

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE
UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Année : 2014 – 2015

THESE

N°1741/15

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

GOULIA Alain Jacques

**Evaluation de la qualité pharmaceutique d'AINS rencontrés sur le
marché ivoirien *versus* leurs spécialités de référence.**

Soutenue publiquement le 22 décembre 2015

Composition du jury

Président de jury : Madame AKE Michèle, Professeur Titulaire

Directeur : Monsieur KOFFI Armand, Maître de conférences Agrégé

Assesseurs : Monsieur OUATTARA Mahama, Maître de conférences agrégé

: Monsieur AMIN N'CHO Christophe, Maître de conférence agrégé

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL
ENSEIGNANT DE L'UFR
SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES**

I. HONORARIAT

<i>Directeurs/Doyens Honoraires :</i>	Professeur RAMBAUD André
	Professeur FOURASTE Isabelle
	Professeur BAMBA Moriféré
	Professeur YAPO Abbé †
	Professeur MALAN Kla Anglade
	Professeur KONE Moussa †

II. ADMINISTRATION

Directeur	Professeur ATINDEHOU Eugène
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur Ag INWOLEY Kokou André
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag OGA Agbaya Serge
Secrétaire Principal	Madame NADO née AKPRO Marie Josette
Secrétaire Principal Adjoint	Madame AKE Kouadio Api Eugénie
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande
Comptable	Monsieur MOULO G.

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1. PROFESSEURS TITULAIRES

Mme AKE Michèle Dominique	Chimie Analytique
M ATINDEHOU Eugène	Chimie Analytique, Bromatologie
Mme ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
Mme KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie

Evaluation de la qualité pharmaceutique d'AINS rencontrés sur le marché ivoirien *versus* leurs spécialités de référence.

MM	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
	MALAN Kla Anglade	Chimie Ana., Contrôle de qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M	YOLOU Séri Fernand	Chimie Générale

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM	ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	AKE EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
MM	AMARI Antoine Serge G.	Législation pharmaceutique
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie Générale
MM	INWOLEY Kokou André	Immunologie
	KABLAN Brou Jérôme	Pharmacologie
	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie thérapeutique
	YAPI Ange Désiré	Chimie organique, Chimie thérapeutique
	YAVO William	Parasitologie – Mycologie
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

3. MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M DIAFOUKA François Biochimie et Biologie de la Reproduction

4. MAITRES ASSISTANTS

Mme BARRO KIKI Pulchérie Parasitologie - Mycologie
MM BONY François Nicaise Chimie Analytique
CLAON Jean Stéphane Santé Publique
DALLY Laba Pharmacie Galénique
DJOHAN Vincent Parasitologie –Mycologie
EZOULIN Miezan Jean Marc Toxicologie
Mme IRIE N'GUESSAN Amenan Pharmacologie
M KASSI Kondo Fulgence Parasitologie-Mycologie
Mme KOUASSI AGBESSI Thérèse Bactériologie-Virologie
MM MANDA Pierre Toxicologie
Mme POLNEAU VALLEE Sandrine Mathématiques Biophysique
SACKOU KOUAKOU Julie Santé Publique
SANGARE Mahawa Biologie Générale
SANGARE TIGORI Béatrice Toxicologie
VANGA ABO Henriette Parasitologie-Mycologie
M YAYO Sagou Eric Biochimie et Biologie moléculaire

5. ASSISTANTS

MM ADJOUNGOUA Attoli Léopold Pharmacognosie
ADJAMBRI Adia Eusebé Hématologie
Mmes AFFI-ABOLI Mihessé Roseline Immunologie
AKA–ANY-GRA Armelle Adjoua S. Pharmacie Galénique
MM AMICHIA Attoumou Magloire Pharmacologie
ANGORA Kpongbo Etienne Parasitologie

Evaluation de la qualité pharmaceutique d'AINS rencontrés sur le marché ivoirien *versus* leurs spécialités de référence.

	APETE yah sandrine épouse TAHOU	Bactériologie-Virologie
Mme	AYE YAYO Mireille	Hématologie
	BOKA Paule Mireille épouse A.	Législation Pharmaceutique
MM	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'GUESSAN Aime	Pharmacie Clinique/Thérapeutique
	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Bactériologie-Virologie
	COULIBALY Songuigama	Chimie Thérapeutique
Mlle	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
Mme	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mlle	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
Mme	HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Sante Publique
MM	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KACOU Alain	Chimie Thérapeutique
	KOFFI Akissi Joelle épouse SIBLI	Biochimie et Biologie moléculaire
Mlle	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
M	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
MM	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Chimie Analytique
	KOFFI Kouamé	Santé publique
	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
M	N'GUESSAN Alain	Galénique
Mmes	N'GUESSAN-BLAO Amoin Rebecca J.	Hématologie
M	N'GUESSAN Deto Jean-Paul	Chimie Thérapeutique

Evaluation de la qualité pharmaceutique d'AINS rencontrés sur le marché ivoirien *versus*
leurs spécialités de référence.

	N'GUESSAN Kakwopko Clémence	Galenique
Mme	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
MM	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mlle	TUO Awa Nakognon	Galenique
	YAO ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M.	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale

6. IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOIE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1. PROFESSEURS

MM	ASSAMOI Assamoi Paul	Biophysique
	DIAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale
	ZOUZOU Michel	Cryptogamie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mme	TURQUIN née DIAN Louise	Biologie Végétale
M	YAO N'Dri	Pathologie Médicale
	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie

3. NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSSE Daniel Ferdinand	Secourisme
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
Mme	KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
MM.	KOFFI ALEXIS	Anglais
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique

COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE L'UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de département
Professeurs	ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé
	OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître- assistante
	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant
	APETE yah sandrine épse TAHOU	Assistante

II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L.	Professeur Titulaire
	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
	AKE EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégé
	DIAFOUKA François	Maître de Conférences
Docteurs	YAYO Sagou Eric	Maître- assistant
	KONAN Konan Jean Louis	Assistant
	KONE Fatoumata	Assistante
	KOFFI Akissi Joelle épse SIBLI	Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André KOUASSI Dinard DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	SANGARE Mahawa AFFI-ABOLI Mihessé Roseline ADJAMBRI Adia Eusebé AYE YAYO Mireille KABRAN Tano K. Mathieu KOUAME Denis Rodrigue N'GUESSAN-BLAO R. S. YAPO Assi Vincent De Paul	Maitre-assistante Assistante Assistant Assistante Assistant Assistant Assistante Assistant

**IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE,
TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE**

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	MALAN Kla Anglade AKE Michèle Dominique YOLOU Séri Fernand	Professeur Titulaire Professeur Titulaire Professeur Titulaire
Professeurs	AMIN N'Cho Christophe GBASSI K. Gildas	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BONY Nicaise François BROU Amani Germain KPAIBE Sawa Andre Philippe TRE Eric Serge	Maître-assistant Assistant Assistant Assistant

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	KACOU Alain	Assistant
	N'GUESSAN Deto Jean-Paul	Assistant
	COULIBALY Songuigama	Assistant

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur	YAVO William	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BARRO KIKI Pulchérie	Maître-assistante
	DJOHAN Vincent	Maître-assistant
	KASSI Kondo Fulgence	Maître-assistant
	VANGA ABO Henriette	Maître-assistante
	ANGORA Kpongbo Etienne	Assistant
	KONATE Abibatou	Assistante

VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE , GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	AMARI Antoine Serge G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	DALLY Laba Ismaël	Maître-assistant
	AKA-ANY Grah Armelle A.S.	Assistante
	N'GUESSAN Alain	Assistant
	BOKA Paule Mireille épouse A.	Assistante

N'GUESSAN Kakwopko C. Assistante

TUO Awa Nakognon Assistante

**VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE,
CRYPTOGAMIE,**

Professeur KONE BAMBA Diénéba Professeur Titulaire
Chef de Département

Docteurs ADJOUNGOUA Attoli Léopold Assistant

FOFIE N'Guessan Bra Yvette Assistante

OUAYOGODE-AKOUBET Aminata Assistante

**IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE,
ET PHYSIOLOGIE HUMAINE**

Professeurs KABLAN Brou Jérôme Maître de Conférences Agrégé
Chef de Département

ABROGOUA Danho Pascal Maître de Conférences Agrégé

KOUAKOU SIRANSY N'doua G. Maître de Conférences Agrégé

Docteurs IRIE N'GUESSAN Amenan G. Maître-assistante

AMICHIA Attoumou M. Assistant

DJADJI Ayoman Thierry Lenoir Assistant

EFFO Kouakou Etienne Assistant

KAMENAN Boua Alexis Assistant

KOUAKOU Sylvain Landry Assistant

BROU N'GUESSAN Aime Assistant

**X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET
INFORMATIQUE**

Professeur ATINDEHOU Eugène Professeur Titulaire
Chef de Département

Docteur POLNEAU VALLEE Sandrine Maître-assistante

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Evaluation de la qualité pharmaceutique d'AINS rencontrés sur le marché ivoirien *versus*
leurs spécialités de référence.

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire
		Chef de département
	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-assistant
	MANDA Pierre	Maître-assistant
	SANGARE TIGORI B.	Maître-assistante
	SACKOU KOUAKOU J.	Maître-assistante
	DIAKITE Aissata	Assistante
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Assistante
	YAO ATTIA Akissi Régine	Assistante
	N'GBE Jean Verdier	Assistant
	KOFFI Kouamé	Assistant

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION -----	1
PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE -----	4
CHAPITRE I :PHYSIOPATHOLOGIE DE LA FIEVRE, DE LA DOULEUR ET DE L'INFLAMMATION -----	5
I-PHYSIOPATHOLOGIE DE LA FIEVRE -----	6
I-1 Fièvre et hyperthermie -----	6
I-2 Les pyrogènes endogènes-----	6
II-PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DOULEUR -----	7
II-1 Voies périphériques de la douleur et propagation des stimuli nociceptifs----	7
II-2 Les neurotransmetteurs des relais médullaires-----	7
II-3 Les voies ascendantes de la douleur -----	7
III-PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFLAMMATION -----	8
III-1 Définition -----	8
III-2 Mécanisme de l'inflammation -----	8
III-3 Agents pathogènes -----	8
III-3-1 Les facteurs exogènes -----	8
III-3-2 les facteurs endogènes-----	8
III-4 Médiateurs de l'inflammation-----	8
III-5 Formes végétatives de l'inflammation -----	11
CHAPITRE II :GENERALITES SUR LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS -----	12
I-LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON-STEROÏDIENS -----	13
I-1 Définition -----	13
I-2 Classification et structure -----	13

CHAPITRE III : LES MEDICAMENTS GENERIQUES ET LEURS INTERCHANGEABILITES	18
I-MEDICAMENTS GENERIQUES	19
I-1- Définitions	19
I-1-1- Médicaments génériques	19
I-1-2- Excipient	19
I-1-3- Equivalents pharmaceutiques	19
I-1-4- Alternatives pharmaceutiques	19
I-1-5- Médicaments essentiels	20
I-2-Classification des médicaments génériques	21
I-2-1- Par rapport à la spécialité ancienne (ancienne classification)	21
I-2-2- Selon la présentation du générique	22
I-3- Dénomination des génériques	22
I-4-Interchangeabilité des médicaments génériques	23
I-4-1- Notion de bioéquivalence et équivalence	23
I-4-2- L'interchangeabilité	26
I-4-3- La substitution pharmaceutique	27
I-5- Modalités d'enregistrement des médicaments génériques en Côte d'Ivoire	28
I-5-1- Dossier d'enregistrement allégé	28
I-5-2- Champ d'application	28
I-5-3- La teneur du dossier allégé	29
I-6- Principaux éléments de contrôles-qualité des génériques	30
CHAPITRE IV :LE MARCHE ILLICITE DE MEDICAMENT	32
I-DEFINITION DU MARCHE ILLICITE DE MEDICAMENT	33
II- ASPECT	33
III- SOURCE D'APPROVISIONNEMENT	33
IV- CARACTERISTIQUES	35
IV - 1 Les contrefaçons	35

IV-2 - Les faux médicaments-----	35
IV-3- Les médicaments détournés du circuit normal de dispensation-----	36
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE -----	38
CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES-----	40
I-1 MATERIEL-----	41
I-2 METHODES-----	42
I-2-1 Type de méthode-----	42
I-2-2 Lieux de l'étude-----	42
I-2-3-Tests à réaliser sur les médicaments de l'échantillon-----	42
CHAPITRE II : RESULTATS-----	57
II-1 ETUDE ANALYTIQUE -----	58
II-2 ANALYSE GALENIQUE DES ECHANTILLONS-----	64
II-3 ANALYSE BIOGALENIQUE DES ECHANTILLONS-----	79
CHAPITRE III : DISCUSSION-----	91
CONCLUSION-----	100
RECOMMANDATIONS-----	103
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES -----	106
ANNEXES-----	115

ABBREVIATIONS

AINS	: Anti-inflammatoire Non Stéroïdien
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
BPD	: Bonnes Pratiques de Distribution
BPF	: Bonnes Pratiques de Fabrication
CAM	: Complexe d'Attaque Membranaire
Cox	: Cyclo-oxygénase
DCI	: Dénomination Commune Internationale
DPML	: Direction de la Pharmacie du Médicament et des Laboratoires
DSU	: Dénomination Scientifique Usuelle
EEN	: Excipient à Effet Notoire
II	: Interleukine
IV	: Intraveineuse
LNSP	: Laboratoire National de la Santé Publique
Kp	: Kilopascal
mg	: Milligramme
MIP	: Macrophages Inflammatory Proteins
MPS	: Muccopolysaccharides
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PA	: Principe Actif
PG	: Prostaglandine
Nouvelle PSP.CI	: Nouvelle Pharmacie de la Santé Publique de Cote d'Ivoire
UFR	: Unité de Formation et de Recherche

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : La biodisponibilité absolue d'un principe actif en fonction de la voie d'administration.....	24
Figure 2 : Schéma des principaux réseaux d'approvisionnement du marché parallèle en Afrique subsaharienne.....	34
Figure 3 : Profils de dissolution des spécialités à base d'acide acétylsalicylique 500 mg.....	83
Figure 4 : Profils de dissolution des spécialités à base de diclofénac 50 mg.....	84
Figure 5 : Profils de dissolution des spécialités à base d'ibuprofène 400mg.....	85
Figure 6 : Profils de dissolution des spécialités à base de kétoprofène100mg	86
Figure 7 : Profils de dissolution des spécialités sous forme comprimés à base piroxicam 20mg.....	87
Figure 8 : Profils de dissolution des spécialités sous forme gélules à base piroxicam 20mg.....	88

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification des AINS selon leur sélectivité COX 1 ou COX -2...	17
Tableau II : Normes de la pharmacopée Européenne pour l'uniformité des masses.....	47
Tableaux III : Les médicaments retenus dans notre étude.....	58
Tableau IV : Résultats du dosage et de l'identification des principes actifs des spécialités.....	59
Tableaux V : Nature des sels rencontrés.....	61
Tableau VI : Nature des sels substitués.....	62
Tableau VII : Comparaison des Excipients avec ceux contenus dans la spécialité de référence.....	63
Tableau VIII : Nature des EEN recensés	64
Tableau IX : Poids des comprimés à base d'acide acétylsalicylique.....	65
Tableau X: Poids des comprimés à base de Diclofénac (en mg).....	66
Tableau XI : Poids des comprimés à base d'Ibuprofène.....	67
Tableau XII : Poids des comprimés à base de Kétoprofène.....	68
Tableau XIII : Poids des comprimés à base de Piroxicam.....	69
Tableau XIV : Poids des gélules à base de Piroxicam.....	70
Tableau XV : Dureté des comprimés à base d'acide acétylsalicylique 500mg.....	71
Tableau XVI : Dureté des comprimés à base de Diclofénac 50mg.....	72
Tableau XVII : Dureté des comprimés à base d'Ibuprofène 400mg.....	73
Tableau XVIII : Dureté des comprimés à base de Kétoprofène 100mg.....	74
Tableau XIX : Dureté des comprimés à base de Piroxicam 20mg.....	75
Tableau XX : Effritement des comprimés à base d'acide acétylsalicylique 500mg.....	76
Tableau XXI : Effritement des comprimés à base de Diclofénac 50mg.....	77

Tableaux XXII : Effritement des comprimés à base d'Ibuprofène 400 mg	78
Tableaux XXIII : Effritement des comprimés à base de Kétoprofène 100 mg	78
Tableau XXIV : Effritement de comprimés à base de Piroxicam 20 mg	79
Tableau XXV : Temps de délitement des comprimés à base d'acide acétylsalicylique 500mg.	79
Tableaux XXVI : Temps de délitement des comprimés à base de Diclofénac 50 mg.....	80
Tableau XXVII : Temps de délitement de comprimés à base d'Ibuprofène 400mg	81
Tableau XXVIII : Temps de délitement des comprimés à base de Kétoprofène 100mg.....	81
Tableau XXIX : Temps de délitement des comprimés à base de Piroxicam20mg.....	82
Tableau XXX : Temps de délitement de gélules à base de Piroxicam 20mg.....	82
Tableau XXXI : Valeurs de dissolution des spécialités à base d'acide acétylsalicylique.....	83
Tableau XXXII: Valeurs de dissolution des spécialités à base de diclofénac.....	84
Tableau XXXIII : Valeurs de dissolution des spécialités à base d'ibuprofène.....	85
Tableau XXXIV : Valeurs de dissolution des spécialités à base de kétoprofène.....	86
Tableau XXXV : Valeurs de dissolution des comprimés à base de piroxicam.....	87
Tableau XXXVI : Valeurs de dissolution des gélules à base de piroxicam.....	88
tableau XXXVIII : récapitulatif des résultats.....	90

INTRODUCTION

Plus d'un demi-siècle après les indépendances, les pays africains présentent toujours de graves lacunes en ce qui concerne leur système d'approvisionnement en médicaments [26].

En dépit des efforts des autorités publiques, les politiques de santé sont loin de répondre aux attentes des populations. Les médicaments représentent la plus grande part des coûts de santé ; et selon les estimations, plus d'un tiers de la population n'a pas un accès continu aux médicaments essentiels ou ne peuvent les acheter [26].

Pour remédier à cette situation, la Côte d'Ivoire a choisi conformément aux recommandations de l'OMS à la conférence d'Almata-Ata (1978), de mettre la priorité sur les médicaments essentiels dans la gestion de son programme sanitaire.

Ainsi, la promotion et l'accès aux médicaments essentiels génériques sont désormais bien développés. La part des médicaments génériques distribués dans les établissements publics est importante, voire majoritaire, soit environ 80 à 90% en Côte d'Ivoire [41]. Malheureusement, cette vulgarisation des médicaments génériques ne s'est pas faite sans heurts. En effet, de par sa nature même de copie d'un autre médicament, le médicament générique a soulevé des objections, tant au niveau des patients que des prescripteurs en ce qui concerne son efficacité thérapeutique et ce, malgré les dossiers pharmaceutiques fournis pour l'octroi de l'AMM [39;54].

De plus, l'on assiste au développement d'un circuit parallèle de vente de médicaments dits « médicaments de la rue » **de qualité et d'efficacité douteuses, mettant ainsi en danger la santé des populations.**[16].

Il apparaît donc impérieux de contrôler la qualité des médicaments génériques par rapport aux médicaments princeps [16].

C'est dans ce cadre que nous nous sommes intéressés aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui sont parmi les médicaments les plus fréquemment prescrits dans le monde (4,5% de la consommation des pays industrialisés), prescriptions auxquelles s'ajoute une consommation importante sous forme d'automédication [16].

Il nous est paru important d'étudier la qualité pharmaceutique des génériques d'AINS rencontrés sur le marché ivoirien comparativement aux spécialités princeps.

Nos objectifs spécifiques ont consisté à :

- analyser la composition qualitative et quantitative des médicaments concernés ;
- et réaliser des essais galéniques et biogaléniques.

Notre travail va comporter deux parties :

- une revue de la littérature se rapportant à la physiopathologie de la fièvre, de la douleur, de l'inflammation, aux AINS, à la notion de médicament générique et d'interchangeabilité et enfin au phénomène des médicaments de la rue ;
- et une étude expérimentale renfermant notre méthodologie, les résultats, la discussion et se terminant par une conclusion et des recommandations.

PREMIERE PARTIE :
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I :
**PHYSIOPATHOLOGIE DE LA FIEVRE, DE LA
DOULEUR ET DE L'INFLAMMATION**

I-PHYSIOPATHOLOGIE DE LA FIEVRE [21]

I-1 Fièvre et hyperthermie

La fièvre est un cas particulier de la thermorégulation. Elle est consécutive à un réglage transitoire du thermostat hypothalamique à une température de 3-4° C ou plus. Elle est donc un processus à distinguer de l'hyperthermie qui résulte de divers facteurs tels que :

- une élévation trop importante de la température externe ;
- un travail musculaire trop intense notamment sous un climat chaud ;
- les excitations directes des centres hypothalamiques observées après certains traumatismes cérébrales ;
- des intoxications chimiques bloquant la thermogénèse.

Tout cela se fait en absence de toute adaptation du thermostat au niveau supérieur.

I-2 Les pyrogènes endogènes

Les principaux sont les monokines à savoir l'interleukine 1 (IL1) et les facteurs de nécrose tumorale (TNF). Elles induisent non seulement la fièvre en stimulant la synthèse des prostaglandines E_2 (PGE_2) mais aussi déclenchent une série de réactions cellulaires visant à mobiliser les ressources de l'organisme face à l'agression.

D'autres importantes monokines sont aussi des pyrogènes endogènes bien qu'elles ne paraissent pas déclencher la réponse fébrile. Il s'agit de l'interleukine 6 et des protéines inflammatoires des macrophages (MIP1, MIP2...).

II-PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DOULEUR [21]

II-1 Voies périphériques de la douleur et propagation des stimuli nociceptifs

La douleur résulte de processus physiologiques complexes déclenchés le long des terminaisons nerveuses périphériques libres qui réagissent à des stimuli nociceptifs (brûlures, compression, agents algésiques de nature chimique, produits toxiques). Ces stimuli nociceptifs sont captés dans les arborisations terminales des fibres A_β et C innervant les tissus cutanés et musculaires ainsi que les parois des viscères. Les terminaisons sont sensibilisées par les premières ondes d'un stimulus nociceptif qui abaisse le seuil d'activation : c'est le phénomène de l'hyperalgie favorisé par certains médiateurs endogènes (kinines, prostaglandines, sérotonine, histamine, ions H et K) libérés dans le voisinage des tissus agressés ou lésés. Les prostaglandines sensibilisent les terminaisons nerveuses libérées à l'activation algésique de la bradykinine.

II-2 Les neurotransmetteurs des relais médullaires

C'est précisément dans les couches 1 et 2 de la substance gélatineuse que les pharmacologues ont détecté une forte densité de récepteurs morphiniques ainsi que des neurones et des terminaisons nerveuses contenant des enképhalines. Cette même région est aussi très riche en substance P (peptide de onze acides aminés) dont la qualité est identique à celle d'autres peptides identifiés dans la substance gélatineuse (neurotensine, ocytocine...).

II-3 Les voies ascendantes de la douleur

Après avoir franchi le premier relais médullaire, les messages nociceptifs vont emprunter les voies secondaires de la douleur pour parvenir dans certaines régions du cerveau (thalamus, hypothalamus, système limbique, cortex). Là s'effectue l'appréciation des caractères douloureux des messages, son interprétation et l'élaboration des diverses manifestations comportementales et émotionnelles.

Ces voies ascendantes sont : la voie spino-thalamique et la voie spino-réticulaire.

III-PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFLAMMATION

III-1 Définition

L'inflammation est une réaction de défense de l'organisme des êtres vivants en réponse à toute agression susceptible de perturber son équilibre biologique. Elle a été décrite depuis le premier siècle de notre ère par le médecin Romain AULIS CORNELIUS CELSIUS. Il identifia quatre signes cardinaux : « Rubor, Tumor, Calor et Dolor » c'est-à-dire rougeur, tumeur, chaleur et douleur des lésions tissulaires[21 ;28].

III-2 Mécanisme de l'inflammation [21]

Elle se déroule en trois phases :

- une phase d'initiation qui correspond à la mise en tension de la dynamique inflammatoire ;
- une phase vasculaire caractérisée par une augmentation de la perméabilité vasculaire due aux amines vaso-actives (sérotonine, histamine) libérées par les mastocytes, une augmentation du débit sanguin local, extravasation et œdèmes ;
- et une phase cellulaire qui correspond à l'adhérence et à la diapédèse, qui est caractérisée par l'afflux des polynucléaires neutrophiles, des macrophages et des lymphocytes au lieu de l'inflammation. Le but de cet afflux est de neutraliser les agents agresseurs, d'éliminer les tissus lésés et les débris cellulaires généralement par phagocytose. Les médiateurs de cette phase sont :
 - les dérivés de l'acide arachidonique que sont les prostaglandines, les leucotriènes et les thromboxanes ;
 - les dérivés toxiques de l'oxygène (ions hyperoxydés) ;
 - les enzymes comme les collagénases, l'élastase et les protéases.

A ces trois phases s'ajoute une phase d'infiltration qui est caractérisée par la prolifération des lymphocytes et des macrophages. Elle aboutit à la production de collagène et de mucopolysaccharides (MPS) nécessaire à la cicatrisation. Lorsqu'au cours de la cicatrisation le tissu cicatriciel est attaqué, on a une inflammation chronique.

En somme, l'inflammation peut être :

- Physiologique par un processus de régulation de l'équilibre biologique ;
- Pathologique à la suite d'une déficience des processus de régulation.

III-3 Agents pathogènes

On appelle agents pathogènes, tout facteur pouvant perturber l'intégrité de l'organisme et provoquer une réaction inflammatoire.

On distingue :

- les facteurs exogènes ;
- et les facteurs endogènes.

III-3-1 Les facteurs exogènes

Ce sont :

- **Les agents physiques** : coupures, piqûres, morsures, contusions, vibrations, pressions, chaleur, froids, radiations ;
- **Les agents chimiques** : les acides, les bases, les substances minérales et organiques ;
- **Les agents biologiques** : bactéries, virus, parasites, qui libèrent des produits qui sont phlogogènes.

III-3-2- Les facteurs endogènes

Ce sont des substances produites par l'organisme lui-même contre ses propres constituants (auto-antigènes) ou des substances issues de divers troubles métaboliques (cristaux d'urate de sodium). Tous ces agents agissent par des mécanismes différents, mais les résultats aboutissent à la destruction ou à l'altération des tissus.

III-4-Médiateurs de l'inflammation [21]

Ces médiateurs correspondent à tous les constituants du tissu conjonctif et ceux du sang.

On distingue :

- ❖ les médiateurs d'origine cellulaire.

Il s'agit ici :

- Des amines biogènes que sont l'histamine et la sérotonine dont les effets varient en fonction des tissus. On peut citer :
 - la vasodilatation ;
 - la broncho constriction ;
 - la contraction intestinale etc.
- Des prostanoïdes ou eïcosanoïdes et les autres dérivés des phospholipides membranaires.

Les phospholipides membranaires des plaquettes, des macrophages, des mastocytes et des cellules endothéliales des vaisseaux sont hydrolysés par les phospholipases A₂ pour donner l'acide arachidonique, qui sous l'effet de diverses enzymes va donner les prostanoïdes et les autres dérivés des phospholipides qui vont agir à divers niveau du processus inflammatoire.

- ❖ Les médiateurs d'origine plasmatique sont :
 - le système complément, dont l'activation aboutit à la lyse de la cellule cible après la formation du complexe d'attaque membranaire ;
 - le système de la coagulation, dont le rôle diffère selon les cas. Il est soit bénéfique s'il limite la réaction inflammatoire sur place, soit néfaste s'il atteint d'autres vaisseaux entraînant une coagulation intra vasculaire disséminée ;
 - le système des kinines dont la bradykinine (la plus connue des kinines) est un puissant vasodilatateur. Elle est responsable de la douleur au cours de l'inflammation ;
 - et enfin les plaquettes sanguines qui ont un rôle important dans l'hémostase. Leur activation, entraîne la formation du clone plaquettaire ;
- ❖ les médiateurs libérés par les cellules du granulome inflammatoire ;

Il s'agit :

- des polynucléaires neutrophiles (PNN) ;
- des polynucléaires basophiles (PNB) ;
- des monocytes ;
- des mastocytes ;

- et des lymphocytes ;

Qui agissent par phagocytose.

III-5 Formes végétatives de l'inflammation

On distingue deux formes :

- ❖ une aigüe, qui est de courte durée ; ici le processus inflammatoire évolue vers la guérison soit par restitution du Tissu ad-intégrum (Rhume ; urticaire) soit au prix d'une cicatrisation.
- ❖ une autre prolongée ou chronique , où le processus inflammatoire se perpétue du fait :
 - de la persistance de l'agent agresseur ;
 - et par auto entretien des mécanismes de réaction, aboutissant à la formation d'un granulome inflammatoire qui peut être polymorphe (PNN, macrophage, cellule lymphoplasmocytaire etc..) ou à prédominance lymphoplasmocytaire.

CHAPITRE II :
**GENERALITES SUR LES ANTI-
INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS**

I- LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON-STEROÏDIENS

I-1 Définition [21 ; 28]

Les AINS sont une famille de médicaments possédant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires.

Ces molécules médicamenteuses appartiennent à diverses familles chimiques, mais elles ont en commun de ne pas contenir le noyau stéroïdien dans leur formule chimique, d'où l'appellation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Ils sont tous acides ce qui leurs confèrent une agressivité vis-à-vis de la paroi gastrique ; ils sont également lipophiles (faiblement ionisés) d'où une absorption digestive rapide, une diffusion large et une rapidité d'action.

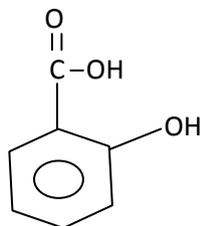
I-2 Classification et structure [19 ; 21]

Les AINS sont classés en quatre grands groupes :

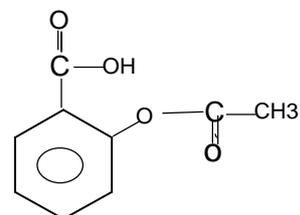
- ❖ Les acides aryl-carboxyliques ;
- ❖ Les acides aryl-alcanoïques ;
- ❖ Les acides énoliques ;
- ❖ Les coxibs.

I-2-1 Les acides aryl-carboxyliques

I-2-1-1 les dérivés de l'acide salicylique



Acide salicylique

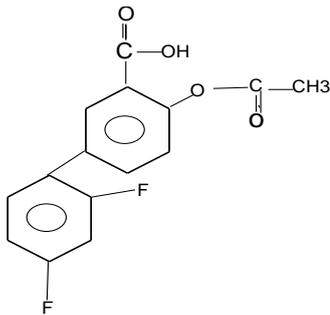


Acide acétylsalicylique

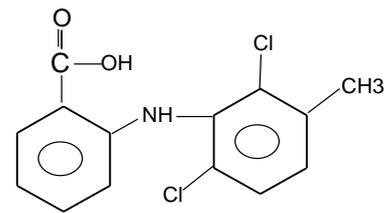
Autres dérivés

Salicyaldéhyde, Salicylate de méthyl, Salicylate de phényl, trisalicylate de magnésium et choline, bénomilate.

I-2-1-2 Les dérivés de l'acide anthranilique (fénamates)



Acide méfénamique



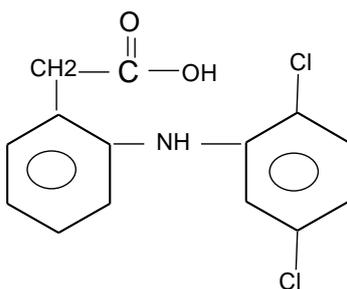
Acide méclonamique

Autres représentants :

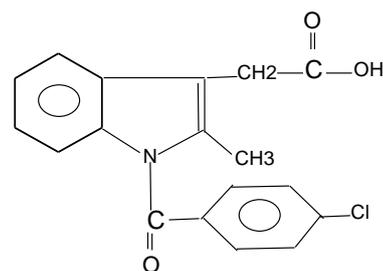
Acide fluméfénamique, acide niflumique, acide tolfénamique, glafénine... etc.

I-2-2 Les acides aryl-alcanoïques

I-2-2-1 Les dérivés des acides aryl-acétique et hétéro-aryl-acétique



Diclofénac

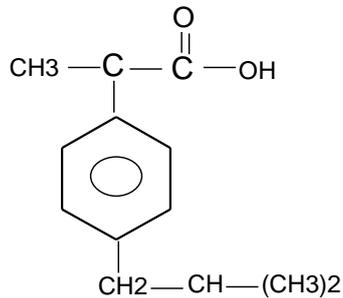


Indométacine

Autres représentants :

Etodolac, sulindac

I-2-2-2 Les dérivés de l'acide aryl-propionique



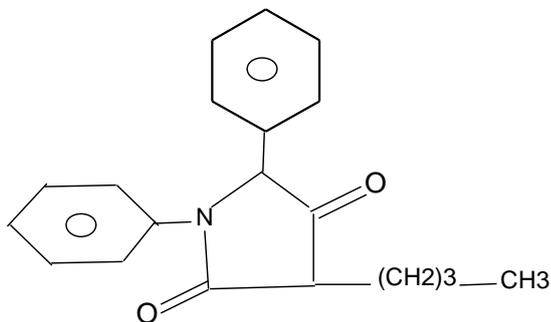
Ibuprofène

Autres représentants :

Acide tiaprofénique, fénoprofène, flurbiprofène, kétoprofène

I-2-3 Les acides énoïques

I-2-3-1 Dérivés de la pyrazolone

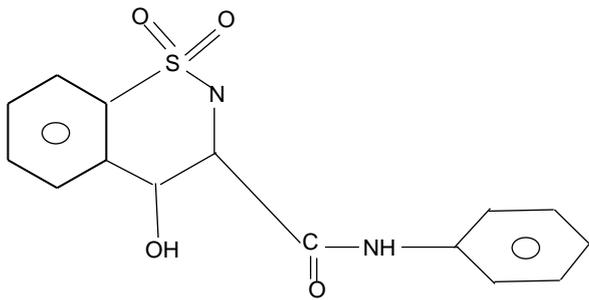


Phenyl-butazone

Autres représentants

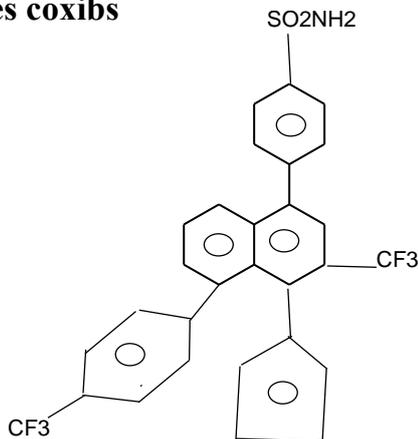
Noranidopyrinium, sulfinpyrazone

I-2-3-2 Oxicam



Piroxicam

I-2-4 Les coxibs



Celecoxib

Autres représentants : Rofécoxib, veracoxibs, valdécoxib.

On peut également classer les AINS selon leur point d'impact pharmacologique sur les différents types de Cox. Des études *in vitro* permettent de déterminer la concentration nécessaire pour inhiber 50 % de l'activité enzymatique des Cox (IC₅₀). Les drogues possédant un IC₅₀ élevé sont moins puissantes que celles qui ont un IC₅₀ bas. Cependant, c'est le ratio IC₅₀ Cox-2/IC₅₀-Cox-1 qui est un paramètre utile à connaître dans le choix d'une molécule vis-à-vis du rapport efficacité/tolérance que l'on veut atteindre [21]. Un ratio IC₅₀Cox-2/IC₅₀-Cox-1 inférieur ou égal à 0,01 indique que la molécule a une action sélective sur la cox-2[52].

La classification des AINS en fonction de ce ratio est résumée dans le tableau I.

Tableau I : Classification de AINS selon leur sélectivité Cox-1 ou Cox-2 [52]

MEDICAMENTS	IC ₅₀ COX-2/IC ₅₀ COX-1
Inhibiteurs Cox -1 préférentiels	Ratio >2
❖ Aspirine	5,25-163
❖ Diclofénac	0,006-7,59
❖ Flurbiprofène	1,24-12,7
❖ Ibuprofène	0,8-53
❖ Indométacine	5,2-60
❖ Kétoprofène	4,6
❖ Acide méfénamique	20
❖ Naproxène	0,59-5,9
❖ Piroxicam	7,7-300
❖ Sindulac	36,3-100
Inhibiteurs Cox-1 et équivalents	Ratio entre 0,2 et 2
❖ 6 MNA (métabolite actif de la nabumétone)	0,28-1,46
❖ Ténoxicam	1,34
❖ Méloxicam	0,8
❖ Etodulac	0,8
❖ Fenclofénac	0,6
Inhibiteurs Cox-2 préférentiels	Ratio < 0,2
❖ Rofecoxib	< 0,0001
❖ Celecoxib	0,007

CHAPITRE III :
LES MEDICAMENTS GENERIQUES ET LEURS
INTERCHANGEABILITES

I-MEDICAMENTS GENERIQUES

I-1- Définitions

I-1-1- Médicaments génériques

Le médicament générique est la copie conforme (même composition qualitative et quantitative) d'un médicament existant déjà et dont la commercialisation a été rendue possible par l'échéance ou l'absence du brevet de protection du médicament original (spécialité princeps) [1 ;13 ;21].

I-1-2- Excipient [21]

Un excipient est le véhicule qui transporte le principe actif dans l'organisme.

On distingue :

- ❖ les excipients inertes :qui ne sont que des « véhicules ». Ils ont inertes c'est-à-dire sans effets.
- ❖ les excipients à effet notoire (EEN) : qui se définissent comme des excipients dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories de patients. (*voir la liste des EEN en annexe V*)

I-1-3-Equivalents pharmaceutiques

Des spécialités pharmaceutiques sont considérées comme équivalentes si elles contiennent la même quantité de la même substance active, sous des présentations identiques qui satisfont à des critères semblables ou analogues [1].

I-1-4- Alternatives pharmaceutiques

Des formes pharmaceutiques sont considérées comme alternatives si elles contiennent la même entité thérapeutique, mais différent dans la forme chimique (sels, esters), la présentation, le dosage [1].

I-1-5- Médicaments essentiels

I-1-5- 1 Définition

Ce sont des médicaments qui répondent aux besoins de santé prioritaire d'une population. Ils sont sélectionnés en fonction de la prévalence des maladies, de l'innocuité, de l'efficacité et d'une comparaison cout-efficacité.

Ils devraient être disponible dans en permanence dans le cadre de systèmes de santé opérationnels, en quantité suffisante, sous la forme galénique qui convient, avec une qualité assurée et un prix abordable au niveau individuel comme a celui de la communauté.

I-1-5- 2- Critères de choix des médicaments essentiels en Côte d'Ivoire [21, 41]

Le choix des médicaments essentiels pour chaque pays se fait en fonction des priorités sanitaires de ce pays. Cette liste limitative donne les médicaments qui correspondent aux pathologies locales. Les paramètres qui conditionnent l'établissement des listes des médicaments essentiels sont :

- ❖ les priorités sanitaires (prévalence locale des maladies) ;
- ❖ le personnel de santé publique ;
- ❖ les ressources financières ;
- ❖ les facteurs génétiques, démographiques et environnementaux.

La sélection des médicaments essentiels se fait selon les principes suivants :

- ❖ évaluation de leur efficacité et de leur innocuité ;
- ❖ choix en DCI ;
- ❖ preuve de leur conformité ;
- ❖ coût de traitement « standards » ;
- ❖ niveau de formation du prescripteur ;
- ❖ capacités diagnostiques de la structure ;

- ❖ meilleur rapport avantages/ risques ;
- ❖ nouveaux produits seulement s'ils présentent un avantage significatif.

L'établissement d'une liste de médicaments essentiels présente de nombreux avantages à savoir :

- ❖ la réduction du nombre de médicaments à acquérir, à stocker, à analyser et à distribuer ;
- ❖ l'amélioration de la gestion et de l'information pharmaceutique ainsi que dans la pharmacovigilance ;
- ❖ la stimulation de l'industrie pharmaceutique locale ;
- ❖ l'aide aux pays en développement ayant un besoin urgent de programmes hautement prioritaires pour résoudre leurs problèmes de soins primaires.

I-2-Classification des médicaments génériques [4; 7 ; 11 ; 41]

I-2-1-Par rapport à la spécialité ancienne (ancienne classification)

*** *Les vrais-vrais génériques***

Ce sont les génériques qui ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) grâce au même dossier que celui de la spécialité déposée simultanément par deux entités administratives. On parle de Co-marketing.

*** *Les vrais génériques***

Ce sont ceux qui obtiennent leur AMM grâce à un dossier identique à celui du produit original mais déposé ultérieurement.

*** *Les vrais faux génériques***

Ils sont identiques théoriquement au produit initial mais enregistrés à partir d'un dossier différent.

*** *Les faux génériques***

Ce sont des médicaments différents du produit initial mais appartenant à la même classe thérapeutique.

I-2-2- Selon la présentation du générique

*** *Les médicaments génériques vrais ou intégraux***

Ce sont des génériques ayant la même composition en principe actif et en excipients et présentés sous la même forme galénique que la spécialité de référence. Le cas échéant ils sont bio équivalents à la spécialité de référence.

*** *Les génériques équivalents***

Ce sont des génériques ayant la même composition en principe actif que la spécialité de référence et des excipients différents.

*** *Les génériques « plus »***

Ce sont des médicaments génériques ayant dans leurs compositions les mêmes principes actifs que la spécialité de référence mais avec un dosage différent ou une forme galénique différente dans le but d'apporter une amélioration thérapeutique par rapport au produit initial.

*** *Les mee-too***

Ils ont la même activité thérapeutique sans être identiques ; il s'agit en fait d'un médicament différent ayant la même indication par exemple avec une modification mineure de la formule. On peut considérer que certaines statines antiparkinsoniennes dopaminergiques sont des mee-too (Atorvastatine, Levastatine, Flurastatine, Pravastatine, Rosuvstatine, Simavastatine).

I-3- Dénomination des génériques [9]

Les médicaments génériques sont fréquemment commercialisés sous la DCI ou dénomination scientifique usuelle (DSU) ou sous un nom qui s'y apparente.

Exemple : ASPIRINE[®] UPSA des laboratoires UPSA. La législation impose qu'on ajoute obligatoirement le nom du laboratoire au nom commercial.

Les génériques peuvent être parfois commercialisés sous le nom de marque, et dans ce cas, la DCI n'est pas utilisée. La stratégie commerciale utilise une marque nominative qui est protégée par la loi.

Exemple : RANOXYL[®] (DCI = AMOXICILINE)

I-4-Interchangeabilité des médicaments génériques

I-4-1- Notion de bioéquivalence et équivalence

I-4-1-1- La bioéquivalence

Deux médicaments sont dits bioéquivalents lorsqu'ils ont la même biodisponibilité et qu'il n'y a pas de différence significative entre leurs paramètres pharmacocinétiques. En d'autres termes, lorsqu'au moyen de méthodes reconnues et dans certaines limites les courbes des concentrations plasmatiques des deux préparations se recouvrent. Cette définition nous amène à définir la biodisponibilité [41].

*** *La biodisponibilité***

Définition

La biodisponibilité d'un médicament représente la fraction du principe actif administrée qui atteint la circulation générale et la vitesse avec laquelle elle l'atteint.

En effet, l'action pharmacologique débutera lorsque la concentration des médicaments au niveau des sites d'actions atteindra un certain seuil et se maintiendra tant que la concentration restera supérieure à ce seuil. Le facteur important est alors la quantité de médicament présente dans la circulation générale.

L'action débutera d'autant plus vite que le seuil sera atteint plus rapidement. Le facteur important est donc la vitesse de résorption [1 ; 8 ; 36; 37]

*** *Les différents types de biodisponibilité [6 ; 41]***

On distingue deux types de biodisponibilité :

❖ *La biodisponibilité absolue*

Elle correspond au rapport de la quantité absorbée par une voie d'administration donnée à celle obtenue par voie IV (égale à 100% par définition).

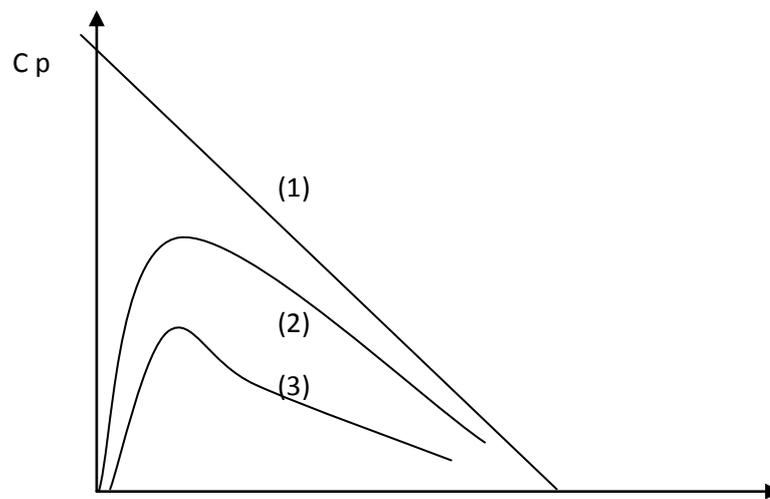


Figure 1 :La biodisponibilité absolue d'un principe actif en fonction de la voie d'administration [40]

- (1) Administration d'un principe actif par voie IV : biodisponibilité : 100%
- (2) Administration d'un principe actif par voie orale (comprimé) avec biodisponibilité : 60%
- (3) Administration d'un principe actif par voie rectale : biodisponibilité 45%

La connaissance de la biodisponibilité absolue d'un médicament revêt une importance pratique, primordiale en clinique. En raison de ce qu'un médicament bénéficiant d'une biodisponibilité absolue élevée par voie orale met bien souvent à l'abri de trop grandes variations inter ou intra individuelles. Ce qui représente un facteur de sécurité dans le maniement du produit. A l'inverse, une faible biodisponibilité peut amener d'importantes variations inter ou intra-individuelles.

❖ La biodisponibilité relative

Elle permet de comparer deux médicaments administrés par la même voie, mais qui sont :

- ❖ soit présentés sous une forme galénique différente (gélules, comprimés, forme à libération prolongée).
- ❖ soit présentés sous la même forme galénique (cas de génériques).

I-4-1-2- Equivalence thérapeutique

Il y a équivalence thérapeutique lorsque dans certaines limites le profil de l'efficacité et des effets secondaires de deux préparations sont identiques. Deux médicaments sont thérapeutiquement équivalents s'ils sont pharmaceutiquement équivalents et si les résultats d'études appropriées (étude de bioéquivalence, étude pharmacodynamique, étude clinique in-vitro) montrent qu'après l'administration de la même dose molaire, leurs effets, tant en ce qui concerne l'efficacité que la sécurité seront essentiellement les mêmes [41 ;51].

L'équivalence pharmaceutique n'implique pas nécessairement l'équivalence thérapeutique. Car des différences dans les excipients et/ou dans le procédé de fabrication peuvent entraîner des différences de comportement du produit. Etant donné que la preuve de l'équivalence thérapeutique demande un grand nombre d'études cliniques souvent difficiles à exiger. Cette preuve est en général indirectement apportée par la démonstration de la bioéquivalence [51].

- **Etudes d'équivalence en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché [41 ;51]**

Pour que des médicaments génériques puissent être considérés comme interchangeables il faut prouver qu'ils sont équivalents du point de vue thérapeutique. Différentes méthodes peuvent être utilisées :

- ❖ des études de biodisponibilités comparatives chez l'homme (bioéquivalence) qui consistent à doser le principe actif ou un ou plusieurs de ces métabolites dans un liquide biologique accessible comme le plasma ou l'urine ;
- ❖ des études pharmacodynamiques comparatives chez l'homme, c'est le cas par exemple si le médicament et/ou ses métabolites dans le plasma ou l'urine ne peuvent être dosés avec exactitude et une sensibilité suffisante. En outre, des études pharmacodynamiques chez l'homme sont nécessaires si la mesure de concentration du médicament ne peut être utilisée pour démontrer son efficacité et son innocuité,

par exemple pour les médicaments à usage topique qui sont destinés à être absorbés dans la circulation générale ;

- ❖ des essais cliniques comparatifs : pour certains médicaments et certaines formes galéniques, la concentration plasmatique en fonction du temps ne permet pas d'évaluer l'équivalence des deux formulations. Si les études pharmacodynamiques peuvent parfois servir à établir l'équivalence, dans d'autres cas ce type d'études ne peut être effectué faute de paramètres pharmacodynamiques significatifs mesurables. Il faut alors faire recours à des essais cliniques comparatifs ;
- ❖ des preuves de dissolution *in vitro* : ces études peuvent être utilisées pour démontrer l'équivalence entre des médicaments génériques. Toutefois, étant donné que cette méthode de démonstration de l'équivalence souffre de nombreuses limitations, elle est réservée aux médicaments qui se dissolvent rapidement.

I-4-2- L'interchangeabilité [41]

Un médicament est dit interchangeable lorsqu'il est thérapeutiquement équivalent à un médicament de référence.

Les produits pharmaceutiques théoriquement équivalents et interchangeables (génériques) doivent contenir les mêmes principes actifs, à la même dose et sous la même forme galénique et doivent satisfaire aux normes de la pharmacopée. Des différences de stabilité et de disponibilité peuvent avoir des conséquences cliniques importantes et par conséquent, les autorités de réglementation doivent considérer non seulement la qualité, l'efficacité et l'innocuité de ces produits, mais aussi leur interchangeabilité.

Ce concept d'interchangeabilité s'applique non seulement à la forme galénique, mais aussi au mode d'emploi et même aux spécifications de conditionnement lorsque celles-ci ont une incidence cruciale sur la durée de conservation.

Les autorités sanitaires nationales (organisme nationales de réglementation pharmaceutique) doivent s'assurer d'une part, que tous les médicaments soumis à leur contrôle sont conformes à des normes acceptables de qualité, d'innocuité et d'efficacité et d'autre part, que les bonnes pratiques de fabrication sont respectées dans tous les locaux et lors de toutes les opérations de fabrication, de stockage et de distribution de ces

produits afin de garantir que ceux-ci resteront conformes aux normes jusqu'au moment où ils seront délivrés aux consommateurs.

Les autorités de réglementation doivent donc exiger que la documentation relative à un médicament générique réponde à trois séries de critères concernant :

- ❖ la fabrication (BPF) et le contrôle de qualité ;
- ❖ les caractéristiques et l'étiquetage ;
- ❖ l'équivalence thérapeutique.

I-4-3- La substitution pharmaceutique

I-4-3-1-Définition de la substitution

« La substitution consiste à remplacer un médicament prescrit par un autre dont le nom commercial est différent, mais dont la DCI est la même ».

Elle repose sur le principe de l'équivalence thérapeutique qui se définit comme étant l'état de médicaments qui produiront des effets thérapeutiques comparables lorsqu'ils sont administrés aux mêmes individus selon la même posologie [41 ; 51 ; 54].

I-4-3-2- Réglementation ivoirienne sur la substitution [41]

Le décret n°94-256 du 21 décembre 1994 en son article 23 dispose : « seuls les pharmaciens peuvent délivrer un produit pharmaceutique, sous forme de spécialité ou de générique ».

Les modalités de la substitution d'une spécialité princeps par son générique sont définies par le décret n°94-256 du 21 décembre 1994 fixant les conditions dérogatoires relatives aux règles de délivrance des prescriptions des produits pharmaceutiques par les pharmaciens.

Les pharmaciens peuvent modifier une prescription sans l'accord exprès et préalable de son auteur.

Les pharmaciens peuvent délivrer un produit pharmaceutique sous forme de spécialités ou de génériques, autre que celui prescrit à condition que ledit produit remplisse simultanément les conditions suivantes :

- ❖ être composé des mêmes principes actifs ;
- ❖ présenter la même forme galénique, la même voie d'administration ;

- ❖ posséder le même dosage ;
- ❖ avoir un prix inférieur à celui prescrit.

I-5- Modalités d'enregistrement des médicaments génériques en Côte d'Ivoire

La copie d'un principe actif original ouvre le droit à un allègement du dossier d'autorisation de mise sur le marché (article L602.2 du code français de la santé publique **décret n°93-1322 du 20 Décembre 1993**)[41].

I-5-1- Dossier d'enregistrement allégé [41]

Le **décret n° 94-669 du 21 Décembre 1994** a intégré au niveau de l'article 11 du code de la santé publique des dispositions précisant les conditions d'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour les copies des spécialités pharmaceutiques.

Cet article introduit la notion de médicament générique qui constitue la base de réflexion pour décider de la composition des données d'enregistrement pour l'obtention de l'AMM. En effet, les données à fournir seront notablement simplifiées. D'où le terme de dossier allégé pour les spécialités dites « copies » à d'autres déjà sur le marché.

Le président de la république de Côte d'Ivoire a défini à l'article 11 du décret n°94-669 du 21 décembre 1994 les conditions d'enregistrement de médicaments génériques appelées « dossier allégé »

I-5-2- Champ d'application [41 ; 51]

L'article 11 stipule que tout demandeur d'AMM n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques et toxicologiques, ni les résultats des essais cliniques sachant que les conditions d'ordre public s'opposent à ce que les essais sur l'homme ou sur l'animal soient répétés sans nécessité impérieuse. Le médicament doit dans tous les cas satisfaire à trois critères qui sont :

- ❖ la qualité pharmaceutique ;
- ❖ l'efficacité thérapeutique ;
- ❖ la sécurité.

Ces critères de qualité, constituent le fondement de l'autorisation préalable de commercialisation. Dans cette optique, il appartient au demandeur de veiller à la cohérence entre le contenu du dossier et les revendications du résumé des

caractéristiques du produit. Plus précisément le demandeur d'AMM pourra être amené à mettre en œuvre des essais spécifiques chez l'animal ou chez l'homme, lorsqu'il est évident que les études figurant dans le dossier initial ne sont pas de nature à rassurer les agences d'enregistrement de l'innocuité ou de l'efficacité du produit ou de l'efficacité de la copie. A ce stade, il faut souligner que l'article 11 du Décret n°94-669 n'admet le développement d'un dossier simplifié que si la demande d'autorisation porte sur un médicament générique.

Or le concept de médicament générique de par sa définition constitue une notion très imprécise, en ce sens qu'il existe différents types de génériques que nous allons rappeler :

- ❖ le générique vrai ou générique « essentiellement similaire » ;
- ❖ le générique équivalent ;
- ❖ le générique de spécialité ou générique « plus ».

Si l'on se réfère aux définitions de chaque type de génériques (voir chapitre sur la classification des génériques), il est clair que tout produit pharmaceutique qui se distingue du médicament original tant par sa composition soit qualitative, soit quantitative en principe actif ou en excipient que par sa forme galénique, doit faire l'objet d'investigations particulières pour justifier ou expliquer ces divergences.

I-5-3- La teneur du dossier allégé [7; 11]

Il contient :

Les résultats de l'étude de la bioéquivalence ou de la biodisponibilité

En effet, la bioéquivalence constitue l'un des paramètres qui permet de conclure que deux spécialités sont « essentiellement similaire ». Mais la similarité ainsi définie est davantage d'ordre technologique que thérapeutique. L'existence d'une bioéquivalence montre que dans les conditions expérimentales identiques, les deux formes galéniques libèrent le principe actif à des quantités et à une vitesse comparable. Elle ne traduit pas la réalité de l'équivalence thérapeutique. C'est pourquoi dans le cas où le médicament générique objet de la demande d'AMM, ne correspondrait pas à la définition d'un générique vrai, des études cliniques humaines doivent apporter la preuve d'une équivalence thérapeutique avec la spécialité de référence.

Un dossier chimique, pharmaceutique et biologique

L'article 11 du décret précité ne prévoit aucune dérogation à la fourniture de la documentation chimique, pharmaceutique et biologique complète.

Dans le cas extrême de deux spécialités identiques fabriquées sur le même lieu dans les mêmes conditions qui ne diffèrent que par leur dénomination commerciale, le second demandeur d'AMM doit effectuer le dépôt du dossier pharmaceutique.

En termes de santé publique, la communication aux autorités d'enregistrement du mode d'obtention du principe actif entrant dans la composition du médicament copie, revêt une importance primordiale. En effet, du procédé de synthèse choisi dépend la présence ou non d'impuretés qui peuvent mettre en cause le niveau d'innocuité globale du produit fini.

Le dossier administratif comportant :

- ❖ la preuve de l'enregistrement dans le pays d'origine ou à défaut tout document émanant du demandeur justifiant l'absence d'enregistrement ;
- ❖ le reçu de versement d'un droit d'enregistrement (par forme, par présentation et par dosage) dont le montant est fixé par décret.

Toutes ces exigences sont en conformité avec la recommandation de l'OMS qui veut que « les autorités gouvernementales des pays importateurs de médicaments génériques ne délivrent l'AMM qu'après une évaluation préalable de la qualité, de l'efficacité et de l'innocuité du produit générique, ainsi qu'après s'être assurées de l'interchangeabilité de ce produit avec la spécialité d'origine. »

I-6- Principaux éléments de contrôles-qualité des génériques [41]

La qualité du médicament, de manière générale, signifie essentiellement s'assurer que le patient aura toutes les garanties quant à la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit.

Les éléments de ce contrôle sont :

- le contact direct avec les fabricants

Il faut s'adresser aux fabricants pour d'une part, avoir plus de certitude sur l'origine et la qualité des produits en particulier les matières premières et d'autre part, une constance de qualité lors d'approvisionnements successifs.

❖ L'aspect législatif

Il est capital avant toute chose d'obtenir de la part des fabricants les documents suivants :

- autorisation d'ouverture d'établissements pharmaceutiques ;
- certificat de BPF délivrés par l'autorité compétente ;
- certificat d'enregistrement des produit qu'il s'agisse d'AMM ou de simple autorisation d'exportation.

❖ Le contrôle à posteriori

Il est basé sur les monographies des pharmacopées (ayant été déterminé au moment de la conception des produits princeps). Il permet de vérifier la conformité aux normes décrites dans le dossier d'AMM.

❖ Les bonnes pratiques pharmaceutiques

Ce sont des pratiques réglementaires dont les principes sont définis par arrêté ministériel. On distingue :

- les bonnes pratiques de fabrication (BPF) ;
- les bonnes pratiques de distribution (BPD), car toutes les opérations de distribution (la réception, le stockage, la conversation, le transport...) constituent autant d'éléments essentiels pouvant interférer sur la qualité des produits.

L'ensemble de ces bonnes pratiques s'appuie sur les synthèses d'assurance qualité qui garantissent que chaque étape de la fabrication à la distribution, sera faite selon les normes de qualités. La qualité concerne les caractéristiques intrinsèques du produit fini. L'assurance qualité constitue l'environnement et les procédures réglementaires internes à la société de fabrication qui permettent de garantir l'obtention de cette qualité du produit fini.

❖ Le contrôle physico-chimique

On contrôle les éléments qui définissent la qualité physico-chimique des médicaments.

- Le Contrôle pharmaco-technique

On contrôle les éléments qui définissent la qualité galénique des médicaments, les altérations ou falsifications, l'intégrité pharmaco-technique.

❖ Le contrôle microbiologique

On contrôle la stérilité et on recherche les pyrogènes et les endotoxines.

CHAPITRE IV :
LE MARCHE ILLICITE DE MEDICAMENT

I-DEFINITION DU MARCHÉ ILLICITE DU MEDICAMENT

De façon générale, on appelle de marché illicite (ou parallèle) de médicament, quand la vente et la distribution de médicament se fait hors du circuit officiel (autorisé par la loi).[47].

II- ASPECT [12 ; 35;46]

Aux marchandes ambulantes chargées de comprimés de différentes couleurs, s'associent un marché bien organisé dans un espace bien délimité « la pharmacie roxy » en est un exemple patent.

III- SOURCE D'APPROVISIONNEMENT [3 ; 26 ; 30]

Elles sont aussi diversifiées et peuvent être classées en deux types :

-L' approvisionnement externe qui comprend :

- * les médicaments des pays voisins (Ghana, Nigeria etc.) qui proviennent essentiellement de la contrebande;

- * et certains dons en médicament.

-L'approvisionnement interne qui comprend :

- * les médicaments détournés du circuit normal chez les grossistes privés et public, dans les officines de pharmacies ;

- * les échantillons médicaux dont un grand nombre n'est pas estampillé d'échantillons gratuits ;

- * les dons en médicament qui se retrouvent dans le circuit commercial.

La figure 2 résume les principaux réseaux d'approvisionnement du marché parallèle.

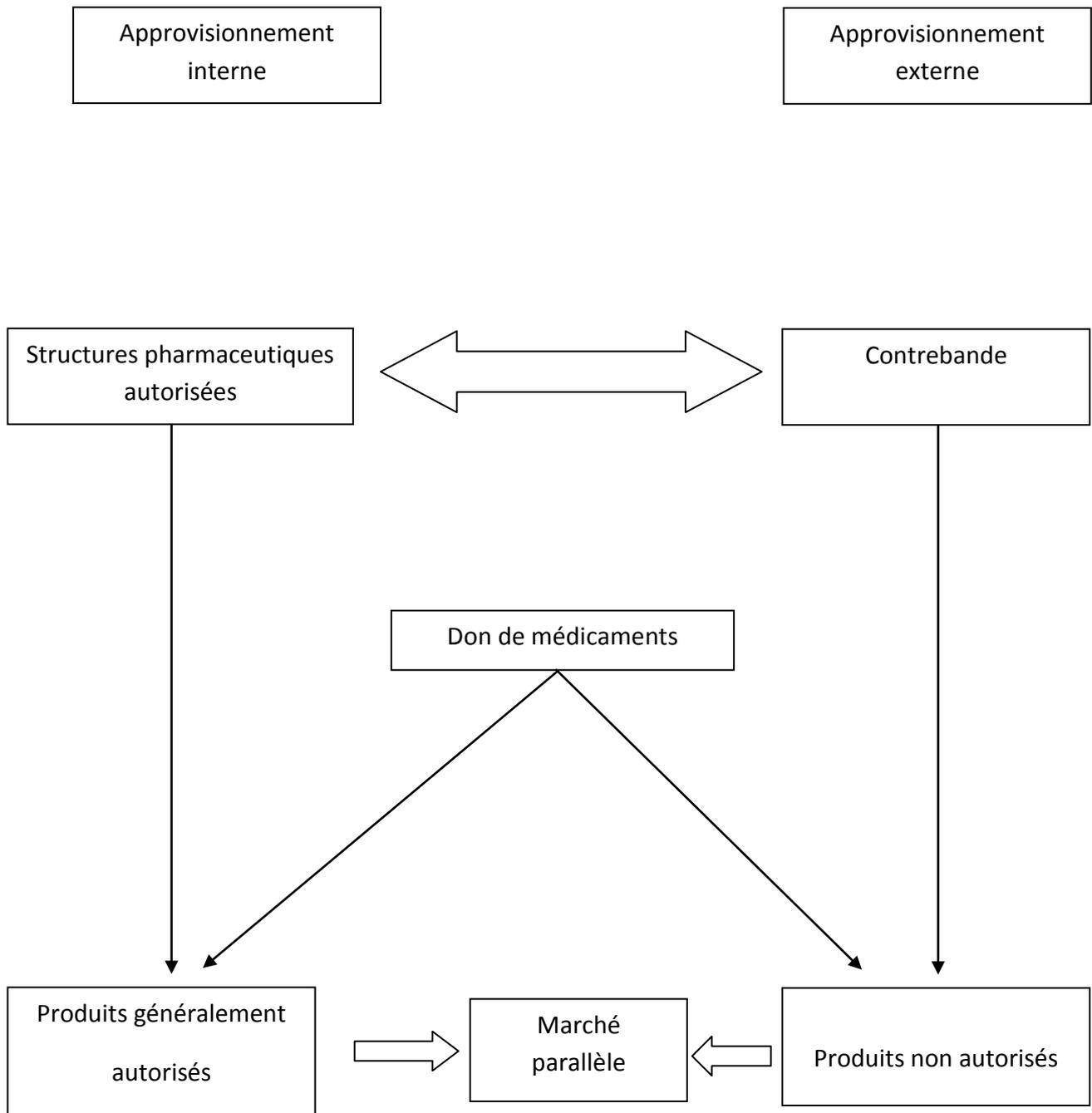


Figure 2 : Schéma des principaux réseaux d'approvisionnement du marché parallèle en Afrique subsaharienne [47]

IV- CARACTERISTIQUES [18; 33]

Ces médicaments de la rue sont des produits exposés à la chaleur, à la poussière, aux manipulations diverses, donc stockés dans de mauvaises conditions de conservation. On y trouve des médicaments périmés et également des médicaments de la chaîne de froid tels que les vaccins, les sérums, les insulines, etc.

IV- 1- Les contrefaçons [45]

La définition proposée par l'OMS constitue une référence malgré qu'elle varie énormément d'un pays à un autre.

« Un médicament contrefait est un médicament qui est délibérément et frauduleusement muni d'une étiquette n'indiquant pas son identité et ou sa source véritable. Il peut s'agir d'une spécialité ou d'un produit générique »

Les produits contrefaits peuvent :

- ❖ contenir les bons ingrédients ;
- ❖ contenir les mauvais ingrédients ;
- ❖ ne pas contenir de PA ;
- ❖ contenir un PA en quantité insuffisante ;
- ❖ avoir un conditionnement qui été falsifié.

IV-2 - Les faux médicaments [33 ; 34 ; 35]

Ce sont des médicaments présentés comme tels et qui ne contiennent aucun principe actif. On y trouve :

- de la farine de maïs à la place de l'antibiotique ;
- de l'eau à place du vaccin ;
- de fausses pilules contraceptives, etc.

Ces faux médicaments sont en général fabriqués par des laboratoires clandestins en dehors du cadre légal et réglementaire défini par le code de la santé publique. Ce sont par exemple :

- les médicaments rouges pour donner du sang ;

- des médicaments jaunes contre le paludisme et l'ictère ;
- des médicaments bleus pour donner la force, etc.

Sans compter les comprimés à tout faire pour ne pas dire à tout guérir.

IV-3- Les médicaments détournés du circuit normal de dispensation [33 ;35]

C'est un marché très florissant qui s'organise en « pharmacie par terre ».

On y trouve :

- toutes les spécialités qui ont l'autorisation de vente sur le territoire national ;
- de nombreuses spécialités qui ne sont pas autorisées en Côte d'Ivoire.

Leurs principales sources sont les dons, qui prennent de plus en plus d'ampleur et qui se retrouvent dans le circuit commercial. Ce sont ceux là même qui véhiculent les médicaments de la chaîne de froid tels que les vaccins, les sérums, les insulines, l'héparine et autres produits très sensibles à la chaleur. Ils sont proposés aux cliniques, infirmeries privées et même aux pharmaciens ; 80% de ces médicaments sont périmés.

CONCLUSION

Le marché illicite se développe en parallèle avec le marché licite en bénéficiant du marketing de celui-ci.

Il appâte la clientèle en pratiquant des prix moins chers. Beaucoup de prix sont soutenus par des échantillons et les prix de la Pharmacie de la Santé Publique.

Les produits de coulage du secteur privé ont des prix très proches de leurs homologues en officine [12 ; 47].

La part du marché pharmaceutique parallèle dans le marché national des Etats Africains est parfois évaluée à plus de 50%. Les médicaments de toutes les classes pharmacologiques sont disponibles sur les étalages des marchés à la vue de tous, comme s'il s'agissait d'une pratique légale [16].

Le coulage des médicaments du secteur privé et public sont également effarant. Il est nettement supérieur à dix milliards et avoisine 40% de la consommation nationale [16].

DEUXIEME PARTIE :
ETUDE EXPERIEMENTALE

L'objectif général est d'évaluer la qualité pharmaceutique d'AINS rencontrés sur le marché ivoirien *versus* leurs spécialités de référence. Cette étude s'est déroulée de Juin 2010 à Septembre 2013.

Les objectifs spécifiques ont consisté à :

- analyser la composition qualitative et quantitative des médicaments concernés ;
- réaliser des essais galéniques et biogaléniques de ces médicaments.

CHAPITRE I :
MATERIEL ET METHODES

I-1- MATERIEL

Le matériel utilisé est le suivant :

- ❖ les documents de travail à savoir :
 - les bulletins d'analyse de médicament du Laboratoire National de Santé Publique (LNSP) (Voir annexe I) ;
 - les fiches de traitements de données de demande de visa de la DPM (voir annexe II) ;
 - Liste des excipients à effet notoire (voir annexer VI) ;
 - les notices des médicaments étudiés (voir annexe IV) ;
 - la liste nationale des médicaments essentiels de côte d'Ivoire (voir annexe III) ;
- ❖ les instruments :
 - verreries et accessoires ;
 - la balance SARTORIUS de type BP221S (Allemagne) ;
 - le duromètre SCHLEUNIGER type 2E / 205 (Suisse) ;
 - le dissolutest PHARMATEST type PTW II (Allemagne) ;
 - le friabilisateur ERWEKA type TA3R (Allemagne) ;
 - le delitest PHARMATEST type PTZ (Allemagne) ;
 - le spectrophotomètre PROLABO ;
 - un agitateur magnétique de type P SELECTA 122.
- ❖ les produits :
 - AINS distribués par les grossistes répartiteurs (privé et public) ainsi que certains rencontrés sur le marché illicite.

Echantillonnage

Pour faire le choix des spécialités à étudier nous avons récolté sur une période de cinq ans (2006-2010) des informations relatives au volume de ventes, aux molécules les plus vendues, aux spécialités disponibles en Côte d'Ivoire auprès de différents grossistes-répartiteurs (LABOREX-CI , DPCI , COPHARMED , PSP-CI).

Critères d'inclusion des médicaments

- Choix des spécialités princeps

Il a été fait en tenant compte des différentes années d'octroi de l'AMM.

Les spécialités ayant l'AMM la plus ancienne dans les différentes familles d'AINS étudiées ont été considérées comme spécialité princeps.

- Choix des médicaments génériques

Ce choix a été fait en tenant compte des critères suivants :

- soit le médicament se rencontre dans le circuit officiel ;
- soit il se trouve dans le circuit illicite (marché de rue) .
- le médicament doit être sous forme gélule ou comprimé.

I-2-METHODES

I-2-1- Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale descriptive, réalisée de juin 2010 à septembre 2013.

I-2-2- Lieux de l'étude

- Le Laboratoire de Pharmacie Galénique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;
- Le Laboratoire de Chimie Analytique et de Contrôle de Qualité de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;
- Le Laboratoire de Biochimie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;
- La Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM) ;
- La Pharmacie de la Santé Publique (PSP),
- Le Laboratoire National de la Santé Publique (LNSP) ;
- Certaines officines privées ;
- Les grossistes-répartiteurs.

I-2-3-Tests à réaliser sur les médicaments de l'échantillon

I-2-3-1- L'étude analytique

Elle va se faire en deux étapes à savoir :

- une analyse qualitative et quantitative qui va consister à l'identification et au dosage des différents PA étudiés,
- et ensuite une analyse de la formule élémentaire des différents médicaments à partir de leurs notices respectives.

I-2-3-1-1 Identification et dosage des principes actifs

Cas des comprimés à base d'acide acétylsalicylique

- **Identification**

A une prise d'essai correspondent à 0,25g d'acide acétylsalicylique ajouter 20ml d'eau distillée, chauffer au bain marie pendant quelques minutes et laisser refroidir. Ajouter quelques gouttes de chlorure ferrique, il apparait une coloration rouge violet.

- **Dosage**

Selon la pharmacopée Européenne 4^{ème} édition 2002

Réactifs

- Solution d'acide chlorhydrique 1N
- Ethanol pour analyse 95%
- Chloroforme pour analyse
- Poudre d'étalon d'acide acétylsalicylique

Gamme d'étalonnage

Réaliser la gamme d'étalonnage selon le tableau en utilisant des fioles de 50 ml.

Fiole N°	1	2	3	4	5
acide acétylsalicylique étalon (mg)	100	250	500	750	1 000

Chloroforme QSP 50 ml.

- Diluer au 1/100 dans le chloroforme le contenu de chaque fiole.
- Agiter, mesurer l'absorbance de chaque solution diluée à 276 nm contre le chloroforme.

Dosage dans les formes pharmaceutiques :

- soit une forme pharmaceutique de poids moyen (Pm) ;

- pulvériser la forme de sorte à obtenir une poudre ;
- peser exactement une quantité de poudre de spécialité correspondant à 500mg d'acide acétylsalicylique (PE) ;
- introduire dans une ampoule à décanter contenant 50ml d'acide chlorhydrique 1N ;
- agiter et ajouter 50ml de chloroforme ;
- agiter, laisser reposer et recueillir la phase chloroformique dans un bécher ;
- prélever 0,1ml de cette phase et l'introduire dans un tube à essai puis agiter ;
- mesurer l'absorbance de cette solution à 276nm contre le chloroforme soit DOE ;
- reporter cette absorbance sur la droite d'étalonnage et en déduire la quantité dans la prise d'essai soit CL.

La teneur en acide acétylsalicylique dans la forme pharmaceutique est déterminée par la formule suivante :

$$X = CL \times \frac{PM}{PE} \quad (\text{mg/forme})$$

CL : quantité d'acide acétylsalicylique dans la prise d'essai (mg)

Pm : poids moyen de la forme galénique (mg)

PE : poids de poudre de la prise d'essai (mg)

Cas des comprimés à base de Diclofénac

- **Identification**

Elle se fait par spectrophotométrie comparative du spectre de l'essai E avec le spectre du Témoin (T).

Préparer une solution témoin à 0,01mg/ml et une solution essai à 0,01 mg/ml de diclofénac.

Les deux solutions doivent présenter les mêmes spectres.

- **Dosage**

-Dosage du diclofénac potassique selon la pharmacopée Européenne 4^{ème} édition 2002 :

* dissoudre 0,250g de diclofénac potassique dans 30ml d'acide acétique anhydre ;

* titrer par l'acide perchlorique 0,1M ;

* déterminer le point de fin de titrage par potentiométrie.

1ml d'acide perchlorique 0,1M correspond à 33,42mg de $C_{14}H_{10}Cl_2 KNO_2$.

-Dosage du diclofénac sodique selon la pharmacopée Européenne 4^{ème} édition 2002 :

- * dissoudre 0,250g de diclofénac sodique dans 30ml d'acide perchlorique anhydre ;
- * titrer par l'acide perchlorique 0,1M ;
- * déterminer le point de titrage par potentiométrie.

1ml d'acide perchlorique 0,1M correspond à 31,81mg de $C_{14}H_{10}Cl_2 NNaO_2$.

Cas des comprimés à base d'Ibuprofène

• **Identification**

Selon la pharmacopée Européenne 4^{ème} Edition 2002. Deux techniques vont être utilisées :

- la mesure de la température de fusion : environ 76°C ;
- et la mesure de l'absorbance d'une solution de 0,25mg/l dans 0,4% d'hydroxyde de sodium qui donne deux maxima à 265nm et 273nm et ensuite deux minima à 245nm et 271nm. et enfin un épaulement à 259nm.

• **Dosage**

Selon la pharmacopée européenne 4^{ème} édition 2002 :

- * dissoudre 0,450g d'Ibuprofène dans 50ml de méthanol R ;
- * titrer par l'hydroxyde de sodium 0,1M en présence de 0,4ml de solution de phénophtaléine jusqu'au virage au rouge. Effectuer un titrage à blanc ;
- 1ml d'hydroxyde de sodium 0,1M correspond à 20,63mg de $C_{13}H_8O$

Cas des comprimés à base de kétoprofène

• **Identification**

Selon la pharmacopée Européenne 4 édition 2002, deux techniques seront utilisées à savoir :

- la mesure du point de fusion situé entre 94°C-97°C ;
- et la méthode spectrométrique qui va consister à dissoudre 50mg de kétoprofène dans l'éthanol ensuite diluer jusqu'à 100ml avec l'éthanol. La lecture se fera entre 230-350 nm avec un pic à 255nm.

• **Dosage**

Selon la pharmacopée européenne 4^{ème} édition 2002 :

- dissoudre 0,200g de kétoprofène dans 25ml d'éthanol ;
 - ajouter 25ml d'eau ;
 - titrage avec une solution d'hydroxyde de sodium 0,1M ;
- 1ml de soude 0,1M équivaut à 25,43mg de C₁₆H₁₄O₃*

Cas des médicaments à base de Piroxicam

• **Identification**

- peser 0,04g de Piroxicam ;
- ajouter 10ml de chloroforme ;
- agiter jusqu'à dissolution.

Dans 1ml du filtra ajoutez 1 goutte de trichlorure ferrique. Il apparait une solution rose.

• **Dosage**

Selon la pharmacopée européenne 4^{ème} édition 2002 :

- Peser précisément 20 comprimés et broyer ;
- introduire une quantité équivalente à 0,010g de Piroxicam dans une fiole de 100ml ;
- ajouter une solution d'acide chlorhydrique méthylique de 0,1ml pour diluer le Piroxicam jusqu'au trait de jauge ;
- agiter et filtrer ;
- prendre 5ml de filtrat ;
- introduire dans une fiole de 100ml ;
- diluer avec la solution d'acide chlorhydrique à 0,1mol/l jusqu'au trait de jauge ;
- déterminer l'absorptivité à $\lambda=334\text{nm}$ par le spectrophotomètre.

Prendre 856 comme coefficient d'absorption (E1%) de C₁₅H₁₃N₃O₄S

I-2-3-1- 2 Analyse de la formule élémentaire

Elle se fait à partir de la notice des différents médicaments (**voir annexe IV**) .

Elle va consister à :

- rechercher la présence ou non d'excipients à effets notoires dans les différents médicaments ;

- comparer la composition des médicaments génériques à celles des médicaments princeps ;
- apprécier la présence ou non de sel parmi les médicaments ? etc.

I-2-3-2- Les tests galéniques et biogaléniques

I-2-3-2- 1 Les contrôles galéniques

I-2-3-2- 1-1 Le contrôle de l'uniformité de masse [41]

L'appareil utilisé est une balance de précision SARTORIUS type BP221S n°12109830 (Allemagne) à affichage digital au 1/10000

Nous allons déterminer les paramètres suivants :

- le poids moyen P_m ;
- l'écart type : δ ;
- l'intervalle de confiance (IC) de la masse moyenne au risque $\alpha=0,05$;
- l'intervalle de validation : (IV) au risque $\alpha=0,05$.

La pharmacopée Européenne décrit l'essai d'uniformité de masse comme suit : 20 comprimés sont pesés individuellement puis la masse moyenne est calculée. La masse individuelle de 2 comprimés au plus des 20 comprimés peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui indiqué dans le tableau ci-dessous, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter du plus du double de ce pourcentage.

Les écarts limités en pourcentage de la masse moyenne sont donnés par le tableau II.

Tableau II: Normes de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de masse [23]

Forme Pharmaceutique	Masse moyenne	Ecarts limités en pourcentage de la masse moyenne
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	80mg	10
	80<m<250	7,5
	>250mg	5

Le respect de ce critère sur chaque lot de comprimé est l'expression d'une bonne uniformité de masse, synonyme d'une excellente coulabilité des granulés.

I-2-3-2- 1-2 le contrôle de la dureté. [21, 41]

La dureté ou résistance à la rupture est un essai destinée à déterminer, dans des conditions définies, la résistance à la rupture des comprimés, mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement.

L'appareil de SCHLEUNIGER est utilisé. Il est constitué de deux mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre ; la surface plane des mâchoires est perpendiculaire au sens de déplacement. Il est décrit par la Pharmacopée Européenne 4^{ème} édition 2002.

Le contrôle s'effectue sur 10 comprimés suivant le mode opératoire suivant :

- placer le comprimé entre les mâchoires de l'appareil ;
- déclencher l'appareil : les mâchoires viennent serrer le comprimé jusqu'à la rupture ;
- noter la valeur indiquée par l'appareil en Kilo Pascal (kP).

Les résultats sont exprimés en donnant la valeur moyenne, les valeurs minimales et maximales des forces mesurées. Toutes ces valeurs sont exprimées en Newtons (1kP=9.80665N).

Les comprimés doivent avoir une dureté suffisante soit $> 40N$.

I-2-3-2- 1-3- Etude de la friabilité ou mesure de la résistance à l'effritement. [23, 41]

Elle est réalisée sur un lot de 10 comprimés à l'aide d'un friabilisateur ERWEKA type TA3R N°43873 (Allemagne).

C'est un appareil composé d'un moteur et d'un cylindre transparent muni de chicanes et dont les rotations du cylindre font subir aux comprimés des frottements et des chutes pendant un temps déterminé.

Méthode :

- introduire les comprimés dans le cylindre après les avoir dépoussiérés et pesés ; soit P_i le poids initial des 10 comprimés ;
- mettre l'appareil en marche pendant 5min à 20tr/min ;
- on sort les comprimés et on les pèse après les avoir de nouveau dépoussiérés, soit P_f le poids final.

Le calcul du pourcentage d'effritement p se fera selon la formule suivante :

$$P = \frac{(P_i - P_f)}{P_i} \times 100$$

Le taux d'effritement doit être inférieur à 1% selon la pharmacopée.

I-2-3-2-2-Les contrôles biogaléniques [21, 23, 41]

I-2-3-2-2-1-Le temps de délitement ou de désagrégation.

La mesure de ce temps est réalisée par le délitest PHARMATEST type PTZ N°6027 (Allemagne). Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger en milieu liquide dans un temps prescrit.

Méthode :

Le dispositif est composé de 6 tubes cylindriques de verres, délimités à leur partie inférieure par une grille métallique. Dans chaque tube est placé un comprimé et un disque cylindrique de matière plastique transparente, percé de trous. L'ensemble est placé dans un bécher d'un litre contenant un liquide maintenu à 36-38°C qui peut être de l'eau distillée, l'acide chlorhydrique 0,1M, ou une solution tampon phosphaté à pH 6,8 selon le comprimé testé.

L'appareil assure un mouvement vertical, alternatif et régulier. La désagrégation est considérée comme atteinte lorsqu'il n'y a plus de résidu sur la grille ou s'il subsiste un résidu constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné, ou s'il ne subsiste que des fragments insolubles d'enrobage sur la grille.

Soit t le temps d'agitation au bout duquel il doit avoir désagrégation pour valider l'essai,

L le milieu de dispersion et T la température du milieu de dispersion,

La pharmacopée Européenne impose :

- Comprimés non enrobés : $t=15\text{min}$, $L=\text{eau}$, $T= 36-38^\circ$
- Comprimés pelliculés : $t=30\text{min}$, $L=\text{eau}$ (ou Hcl 0,1M si tous les comprimés ne sont pas désagréés dans l'eau), $T=36-38^\circ\text{C}$.

- Comprimés enrobés : t=60min, L=eau (ou Hcl 0,1M si l'essai n'est pas concluant), T :36-38°
- Comprimés solubles : t<3min, L=eau, T :15-25°C
- Comprimés dispersibles : t<3min, L=eau, T :15-25°C
- Comprimés à revêtement gastro-résistant : t<120min, L=Hcl 0,1M out<60min, L=tampon phosphaté pH=6,8.

I-2-3-2-2-2 Etude de la dissolution du principe actif contenu dans le comprimé.

L'appareil utilisé pour la dissolution est le dissolutest PHARMATEST type PTWII (Allemagne). Les échantillons sont prélevés dans des tubes à essais à la température du laboratoire. Le dosage de fractions prélevées se fera par spectrophotométrie. L'appareil utilisé est un spectrophotomètre de marque SPECTRONIC type GENESYS n°35994012 (Etats-Unis d'Amérique)

Méthode :

L'appareil de dissolution est composé d'un bain d'eau thermostaté dans lequel baignent six réacteurs remplis d'un milieu de dissolution.

Le bain d'eau permet de maintenir à l'intérieur des récipients une température de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ et assurer un mouvement fluide et constant du milieu de dissolution. Chaque récipient est maintenu sous agitation à une vitesse qui est fonction de la molécule étudiée par une palette positionnée de telle sorte que sa rotation soit uniforme sans oscillation susceptible d'affecter les résultats.

L'essai a consisté à introduire à chaque fois un comprimé de la spécialité de référence dans trois réacteurs et dans les trois autres un comprimé du générique.

Ensuite à intervalle de temps régulier pendant une heure (toutes les 10 min pour les trois premiers prélèvements et toutes les 15 min pour les deux derniers), un volume de 10ml du milieu de dissolution est prélevé. Le volume prélevé est alors remplacé par un volume identique du milieu de dissolution. Les volumes prélevés sont filtrés à l'aide d'un papier filtre de Whatman, puis dilués jusqu'à l'obtention d'une concentration en principe actif permettant la lecture d'une densité optique au spectrophotomètre UV visible.

- **Essai de dissolution des spécialités à base d'acide acétylsalicylique dosé à 500mg.**

Mode opératoire

Milieu de dissolution : solution tampon pH=6,8

KH ₂ PO ₄	6,8g/l
NaOH.....	0,896g/l
H ₂ O.....	1l

Durée de test : 60 min

-temps de prélèvement : T₁₀, T₂₀, T₃₀, T₄₅, T₆₀ ;

-vitesse de rotation 100tr/min ;

-volume de dissolution 900ml.

Technique

-prélèvement manuel de 10ml ;

-préparer un blanc 0% ;

-témoin 100% ;

-six échantillons (1 comprimé dans 900ml du milieu de dissolution).

Méthode de dosage

-dosage spectrophotométrique,

-lecture à $\lambda=265\text{nm}$;

-les résultats sont exprimés en pourcentage de la teneur théorique ;

-normes : 80% du PA dissout en 30min (selon la Pharmacopée Européenne 2007)

- **Essai de dissolution des spécialités à base de diclofénac dosé à 50mg**

Milieu de dissolution : solution tampon pH=6,8

KH ₂ PO ₄	6,8g/l
NaOH.....	0,896g/l
H ₂ O.....	1l

Durée de test : 60 min

-temps de prélèvement : T₁₀, T₂₀, T₃₀, T₄₅, T₆₀..... ;

- vitesse de rotation 100tr/min ;
- température : 37°C ;
- volume de dissolution : 900ml.

Technique

- prélèvement manuel de 10 ml ;
- préparer un blanc 0% ;
- témoin 100% ;
- six échantillons (1 comprimé dans 900ml du milieu de dissolution).

Méthode de dosage

- dosage spectrophotométrique ;
- lecture à $\lambda=272\text{nm}$;
- dilution au 1/10^{ème} avant lecture ;
- les résultats sont exprimés en pourcentage de la teneur théorique ;
- normes : 80% du PA dissout en 30min (selon la Pharmacopée Européenne 2007)

- Essai de dissolution des spécialités à base d'Ibuprofène 400mg

Milieu de dissolution : solution tampon pH=6,8

KH ₂ PO ₄	6,8g/l
NaOH.....	0,896g/l
H ₂ O.....	1000ml

Durée de test : 60 min

- temps de prélèvement : T₁₀, T₂₀, T₃₀, T₄₅, T₆₀.... ;
- vitesse de rotation 100tr/min ;
- température : 37°C.

Technique

- prélèvement manuel de 10 ml ;
- préparer un blanc 0% ;
- préparer un témoin 100% ;
- six échantillons (1 comprimé dans 900ml du milieu de dissolution).

Méthode de dosage :

- dosage spectrophotométrique ;
- lecture à $\lambda=260\text{nm}$;
- dilution au $1/10^{\text{ème}}$ avant lecture.

Les résultats sont exprimés en pourcentage de la teneur théorique

Normes : 80% du principe actif dissout en 30min (selon la pharmacopée européenne 2007)

- Dissolution des spécialités à base Piroxicam 20mg

Milieu de dissolution

Hcl.....	7ml
NaCl.....	2g
H ₂ O.....	1000ml

Durée de test : 60 min

- temps de prélèvement : T₁₀, T₂₀, T₃₀, T₄₅, T₆₀ ;
- Vitesse de rotation 100tr/min ;
- température : 37°C ;
- volume de dissolution : 900ml

Technique

- prélèvement manuel de 10ml ;
- préparer un blanc 0% ;
- préparer un témoin 100% ;
- six échantillons (1 comprimé dans 900ml du milieu de dissolution).

Méthode de dosage :

- dosage spectrophotométrique ;
- lecture à $\lambda=278\text{nm}$;
- les résultats sont exprimés en pourcentage de la teneur théorique ;
- normes : 80% du PA dissout en 30min (selon la Pharmacopée européenne 2007).

- **Dissolution des spécialités à base de Kétoprofène 100mg**

Milieu de dissolution : solution tampon pH=6,8

KH₂PO₄.....6,8g/l

NaOH.....0,896g/l

H₂O.....1l

Durée de test : 60 min

-temps de prélèvement : T₁₀, T₂₀, T₃₀, T₄₅, T₆₀.... ;

-vitesse de rotation 100tr/min ;

-température : 37°C ;

-volume de dissolution : 900ml.

Technique

-prélèvement manuel de 10ml ;

-préparer un blanc 0% ;

-préparer un témoin 100% ;

-six échantillons (1 comprimé dans 900ml du milieu de dissolution).

Méthode dosage

-dosage spectrophotométrique ;

-lecture à $\lambda=335\text{nm}$;

-dilution des différentes solutions au 1/10 avant lecture.

-les résultats sont exprimés en pourcentage de la teneur théorique

-normes : 80% du principe actif dissout en 30 min (selon la pharmacopée européenne 2007).

I-3- Traitement des résultats

On utilisera pour traiter les résultats la méthode statistique t-student des petits échantillons.

Cela va consister en la comparaison des moyennes observées et de voir si les différences observées entre les moyennes sont significatives ou non.

Moyenne et écart type

$$\text{Moyenne} = \frac{\sum xi}{n}$$

$$\text{Ecart type} = \sqrt{\frac{\sum(xi - \bar{x})^2}{N - 1}}$$

Calcul de la variance commune aux deux échantillons

$$\delta^2 dp = \frac{\sum(xi - \bar{x}_1)^2 + \sum(xj - \bar{x}_2)^2}{N_1 + N_2 - 2}$$

Calcul du t de student

$$T_0 = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\delta^2 dp \left[\left(\frac{1}{N_1} \right) + \left(\frac{1}{N_2} \right) \right]}}$$

On compare ensuite le t_0 calculé au t ddl, $\alpha/2$ de la table de student, avec un degré de liberté $ddl = N_1 + N_2 - 2$

Si t_0 calculé est supérieur à t $ddl\alpha/2$, la différence est significative.

Si t_0 calculé est inférieur à t $ddl\alpha/2$ de la table, il n'existe pas de différence significative.

ddl : Nombre de degré de liberté

N : Effectif de chaque échantillon

\bar{X} : Moyenne de chaque échantillon

$\delta^2 dp$: *variance commune aux deux échantillons*

t_0 : Valeur du t de student calculée

tddl : Valeur du t de student lue dans la table.

Le traitement des résultats sera fait par le logiciel Microsoft office Excel 2007.

CHAPITRE II :
RESULTATS

II-1 ETUDE ANALYTIQUE

II-1-1 Liste des génériques versus spécialités princeps retenues

Le tableau III donne la liste des génériques versus spécialités princeps retenues pour notre étude.

Tableau III : Les médicaments retenus

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Spécialités	Numéro de lot de fabrication
ACIDE ACETYLSALICYLIQUE	➤ Aspirine [®] du Rhône	513
	Aspirine [®] spécia	512
	Aspirine [®] UBI	1001
	Ciphaspire [®]	207
DICLOFENAC	➤ Voltarène [®] -50	To-165
	▲ Clofenex [®] -50	8001
	Diclodenk [®] -50	1199 P
	Diclofenac [®] -sodium	NT07139
	▲ Diclosa [®] -50	700 1E
	Cataflam [®] -50	To 165
IBUPROFENE	➤ Apifen [®] -400	Ayo 108
	Cibufen [®] -400	08
	▲ Enbu [®] -400	Ibu-14
	Ibudol [®] -400	L01
	Ibuprofène [®] -UBI	080801
	▲ Iducal [®] plus	8005E.
KETOPROFENE	➤ Profenid [®] -100	223
	kétoprofen [®] UBI	010307
	Kétol [®] -100	11
PIROXICAM	➤ Feldène [®] -20	9821803
	Licpiroc [®] -20	L01
	▲ Picap [®] -20	086732
	Piroxen [®] -20	0850064
	▲ Pirocam [®] -20	9100E
	➤ Reumoxicam [®] -20	8561

➤ Médicament princeps

▲ Médicament de la rue

Notre étude a porté sur 25 médicaments.

II-1-2 Analyse qualitative et quantitative

L'application des différentes méthodes d'identification et de dosage des PA de notre échantillon a donné les résultats transcrits dans le tableau IV .

Tableau IV : Résultats de l'identification et du dosage des principes actifs des spécialités.

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Nom de la spécialité	Identification	Dosage (mg) par comprimé	Normes OMS	Observation	
ACIDE ACETYLSALICYLIQUE	Aspirine [®] du Rhône (spécialité princeps)	Positif	504 mg soit 100,8%	90% - 110%	Conforme	
	Aspirine [®] spécia	Positif	502,80 mg soit 100,56%		Conforme	
	Aspirine [®] UBI	Positif	477,5 mg soit 95,7%		Conforme	
	Ciphaspire [®]	Positif	498,5 mg soit 99,7%		Conforme	
DICLOFENAC	Voltarène [®] 50 (spécialité princeps)	Positif	51,18 mg soit 102,36%		90% - 110%	Conforme
	Cataflam [®] 50	Positif	52,73 mg soit 105,47%			Conforme
	Diclofenac [®] 50	Positif	49,62 mg soit 99,25%			Conforme
	Diclofenac [®] sodium -50	Positif	49,40 mg soit 98,8%			Conforme
	Clofenex [®] 50	Positif	24,19 mg soit 48,38%			Non conforme
	Dyclosa [®] -50	Positif	22,78 mg soit 45,56%			Non conforme
	Apifen [®] -400 (spécialité princeps)	Positif	397,08 mg soit 99,27%		Conforme	

Evaluation de la qualité pharmaceutique d'AINS rencontrés sur le marché ivoirien *versus* leurs spécialités de référence.

IBUPROFENE	Ibudol[®]	Positif	369,4 mg soit 92,35%	90% - 110%	Conforme
	Cibufen[®]	Positif	392,72 mg soit 98,18%		Conforme
	Ibuprofène[®] UBI	Positif	396 mg soit 99%		Conforme
	Enbu[®] -400	Positif	243,77 mg soit 60,94%		Non conforme
	Iducal[®] plus	Positif	278,44 mg soit 69,61%		Non Conforme
KETOPROFENE	Profenid[®] 100 (spécialité princeps)	Positif	105 mg soit 105%	Conforme	
	Kétol[®] 100	Positif	103,25 mg soit 103,25%	Conforme	
	Kétoprofène[®] UBI	Positif	99,75mg	Conforme	
PIROXICAM	Reumoxicam[®] (spécialité princeps)	Positif	21mg soit 105%	Conforme	
	Piroxen[®]	Positif	21mg soit 105%	Conforme	
	Lic-piroc[®]	Positif	19,6mg soit 98%	Conforme	
	Feldene[®] 20 (spécialité princeps)	Positif	20,06mg soit 103%	Conforme	
	Pirocam[®] 20	Positif	9,761mg soit 48,8%	Non conforme	
	Picap[®] -20	Positif	13mg soit 65%	Non conforme	

II-1-2- Analyse élémentaire

II-1-2-1- Proportion de médicament sous forme de sel dans l'échantillon

Seuls les médicaments à base de diclofénac (n=6) sont sous forme de sel soit une proportion de 24%.

II-1-2-2 Nature des sels rencontrés dans l'échantillon

Les sels rencontrés dans les médicaments de notre étude sont répertoriés dans le tableau V.

Tableau V : Nature des sels rencontrés

Type de sel	Nombre	Pourcentage (%)
Sodium	05	83,33
Potassium	01	16,67
Total	06	100

Le sodium est le sel le plus utilisé dans la formulation des spécialités à base de diclofénac avec 83,33% (n=5).

II-1-2-3 Nature des sels substitués

La comparaison du sel de voltarène[®]-50 avec celui de ses génériques a donné les résultats présentés dans le tableau VI.

Tableau VI : Nature des sels substitués

Nature du sel dans la spécialité de référence	Nature du sel dans le générique	Nombre	Pourcentage (%)
Sodium	Sodium	04	80
	Potassium	01	20
Total		05	100

- 80% des génériques à base de diclofénac ont un sel identique à celui de la spécialité de référence qui est le Voltarène® 50mg.
- Tous les médicaments provenant du marché de rue (Dyclosa® -50, Clofenex® -50) (n=2) ont un sel identique à la spécialité de référence (Voltarène® 50mg).
- En termes de substitution, c'est le potassium qui remplace le sodium (n=1) dans la formulation du Cataflam® -50 mg.

II-1-2-3 Les excipients

II-1-2-3-1 Identification des excipients

-Dans notre échantillon, nous avons 52% (n=13) de médicaments sélectionnés qui n'ont pas leur composition élémentaire présente sur la notice d'utilisation. Il s'agit d'Aspirine® du Rhône, Apirine® Specia, Aspirine® UBI, Diclofenac® -sodium, Clofenex® -50, Diclosa® -50, Apifen®, Enbu® -400, Iducal® Plus, Kétoprofen® UBI, LicPiroc®, Picap® -20 et Pirocam® -20.

-100% des spécialités achetées sur le marché de rue (n=6) (Dyclosa® -50, Clofenex® -50, Enbu® 400, Iducal® plus, Picap® 20, Pirocam® 20) n'ont pas de notice notifiant leur composition élémentaire.

-Sur les 48% (n=12) de médicaments dont les excipients ont été identifiés à savoir Aspirine® UBI, Voltarene® -50, Diclo® Denk-50, Cataflam® -50, Cibufen®,

Ibudol[®], Ibuprofen[®] UBI, Profenid[®]-100, Kétoprofene[®] UBI, Feldene[®]-20, Piroxen[®]-20 et Reumoxicam[®]-20, une analyse comparative avec les spécialités de référence a donné les résultats résumés dans le tableau VII.

Tableau VII : Comparaison des excipients avec ceux contenus dans les Spécialités de référence.

Excipients	Nombre	Pourcentage (%)
Sans informations	13	52
Identiques	0	0
Non identique	12	48
Total	25	100

- Aucune des spécialités analysées ne possèdent les mêmes excipients que leurs spécialités de références.
- On note la présence d'excipients à effet notoire (EEN) dans toutes les spécialités par conséquent aucun générique n'innove dans sa formulation par la suppression d'excipients à effet notoire.

II-1-3-2- Nature des excipients à effets notoires recensés

L'étude des notices des douze spécialités possédant leur composition élémentaire détaillée a permis de recenser les EEN qui sont transcrits dans le tableau VIII .

Tableau VIII : Nature des excipients à effets notoires recensés

N°	excipients à effets notoires	Nombre	Pourcentage (%)
1	Carboxyméthyl amidon sodique	02	8,70
2	Huile de rincipopolyoxyéthylénée	02	8,70
3	Lactose	05	21,70
4	Macrogol 8000	02	8,70
5	Macrogol 6000	02	8,70
6	Croscamelose sodique	02	8,70
7	Sodium lauryle sulfates	02	8,70
8	Propylène glycol	01	4,35
9	Saccharose	01	4,35
10	Mannitol	01	4,35
11	Saccharine sodique	01	4,35
12	Méthasulfate de sodium	01	4,35
13	Carboxyméthylation sodique	01	4,35
Total		23	100

Le lactose est l'excipient à effet notoire le plus utilisé dans les spécialités analysées.

II-2 ANALYSE GALENIQUE DES ECHANTILLONS

II-2-1 Résultats de l'essai d'uniformité de masse

L'essai d'uniformité des masses pour les différentes familles AINS a donné les résultats contenus dans les tableaux IX à XIV.

Tableau IX : Poids des comprimés à base d'acétylsalicylique (en mg)

	Aspirine® du Rhône	Aspirine® spécia	Aspirine® UBI	Ciphaspire®
1	575,2	559,5	566,4	565,1
2	570,6	556,8	577,6	570,8
3	566,5	570,9	570,6	559
4	580,9	560	573,7	563,9
5	578	558,4	569	555,9
6	548,4	580	582,6	581,5
7	556,55	557,4	573,2	565,5
8	582,4	559,7	573	555,9
9	559,5	562,2	565,4	551,7
10	564,2	566	563,1	577,1
11	561,3	586,5	579,7	564,8
12	583	552,9	579,2	567,2
13	587,8	569,6	572,8	549,2
14	563,1	555,8	576,9	568,2
15	572,5	555,1	563,3	550
16	565,5	547	570,8	554,6
17	567,9	552,3	578,1	558,9
18	575,5	551	577	551,4
19	585	568,6	581,9	572,2
20	585	562,9	581,9	559,4
Moyenne	571,45	561,63	573,81	562,13
Ecart-type	10,88	9,75	6,17	9,06
Intervalle de confiance(0,05%)	[566,36-576,54]	[557,07-566,20]	[570,92-576,70]	[557,89-566,37]
Intervalle de validation	[542,87-600,02]	[533,54-589,71]	[545,12-602,50]	[534,02-590,24]

Les comprimés des différentes spécialités ont leurs poids qui appartiennent à leurs intervalles de validation. La répartition des poids des comprimés est conforme aux normes.

Tableau X : Poids des comprimés à base de Diclofénac (en mg).

	Voltarène®	Cataflam®	DicloDe nk®	Diclofenac®	Clofenex®	Dyclosa®
1	231,7	312,5	207,8	178	207,8	145,7
2	229,1	333,5	213,8	185,1	204,3	147,6
3	228,4	325	214	190,6	203,6	150,4
4	231,7	334,2	210,4	181,3	202	146,8
5	229,2	333,7	211,7	184,5	204	145,6
6	229,7	325	213,2	176,5	210,9	150,4
7	228,2	344,8	215,8	184,6	211,8	158,1
8	231,5	325,6	211,4	185,9	216,1	142
9	234,5	331,8	216,3	175,9	212,6	142
10	230,8	331,2	212	179,3	205,3	146,5
11	226,5	331	216	176,3	211,9	145,7
12	236,3	338,8	216,4	182,6	212	153,2
13	232,9	322,7	215	188	201,7	149,5
14	232,4	328,8	215,1	182,8	208	147,5
15	230,2	330,7	210	179,4	208,6	155,3
16	232,8	340,5	208,3	188,7	205	144,7
17	227,6	314	211	184,7	206,4	150,9
18	233,8	352,6	217,3	183,6	210,2	147,5
19	234,9	312,2	212,5	186,6	209,2	141,8
20	232,2	336,9	222,2	172,5	205,9	143,9
Moyenne	231,21	330,28	213,51	182,35	207,87	147,75
Ecart type	2,62	10,30	3,42	4,83	3,93	4,37
Intervalle de confiance	[229,98-232,44]	[325,25-332,10]	[211,91-215,11]	[180,08-184,60]	[206,02-209,71]	[145,70-149,80]
Intervalle de validation	[213,87-248,55]	[313,76-346,78]	[197,5-229,52]	[168,67-196,02]	[192,28-223,45]	[136,67-158,83]

Tous les comprimés des différentes spécialités ont leurs poids qui appartiennent à leurs intervalles de validation à l'exception de deux comprimés Cataflam® 50. Malgré cela la répartition des poids des comprimés est conforme aux normes.

Tableau XI : Poids des comprimés à base d'Ibuprofène (en mg)

	Apifen[®] - 400	Cibufen[®]	Ibuprofèn[®] UBI	Ibudol[®]	Iducal[®] plus	Enbu[®] -400
1	580	689,1	535,9	527,2	1033,5	760,8
2	589,1	680,9	538,5	522,5	1049,6	725,2
3	597,6	669,9	536,1	524,5	1021,8	741,8
4	587,3	690,8	542,9	533,5	993,3	736,3
5	564,8	674,4	537,4	537,6	1055,4	720,3
6	591,6	666,1	535,3	543,7	1019	742,9
7	601	673,9	528,3	545,2	979,3	730,3
8	591	686	552,6	519,8	1012	742,7
9	595,4	679,5	540,5	543,5	1046,5	746
10	589,2	683	540,6	537	1039,3	761,4
11	598,6	678,8	529,8	523,8	1026,5	735,3
12	585,5	668,1	543,9	525,8	985,4	726
13	593,2	678,3	544,6	534	1047	730
14	583,1	670	563,2	540,7	1001,2	762
15	592,6	668,6	557,1	524,9	1036,9	753
16	597,6	677,6	532,9	562	1041,4	744,1
17	586,6	673,2	534,1	515,2	1041,3	764,4
18	590,8	672,6	526,3	539,8	1056	732
19	586,5	687,9	533,3	520,9	1061,8	751,5
20	597,8	675,2	521,2	560,9	1051,6	737,3
Moyenne	590	677,18	538	534,30	1029,94	742,19
Ecart type	8,19	7,32	10,23	12,81	24,50	1327
Intervalle de confiance	[586,17-593,83]	[673,75-680,6]	[533,21-542,79]	[528,30-540,30]	[1018,47-1041,41]	[735,79-745,59]
Intervalle de validation	[560,5-619,5]	[643,31-711,03]	[511,1-564,9]	[507,58-561,05]	[978,44-1081,44]	[705,08-779,3]

Tous les comprimés ont leurs poids qui appartiennent à leurs intervalles de validation. La répartition des poids des comprimés est donc conforme aux normes.

Tableau XII : Poids des comprimés à base de kétoprofène (en mg)

	Profenid®	Kétol®	Kétoprofèn® UBI
1	174	361,9	310,8
2	173,4	366,2	319,9
3	174,6	360	310,9
4	173,7	361,1	315,3
5	173,9	364,9	299,2
6	175,5	365,3	303,9
7	173,8	363,9	299,8
8	176,2	365,2	305,4
9	174,9	367,6	304,5
10	173,3	364,7	308,3
11	175,8	362,5	308,4
12	175,7	363,7	309,9
13	174,9	364,1	319
14	175,4	367,7	310,7
15	176,1	363,3	308,4
16	176,5	361,8	315,6
17	176,9	363,5	309,4
18	175,4	367,6	312,6
19	172,3	369	315,2
20	173,6	363,9	316,4
Moyenne	174,80	364,40	310,9
Ecart type	1,56	2,38	5,82
Intervalle de confiance	[174,07-175,52]	[363,28-365,51]	[308,18-313,62]
Intervalle de validation	[161,87-187,91]	[346,18-382,62]	[295,32-326,45]

Tous les comprimés ont leurs poids qui appartiennent à leurs intervalles de validation. La répartition des poids des comprimés est conforme aux normes.

Tableau XIII : Poids des comprimés à base Piroxicam (en mg)

	Reumoxicam® 20	LicPiroc®	Piroxen®
1	514,9	125,5	524,6
2	516,6	133,4	529,1
3	510,9	144,8	527,6
4	518,1	134,4	524,2
5	521	144,6	520,7
6	514,3	128,3	524
7	515,9	128,8	520,6
8	511,4	143,4	527,2
9	510	129,5	525,5
10	515,5	162,6	525,4
11	511,9	133,6	522,2
12	517,4	135,2	523
13	517	143,5	525,9
14	514,7	119,8	523,9
15	516,6	133,3	522,4
16	514,9	138,5	520,4
17	516,2	146,1	525,9
18	514,8	144,7	519,7
19	513,3	116,8	521,5
20	513	137,9	518,8
Moyenne	514,9	131,24	523,63
Ecart type	2,84	11,64	2,82
Intervalle de confiance	[513,57-516,23]	[126,77-135,71]	[522,31-524,95]
Intervalle de validation	[489,15-540,65]	[121,40-141,08]	[497,43-549,83]

Les poids des comprimés des spécialités à base de Piroxicam à l'exception de deux comprimés de LicPiroc® appartiennent tous à leurs intervalles de validation. La répartition des poids des comprimés est conforme aux normes.

Tableau XIV : Poids des gélules à base de Piroxicam (en mg)

	Fedelne®-20	Picap®-20	Pirocam®-20
1	364,5	272,9	316,9
2	365,3	287,6	320,3
3	364	246,7	310,4
4	364,6	280,6	313,5
5	355,8	279,3	323,1
6	364,8	273,7	309,4
7	365,8	289,7	310,6
8	360,8	270	308,8
9	368,4	268,2	319,6
10	363,4	272,2	300,5
11	360,3	268,7	318,8
12	355,2	272,4	315,8
13	362,2	272,8	308,3
14	364,6	265,7	323,1
15	364,8	270	319,4
16	364,6	268,3	305,9
17	368,4	271,3	313
18	363,4	263,4	314,5
19	360,3	270,4	324,5
20	368,4	282,1	318,9
Moyenne	363,48	272,3	324,7
Ecart type	3,60	9,15	9,57
Intervalle de confiance	[361,79-365,17]	[268,02-276,59]	[317,22-326,18]
Intervalle de validation	[345,31-381,65]	[258,67-285,92]	[305,62-337,78]

Les poids des gélules des spécialités à base de Piroxicam appartiennent tous à leurs intervalles de validation. La répartition des poids des gélules est conforme aux normes.

II-2-2- Résultat de la dureté

Les tests de dureté appliqués aux différentes familles d'AINS ont donné les résultats contenus dans les tableaux XV à XIX.

Tableau XV : Dureté des comprimés à base d'acide acétylsalicylique 500mg

	Aspirine® du Rhône	Aspirine® spécia	Aspirine® UBI	Ciphaspire®
1	99,05	95,12	53,94	105,91
2	98,05	94,14	51,00	102,97
3	98,05	92,2	55,90	106,89
4	97,09	97,09	51,00	104,92
5	100,03	93,13	48,05	104,92
6	99,05	92,20	51,97	104,93
7	99,05	92,20	53,94	107,87
8	98,05	91,20	55,90	106,89
9	100,03	94,14	54,92	105,99
10	98,05	96,11	55,90	104,92
Moyenne	98,45	93,76	53,25	105,61
Intervalle de validation	[93,53-103,37]	[89,07-98,45]	[50,54-55,92]	[100,31-110,91]

Les duretés moyennes des comprimés analysés sont supérieures à 40N, donc conformes aux normes.

Tableau XVI : Dureté des comprimés à base de Diclofénac 50mg

	Voltarène®	Cataflam®	Diclo® - Denk	Diclofenac® sodium	Clofenex®	Dyclosa® - 50
1	135,33	65,70	110,82	52,96	113,76	83,36
2	130,43	63,74	120,24	54,92	113,76	88,26
3	135,33	61,78	113,76	53,94	115,72	85,32
4	129,45	64,72	113,76	55,84	110,82	89,24
5	130,84	66,69	116,70	52,96	111,80	83,36
6	130,43	67,67	117,68	59,82	114,74	89,24
7	135,33	62,76	115,72	60,80	113,76	90,22
8	132,39	67,67	116,70	57,86	112,78	91,20
9	134,35	66,69	117,68	57,86	110,82	85,32
10	136,31	64,72	111,80	51,98	114,74	88,26
Moyenne	132,98	65,21	115,47	56,19	113,27	87,38
Intervalle de validation	[126,33- 139,63]	[61,95- 68,47]	[1109,7- 121,24]	[53,38- 59,00]	[107,57- 118,97]	[83,01- 91,75]

Les duretés moyennes des comprimés analysés sont supérieures à 40N, donc conformes aux normes.

Tableau XVII : Dureté des comprimés à base d'Ibuprofène 400mg

	Apifen®	Ibudol®	Cibufen®	Ibuprofène® IBU	Iducal® plus	Enbu®400
1	112,78	115,72	91,20	136,31	125,53	147,10
2	118,66	110,82	95,12	130,43	131,41	149,06
3	113,76	116,70	97,10	131,41	121,60	112,78
4	111,80	126,62	101,99	137,29	92,18	147,10
5	110,82	111,80	99,05	132,40	135,33	103,95
6	111,80	115,72	97,10	138,27	180,44	102,97
7	114,74	118,66	97,10	133,37	193,19	110,82
8	116,70	117,68	95,12	1132,40	98,07	108,85
9	110,82	110,82	86,30	131,41	147,10	131,41
10	113,76	118,66	94,14	131,41	194,17	154,95
Moyenne	113,56	115,72	95,42	133,47	141,90	126,90
Intervalle de validation	[107,88-119,24]	[109,93-121,51]	[90,65-100,19]	(126,80-140,14)	(134,8-149,00)	(120,56-133,24)

Toutes les valeurs des duretés sont supérieures à 40N. Elles sont donc conformes aux normes.

Tableau XVIII : Dureté des comprimés à base de Kétoprofène 100mg

	Profenid®	Kétol®	Kétoprofène® Ubi
1	104,93	158,87	60,80
2	106,89	160,08	61,78
3	106,89	162,79	67,66
4	103,95	164,75	61,78
5	102,97	159,85	62,76
6	104,93	165,73	61,78
7	105,91	160,08	64,72
8	103,95	165,73	61,78
9	104,93	162,79	66,69
10	106,89	162,79	65,70
Moyenne	105,22	162,35	63,55
Intervalle de validation	[99,96-110,48]	[154,23-170,47]	[60,37-66,73]

Toutes les valeurs des duretés sont supérieures à 40N. Elles sont donc conformes aux normes.

Tableau XIX : Dureté des comprimés à base de Piroxicam 20mg

	Reumoxicam[®]	LicPiroc[®]	Piroxen[®]
1	65,70	66,69	53,94
2	62,76	66,69	52,96
3	65,70	67,67	52,96
4	64,72	61,78	55,90
5	66,66	67,67	52,96
6	66,66	66,69	52,96
7	65,70	61,78	52,96
8	64,75	65,70	52,96
9	65,70	66,69	54,92
10	62,76	65,70	55,90
Moyenne	65,11	65,91	53,84
Intervalle de confiance	[61,85-68,37]	[62,61-69,21]	[51,14-56,54]

Toutes les valeurs des duretés sont supérieures à 40N. Elles sont donc conformes aux normes.

II-2-3-Résultats de l'effritement des comprimés

Les tests d'effritement appliqués aux différentes familles d'AINS ont donné les résultats contenus dans les tableaux XX à XXIV.

Tableau XX : Effritement des comprimés à base d'acide acétylsalicylique 500mg

Désignation	Masse initiale (g)	Masse après choc (g)	Proportion de perte (%)
Aspirine [®] du Rhône	5,7256	5,6834	0,74
Aspirine [®] spécia	5,6615	5,6244	0,66
Aspirine [®] UBI	5,7200	5,7068	0,23
Ciphaspire [®]	5,5858	5,5315	0,97

Les comprimés à base d'acide acétylsalicylique sont du point de vue effritement conformes aux normes car leur perte de poids est inférieure à 1%.

Tableau XXI : Effritement des comprimés à base de Diclofénac 50mg

Désignation	Masse initiale (g)	Masse après choc (g)	Proportion de perte (%)
Voltarene [®]	2,3104	2,2917	0,81
Cataflam [®]	3,2947	3,2903	0,13
Diclodenk [®]	2,1240	2,1235	0,02
Diclofénac [®] sodium	1,8052	1,8024	0,15
Clofenex [®] -50	2,0770	2,0480	1,37
Dyclosa [®] -50	1,4844	1,4597	1,66

Les comprimés de Voltarène[®], Cataflam[®], Diclo[®]denk, Diclofénac[®] sodium qui appartiennent au circuit officiel ont des taux d'effritement inférieurs à 1% donc conformes aux normes. Ce qui n'est pas le cas de Clofenex[®] 50 et Dyclosa[®] (Spécialités du marché de rue).

Tableau XXII : Effritement des comprimés à base d'Ibuprofène 400mg

Désignation	Masse initiale (g)	Masse après choc (g)	Proportion de perte (%)
Apifen [®] 400	5,9249	5,9146	0,17
Ibudol [®]	5,3198	5,3130	0,13
Ibuprofèn [®] UBI	5,4028	5,3883	0,27
Cibufen [®]	6,7516	6,7358	0,23
Iducal [®] plus	10,3851	10,1320	2,44
Enbu [®] 400	7,4385	7,2230	2,88

Les comprimés d'Apifen[®], d'Ibudol[®], d'Ibuprofèn[®] UBI et Cibufen[®] qui appartiennent au circuit officiel ont des taux d'effritement inférieurs à 1% donc conformes aux normes. Par contre Iducal[®] plus et Enbu[®]-400 (spécialités du circuit illicite) ont des taux d'effritement supérieurs à 1% donc non conformes aux normes.

Tableau XXIII : Effritement des comprimés à base de Kétoprofène 100mg

Désignation	Masse initiale (g)	Masse après choc (g)	Proportion de perte (%)
Profenid [®]	1,7493	1,7475	0,10
Ketol [®]	3,6400	3,6255	0,40
Ketoprofèn [®] UBI	3,1312	3,1299	0,04

Les comprimés de profenid[®], ketol et kétoprofèn[®] UBI qui appartiennent au circuit officiel sont du point de vue effritement sont conformes aux normes.

Tableau XXIV : Effritement de comprimés à base de Piroxicam 20mg

Désignation	Masse initiale (g)	Masse après choc (g)	Proportion de perte (%)
Reumoxicam [®]	5,1580	5,1515	0,13
LicPiroc [®]	1,3678	1,3674	0,03
Piroxen [®]	5,2434	5,2136	0,57

Les comprimés de Reumoxicam[®], LicPiroc[®], Piroxen[®] sont du point de vue effritement conformes aux normes.

II-3- ANALYSE BIOGALENIQUE DES ECHANTILLONS

II-3-1 Temps de délitement

Les tests de délitement appliqués aux différentes familles d'AINS étudiées ont donné les résultats contenus dans les tableaux XXV à XXX.

Tableau XXV : Temps de délitement des comprimés à base d'acide acétylsalicylique 500mg.

Désignations	Temps en secondes (s)						
	T1	T2	T3	T4	T5	T6	Moyenne
Aspirine [®] du Rhône	31	30	51	62	50	43	44,5
Aspirine [®] Spécia	30	42	62	70	63	65	55,33
Aspirine [®] UBI	162	166	251	275	280	285	236,5
Ciphaspire [®]	264	272	310	325	352	375	316,33

Les comprimés des spécialités à base d'acide acétylsalicylique sont nus. Leurs temps de délitement sont inférieurs à 15 minutes (900 s) donc conformes aux normes. Mais Aspirine[®] UBI et Ciphaspire[®] ont les temps de délitement les plus importants.

Tableau XXVI : Temps de délitement des comprimés à base de Diclofénac 50mg

Désignations	Temps en secondes (s)						
	T1	T2	T3	T4	T5	T6	Moyenne
Voltarene [®]	702	717	589	692	671	721	682
Cataflam [®]	609	622	640	687	633	602	632,16
Diclo [®] denk	1212	1236	1252	1268	1272	1279	1253,11
Diclofénac [®] sodium	815	809	832	853	875	863	841,5
Clofenex [®] -50	1774	2050	2205	2250	2262	2313	2142,33
Dyclosa [®] -50	2196	2200	2275	2305	2315	2300	2265,16

Les comprimés de Voltarène[®], Cataflam[®] et Diclo[®]Denk qui ont un revêtement gastro-résistant ont des temps de délitement inférieurs à 60 minutes (3600s) donc conformes aux normes.

Parmi les spécialités sous forme de comprimés pelliculés à savoir Diclofénac[®] sodium, Clofenex[®] 50 et Dyclosa[®] 50 seuls les comprimés de Diclofénac[®] sodium ont un temps de délitement conforme c'est à dire inférieur à 1800 s.

Tableau XXVII : Temps de délitement de comprimés à base d'Ibuprofène 400mg

Désignations	Temps en secondes (s)						
	T1	T2	T3	T4	T5	T6	Moyenne
Apifen [®]	48	53	67	111	121	127	87,83
Cibufen [®]	52	56	63	67	75	94	67,83
Ibudol [®]	556	647	674	863	949	990	779,16
Ibuprofèn [®] UBI	619	655	674	700	747	758	692,16
Iducal [®] plus	1723	1802	1863	1909	1994	2044	1889,2
Enbu [®] 400	1945	2298	2396	2420	2452	2475	2331

Les comprimés des spécialités à base d'Ibuprofène de notre échantillon sont pelliculés. Seules les spécialités du circuit officiel que sont Apifen[®], Cibufen[®], Ibudol[®] et Ibuprofène[®] UBI ont des temps de délitement inférieurs à 1800 s donc conformes aux normes.

Tableau XXVIII : Temps de délitement de comprimés à base de Kétoprofène 100mg

Désignations	Temps en secondes (s)						
	T1	T2	T3	T4	T5	T6	Moyenne
Profenid [®]	149	155	204	210	236	241	199,16
Ketol [®]	200	218	261	278	261	297	252,5
Kétoprofèn [®] UBI	118	129	141	170	190	201	158,16

Les comprimés de Profénid[®], Kétoprofèn[®] UBI et de Kétol[®] sont pelliculés. Leurs temps de délitement sont inférieurs à 30 minutes (1800 s) donc conformes aux normes.

Tableau XXIX : Temps de délitement de comprimés à base de Piroxicam 20mg

Désignations	Temps en secondes (s)						
	T1	T2	T3	T4	T5	T6	Moyenne
Reumoxicam [®]	12	10	13	9	13	8	9,63
Piroxen [®]	11	12	14	9	11	13	10,32
Licpiroc [®]	445	509	565	691	710	929	641,5

Les comprimés de Reumoxicam[®] et de Piroxen[®] sont dispersibles et leurs temps de délitement sont inférieurs à 3 minutes donc conformes aux normes ; ceux de Licpiroc[®] sont pelliculés et ont des temps de délitement inférieurs à 1800 s donc conformes aux normes.

Tableau XXX : Temps de délitement de gélules à base de Piroxicam 20mg

Désignations	Temps en secondes (s)						
	T1	T2	T3	T4	T5	T6	Moyenne
Feldene [®]	177	126	134	109	103	107	126
Pirocam [®] -20	110	122	107	112	126	134	118,5
Picap [®] -20	184	189	175	143	129	157	162,83

Toutes les spécialités sous forme gélules étudiées ont des temps de délitement inférieurs à 15 mn (900s) donc conformes aux normes.

II-3-2- Test de dissolution

Pour chaque spécialité testée la densité optique témoin (Do) qui correspond à celle du comprimé totalement dissout dans le milieu de dissolution a été mesurée. Elle servira de référence pour déterminer le pourcentage de dissolution du principe actif aux différents temps de prélèvements. La norme appliquée est de 80% du principe actif dissout en trente minutes selon la Pharmacopée Européenne 2007.

II-3-2-1 Cas des comprimés à base d'acide acétylsalicylique 500mg.

Tableau XXXI : Valeurs de dissolution des spécialités à base d'acide acétylsalicylique 500mg

Pourcentage de dissolution (%D) des spécialités	Temps en minutes				
	T10	T20	T30	T45	T60
Aspirine [®] du Rhône	96,69	101,1	103,67	107,7	103,3
Aspirine [®] spécia	94,62	97,13	102,50	105,37	101,43
Aspirine [®] Ubi	39,85	76,50	83,40	87,44	82,01
Ciphaspire [®]	84,28	89,64	93,93	95,36	96,79

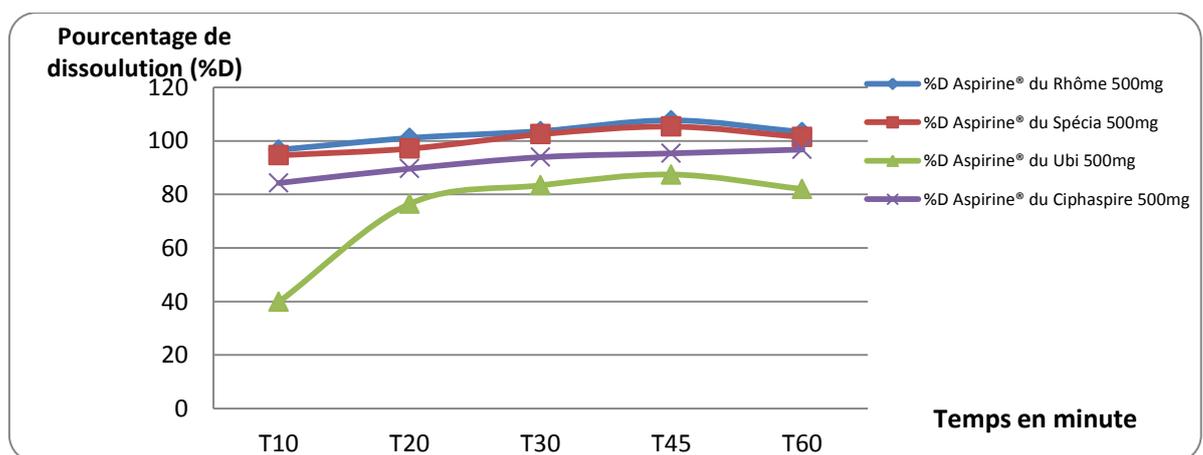


Figure 3: Profils de dissolution des spécialités à base d'acide acétylsalicylique 500mg.

Toutes les spécialités à base d'acide acétylsalicylique analysées ont des pourcentages de dissolution supérieurs à 80% à T30. Elles sont donc conformes aux normes.

II-3-2-2- Cas des comprimés à base de Diclofénac 50mg

Tableau XXXII : Valeurs de dissolution des spécialités à base de Diclofénac 50 mg

Pourcentage de dissolution (%D)des spécialités	Temps en minutes				
	T10	T20	T30	T45	T60
Voltaire®	41,96	60,14	99,30	97,90	95,90
Cataflam®	97,24	96,55	94,90	93,10	92,75
Diclo® Denk	9,42	34,78	86,96	92,03	90,03
Diclofénac® soduim	65,50	83,10	86,62	93,66	89,66
Dyclosa® 50	19,13	26,09	35,65	49,56	53,51
Clofenex® 50	17,05	19,38	45,74	54,25	61,02

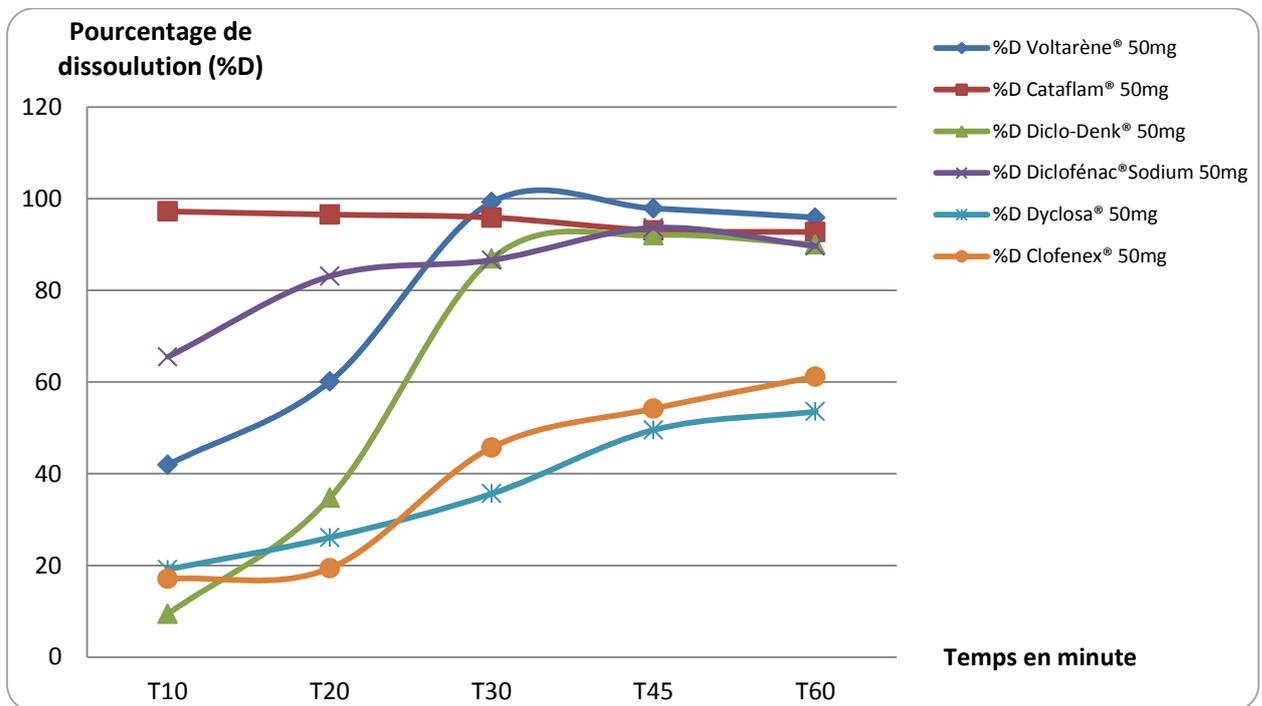


Figure 4 : Profils de dissolution des spécialités à base de Diclofénac 50 mg

Les spécialités du circuit officiel que sont Voltarène®, Cataflam®, Diclo®-denk, et Diclofénac® sodium ont des pourcentages de dissolution supérieurs à 80% à T30 donc conformes aux normes. Ce qui n'est pas le cas pour Dyclosa®-50 et Clofenex® 50 qui sont des spécialités du marché de rue.

II-3-2-3- Cas des comprimés à base d'Ibuprofène 400mg

Tableau XXXIII : Valeurs de dissolution des spécialités à base de d'Ibuprofène 400mg

Pourcentage de dissolution (%D) des spécialités	Temps en minutes				
	T10	T20	T30	T45	T60
Apifèn [®]	76,62	79,22	85,58	91,69	78,07
Ibudol [®]	45,67	59,76	83,39	92,74	86,20
Ibuprofèn [®] UBI	40,77	59,82	81,39	95,57	79,02
Cibufen [®]	89,60	84,73	89,11	84,35	80,82
Enbu [®] 400	19,31	27,61	35,77	41,63	49,36
Iducal [®] plus	18,93	30,52	36,43	41,89	50,77

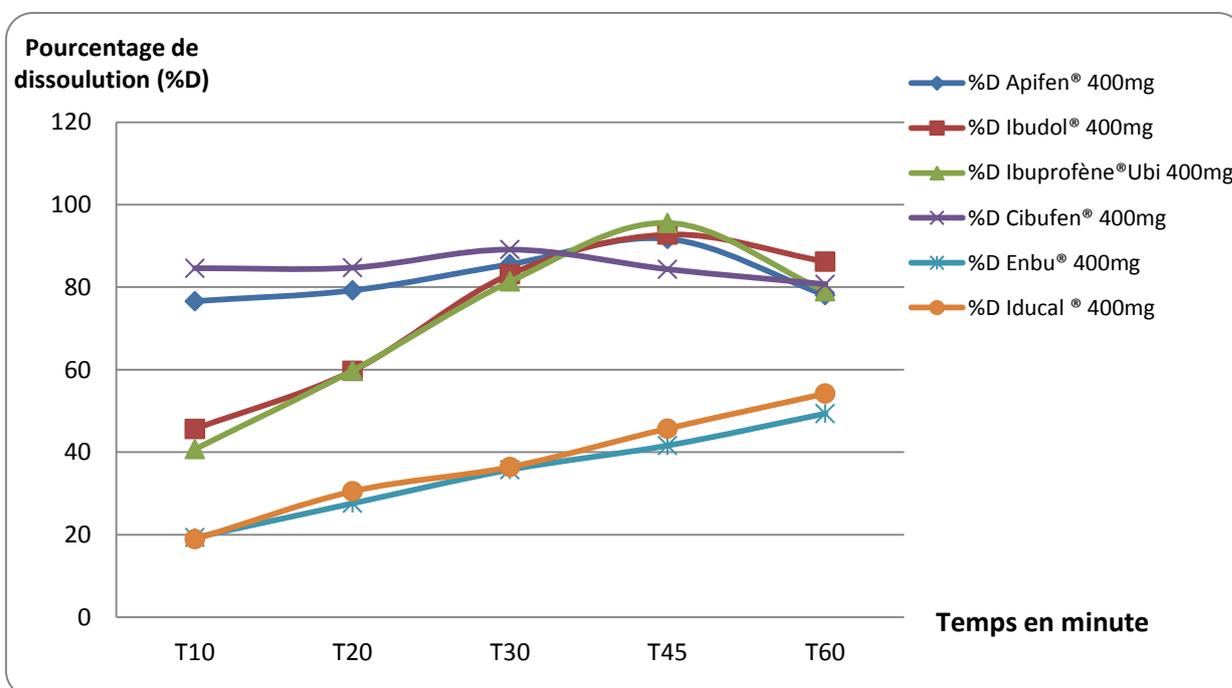


Figure 5 : Profils de dissolution des spécialités à base de d'Ibuprofène 400mg.

Les spécialités du circuit officiel que sont Apifèn[®], Ibudol[®], Ibuprofèn[®] UBI et Cibufen[®] ont des pourcentages de dissolution supérieurs à 80% à T30 donc conformes aux normes. Ce qui n'est pas le cas pour Enbu[®]-400 et Iducal[®] plus qui sont des spécialités du marché de rue.

II-3-2-4- Cas des comprimés à base de Kétoprofène 100mg

Tableau XXXIV : Valeurs de dissolution des spécialités à base de kétoprofène 100mg.

Pourcentage de dissolution (%D) des spécialités	Temps en minutes				
	T10	T20	T30	T45	T60
Profenid [®]	65,55	67,78	87,55	71,11	70
Ketol [®]	76,72	75,57	90,31	94,60	66,66
Kétoprofée [®] UBI	68,78	71,43	94,60	80,42	57,74

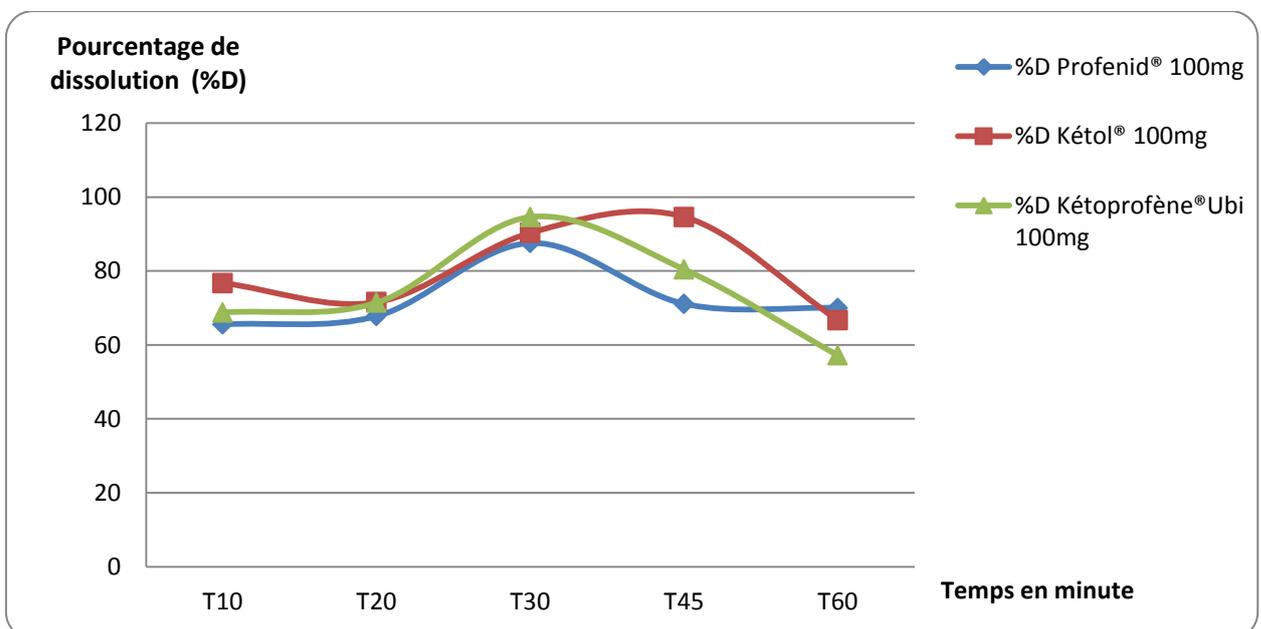


Figure 6 : Profils de dissolution des spécialités à base de kétoprofène 100mg

Toutes les spécialités à base kétoprofène analysées ont des pourcentages de dissolution supérieurs à 80% à T30 donc conformes aux normes.

II-3-2-5- Cas des comprimés à base de Piroxicam[®] 20mg

Tableau XXXV : Valeurs de dissolution des comprimés à base de Piroxicam 20mg

Pourcentage de dissolution (%D) des spécialités	Temps en minutes				
	T10	T20	T30	T45	T60
Reumoxicam [®]	92,5	96,60	97,16	96,16	94,87
Piroxen [®]	76,06	88,4	93,74	97,14	96,76
Licpiroc [®]	4,12	26,60	80,42	78,16	70,79

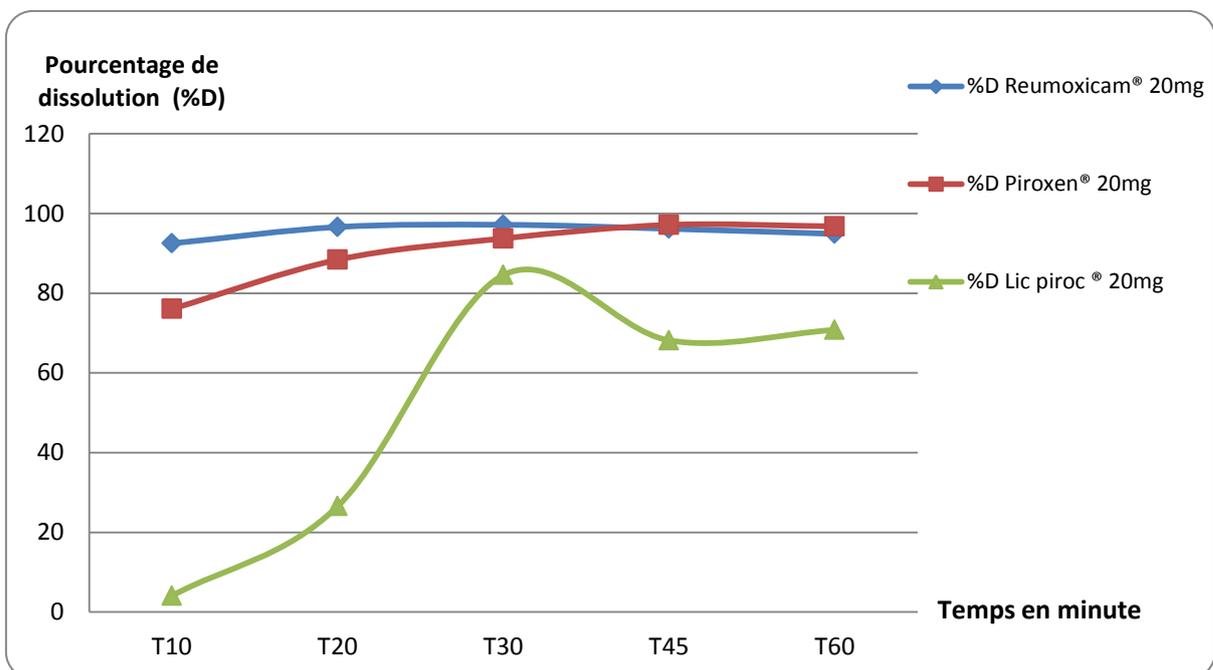


Figure 7 : Profils de dissolution des comprimés à base de Piroxicam 20mg

Toutes les spécialités à base Piroxicam sous forme comprimé analysées ont des pourcentages de dissolution supérieurs à 80% à T30 donc conformes aux normes.

II-3-2-6-Cas de gélule à base de Piroxicam20mg

Tableau XXXVI :valeurs de dissolution des gélules à base de Piroxicam

Pourcentage de dissolution des spécialités	Temps en minutes				
	T10	T20	T30	T45	T60
%D Feldène® 20mg	63,40	73,20	91,89	89,26	65,12
%D Picap® 20mg	51,61	84,11	90,54	91,72	92,75
%D Pirocam® -20 mg	72,4	90,02	95,37	95,90	97,20

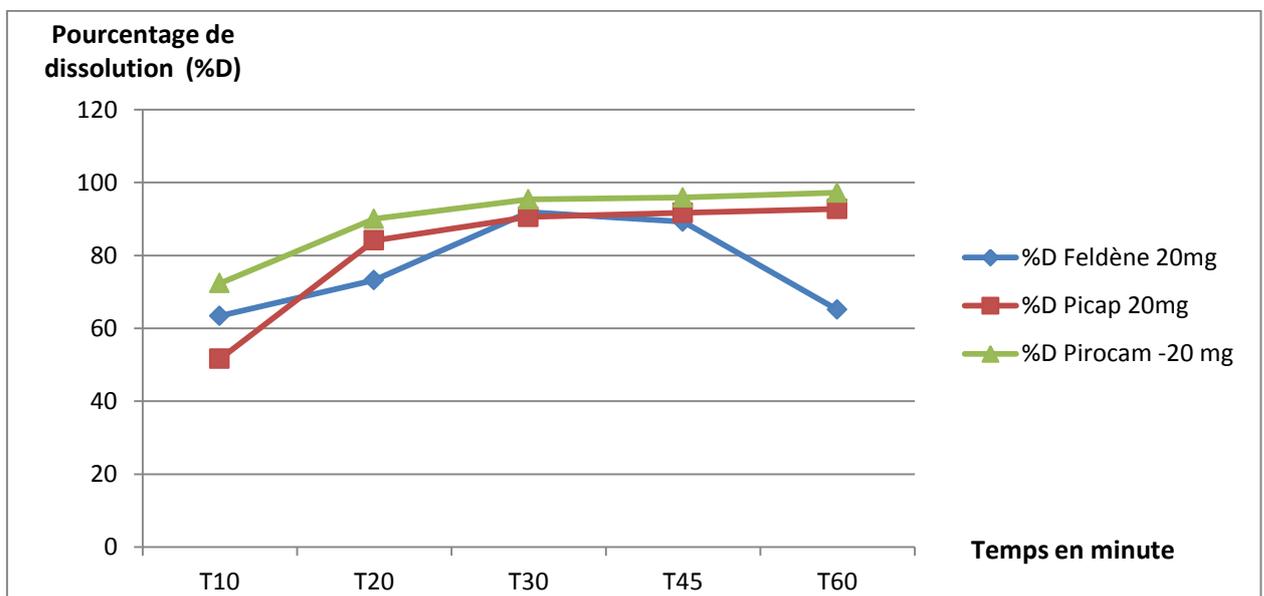


Figure 8 : Profils de dissolution des gélules à base de Piroxicam

Toutes les spécialités à base Piroxicam sous forme gélules analysées ont des pourcentages de dissolution supérieurs à 80% à T30 donc conformes aux normes.

Tableau XXXVII: récapitulatif des résultats

DCI	Spécialités	Présence de principe actif	Dosage de principe actif	Présence d'excipient a effet notable	Présence de sel	Test d'uniformité de masse	Test de dureté	Test de friabilité	Temps de délitement	Pourcentage de dissolution
Acide acétyl salicylique	Aspirine® du Rhône	+	+	Inconnu	-	+	+	+	+	+
	Aspirine® Specia	+	+	Inconnu	-	+	+	+	+	+
	Aspirine® UBI	+	+	Inconnu	-	+	+	+	+	+
	Ciphaspire®	+	+	+	-	+	+	+	+	+
Diclofenac	Voltaire®	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Cataflam®	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Diclo® denk	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Diclofenac® sodium	+	+	Inconnu	+	+	+	+	+	+
	Clofenex®	+	-	Inconnu	+	+	+	-	-	-
	Dyclosa®	+	-	Inconnu	+	+	+	-	-	-
Ibuprofène	Apifen®	+	+	Inconnu	-	+	+	+	+	+
	Ibudol®	+	+	+	-	+	+	+	+	+
	Ibuprofen® UBI	+	+	+	-	+	+	+	+	+
	Cibifen®	+	+	+	-	+	+	+	+	+
	Enbu® -400	+	-	Inconnu	-	+	+	-	-	-
	Iducal® plus	+	-	Inconnu	-	+	+	-	-	-
Ketoprofène	Profenid®	+	+	+	-	+	+	+	+	+
	Ketol®	+	+	+	-	+	+	+	+	+
	Ketoprofen® UBI	+	+	Inconnu	-	+	+	+	+	+
Piroxicam	Reumoxicam®	+	+	+	-	+	+	+	+	+
	Piroxen®	+	+	+	-	+	+	+	+	+
	Lic piroc®	+	+	Inconnu	-	+	+	+	+	+
	Felden®	+	+	+	-	+	+	+	+	+
	Picap®	+	-	Inconnu	-	+	+	+	+	+
	Pirocam®	+	-	Inconnu	-	+	+	+	+	+

+ : Conforme

: Produit non éligible au test

- : Non conforme

CHAPITRE III :
DISCUSSION

III-1- ETUDE ANALYTIQUE

III-1-1- La composition élémentaire des médicaments

Au niveau des sels

Dans notre échantillon d'étude, 24% des médicaments comportent un sel de principe actif, et ils sont tous à base de diclofénac. 20% des sels ne sont pas identiques à celui de la spécialité de référence le voltarene-50.

Selon les travaux de N'Soua [41] réalisés en 2008, 33% des sels n'étaient pas identiques à celui des médicaments de référence. Cette différence avec nos travaux (20%) traduit une amélioration de la conformité des sels de principes actifs des médicaments génériques par rapport aux spécialités de référence.

Au niveau des excipients

Dans notre échantillon, seul 48% (n=12) des médicaments étudiés ont leurs compositions élémentaires présentes sur leurs notices. Tous ces médicaments appartiennent au marché officiel.

Les médicaments analysés qui appartiennent au marché de rue n'ont pas leur composition totalement définie sur leurs notices. Il s'agit de Dyclosa[®]-50, Clofenex[®]-50, Enbu[®] 400, Iducal[®] plus, Picap[®]-20 et Pirocam[®]-20.

Toutes les spécialités dont la composition en excipients est connue, renferment des excipients à effet notoire. L'excipient à effet notoire le plus utilisé est le lactose (21,7%). Cela marque un recul par rapport aux travaux de N'Soua (41) où 17% des génériques sont dépourvus EEN.

III-1-2 Identification et dosage des principes actifs

III-1-2-1- Identification

Toutes les spécialités analysées ont répondu positivement à la méthode d'identification choisie, ce qui dénote de la présence des différents PA dans chaque spécialité.

III-1-2-2- Dosage

Cas des comprimés à base d'acide acétylsalicyque 500mg

Les comprimés à base d'acide acétylsalicyque ont une teneur en PA qui est soit supérieure à 500mg cas de l'Aspirine[®] du Rhône avec 504mg et de l'Aspirine[®] Specia avec 502,80 mg, soit inférieure avec 477 mg pour l'Aspirine[®] UBI et 498,5mg pour Ciphaspire[®].

Cette quantité en PA supérieure à 500mg n'est pas toujours avantageuse, car elle peut entraîner un effet de surdosage en cas de prises répétées.

Malgré tout, la quantité du principe actif est conforme aux normes OMS.

Cas des comprimés à base de diclofénac 50mg

Les médicaments du circuit officiel ont des teneurs en PA qui sont, soit supérieures à 50mg, pour Voltarène[®] avec 51,8mg et Cataflam[®] avec 52,7mg, soit inférieures à 50mg avec le Diclo[®]-denk et Diclofénac[®] sodium qui ont pour teneurs respectives 49,62mg et 49,40mg.

Ces médicaments respectent les normes OMS qui sont de [90-110]% du PA.

Les médicaments de rue que sont Clofenex[®]-50 et Dyclosa[®]-50 ont des teneurs en PA en dessous des normes (inférieur à 90%) donc non conformes.

Cas des médicaments à base d'Ibuprofène 400mg.

Les médicaments du marché officiel que sont Apifen[®], Ibudol[®], Cibufen[®], Ibuprofène[®] UBI ont respectivement pour teneurs en PA : 397,08mg ; 369,4mg ; 392,72mg ; 396mg qui ont certes inférieures à 400mg, mais respectent les normes [90-110]%.

Pour le médicament du marché de rue que sont Enbu[®]400 et Idugal[®] plus avec respectivement 243,77 soit 60,94% et 278,44mg soit 69,61% ne sont pas conformes aux normes OMS.

Cas de comprimés à base de kétoprofène 100mg

Tous les comprimés à base de kétoprofène 100mg dosés ont une teneur en PA supérieure à 100mg pour Profénid[®] avec 105mg et Kétol[®] avec 103,25mg et inférieure à 100mg pour Kétoprofène[®] UBI avec 99,7mg. Ils sont conformes aux normes OMS.

Cas des comprimés à base de piroxicam 20mg.

Ils présentent tous des teneurs en PA conformes aux normes internationales, car appartenant à l'intervalle [90-110] % avec 21mg pour Reumoxicam[®] et Piroxen[®] et 19,6mg pour Licpiroc[®].

Cas des gélules à base de piroxicam 20mg

Le Feldène[®] avec 20,06mg est conforme aux normes internationales. Par contre Picap[®]-20 et Pirocam[®]-20 qui sont des médicaments du marché illicite n'appartiennent pas à l'intervalle de validation, ils ne sont donc pas conformes aux normes OMS.

L'étude analytique nous permet de constater qu'aucun des génériques analysés ne possèdent ni la même teneur en PA, ni la même composition en excipients que leur spécialité de référence. Ils ne répondent donc pas à la définition du médicament générique vrai. En principe seules des essais cliniques devraient apporter les preuves de leur équivalence thérapeutique avec les spécialités de références.

III-2- ANALYSE GALENIQUE

III-2 -1-Régularité de poids

Pour l'étude de la régularité des poids des médicaments, nous avons recherché la conformité par rapport aux normes internationales. La régularité des poids des médicaments est conforme aussi bien pour les spécialités de référence que pour les génériques. Il faut cependant, remarquer que les poids moyens des comprimés des spécialités de référence sont pratiquement tous différents de ceux des médicaments génériques.

Pour expliquer cette régularité de masse, des hypothèses peuvent être émises, à savoir que les comprimés ont bénéficié en qualité et en quantité lors de la formulation de lubrifiant et de diluant. En effet, les lubrifiants et les diluants ont une influence sur la régularité de la masse et la taille des comprimés en améliorant l'écoulement de la poudre donc un meilleur remplissage de la chambre de compression par le trémies d'alimentation.

La comparaison des poids moyens dans les différents groupes étudiés donne les résultats suivants :

- Cas des comprimés à base d'acide acétylsalicylique

$$t_{\alpha/2}=2,0244$$

- Aspirine[®] du Rhône- Aspirine[®]spécia (t=2,97), $t > t_{\alpha/2}$ la différence est significative.
- Aspirine[®] du Rhône- Aspirine[®]Ubi (t=0,834), $t < t_{\alpha/2}$ la différence n'est pas significative.
- Aspirine[®] du Rhône - Ciphaspire[®](t= 2,908) $t > t_{\alpha/2}$ la différence est significative.

- Cas des comprimés à base de diclofénac

- Voltarène[®]-Cataflam[®] (t=41,62) $t > t_{\alpha/2}$ la différence est significative
- Voltarène[®]-Diclo[®] -Denk (t=18,44) $t > t_{\alpha/2}$ la différence est significative

- Voltarène[®]-Diclofénac[®]sodium (t=39,25) $t > t_{\alpha/2}$ la différence est significative
- Voltarène[®]-Clofenex[®] -50 (t=21,16) $t > t_{\alpha/2}$ la différence est significative
- Voltarène[®]-Dyclosa[®] -50 (t=72,16) $t > t_{\alpha/2}$ la différence est significative

•Cas de comprimés à base d'ibuprofène

- Apifen[®]-Cibufen[®] (t=35,73) $t > t_{\alpha/2}$ la différence est significative
- Apifen[®] -Ibuprofène[®] Ubi (t=17,50) $t > t_{\alpha/2}$ la différence est significative
- Apifen[®] -Ibudol[®] (t=14,60) $t > t_{\alpha/2}$ la différence est significative
- Apifen[®] -Iducal[®] plus (t=75,20) $t > t_{\alpha/2}$ la différence est significative
- Apifen[®] - Enbu[®]-400 (t=43,11) $t > t_{\alpha/2}$ la différence est significative

•Cas des comprimé à base kétoprofène

- Profénid[®] -kétol[®] (t=31,51) $t > t_{\alpha/2}$ la différence est significative
- Profénid[®] -kétoprofène[®] Ubi (t=100,82) $t > t_{\alpha/2}$ la différence est significative

•Cas des comprimés à base piroxicam

- Reumoxicam[®] - Licpiroc[®] (t=141,57) $t > t_{\alpha/2}$ la différence est significative
- Reumoxicam[®] -Piroxen[®] (t=9,7) $t > t_{\alpha/2}$ la différence est significative

•Cas de gélule à base piroxicam

Feldène[®] -Picap[®] -20 (t=40,90) $t > t_{\alpha/2}$ la différence est significative

Feldène[®] - Pirocam[®] -20 (t=17,90) $t > t_{\alpha/2}$ la différence est significative

La différence des poids dans chaque famille étudiée est significative entre les spécialités de référence et leurs génériques.

III-2-2- DURETE

Par rapport aux normes internationales, les comprimés analysés ont de bonne dureté. Ce résultat atteste d'un bon réglage des pinçons lors de la fabrication, d'une régularité d'écoulement de la poudre au niveau des trémies (poudre ni trop sèche, ni trop humide). La dureté est donc globalement régulière.

La comparaison des duretés moyennes dans les différentes familles nous donne les résultats suivants.

•Cas des comprimés à base d'acide acétylsalicylique

$t > t_{\alpha/2} = 2,101$

- Aspirine[®] du Rhône –Aspirine[®]spécia($t=1,034$) $t < t_{\alpha/2}$ la différence n'est pas significative
- Aspirine[®] du Rhône –Ciphaspire[®] ($t=0,361$) $t < t_{\alpha/2}$ la différence n'est pas significative
- Aspirine[®] de Rhône –Aspirine[®] UBI ($t=18,09$) $t < t_{\alpha/2}$ la différence est significative

•cas des comprimés à base de diclofénac

- Voltarène[®]-Cataflam[®] ($t=20,55$) $t > t_{\alpha/2}$ la différence est significative
- Voltarène[®]-Diclo[®]Denk($t=3,64$) $t > t_{\alpha/2}$ la différence est significative
- Voltarène[®]-Diclofénac[®] sodium ($t=24,34$) $t > t_{\alpha/2}$ la différence est significative
- Voltarène[®]-Clofenex[®] 50 ($t=5,04$) $t > t_{\alpha/2}$ la différence est significative
- Voltarène[®]-Dyclosa[®] ($t=11,89$) $t > t_{\alpha/2}$ la différence est significative

•Cas des comprimés à base d'ibuprofène

La comparaison des duretés moyennes suivantes Apifen[®]-Ibudol[®] ($t=1,73$), Enbu[®]-400 ($t=1,88$) sont inférieurs à $t_{\alpha/2}$ (2,101). La différence n'est pas significative.

La différence est significative entre Apifen[®] et Iducal[®] plus ($t=3,45$), Apifen[®] et Cibufen[®] ($t=4,70$) et Apifen[®] et Ibuprofen[®] UBI ($t=7,072$), Apifen[®] et Enbu[®] 400 ($t=4,35$)

•Cas des comprimés à base de kétoprofène

Profénid[®]-Kétol[®] 100 (t=12,97), Profénid[®]-Kétoprofène[®]UBI (t=3,26)

Dans ces deux cas la différence est significative.

•Cas des comprimés à base de Piroxicam

Reumoxicam[®] -Licpiroc[®] (t=0,023) $t < t_{\alpha/2}$ la différence n'est pas significative

Reumoxicam[®] -Piroxen[®] (t=3,70) $t > t_{\alpha/2}$ la différence est significative

III-2-3-Effritement ou friabilité

Les médicaments de notre échantillon qui appartiennent au circuit officiel ont des taux d'effritement inférieurs à 1% donc conformes aux normes. Ils pourront supporter les différentes manipulations qu'ils auront à subir au moment de leurs utilisations.

Toutes les spécialités du marché de rue (Clofenex[®], Dyclosa[®], Enbu[®]-400, Iducal[®] Plus, Pirocam[®]-20, Picap[®]-20) ont des taux d'effritement supérieurs à 1%, ils ne sont pas conformes aux normes.

III-3- ANALYSE BIOGALENIQUE

III-3-1- Le temps de délitement

- Tous les médicaments sous forme comprimés de notre échantillon qui appartiennent aux circuits officiels ont des temps de délitement qui ne devraient pas retarder la dissolution, car ils sont conformes aux normes.
- Les comprimés du marché de rue ont des temps de délitement supérieurs aux normes ce qui va retarder la dissolution donc la libération du PA.
- Les médicaments sous forme gélules (Feldène[®], Picap[®] -20, Pirocam[®] -20) ont des temps de délitement normaux.
- Aspirine[®] du Rhône, Cataflam[®], Apifen[®], kétoprofène[®] UBI, Reumoxicam[®] et Feldene[®] ont les temps de délitement les plus courts dans leurs différents groupes, ils seront donc préférés pour la rapidité de leur action.

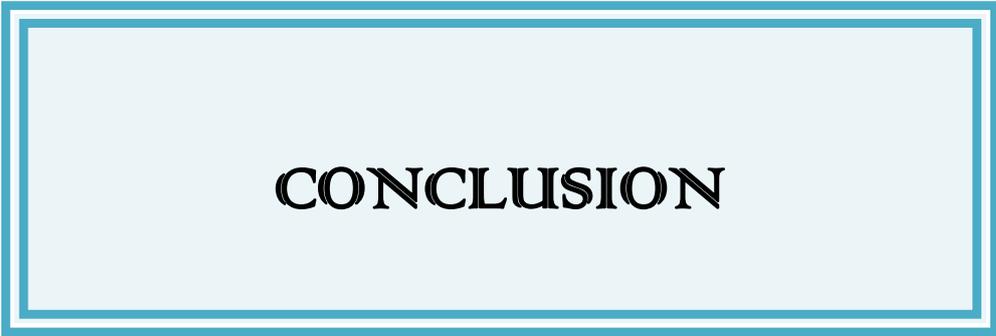
III-3-2- La dissolution

La norme retenue pour la dissolution est plus de 80% du principe actif dissout en 30 minutes.

Les spécialités sous forme comprimés de notre échantillon qui appartiennent au circuit officiel, respectent cette norme. Leur absorption ne sera retardée par la dissolution.

Les médicaments de rue que sont Dyclosa[®] -50, Clofenex[®] -50, Enbu[®] -400 et Iducal[®] plus ont des taux de dissolution qui ne sont pas conformes aux normes.

Les formes gélules de notre échantillon ont tous des taux de dissolution qui sont conformes aux normes, cependant celles du marché de rue que sont Picap[®]-20 et Pirocam[®] – 20 du fait de leurs teneurs en PA qui ne respectent pas les normes OMS , leur action thérapeutique sera retardée.



CONCLUSION

Notre étude avait pour but de faire une évaluation de la qualité pharmaceutique d'AINS rencontrés sur le marché ivoirien versus leurs spécialités de référence.

Sur le plan analytique, nous avons constaté la présence des différents PA dans les médicaments analysés. De leurs dosages il ressort que seuls les médicaments du circuit officiel ont des teneurs en PA qui sont conformes aux normes d'où leurs aptitudes à agir efficacement dans les traitements des différentes affections. L'analyse de la formule élémentaire des médicaments qui en possèdent à fait ressortir que seul les médicaments à base de diclofénac ont un sel de principe et la présence d'excipients à effet notoire dans l'ensemble de ces médicaments. De plus cette analyse montre qu'aucun des médicaments génériques ne possèdent la même composition que les spécialités de références ce qui nous faire dire qu'il s'agit de génériques équivalents.

De l'analyse galénique, il ressort que la répartition des poids dans les différentes spécialités est conforme aux normes, car ils appartiennent tous aux différents intervalles de validation. Cependant, la comparaison des poids moyens des spécialités de référence avec leurs différents génériques montre qu'ils sont significativement différents au risque $\alpha = 0,05$, à l'exception de ceux d'Aspirine[®] du Rhône et Aspirine[®]Ubi dont les poids ne sont pas significativement différents. Pour les tests de friabilité toutes les spécialités du circuit officiel ont des taux d'effritement conformes aux normes ce qui n'est pas le cas des médicaments du marché de rue. Les duretés moyennes des différents médicaments sont supérieures à 40N donc conformes aux normes.

L'analyse biogalénique a montré pour le temps de délitement, que toutes les spécialités de l'échantillon qui appartiennent au circuit officiel ont des temps de délitement normaux. Ces différents temps de délitements ne devraient pas influencer la dissolution. Par contre, les spécialités du marché de rue sous forme comprimé ont tous des temps de délitement largement supérieurs aux normes requises, ce qui aura un effet retard sur la dissolution. Enfin les formes gélules, ont des temps de délitement normaux quelque soient leurs origines.

En ce qui concerne les tests de dissolution, tous les médicaments du marché officiel, respectent la norme internationale qui est de 80% de dissolution en 30 minutes ce qui n'est pas le cas des formes comprimés du marché de rue.

Au terme de notre étude nous pouvons affirmer que les médicaments génériques analysés ne correspondent pas à la définition de génériques vrais. Cependant ils seront d'un bon recours pour le traitement des différentes affections pour lesquels ils ont été fabriqués. Quant aux médicaments de rue à l'exception du test d'uniformité de masse, ils répondent négativement aux autres critères de qualité. Il faudra aux moyens d'actions rigoureuses éviter leurs consommations par la population.

RECOMMANDATIONS

Les différentes recommandations que nous pouvons faire au terme de notre étude sont :

-Au niveau de la DPML :

- Plus de 56% des médicaments de notre étude ne mentionnent que la présence du PA sans signaler la présence d'excipients ou encore moins d'EEN.

La DPML doit veiller à multiplier les contrôles post commerciaux afin de s'assurer que les médicaments génériques commercialisés sont en conformité avec les éléments contenus dans le dossier d'enregistrement.

Cela pourrait se traduire par des inspections chez les grossistes ou les pharmaciens d'officines d'où la nécessité de doter la DPML de moyens aussi bien financiers que humains.

- Il est impératif que la DPML accorde une importance particulière aux études de bioéquivalence dans les conditions d'enregistrement de médicaments génériques c'est-à-dire en faisant des études comparées de l'activité du médicament générique à la spécialité de référence. A cet effet, le Laboratoire National chargé de ces études doit avoir l'équipement nécessaire pour mener à bien ces études. être suffisamment équipé en réactifs et appareillages

- Au niveau de la lutte contre les médicaments de la rue.

La lutte contre le marché parallèle de vente de médicament est une lutte multisectoriel va consister à :

* agir sur les consommateurs par la sensibilisation, l'information et l'éducation des populations sur ce problème majeur de santé publique sont les piliers de toutes interventions. Cela pourrait se faire en utilisant les différents canaux de communication.

* rendre le médicament plus accessible financièrement grâce à l'action des pouvoirs publics. La réduction des prix passe par la prise de certaines initiatives telles que :

- les appels d'offres pour encourager la concurrence entre fabricants de médicaments afin d'avoir des prix acceptables ;
- les transferts de technologie afin d'encourager une production locale de qualité qui peut agir favorablement sur les prix ;
- l'annulations des taxes et droit de douanes sur les médicaments essentiels ;
- la promotion du principe de substitution des spécialités princeps par les médicaments génériques.

* réduire l'offre du marché parallèle :

La répression des vendeurs de rue ne suffit pas à elle seule. Il s'agit d'avoir un cadre législatif bien défini qui permet à chaque acteur de jouer pleinement son rôle.

En un mot une volonté politique qui devra se traduire par un engagement des dirigeants politique, des institutions de l'état et des organismes de réglementations pharmaceutiques à lutter efficacement contre ce fléau.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ANDRE MARIE C.

Etude galénique et bio galénique de médicament à base d'albendazole sous forme comprimé. Spécialités : Zentel 400mg versus génériques :Albendaphar 400 mg ; uniminth400mg.

Th. Pharm : Abidjan, 2001,165p.

2. AVOUA C. B.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens .En BARDIN T, KUNT Z D.

Thér.Rhum. Edition Flammarion,2005.pp. 11-20.

3. BENDRE

Médicament de la rue les rouages d'un trafic.(consulté le 23 /05/2011)

<<[Http : www. Bender africain-web.org/](http://www.Benderafricain-web.org/) = 1174 >>

4. BIWI C.W.

Le médicament générique en Côte D'ivoire : profil de consommation.

Essaie et impact sur la santé publique.

Th. Pharm : Abidjan ,1995,312, 198 p.

5. BISSOUMA ZOUNA RENEE T.

Etude des besoins thérapeutiques : Etude de ces cas appliqués aux mineurs, pharmaciens, patients.

Th. Pharm : Abidjan, 2000, 158,pp64 -153.

6. CARON J., LA CROIX D., LIBERIA C.

La Biodisponibilité.

N. P. N. Médecine, 2006, p 524.

7. COULIBALY K.

Etude Galénique, biopharmaceutique comparée de Médicaments générique à base de chlorhydrate d'Amodiaquine versus spécialité de référence.

Th. Pharm : Abidjan, 2002, 126, pp58-62.

8. DEGEN J., BRUNO L., SEIBERLING M., et al.

Pharmacocinétique et biodisponibilité relative de deux formulations Dipyridamole (75 et 150mg) après administration d'une prise unique orale à des volontaires sains.

Compte Rendu de thérapeutique et de pharmacologie clinique, 2008, (10) ; pp 16-21.

9. Document officiel de Côte d'ivoire

Guide sur le médicament générique .Ministère de la santé publique et de la lutte contre le sida.

Rev. Abidjan, 2009, pp5-39

10. Document officiel de Côte d'Ivoire

Direction de la Pharmacie et du Médicament : administration, réglementation, et condition d'exercice de la pharmacie.

Rev. Abidjan. 2008, p 56.

11. DOUMBIA M.

Etude galénique et biopharmaceutique comparée de médicaments génériques versus spécialité à base de paracétamol.

Th. Pharm : Abidjan ,2001, 121, pp20-45.

12. EFFIA G.

Santé publique et vente illicite de médicament au Sénégal.

Th. Pharm: Dakar, 2007, 156 p.

13. EURACTIV HEALTH. PHA MA.

“Generic Medicine” 16 April 2009. Rev. Med.2009, p145

14. FRÖLICH JC.

A classification of NSAID s according to the relative inhibition of cyclo-oxygenasesiso- enzyme.

Trends.Pharmacol., SCI, 2008, 18,pp30-34

15. GIRGIS L., BROOK S.P.

Non steroidal anti inflammatory drugs; differential use in older patients.

Drug and aging, 2010, pp101 -112.

16.HAMEL VINCENT.

La vente illicite de médicaments dans les pays en développement: analyse de l'émergence d'un itinéraire thérapeutique part entière situé en parallèle du recours classique aux structures officielles de santé.

Th. Pharm : Lyon , 2006 , 130p

17. HIR A.

Pharmacie galénique. Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments.

Paris :Masson. 2008, 685 p.

18. HURPY R.

Développement de la vente illicite des médicaments.

Colloque international Sine d'Afrique, Abidjan, 1997, 23 Avril.

19. JEAN FILS S., JOLY P.YOUNG P et al.

Indométacine treatment of eighteen patients with sweet's syndrom.

J.Am. Acad. Dermatology, 2009, 36, pp436-439.

20. KADDAR R

FCFA, dévaluation et santé. Le choc hier, le choix aujourd'hui.

Cahier de santé; 1994,pp7-8.

21. KAMAGATE S.

Etude comparée Galénique, Biogalénique et de Bioéquivalence des médicaments génériques à base d'ibuprofène 200mg comprimés.

Th. Pharm : Abidjan, 2006, 195, 209p.

22. KETTANI F. Z.

Prescription et Automédication des anti-inflammatoires non stéroïdiens : enquête menée en officine dans la région de Rabat.

Th.Pharm. :Rabat, 2005,210 p.

23. KONE H.

Etude de la bioéquivalence et évaluation galénique de médicaments génériques à base d'Acide acétylsalicylique versus spécialité de référence.

Th. Pharm. : Abidjan, 2001, 141, 242 p.

24. LAURENCE C., SAKKUNTABHAI A., TILING-GROSSE S.

Effet of aspirin and non steroidal anti-inflammatory dung therapy on bleeding complication in dermatologie surgical patients.

J. Am. Accad Dermatol,2008, 31,pp988-992.

25. KOUAKOU K.E.

Description du profil des acheteurs de médicaments de la rue au marchéRoxy d'adjamé.

Mém. Abidjan : INFAS, 2007, 74 p.

26. LAROUSSE A.

Marché illicite des médicaments utilisés comme << drogues en Afrique subsaharienne. In : comment renforcer la qualité des médicaments en Afrique ?>>.

Rev.Med : Paris, 2009,122p

27. LAUTIER B.

L'économie informelle dans le tiers monde.

2è Ed., Paris : La Découverte, 2004, 602p

28. LE HIR A.

Abrégé de pharmacie.

6è édition Masson ; 1991, pp233-256.

29. MANDEL B.F.

General tolerability and use of non steroidal anti-inflammatory drugs.

Am. J. Med. 2009, 107,(6a), pp725-775.

30. MARITOUX J.

Marché pharmaceutique parallèle, vente illicéité et santé publique.

(consulté le -02-01-2010)<[http// www.reed.Org/ marchéillicite/](http://www.reed.Org/marchéillicite/)>

31. MENARD G, BENTUE –FERRER, CILLARD J, ALAIN H.

Pharmacologie des prostaglandines.

Angéologie , 2010, pp: 47-52.

32. MIWA L J, JONES JK, PATHIYAL A HATOUM H.

Value of epidemiologic studies in determining the one incidence of adverse events. The non steroidal anti-inflammatory drugs story.

Arch. Inter. Med.,2006, 157, pp2124-2136.

33. MOUSSA ABDALLAH H.

'La pharmacie par Terre au Niger : une alternative à l'échec de la politique pharmaceutique nationale ? Etude de cas à la combe de Niamey''.

Mém . Maitrise : sociologie : Ouagadougou, 2000,102p.

34. NEWTON P.N., GREEN M.D., FERNANDEZ F.M., DAY N.P., WHITE N. J.

Contrefait anti-infective Drug.

Lancet. Infect. Dis.,2006,pp602-613.

35. NG'ARTELBEYE A. R.

Analyse des déterminants de recours aux médicaments du marché illicite dans la ville de N'Djamena.

In : journées nationales pharmaceutiques et 4^e congrès de l'ordre national de pharmaciens du Tchad, N'Djamena, 14-16 Avril, 2005.

36. N'GOU FRANCK A.

Etude de la bioéquivalence des médicaments génériques à base d'amoxicilline versus la spécialité de référence (Clamoxyl[®] 500mg gélule).

Cas de BACTOX[®] 500 mg gélules, RANOXYL[®] 500 mg gélule.

Th.pharm : Abidjan , 2002, 155p.

37. N'GUESSANT A.

Etude galénique et biopharmaceutique composée des médicaments génériques versus les spécialités à base de Ciprofloxacine.

Th. Pharm: Abidjan,1999, 102, 246 p.

38. NON STEROIDAL ANTI INFLAMMATORY DRUGS

In: British National Formulary,2008, (49), pp470-480.

39. NOUGUEZ E.

Le médicament et son double rôle, sociologie du marché Français des médicaments génériques.

Th. Sociol. Paris: 2009, 548p

40. Nouveaux Médicaments :savoir discerner le véritable progrès thérapeutique.

Rev.Med, 2008, 26, pp1-11.

41. N' SAOUA A. EPSE KOBON

Analyse pharmacologique, galénique et biogalénique des médicaments génériques antipaludiques enregistrés en Côte d'Ivoire.

Th. Pharm : Abidjan, 2008, 783,109 p.

42. OLOULOUS G.

Etude du marché de l'ibuprofène rôle dans la santé publique.

Th. Pharm.: Abidjan.2000, 453 ; pp76 -85.

43. RATTANA –APIRONYAKI J. N., KULLAVANIJAYA P.

Eosinophilie pustular folliculitus : report of server case in Thailand .

44. REIFFEL J. A., AND KOXEY P.R.

Generic anti arrhythmic is not therapeutically equivalent for the treatment of tachyrhythmie.

Amer . J. cardial., 2007, 85, pp115-153.

45. RONAND W. B.

Contrefect pharmaceutical and the public health;

Wall street journal., 2009, 129p.

46. SALAR C.

Les Médicaments de la rue.

L'hebdomadaire du Burkina, octobre 2002,(188).

47. SAOUADOGO HAMADO

Etude des risques de santé liés a l'utilisation des médicaments vendus sur le marché informel à ouagadougou.

Th. Pharm :Ouagadougou, 2003, 2003, 46 , 187 p

48. SCOTTL. J., LAM H. M.

Refecoxib.

Drugs, 2007, 58, pp499-505.

49. SOMMACAL I.

Le contexte d'émergence des génériques.

Médicaments, économe stratégie.

Industrie santé/ ACIP. 1991, N°159, pp 19-27.

50. THE WALL STREET JOURNAL

Courrier international ,juillet, 2004.

51. TIA A.

Etude galénique, biopharmaceutique des médicaments génériques versus spécialiste de référence à base d'artésunate sodique sans forme comprimé.

Th. Pharm : Abidjan, 2000, 435,172p

52. WALLAGE J. L.

Distribution and expression of cyclooxygenase (Cox isoenzyme, their physiological roles and the categorization of non steroidal anti-inflammatory drugs (N SAIDA).

AM .J. Med., 2009, 107 (6A):pp115-175.

53. WIEDEN ENMAYER K.

Transforming drug supply in Dar essalaam.

Essent Drugs Monit.,2010, 29, pp 25-27.

54. WIERRE P.

Les génériques et le pharmacien d'officine.

La lettre du Pharmacologue; 2010, vol 7, suppl .N 4.

Evaluation de la qualité pharmaceutique d'AINS rencontrés sur le marché ivoirien *versus* leurs spécialités de référence.

RESUME

Cette étude a été réalisée à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan dans le cadre du contrôle de qualité de certains AINS par rapport aux spécialités vendues sur le marché ivoirien.

Nous avons pour cela faire dans un premier temps une étude analytique de ces médicaments et ensuite une analyse galénique et biogalénique.

Nous avons obtenus es résultats suivants :

- L'identification a montré la présence effective des différents PA recherchés dans les différents médicaments.
- Le dosage des PA a montré que seul les médicaments du circuit officiel (N=19) soit à 76% sont conformes aux normes.
- L'analyse de la formule élémentaire a révélé que :
 - 24% (N=6) des médicaments comportent un sel de PA et ils sont tous à base de diclofenac. Le sodium est le sel le plus utilisé.
 - Dans 83,3% des cas (N=4) tous médicaments à base de diclofenac ont un sel identique à celui de la spécialité de référence.
 - Sur les 13 (52%) spécialité dont nous avons étudié la composition élémentaire nous notons la présence d'EEN. Le lactose est l'EEN le plus utilisé.
- Régularité des poids
La régularité des poids des comprimés est bonne aussi bien pour les spécialités de référence, les génériques que les médicaments du marché de rue.
- Dureté
Par rapport à la norme internationale les duretés des comprimés analysés sont bonnes.
- Friabilité
Les comprimés des médicaments de notre échantillon qui appartiennent au circuit officiel sont conformes au norme (inferieur à 1%).
- Temps de délitement
Par rapport aux normes internationales les comprimés des spécialités du circuit officiel quelque soit leur nature ont de bon temps délitement.
- Dissolution
Tous les comprimés du circuit officiel (spécialité comme générique) ont des pourcentages de dissolution supérieure à 80% conformément aux normes prédéfinis.

Les médicaments de rue ne respectent pas les différents critères de qualités. Leur utilisation devra être combattue pour éviter les conséquences néfastes sur la santé des populations.

MOTS CLES : AINS, Génériques, Médicaments de la Rue, Excipients à Effet Notoire, Galénique, biogalénique.