D	17,5

Lokichokio		Désagrégation (min)
	A	4,4
T0	B	3,8
	C	3,6
	D	4,1
	A	5
T1	B	5
	C	5
	D	5
	A	6,5
T3	B	7
	C	6
	D	7
	A	8
T6	B	10
	C	10
	D	10
	A	11,8
T12	B	13,5
	C	8,8
	D	8,8

Djibouti		Désagrégation (min)
	A	4,4
T0	B	3,8
	C	3,6
	D	4,1
	A	7
T1	B	5
	C	5
	D	4,5
	A	7
T3	B	7
	C	7
	D	7,5
	A	9
T6	B	10
	C	volés
	D	10
	A	13,1
T12	B	13
	C	10,4
	D	8,1

DISSOLUTION

L'USP préconise pour ce test un pourcentage de dissolution d'au moins 70 % en 60 minutes.

Tous les résultats sont des pourcentages.

Nairobi		/ témoins PA	/ témoins forme
T0	A	99,9	99,7
	B	-	-
	C	-	-
	D	-	-
T1	A	101,2	103,4
	B	103,2	103,6
	C	-	-
	D	-	-
T3	A	99,6	103,4
	B	volés	volés
	C	99,9	99,6
	D	101,1	99,8
T6	A	97,9	100,3
	B	volés	volés
	C	95,8	100,5
	D	97,6	99,0
T12	A	100,0	99,3
	B	99,5	98,8
	C	98,6	98,8
	D	100,2	102,5

Lokichokio		/ témoins PA	/ témoins forme
T0	A	99,9	99,7
	B	-	-
	C	-	-
	D	-	-
T1	A	100,0	103,0
	B	102,5	103,5
	C	-	-
	D	-	-
T3	A	94,3	94,0
	B	98,1	98,7
	C	95,4	96,6
	D	93,9	93,4
T6	A	103,4	103,3
	B	102,1	101,6
	C	96,3	99,9
	D	101,9	97,2
T12	A	99,1	100,4
	B	99,1	100,5
	C	96,0	95,9
	D	98,5	97,6

Djibouti		/ témoins PA	/ témoins forme
T0	A	99,9	99,7
	B	-	-
	C	-	-
	D	-	-
T1	A	101,4	101,4
	B	101,1	99,9
	C	-	-
	D	-	-
T3	A	100,6	99,2
	B	100,9	100,2
	C	100,4	102,8
	D	101,2	101,6
T6	A	99,5	106,3
	B	101,0	103,4
	C	volés	volés
	D	105,9	102,0
T12	A	97,5	97,6
	B	100,0	103,1
	C	96,5	97,6
	D	98,4	98,0

DOSAGE ET RECHERCHE D'IMPURETES

La BP préconise pour ce test une marge de 95 à 105 %.

Nairobi		Dosage (%)	4-épitétracycline
T0	A	98,9	taux acceptable
	B	101,5	taux acceptable
	C	103,1	taux acceptable
	D	104,1	taux acceptable
T1	A	97,1	taux acceptable
	B	97,7	taux acceptable
	C	98,3	taux acceptable
	D	97,7	taux acceptable
T3	A	100,8	taux acceptable
	B	volés	volés
	C	99,7	taux acceptable
	D	97,8	taux acceptable
T6	A	100,5	taux acceptable
	B	volés	volés
	C	104,7	taux acceptable
	D	102,3	taux acceptable
T12	A	100,6	taux acceptable
	B	100,2	taux acceptable
	C	96,5	taux acceptable
	D	97,2	taux acceptable

Lokichokio		Dosage (%)	4-épitétracycline
T0	A	98,9	taux acceptable
	B	101,5	taux acceptable
	C	103,1	taux acceptable
	D	104,1	taux acceptable
T1	A	93,5	taux acceptable
	B	97,2	taux acceptable
	C	96,2	taux acceptable
	D	97,9	taux acceptable
T3	A	96,6	taux acceptable
	B	100,4	taux acceptable
	C	98,9	taux acceptable
	D	101,6	taux acceptable
T6	A	103,4	taux acceptable
	B	105,4	taux acceptable
	C	103,0	taux acceptable
	D	105,8	taux acceptable
T12	A	96,8	taux acceptable
	B	95,9	taux acceptable
	C	104,8	taux acceptable
	D	109,8	taux acceptable

Djibouti		Dosage (%)	4-épitétracycline
T0	A	98,9	taux acceptable
	B	101,5	taux acceptable
	C	103,1	taux acceptable
	D	104,1	taux acceptable
T1	A	97,9	taux acceptable
	B	102,0	taux acceptable
	C	96,8	taux acceptable
	D	96,5	taux acceptable
T3	A	102,0	taux acceptable
	B	102,0	taux acceptable
	C	103,8	taux acceptable
	D	105,0	taux acceptable
T6	A	99,7	taux acceptable
	B	100,0	taux acceptable
	C	volés	volés
	D	99,8	taux acceptable
T12	A	97,5	taux acceptable
	B	96,6	taux acceptable
	C	98,3	taux acceptable
	D	97,4	taux acceptable

Le Doyen de la Faculté,

Bernard JOLY

Le président du Jury,

Jean-Louis LAMAISON

PIOT (Stéphane).- MÉDICAMENT ESSENTIEL MULTISOURCE : ÉTUDE DE STABILITÉ EN CONDITIONS RÉELLES.- 111 f., 1 ill., 12 graph., 63 tabl.

Th. D : Pharm. : Clermont-Ferrand : 1997 ; N° :

RÉSUMÉ :

La couverture en médicament d'un grand nombre de pays en développement est très faible. Dans ces régions, le médicament essentiel générique peut participer à l'amélioration des soins, de par son faible coût.

Cependant, il est nécessaire de s'assurer de sa qualité en connaissant l'origine des matières premières qui le constituent, leur stabilité, ainsi que celle du produit fini, et enfin l'existence d'une bioéquivalence. Par l'enregistrement du produit auprès de l'autorité compétente, on lève le mystère sur ces différents points. Un audit du fabricant permet de vérifier que la production respecte les Bonnes Pratiques de fabrication. Enfin, le contrôle qualité à réception maintient la pression sur le fournisseur.

Une étude de stabilité en milieu tropical, réalisée pendant un an sur des comprimés de paracétamol, de chloroquine et d'ergométrine et des gélules de tétracycline a montré que les molécules de paracétamol et tétracycline résistaient bien à des températures élevées et un taux fort d'humidité relative, tandis que ergométrine et chloroquine étaient plus sensibles. Les formes comprimés ont présenté une baisse de la libération du principe actif. Des quatre conditionnements testés (boîte de mille, sachet de prescription, blister bubble pack et double feuille), aucun ne propose une protection adaptée à ce type de climat. Djibouti (chaud et humide) provoque une dégradation rapide des produits. Il est rejoint au bout d'un an par Lokichokio (chaud et humidité moyenne) et par Nairobi (tempéré et humide).

MOTS CLÉS :

- | | |
|------------------------------------|--------------------|
| - MÉDICAMENT ESSENTIEL MULTISOURCE | - AUDIT |
| - ACCESSIBILITÉ | - CONTRÔLE QUALITÉ |
| - ENREGISTREMENT | - STABILITÉ |

JURY :

Président : M. J.-L. LAMAISON
Membres : M^{me}. B. VENNAT
M. O. ANDRIOLLO
Suppléants : M. R. RENOUX
M. J.-Y. VIDEAU

DATE DE SOUTENANCE :

Le 17 octobre 1997

ADRESSE DE L'AUTEUR :

71, avenue de l'Union Soviétique
63000 CLERMONT-FERRAND