



Académie nationale de Pharmacie

*Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris
Reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877*

« *Optimisation de la forme galénique et amélioration de la sécurité du patient* »

Séance thématique sous l'égide de la 2^{ème} Section
mercredi 30 juin 2010

Accueil : **François CHAST**, *Président de l'Académie nationale de Pharmacie*
Yvette POURCELOT, *Membre de l'Académie nationale de Pharmacie & Professeur de Pharmacie Galénique*

Introduction générale

« *Pharmacie galénique : de la gélule au nanomédicament* »

Pr Patrick COUVREUR, Membre de l'Académie nationale de Pharmacie, Directeur UMR CNRS 8612 « Physico-chimie, Pharmacotechnie et Biopharmacie », Université Paris Sud, Professeur au Collège de France, Chaire d'Innovation technologique.

La Pharmacie galénique est l'art et la science de préparer, conserver et présenter les médicaments; pour pouvoir être administrée au patient, la molécule biologiquement active doit, en effet, être formulée sous forme de comprimé, gélule, injectable, aérosol etc. Pendant très longtemps la pharmacie galénique s'est limitée à l'étude de la présentation du médicament pour assurer sa stabilité physico-chimique et permettre son administration. Pendant mes études de Pharmacie à l'Université Catholique de Louvain en Belgique, j'étais frappé par le dédain avec lequel certain de mes professeurs des sciences dites « nobles » (Biochimie, Biologie Cellulaire, Pharmacologie etc.) considéraient la formulation des médicaments. La Pharmacie galénique parfois aussi appelée Pharmacotechnie était, en effet, assimilée à une discipline plus technologique que scientifique, comme si la technologie ne constituait pas la clé de voûte de l'innovation. Encore maintenant, dans la culture de beaucoup d'entreprises pharmaceutiques, l'innovation se fait par la synthèse moléculaire, mais pas par la conception de formes pharmaceutiques nouvelles. L'avènement de la Biopharmacie avec ses notions de pharmacocinétique, de biodisponibilité et de biodistribution a opéré un premier changement dans la perception de l'importance que la pharmacie galénique pouvait avoir dans la conception du médicament. Très vite, on a compris que la forme pharmaceutique pouvait avoir un impact non négligeable sur l'absorption et la mise à disposition du médicament dans l'organisme. Cette prise de conscience a permis de concevoir les premières formes à libération prolongée de médicaments et a conduit, grâce à l'apport des sciences physico-chimiques et à la compréhension des processus diffusionnels, au développement de nouveaux systèmes thérapeutiques dits « à libération contrôlée des médicaments ». Si une vitesse de libération constante (caractérisée par une cinétique d'ordre zéro) permet de maintenir un taux plasmatique suffisant pour induire l'activité pharmacologique sans dépasser les seuils de concentration responsables de la toxicité, la réussite technologique suprême est cependant d'obtenir une libération du médicament, « à la carte » en fonction des variations de certains paramètres biologiques. Les systèmes « autorégulés » permettent, par exemple, d'adapter la libération de l'insuline à la glycémie du patient diabétique.

L'avancée la plus spectaculaire de la Pharmacie galénique, le « breakthrough », est cependant l'utilisation des nanotechnologies pour l'adressage de molécules thérapeutiques vers l'organe, le tissu ou la cellule malade. Il s'agit d'un défi majeur pour le traitement des maladies humaines notamment infectieuses, cancéreuses ou d'origine génétique. Le rêve du savant Paul Ehrlich est donc, aujourd'hui, proche de la réalité grâce au concept de vectorisation des médicaments. S'appuyant sur de nouveaux concepts physico-chimiques, sur le développement de nouveaux matériaux (synthèse de nouveaux polymères ou de nouveaux lipides, par exemple) et sur une meilleure connaissance des cibles biologiques, la recherche galénique a permis d'imaginer des systèmes sub-microniques d'administration, capables de protéger la molécule active de la dégradation et d'en contrôler la libération dans le temps et dans l'espace. Quand j'étais sur les bancs de la Faculté de Pharmacie de Louvain, on nous enseignait qu'il n'était pas autorisé d'administrer par voie intraveineuse des suspensions pharmaceutiques, en raison des risques évidents d'embolie; j'enseigne

maintenant exactement le contraire à mes étudiants de Pharmacie à l'Université de Paris Sud, à savoir que la conception de suspensions nanoparticulaires chargées en médicaments (nanomédicaments) permet au contraire d'augmenter l'index thérapeutique de nombreux médicaments (amélioration de l'activité, réduction de la toxicité) après administration intraveineuse. En science, aucune vérité n'est définitive!

La Pharmacie Galénique que certains appellent maintenant « Biogalénique » ou « Nanogalénique » a donc pris un essor considérable au cours de ces dernières décennies car elle a pu utiliser l'apport des sciences fondamentales principalement physico-chimiques et biologiques pour les appliquer à la découverte de nouveaux médicaments. Elle doit se nourrir de recherches fondamentales pour produire l'innovation technologique au bénéfice du patient. C'est ce caractère pluridisciplinaire et créatif de la galénique qui m'a passionné et c'est à lui que j'ai donc consacré l'essentiel de ma carrière d'enseignant-chercheur. Prenons un exemple : à partir de la connaissance du fonctionnement d'une pompe d'efflux exprimée à la surface des cellules cancéreuses, nous avons trouvé que l'administration sous forme de nanoparticules, d'un médicament anticancéreux comme la doxorubicine, permettait de contourner la résistance aux chimiothérapies classiques et ce par un mécanisme moléculaire assez complexe de formation de paires d'ions. Cette découverte de notre Unité CNRS a abouti à la création d'une start-up et a permis ultérieurement la réalisation d'essais cliniques au bénéfice des patients. Que l'on est loin de la galénique, simple présentation du médicament ! Les nanomédicaments offrent maintenant des perspectives variées et passionnantes dans de nombreux domaines, de l'administration des produits issus des biotechnologies (qui instables ne peuvent pas être administrés par les voies d'administration classiques) à la thérapie génique (en permettant la pénétration intracellulaire et l'adressage cytoplasmique et/ou nucléaire d'ADN et d'ARN), en passant par celui de la douleur ou des maladies neurodégénératives (en promouvant le passage au niveau cérébral de molécules qui ne passent pas la barrière hémato-encéphalique). Et les matériaux utilisés pour la préparation des nanomédicaments et les méthodologies d'encapsulation peuvent même être appliquées à des cellules pour créer des organes artificiels. Tout un programme !

« Conception de la forme galénique : approche physico-chimique, mathématique et statistique d'optimisation - Préformulation - Formulation et biodisponibilité »

Dr Patrick WÜTHRICH, Directeur du Centre de Développement pharmaceutique, Institut d'Innovation Galénique et Biopharmacie, Laboratoires Servier, Orléans.

L'environnement réglementaire pharmaceutique définit, aujourd'hui plus qu'hier, le cadre du développement d'un nouveau médicament dont les objectifs restent l'efficacité, la sécurité ainsi que la qualité. La sécurité ainsi que la qualité résultent de différents facteurs qui privilégient la démonstration scientifique tout au long du cycle de vie du médicament (ICH Q8) et pondérée par une gestion du risque (ICH Q9) au sein d'un système qualité pharmaceutique (ICH Q10).

Le choix de la forme galénique représente un compromis de différentes contraintes relevant aussi bien du patient et du principe actif que d'impératifs économiques.

Le point de départ de la conception d'une forme galénique consiste à définir le Profil Qualité Cible du Médicament en intégrant des paramètres relatifs aux Attributs Qualité Critiques du Médicament, au patient, à l'indication thérapeutique, à la pharmacocinétique du principe actif, aux caractéristiques physico-chimiques du principe actif, à la dose active, aux coûts de production, etc . . .

Ainsi, une indication thérapeutique nécessitant une action immédiate du principe actif requerra une formulation parentérale ou pulmonaire, voire même nasale; un principe actif dont la vitesse de dissolution est extrêmement lente exigera le recours à des stratégies de solubilisation au moyen d'excipients particuliers, de techniques de cristallisation spécifique ou d'encapsulation dans des vecteurs à l'échelle nanométrique; un principe actif amer bénéficiera d'une enveloppe protectrice inerte au regard des récepteurs du goût; un principe actif fortement métabolisé par le foie verra son activité conservée en l'administrant par une voie évitant l'effet de premier passage hépatique telle que la voie sublinguale.

Les étapes de préformulation permettent de sélectionner les excipients adaptés à la forme galénique, au principe actif ainsi qu'à la fabrication à l'échelle industrielle. Toutes les approches de méthodologie expérimentale, mathématique et statistique, permettant d'optimiser les temps de développement et de justifier scientifiquement la formulation sont mises en œuvre au courant de cette phase.

Questions / Commentaires / Réponses

Jean-Roger CLAUDE (Q) : Qu'en est-il des associations médicamenteuses, en terme de conception galénique et durée de développement ?

(R) : *Chaque principe actif a ses caractéristiques physico-chimiques spécifiques, ce qui nécessite un développement galénique complet et la durée de développement est équivalente à celle nécessaire pour une entité chimique originale.*

Patrick COUVREUR (Q) : L'analyse en composante principale dépend de la valeur de la bibliothèque des données des produits à tester, quel est le temps de préparation de ces données ?

(R) : *Effectivement la variabilité des caractéristiques des produits doit être très documentée car les résultats obtenus avec le modèle mathématique dépendent de ces données ; un partenariat avec les fabricants est nécessaire.*

Yvette POURCELOT (Q) : Vous avez insisté sur l'importance croissante des requis réglementaires et sur l'évolution vers une connaissance scientifique approfondie, pourriez-vous expliciter pourquoi vous considérez cette évolution positive ?

(R) : *La connaissance approfondie des facteurs de variations est un but commun à l'industrie et aux autorités réglementaires ; elle permet à l'industriel de mieux maîtriser la qualité des lots et aux autorités réglementaires d'évaluer les risques avec plus d'assurance.*

Dominique DUCHENE (Q) : Pourriez-vous nous parler du problème du polymorphisme.

(R) : *C'est un point difficile, chaque principe actif a de nombreux polymorphes et on en trouve d'autant plus que leur recherche est approfondie. Généralement un seul d'entre eux est vraiment stable, il est obtenu en direct au cours de la synthèse. Cependant le problème peut se compliquer pour des raisons de brevet, d'hydratation, de transformation spontanée voire d'autres facteurs.*

Francis PUISIEUX (Q) : Qu'en est-il de votre activité dans le domaine du biomimétisme ?

(R) : *En tant qu'industriel nous sommes confrontés à des problèmes galéniques très variables, de ce fait un suivi de l'ensemble des possibilités de solutions, notamment innovatrices, est mis en place, et le biomimétisme fait partie de cette veille.*

« Investir dans le développement galénique et minimiser le risque »

Pr Jean-Pierre REYNIER, Membre de l'Académie nationale de Pharmacie, Professeur de Pharmacie galénique industrielle et Cosmétologie, Pharmacien des Hôpitaux, Marseille.

Les dix dernières années ont vu le monde industriel profondément changé : les regroupements de grands laboratoires, la mondialisation, les génériques en particulier et les recherches de réduction des coûts sous la pression des différents systèmes de santé, tout cela a conduit à de nombreuses variations avec des changements de procédés, de site de fabrication, d'origine des matières premières et corollaire de l'ensemble, une augmentation du risque industriel.

Le risque est pour l'industriel que son produit fini ne corresponde plus aux spécifications initiales, conséquences : pas de libération de lot, rupture d'approvisionnement, manque de disponibilité pour les patients. Une façon de réduire ce risque est d'utiliser le concept de qualité dans la conception, c'est-à-dire comment se donner une certaine souplesse dans les paramètres de fabrication pour obtenir toujours la même qualité au niveau du produit fini.

Cela s'appuie sur un développement galénique plus complet, donc d'avantage de science, donc d'informations, aboutissant à des procédés plus robustes qui sécurisent les approvisionnements, diminuent la défectuosité des lots et en conclusion sont tout bénéfique pour le patient.

Des exemples comme la granulation ou la compression permettent de définir des paramètres flexibles comme le type de matériel, les températures, débit d'air conduisant toujours à un produit intermédiaire (granulés) ou finis (comprimés), sans variabilité.

Ceci nécessite une parfaite compréhension de la part des industriels, des évaluateurs des agences, et des inspecteurs des états.

Des questions se posent encore, est-il nécessaire d'étudier toutes les interactions multi variantes pour développer et définir un espace de conception ? Est-ce qu'un changement d'échelle, un changement de site peuvent être prévus ? L'objectif reste d'accroître les connaissances.

La méthode des plans d'expérience telle qu'elle a été développée dans le Génie Pharmaceutique était une approche raisonnée et programmée pour diminuer les essais et aboutir à un produit idéal.

On se sert ici d'une même approche avec une analyse multidimensionnelle pour détecter les interactions ou l'absence d'interactions (ce qui serait idéal) pour conduire au produit répondant aux spécifications recherchées (pureté, produits de dégradation, vitesse de dissolution, stabilité...)

Le résultat est de démontrer la souplesse d'un procédé industriel qui permet de transformer un principe actif en un médicament destiné à un usage précis pour un patient sans que celui-ci risque une interruption de son traitement.

Questions / Commentaires / Réponses

Bernard VESINET (Q) : Comment envisager l'innovation dans ce contexte ?

(R) : *C'est effectivement une question qui se pose, et une évolution importante pourrait avoir lieu notamment avec l'arrivée des thérapies géniques, des biomimétiques et la disparition progressive de blockbusters.*

Yvette POURCELOT (Q) : Pourquoi l'innovation galénique est-elle si peu reconnue par la commission de transparence ?

(R) : *La commission de transparence ne prend en compte que les améliorations cliniques, une innovation galénique n'apportant pas d'amélioration clinique entraîne donc une ASMR 5 c'est-à-dire une diminution de prix de l'ordre de 20% par rapport au produit déjà commercialisé.*

François CHAST (Q) : Les systèmes transdermiques ne sont-ils pas « récompensés », par exemple le fentanyl transdermique?

(R) : *Les THS transdermiques ont été considérés comme innovateurs du fait de l'évitement du premier passage hépatique considéré comme un avantage clinique important; le fentanyl pour sa part a eu une ASMR 4 du fait des études cliniques présentées.*

François CHAST (Q) : La Chine, l'Inde, le Brésil ne sont pas membres de l'ICH mais participent à ses activités, peux-tu nous expliciter leur rôle ?

(R) : *Les présidents des groupes de travail sont nécessairement des membres de l'ICH, mais ils peuvent avoir des invités participants qui ne sont pas membres, c'est le cas pour les experts venant de ces pays.*

« Une forme galénique innovante au service de l'amélioration de la sécurité du patient : développement et industrialisation de formes injectables à libération prolongée »

Dr Bruno TISSIER, Vice-Président Peptides finished products - IPSEN Pharma Biotech- Signes

Une classe nouvelle d'agents thérapeutiques est apparue en 1980 : les agonistes du LHRH. Ces analogues, de nature peptidique, ont profondément modifié l'approche thérapeutique de certaines affections graves, comme le cancer de la prostate ou l'endométriose, et ont permis d'envisager une approche différente des traitements hormonaux traditionnels et proposer une alternative à la chirurgie.

Cependant, en raison d'une demi-vie biologique courte (7 heures) leur emploi comportait un inconvénient pratique majeur, celui de nécessiter une injection parentérale quotidienne, ressentie par les patients comme une sujétion pénible.

Le développement de formes injectables à libération prolongée s'est donc imposé et a permis de libérer le patient de toute astreinte quotidienne, garantissant ainsi une meilleure observance du traitement, particulièrement importante dans ces affections hormono-dépendantes, nécessitant des traitements longs, souvent de plusieurs années.

Leur mise au point, a été complexe et a nécessité l'utilisation de procédés et techniques non conventionnels dans le domaine de la Pharmacie, comme la coacervation / la cryo-congélation / la radio stérilisation / la libération paramétrique ou encore la mise au point de tests de libération *in vivo*.

Les phases de développement, ont permis de définir les « design space », ou les espaces de confiance autour des paramètres critiques, essentiels pour assurer la robustesse du procédé et permettre une transposition industrielle réussie.

En revanche, la transposition industrielle des procédés de production ainsi que des techniques analytiques ont nécessité une attention toute particulière, et ces contraintes avaient été intégrées très en amont du processus de développement.

Par exemple, afin de maîtriser et réduire les risques liés à la transposition industrielle, des dispositions simples ont été mises en place :

- équipe de développement dédiée
- les lots cliniques de phase III ont été réalisés sur le matériel, avec le personnel et dans les ateliers destinés à la future production des premiers lots industriels (4 premières années), et lorsque les volumes de production ont rendu nécessaire le changement de lieu de production,
- le personnel de production et de contrôle qualité a été formé par le service de développement
- l'ensemble des matériels (et une partie des équipes) ont été transférés sur le nouveau site de production retenu, et sous la responsabilité des équipes de phase III.

La première forme à libération prolongée a été mise sur le marché en 1986 ; elle permettait de maintenir un taux de peptide circulant efficace pendant une durée de un mois minimum.

Ensuite, de nouvelles améliorations, utilisant un procédé équivalent et des excipients modifiés, ont permis de développer et mettre sur le marché des formes injectables à libération prolongée sur 3 mois puis très récemment sur 6 mois.

En parallèle, la mise à disposition de systèmes d'injection complets dans le conditionnement final a permis de renforcer encore l'efficacité, l'observance et la sécurité de ces formes pharmaceutiques.

L'ensemble de ces développements a permis de mettre à la disposition du corps médical des formes réellement innovantes, robustes et efficaces, et contribuant à l'amélioration de l'administration du médicament ainsi que l'observance du traitement pour le bénéfice du patient.

Questions / Commentaires / Réponses

Claude MONNERET (Q) : Vous avez parlé des problèmes d'approvisionnement de principe actif, qu'en est-il d'autres produits, par exemple de l'acétonitrile ?

(R) : *Oui, vous êtes bien informé, nous avons des inquiétudes à ce sujet. De façon générale, nous nous inquiétons des éventuelles conséquences de l'application de la directive "Reach" notamment sur certains solvants.*

Patricia MEYER (Q) : Avez-vous des problèmes de génériques ?

(R) : *Pas actuellement : cet agoniste de la LHRH s'adresse à un marché limité, la technologie galénique est complexe et le coût de fabrication est élevé, en d'autres termes ce produit ne correspond pas aux cibles des génériques.*

Francis PUISIEUX (C) : Je voudrais revenir sur la qualité des médicaments et en particulier des génériques car je ne suis pas d'accord avec le fait que l'on évolue vers une qualité inférieure.

Jean-Pierre Reynier (R) : *En France les structures d'évaluation, d'inspection et de traçabilité sont des garants de qualité, mes craintes sont plus en rapport avec la mondialisation.*

Dominique DUCHENE (Q) : L'évolution de la réglementation, l'élargissement de la définition des génériques et l'internationalisation sont valables pour une médecine de masse, mais que fait-on pour les maladies orphelines ?

Jean-Claude CHAUMEIL (R) : *La réglementation spécifique et la protection d'exclusivité adoptées par l'Europe sont très favorables au développement des médicaments destinés aux maladies orphelines.*

François CLOSTRE (R) : *Ipsen développe actuellement deux médicaments destinés à des maladies orphelines.*

« Formes galéniques et adaptations posologiques »

Dr Sandrine GRAFF de FAGET et Pr Jean-Claude CHAUMEIL, Membre de l'Académie nationale de Pharmacie, unité de Recherche et Développement galéniques - AP-HP - AGEPS.

Pour être administrées chez l'enfant, les formes galéniques solides actuellement préparées, classiquement des gélules, doivent être ouvertes et leur contenu doit être administré sous forme de solutions ou de suspensions préparées extemporanément par le personnel soignant ou plus rarement par le personnel pharmaceutique, au sein des hôpitaux pédiatriques.

Ces habitudes de dispensation de médicaments n'apparaissent pas satisfaisantes. En effet, l'adaptation des doses à administrer à l'âge et à l'état clinique du patient se trouve difficile et avec des résultats imprécis et la compliance du patient n'est pas bien prise en compte, ce qui peut occasionner des retards voire même des échecs thérapeutiques.

L'utilisation de solutions buvables est largement répandue mais outre que leur emploi est limité aux substances stables en solution ou en suspension, leur adaptation à de très jeunes enfants est remise en cause par de nombreux spécialistes. En effet, ces préparations multidoses, de base aqueuse, nécessitent l'ajout de conservateurs antimicrobiens pour protéger la solution des contaminations après ouverture, et plus rarement de conservateurs antioxydants. Or l'innocuité au long cours de ces adjuvants est très mal connue et de nombreuses études laissent craindre une nocivité à plus ou moins long terme surtout en cas d'administration de longue durée.

Un effort d'adaptation aux réalités de l'administration à des jeunes patients a été entrepris depuis deux ans dans notre unité de Recherche et Développement. Ainsi, pour les produits les plus fortement dosés, sont en cours d'élaboration des comprimés hydrodispersibles à mettre en suspension dans des liquides de boisson. Cela permet l'administration facile de doses importantes tout en gardant le choix du type de boisson à présenter au patient de la part du personnel soignant. Mais ces formes galéniques n'apportent pas de solutions aux problèmes d'ajustements posologiques posés par les médicaments actifs à faible dose. Plutôt que de réaliser des formes divisibles où la limitation des doses apparaît très vite, par exemple avec des comprimés bi ou quadrisécables, à la division souvent imprécise, il s'agit d'élaborer des formes galéniques apportant la plus petite dose administrable en rendant faciles les administrations de plusieurs unités simultanément. L'utilisation systématique de formes galéniques minidosées et rendues instantanément solubles ou dispersibles pourrait résoudre bon nombre de problèmes d'ajustements thérapeutiques et de compliance.

La présentation dans un dispositif adapté à la distribution multiple complètera le médicament qui sera présenté dans un conditionnement constituant un système d'administration.

Questions / Commentaires / Réponses

Jean-Claude CHAUMEIL (C) : je voudrais rappeler que le but du développement de ces présentations pédiatriques est d'éviter la prise de conservateur à long terme chez de très jeunes enfants, d'éviter les

fausses routes , de permettre grâce à des présentations de petites doses de délivrer précisément la dose adaptée et d'obtenir une bonne acceptabilité de traitements à long terme.

Jean-Roger CLAUDE (C) : Le propylparabène est un conservateur efficace et l'étude japonaise non GLP qui conclue à une diminution de fertilité chez des rats mâles, ne justifie pas à ce jour de remettre en question ce conservateur ; ceci étant des études sont en cours pour évaluer si ce risque existe. Par ailleurs, le développement de certaines gammes de formes galéniques (auxquelles les autorités sont hostiles) ne s'apparente-t-il pas à de la confiserie ?

Jean-Pierre REYNIER (R) : *Ces produits sont à usage hospitalier et répondent à un réel besoin, il faut bien les différencier des médications familiales pour lesquelles des gammes ont pu être développées, ou d'un produit comme l'aspirine qui a été retiré du marché du fait d'une surconsommation induite par une présentation et un goût très attractifs.*

Jean-Claude CHAUMEIL (R) : *Les enfants malades auxquels ces présentations sont destinées sont de grands malades, les traitements sont parfois de longue durée et l'acceptabilité est une des clés de la compliance et de l'efficacité du traitement, c'est pourquoi un effort de développement de gammes de doses et de goûts est nécessaire.*

« Cas des Génériques : leur spécificité »

Pr Philippe MAINCENT, Professeur de Pharmacie galénique, Nancy, Membre de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments.

Par définition (Article L5121-1 du Code de la Santé Publique), est une spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence que si son autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un dossier comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation. Pour l'application du présent alinéa, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. De même, les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché.

Cette définition a évolué depuis la création du groupe de travail sur les médicaments génériques en 1996. En effet, la première définition du médicament générique n'autorisait que des structures chimiques identiques contrairement à la latitude offerte aujourd'hui qui permet à un autre sel, complexe (etc...) d'être utilisé pour peu que le profil de sécurité soit identique. Il s'agit d'une évolution majeure qui a ouvert de nouveaux horizons aux laboratoires génériqueurs et permis notamment de contourner un certain nombre de brevets concernant la revendication d'un sel ou d'une forme morphologique particulier. L'un des cas les plus récents est celui du clopidogrel présenté sous forme d'hydrogénosulfate dans le médicament princeps (Plavix[®], Sanofi-Aventis) alors que le sel des médicaments génériques est le bésilate.

En règle générale, le développement d'un générique commence par une caractérisation physico-chimique poussée de la spécialité de référence. Les essais de la Pharmacopée Européenne relatifs à la forme pharmaceutique considérée (par exemple résistance à la rupture, désagrégation, dissolution... dans le cas des comprimés). C'est souvent sur la base des résultats observés avec le médicament princeps que sont développés l'essai de dissolution ou encore la recherche et le dosage des impuretés du principe actif. Là encore, les génériqueurs peuvent être confrontés au problème de l'existence de brevets protégeant une formulation particulière les obligeant à développer des formules alternatives plus ou moins compliquées (par exemple dans le cas des comprimés osmotiques dérivés de la technologie Alza). Quand il n'existe pas de protection particulière, les génériqueurs se contentent généralement d'utiliser les mêmes excipients que dans le princeps de façon à minimiser les éventuels problèmes de stabilité.

Sauf dans le cas particulier des injectables et des médicaments topiques (crèmes, gels...), le caractère générique n'est accordé qu'après une étude de bioéquivalence conduite chez l'homme (volontaire sain). Les règles sont bien établies et les paramètres C_{max}, SSC_(0-t), SSC_(0-∞) sont évalués. D'un point de vue statistique, l'intervalle de confiance du rapport des valeurs moyennes médicament générique/médicament de référence de C_{max} et SSC doit être compris entre 80 et 125%. Cet intervalle est valable pour la plupart des principes actifs mais peut éventuellement être resserré pour les principes actifs à faible marge thérapeutique (ciclosporine, levothyroxine, anti-épileptiques...) entre 90 et 111 %.

L'aspect économique est incontestablement un point critique du développement des génériques. Ce n'est probablement pas au niveau du développement de la formule ni de l'étude de bioéquivalence qu'il est le

plus critique. Toutefois, le choix des excipients peut parfois être orienté par leur coût. Cela étant, tous les excipients utilisés (en tout cas ceux quantitativement les plus importants) sont généralement des excipients possédant une monographie de la Pharmacopée Européenne. C'est surtout au niveau des prix de revient industriel que l'aspect économique est le plus important en raison des prix accordés, par le Comité Economique des Produits de Santé aux médicaments génériques (- 55% par rapport au prix fabricant hors taxe de la spécialité de référence depuis le 1^{er} Janvier 2009). En effet, les bénéfices pouvant alors être réalisés deviennent très faibles imposant parfois la recherche de source meilleure marché pour le principe actif ainsi que d'usines de fabrication ou le coût de la main d'œuvre sera moins élevé. Ce sont sans doute ces raisons qui expliquent que de plus en plus de médicaments génériques sont fabriqués hors de France ou plus globalement de l'Europe.

Questions / Commentaires / Réponses

Patricia MEYER (Q) : La qualité des génériques est garantie lorsqu'ils sont évalués par l'Agence française, mais qu'en est-il lorsque le produit est évalué par un autre pays ?

(R) : *Parfois le rapporteur est très exigeant, parfois il l'est moins, en cas d'évaluation discutable des discussions s'engagent.*

Conclusion

Pr Anne GAYOT, Membre correspondant de l'Académie nationale de Pharmacie, Professeur de Pharmacotechnie, Lille, Membre de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments.

La sécurité du patient passe par une démarche d'amélioration permanente de la qualité du médicament. Celle-ci est construite à travers le développement chimique du principe actif et le développement pharmaceutique du produit fini. Le niveau de qualité du principe actif et du produit fini doit pouvoir être atteint en routine et reproduit à des milliers d'exemplaires. Les développements chimique et pharmaceutique doivent être rationnels.

Il convient de donner une description complète du procédé d'obtention du principe actif, incluant le contrôle de la qualité au cours de la synthèse. La traçabilité des impuretés, évaluées sur le plan de la sécurité est un des éléments d'assurance de la qualité.

Pour une nouvelle molécule, une discussion scientifique de la chimie de la molécule du principe actif doit permettre la démonstration rigoureuse de la structure, de la configuration, de la conformation et des isoméries potentielles. Le développement analytique permet le choix des méthodes de contrôle du principe actif et des impuretés. Ces méthodes sont validées.

Le développement pharmaceutique dont l'objectif est la mise en forme du principe actif doit être clair, logique, raisonné. Il doit non seulement permettre de choisir la formulation, le procédé, le conditionnement, mais aussi d'identifier les étapes critiques du procédé de fabrication. Cet exercice est indispensable à la réalisation d'une validation et d'une transposition industrielle correctes. L'identification des paramètres critiques du procédé d'obtention du principe actif et du procédé de fabrication du produit fini nécessite des connaissances scientifiques, techniques, de l'expérience.

Que ce soit pour le principe actif ou le produit fini, de toute spécialité princeps, générique, pédiatrie, la cohérence entre les développements chimique, pharmaceutique, la validation des procédés, les spécifications du principe actif, du produit fini est un des éléments indispensables pour maîtriser la qualité et donc la sécurité du patient.

La mise en application de ICH Q8, Q9, Q10 doit permettre non seulement une certaine souplesse mais aussi d'exploiter au mieux toutes les informations.

Pour garantir la sécurité du patient, la spécialité pharmaceutique doit répondre à de nombreux critères : qualité, observance dont acceptabilité, conditionnement adapté, lisibilité des mentions portées sur le conditionnement et la notice.

Clôture de la séance thématique par François CHAST,

Président de l'Académie nationale de Pharmacie

François CHAST
Président

Jean-Paul CHIRON
Secrétaire Général