

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

2016

Thèse n°

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement

le 14 octobre 2016 à POITIERS

par Monsieur THEAU Matthieu

26/11/1991

Une stratégie face aux génériques :
l'innovation galénique et sa protection

Composition du jury :

Présidente : Madame HUSSAIN Didja, Maître de conférences de pharmacie galénique.

Directeur : Monsieur OLIVIER Jean-Christophe, Maître de conférences de biopharmacie, pharmacie galénique et pharmacie industrielle

Co-Directrice : Madame AUDIGANE Elodie, Chef de projet chez Sanofi.

Membre : Madame RUCHETON Anne, Docteur en Pharmacie.

Liste des enseignants



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Année universitaire 2015-2016

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- GRIGNON Claire, PH
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

- JORDAN Steven

Poste d'ATER

- COSTA Damien

Poste de Moniteur

- VERITE Julie

Remerciements

A Madame HUSSAIN Didja,

Vous m'avez fait l'honneur d'être ma présidente de thèse. Vous avez fortifié mon envie de travailler dans le domaine galénique par les travaux galéniques que vous avez animé lors de ma deuxième année de Pharmacie. Je vous prie d'avoir toute ma reconnaissance et ma gratitude par la rédaction de cette thèse.

A Monsieur OLIVIER Jean-Christophe,

Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir accepter la direction académique de cette thèse. Pour votre pédagogie tout au long de mon cursus et de vos conseils avisés sur ma thèse, soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A Madame AUDIGANE Elodie,

J'ai eu l'opportunité de travailler six mois sous votre gouvernance. Ces six mois furent très enrichissant d'un point de vue professionnel et personnel. Par la suite, vous m'avez fait l'honneur de codiriger ma thèse. Je vous suis très reconnaissant pour le temps passé à la construction et à la direction de cette thèse qui illustre mes six années de Pharmacie. Je vous suis redevable et soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

A Madame RUCHETON Anne,

Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir accepter d'être membre de jury de ma thèse. Pour votre disponibilité et les moments passés ensemble à discuter longuement sur Mr Girac Kendji, soyez assurée de mes sincères remerciements.

A ma promotion de Faculté de Pharmacie de Poitiers,

Je vous remercie pour les moments agréables passés ensemble et plus précisément, je salue mes amis Edouard, Nicolas et Benjamin.

A ma famille,

Sans vous, je n'en serais pas là. Je vous remercie pour m'avoir soutenu pendant les moments difficiles et d'avoir cru en moi tout au long de mes études.

A mon amour,

Je te remercie de m'aimer telle que je suis. Tu transformes chaque instant de ma vie en un conte de fée et tu fais de moi quelqu'un de meilleur. Je remercie le destin de t'avoir mis sur ma route afin que tu m'apportes la joie et le bonheur.

Table des matières

Liste des Figures	5
Liste des Tableaux	6
Introduction.....	7
1 Le médicament.....	8
1.1 La commercialisation.....	8
1.1.1 La phase de lancement.....	9
1.1.2 La phase de croissance	9
1.1.3 La phase de maturité	9
1.1.4 La phase de déclin.....	9
1.2 Les génériques	9
1.2.1 Généralités.....	9
1.2.2 Les stratégies pour faire face aux génériques	10
1.3 Un exemple avec le médicament Fosamax® du laboratoire Merck	14
2 La stratégie d'innovation galénique	18
2.1 Rappels	18
2.1.1 La biodisponibilité	18
2.1.2 Les profils de libération	21
2.1.3 Le Système de Classification Biopharmaceutique	25
2.1.4 Le tractus gastro-intestinal	28
2.2 Le système de rétention gastrique	33
2.2.1 Les facteurs galéniques	35
2.2.2 Les facteurs physiologiques.....	35
2.2.3 Les systèmes exploitant la densité	37
2.2.4 Les systèmes exploitant l'adhérence	47
2.2.5 Les systèmes exploitant la forme.....	56
2.3 Concernant le médicament Fosamax® du laboratoire Merck	64
3 La protection par le brevet.....	66
3.1 Les statistiques	67
3.1.1 Au niveau mondial	67
3.1.2 Au niveau français	67
3.2 Le dépôt d'un brevet	68
3.2.1 Les caractéristiques	68
3.2.2 L'approche textuelle.....	68
3.2.3 Les différentes procédures de demande de brevet.....	70
3.2.4 Les coûts du brevet.....	73
3.3 La prolongation du brevet	73
3.4 Concernant le médicament Fosamax® du laboratoire Merck	74
Conclusion.....	75
Bibliographie.....	76

Liste des Figures

FIGURE 1 : EVOLUTION DE LA RENTABILITE D'UN MEDICAMENT EN FONCTION DU TEMPS	8
FIGURE 2 : STRATEGIES GENERIQUES DE PORTER [5]	10
FIGURE 3 : EVOLUTION DU CHIFFRES D'AFFAIRE DU FOSAMAX® AU COURS DU TEMPS [20]	16
FIGURE 4 : PROFIL DE CONCENTRATION PLASMATIQUE D'UN SYSTEME DE LIBERATION IMMEDIATE [25]	19
FIGURE 5 : DIFFERENTES MODALITES DE LIBERATION DU PRINCIPE ACTIF AVEC L'EXEMPLE D'UN COMPRIME A MATRICE HYDROPHILE	21
FIGURE 6 : PROFIL DE CONCENTRATION PLASMATIQUE D'UN SYSTEME DE LIBERATION IMMEDIATE [25]	22
FIGURE 7 : PROFIL DE CONCENTRATION PLASMATIQUE D'UN SYSTEME DE LIBERATION PROLONGEE [25]	23
FIGURE 8 : COMPARAISON DES PROFILS DE CONCENTRATION PLASMATIQUE DES SYSTEMES DE LIBERATION IMMEDIATE ET RETARDEE [25].....	24
FIGURE 9: CLASSES DU SYSTEME DE CLASSIFICATION BIOPHARMACEUTIQUE [32] [33] [34] [35].....	25
FIGURE 10: ILLUSTRATION DU TRACTUS GASTRO-INTESTINAL [40]	28
FIGURE 11: COUPE LONGITUDINALE DE L'ESTOMAC [40]	29
FIGURE 12 : HISTOLOGIE DE L'ESTOMAC [40].....	29
FIGURE 13: SCHEMA CHRONOLOGIQUE DE LA VIDANGE GASTRIQUE D'UN REPAS [48]	32
FIGURE 14 : DIFFERENTES TECHNOLOGIES DE SYSTEME DE RETENTION GASTRIQUE.....	36
FIGURE 15 : ILLUSTRATION DU PRINCIPE DU SYSTEME DE FORTE DENSITE [58].....	37
FIGURE 16 : ILLUSTRATION DU PRINCIPE DU SYSTEME DE FAIBLE DENSITE [61]	38
FIGURE 17 : CLASSEMENT GENERAL DES RESINES ECHANGEUSES D'IONS [66]	39
FIGURE 18 : BASE DU PROCEDE D'ECHANGE D'IONS DANS LE SYSTEME DE LIBERATION AVEC DES FACTEURS AFFECTANT L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE A CHAQUE ETAPE [66].....	40
FIGURE 19 : IMAGES RADIOGRAPHIQUES D'UN HOMME MONTRANT LA POSITION D'UN COMPRIME BASE SUR LE SYSTEME DE RESINE ECHANGEUSE A DIFFERENTS MOMENTS [75]	41
FIGURE 20: SCHEMA DU SYSTEME DE COMPARTIMENT MICROPOREUX [76]	42
FIGURE 21 : IMAGES DE RESONANCE MAGNETIQUE AVEC DES COMPRIMES AYANT UN PELLICULAGE : 10 MG POLYMER/CM ² ET SR/IR 8,5 :1,5 [21]	43
FIGURE 22 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE PREPARATION DE BILLES DE GEL FLOTTANTES PAR LA TECHNIQUE DE GELATION IONOTROPIQUE [78].....	43
FIGURE 23 : PHOTOGRAPHIES DES BILLES FLOTTANTES AVANT SECHAGE (A) ET APRES SECHAGE (B)[78]	44
FIGURE 24: ILLUSTRATION DU PRINCIPE DU SYSTEME DE RADEAU [80].....	44
FIGURE 25 : PHOTOGRAPHIES DU COMPORTEMENT FLOTTANT DU SYSTEME DE RADEAU DANS UN MILIEU ACIDE (PH DE 1,2) EN FONCTION DU TEMPS [92]	47
FIGURE 26 : ILLUSTRATION DU PRINCIPE D'UN SYSTEME MUCOBIOADHESIF [58]	48
FIGURE 27 : MECANISME DU PROCEDE D'ADHESION [100]	48
FIGURE 28 : TROIS REGIONS DU JOINT ADHESIF DANS LE CAS OU LA COUCHE DE MUCUS EST IMPORTANTE [100]	51
FIGURE 29 : PREMIERE THEORIE DE CONSOLIDATION [100]	51
FIGURE 30 : DEUXIEME THEORIE DE CONSOLIDATION [100].....	52
FIGURE 31 : REGIONS POSSIBLES DE RUPTURE DU JOINT MUCOADHESIF [100].....	53
FIGURE 32 : COURBE DU PROFIL DE DISSOLUTION DES FORMULATIONS F1 ET F2 REPRESENTANT LA PROPORTION D'ALBENDAZOLE LIBERE EN FONCTION DU TEMPS [131].....	54
FIGURE 33 : IMAGES ABDOMINALES DU LAPIN PAR RAYONS X DES COMPRIMES DE LA FORMULATION F2 A DIFFERENTS TEMPS [131]	54
FIGURE 34 : ILLUSTRATION DU PRINCIPE D'UN SYSTEME MAGNETIQUE [58].....	55
FIGURE 35 : MECANISME DE RETENTION GASTRIQUE DU SYSTEME GONFLANT [139].....	56
FIGURE 36 : TROIS FRONTS D'UNE MATRICE GONFLANTE [140].....	57
FIGURE 37 : PROPRIETES GENERALES DE LA STRUCTURE, DU GONFLEMENT ET MECANIQUE DES DIFFERENTES GENERATIONS DU SYSTEME D'HYDROGEL SUPER-POREUX [141].....	61

FIGURE 38 : ETAPES DE FABRICATION DU DISPOSITIF [144].....	62
FIGURE 39 : PHOTOGRAPHIES DU COMPORTEMENT DU DISPOSITIF DANS UN MILIEU ACIDE (PH 1,2) AU COURS DU TEMPS [144]	63
FIGURE 40 : PHOTOGRAPHIES PAR RAYON X APRES L'ADMINISTRATION DE LA FORME GALENIQUE A DIFFERENTS ETATS (ETAT A JEUN A GAUCHE, ETAT NOURRI A DROITE) [144]	63
FIGURE 41 : HISTOGRAMME REPRESENTANT LE NOMBRE DE BREVETS DEPOSES EN FONCTION DES PAYS [147]	67
FIGURE 42 : HISTOGRAMME REPRESENTANT LE NOMBRE DE BREVETS DEPOSES EN FRANCE EN FONCTION DE L'ANNEE [147].....	67
FIGURE 43 : PROCEDURES DE DELIVRANCE DE BREVET : NATIONALE, EUROPEENNE ET INTERNATIONALE [149]	72

Liste des Tableaux

TABLEAU 1 : LISTE DES MEDICAMENTS EXPLOITANT LE SYSTEME DE RETENTION GASTRIQUE PRESENTS SUR LE MARCHE [51] [52] [53] [54] [55] [56]	34
TABLEAU 2 : MESURE DE LA PUISSANCE ET DE LA FORCE MUCOADHESIVE DES FORMULATIONS [131].....	55
TABLEAU 3 : MODALITES DE PRISE DES DIFFERENTES TECHNOLOGIES AINSI QUE LEURS AVANTAGES ET LEURS INCONVENIENTS MAJEURS SUR LA RETENTION GASTRIQUE	64
TABLEAU 4 : DEUX TYPES DE PROPRIETES [145]	66
TABLEAU 5 : DIFFERENTES MAXIMES [146]	69

Introduction

Dans le contexte actuel, l'industrie pharmaceutique est en pleine mutation en raison de l'arrivée à échéance des médicaments générant un chiffre d'affaire important. Cette échéance de la protection permet l'arrivée des copies du médicament de référence [1]. Les laboratoires, conscients des problèmes engendrés par les médicaments déjà présents sur le marché (effets indésirables, modalités de prise, etc), innoveront pour améliorer la qualité de vie des patients. La stratégie d'innovation permet d'améliorer le traitement des patients et aussi de maintenir le chiffre d'affaire des médicaments sur une plus grande période [2].

Depuis une vingtaine d'années, les progrès scientifiques et technologiques sont réalisés dans le développement de systèmes d'administration par voie orale. La plupart des médicaments présents sur le marché sont administrés par voie orale. Néanmoins, ces médicaments présentent des difficultés à être efficace (forte perméabilité et faible solubilité, faible perméabilité et forte solubilité, etc). Egalement, les systèmes à libération prolongée subissent des facteurs physiologiques (un court temps de résidence gastrique, un temps de vidange gastrique imprévisible, etc) perturbant l'efficacité du traitement. Un système galénique fut développé soit le système de rétention gastrique dans l'intérêt de surpasser ces adversités physiologiques. Ce système permet de conserver le médicament dans l'estomac pendant une longue période de temps pour améliorer la biodisponibilité des médicaments [3]. Cette forme galénique exploitant la résidence gastrique permet d'apporter des avantages considérables aux patients et ainsi, faire face à ses concurrents.

La première partie est consacrée au médicament où il sera illustré le cycle de vie du médicament et ensuite, les stratégies pour faire face aux génériques. La seconde partie est consacrée à la stratégie d'innovation et plus précisément, au système de rétention gastrique présentant un avantage majeur dans cette stratégie. Finalement, la troisième partie sera sur le brevet où la rédaction du brevet, les formalités de dépôt et l'extension de la protection seront développés.

1 Le médicament

Un médicament est défini, selon l'article L.5111-1 du Code de Santé Publique, comme étant une « substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que [...] pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

Un cycle de vie d'un médicament peut être distingué et divisé en deux parties :

- La Recherche et le Développement,
- La Commercialisation.

Quand la partie de la Recherche et du Développement est franchie avec succès, elle va être intégrée dans le dossier qui sera présenté aux autorités sanitaires (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé pour la France ou de l'Agence Européenne du Médicament pour l'Europe), pour recevoir, avec l'approbation officielle, l'Autorisation de Mise sur le Marché. Par la suite, il est négocié le remboursement et le prix du médicament. Après ces formalités, le médicament est ensuite mis à disposition des malades [1].

1.1 La commercialisation

Une fois que le laboratoire obtient l'Autorisation de Mise sur le Marché pour le médicament, le médicament peut être commercialisé dans le ou les pays en question. La commercialisation du médicament se présente sous quatre phases (Figure 1) :

- Phase de lancement,
- Phase de croissance,
- Phase de maturité,
- Phase de déclin.

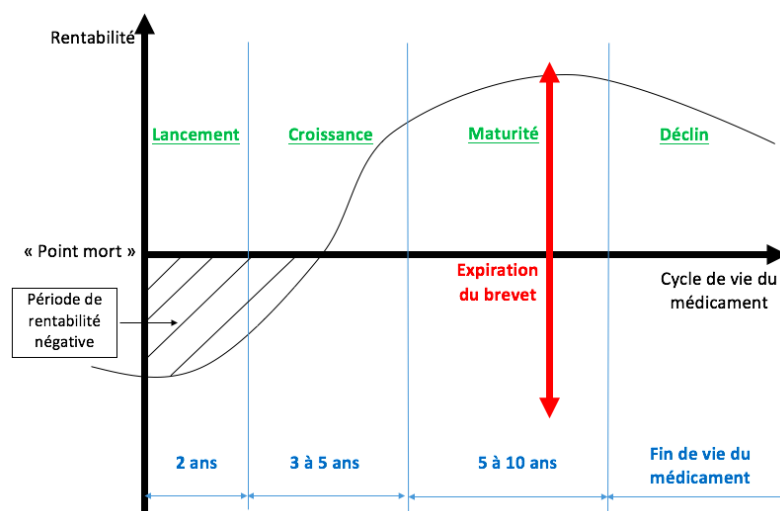


Figure 1 : Evolution de la rentabilité d'un médicament en fonction du temps

1.1.1 La phase de lancement

Le laboratoire doit faire connaître son produit et les coûts engagés pour la promotion sont importants. A ce stade, les ventes connaissent une progression lente. Les bénéfices sont encore incertains. Lors de cette phase, les coûts de recherche ne sont pas amortis et le nombre de clients est faible. Cette phase dure environ deux ans.

1.1.2 La phase de croissance

Vient ensuite la phase de croissance. Elle est marquée par une forte accélération des ventes. Les coûts de promotion restent encore élevés mais le laboratoire peut commencer à envisager des bénéfices. L'entreprise se doit d'utiliser l'expérience acquise pour améliorer son produit de façon à garder un avantage marginal. Cette phase dure entre 3 et 5 ans.

1.1.3 La phase de maturité

Après la phase de croissance, il survient la phase de maturité. La phase de maturité est la phase essentielle pour le laboratoire. Le taux de progression des ventes se ralentit mais la rentabilité du produit devient très élevée. En effet, les coûts de Recherche et Développement sont amortis, les besoins financiers sont faibles et le produit a du succès. La phase de maturité peut durer de 5 à 10 ans selon le médicament. Pour le laboratoire, la phase de maturité est donc la phase la plus rentable de la commercialisation. Cependant, l'échéance brevetaire qui signe l'arrivée des génériques apparaît généralement pendant cette phase de maturité.

1.1.4 La phase de déclin

Le brevet du médicament est arrivé à échéance provoquant le déclin des ventes. Cela peut provoquer la sortie sur le marché des copies du médicament appelés « génériques ».

1.2 Les génériques

1.2.1 Généralités

Selon l'article L.5121-1 du Code de Santé Publique, une spécialité générique d'une spécialité de référence est celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, a la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilités appropriées.

Depuis les quinze dernières années, de nombreuses molécules brevetées dans les années 1980 tombent dans le domaine public et deviennent ainsi copiables. Les génériques des médicaments de référence, dont le brevet a expiré, gagnent des parts de marché importantes du fait de leurs prix compétitifs et représentent un manque à gagner pour les grandes firmes pharmaceutiques. La concurrence mondiale est forte sur ce marché dans la mesure où de nombreux pays émergents ont profité de la non brevetabilité des médicaments pour développer de véritables industries pharmaceutiques locales basées sur la copie [4].

Les plans et les gouvernements du monde entier, le vieillissement des populations ont activement encouragé et promu l'utilisation des génériques. Selon un rapport publié par une société de conseil (*IMS Health*), à partir de 2018, les médicaments génériques devraient représenter 52,0 % de la croissance mondiale des dépenses de produits pharmaceutiques, comparativement à 35,0 % pour les médicaments de référence. Dans l'ensemble, les ventes de médicaments génériques devraient augmenter de 442 milliards de dollars en 2017, un taux de croissance annualisé de 10,6 %. Les facteurs de cette croissance comprennent la perte de brevet des médicaments de référence (connu sous le nom de « falaise des brevets »), le soutien des gouvernements aux génériques, etc.

Aujourd'hui, au niveau mondial, les génériques représentent environ 88,0 % (83,7 % en France) de toutes les ordonnances remplies et selon le dernier rapport de la société de conseil (*IMS Health*), les génériques pourront représenter entre 91,0 % et 92,0 % des volumes de prescription d'ici 2020.

La falaise des brevets est une tendance qui devrait se poursuivre. De 2016 à 2020, les médicaments avec des ventes annuelles de 200 milliards de dollars vont perdre leur protection par brevet. Cela peut conduire non seulement à des pertes de revenus pour les laboratoires pharmaceutiques de médicaments de référence, mais aussi le potentiel de nouveaux revenus importants pour les laboratoires de génériques.

1.2.2 Les stratégies pour faire face aux génériques

Pour faire face aux génériques, les laboratoires pharmaceutiques vont mettre en place une ou plusieurs stratégies œuvrant à atteindre soit des objectifs à long terme sur l'ensemble de ces médicaments soit des objectifs à court terme sur un produit spécifique. Ainsi, une analyse stratégique doit être réalisée par le laboratoire pharmaceutique. Cette analyse va pouvoir limiter la prise de certaines décisions sans méthode rigoureuse et limiter le comportement intuitif dû à un environnement devenu complexe, incertain et imprévisible. Par conséquent, une ou des stratégies pourront être appliquées par le laboratoire pour acquérir et/ou maintenir un avantage concurrentiel face aux laboratoires de génériques.

Par exemple, Michael Porter a défini les choix de "stratégie générique" qu'un laboratoire pharmaceutique peut suivre [5]. La position relative d'un laboratoire au sein de l'industrie pharmaceutique est donnée par son choix d'avantage concurrentiel (domination par les coûts par rapport à la différenciation) et par son choix de champ concurrentiel. Le champ concurrentiel se distingue entre les laboratoires ciblant sur plusieurs domaines thérapeutiques et les laboratoires se concentrant sur un domaine thérapeutique précis. Les stratégies génériques sont utiles car elles caractérisent les positions stratégiques de manière simple et large. Ainsi, Porter soutient que la réalisation de l'avantage concurrentiel exige du laboratoire de faire un choix sur le champ d'application et la nature de l'avantage concurrentiel (Figure 2) [5] [6] [7] [8].



Figure 2 : Stratégies génériques de Porter [5]

Ainsi, les laboratoires peuvent mettre en place différentes stratégies permettant d'agir sur l'ensemble de ses produits (Stratégie Globale) ou sur un seul produit (Stratégie Locale) [9].

Les stratégies de marketing globales peuvent être de :

- Relancer l'innovation,
- Dénigrer les génériques,
- Acquérir de nouvelles compétences.

Les stratégies de marketing locales peuvent être de :

- Recourir en justice,
- Signer des accords avec un laboratoire de génériques,
- Aligner les prix,
- Déposer des brevets,
- Diversifier la gamme.

1.2.2.1 Les stratégies globales

1.2.2.1.1 Relancer l'innovation

Il est primordial pour les laboratoires pharmaceutiques de se renouveler et de continuer à générer des profits. Le renouvellement passe par l'innovation et le développement de nouveaux médicaments. Ces enjeux sont d'autant plus déterminants sachant que l'arrivée des génériques ne leur permet plus de capitaliser sur leur médicament ayant un important chiffre d'affaire.

Par conséquent, les laboratoires doivent développer plus de principes actifs dans leurs domaines thérapeutiques apportant des meilleurs résultats par rapport soit à leurs produits soit au produit de première intention. Ainsi, un accroissement des principes actifs des laboratoires innovants peut être observé [9].

1.2.2.1.2 Dénigrer les génériques

Certains laboratoires ont axé leur communication sur un dénigrement total des génériques auprès de nombreux interlocuteurs (médecins, pharmaciens, autorités du médicament, etc). Les laboratoires divulguent dans leurs interventions (visites médicales, congrès, etc) que les génériques ont un niveau de qualité, d'efficacité et/ou de sûreté plus faible par rapport à leurs médicaments [10].

Ainsi, les interventions et les litiges émanant des laboratoires interfèrent dans les procédures administratives des génériques (autorisation de mise sur le marché, etc). Cette démarche a la possibilité de retarder l'entrée des génériques et/ou de diminuer l'impact des génériques sur la vente du médicament du laboratoire [9].

1.2.2.1.3 Acquérir de nouvelles compétences

Une des stratégies offensives des laboratoires innovants est de contrer les laboratoires de génériques dans leur activité. Pour ce faire, ils ont développé leurs propres gammes de génériques, soit en fusionnant avec un laboratoire de générique (Pfizer), soit en développant sa propre filiale (Sanofi avec Winthrop ou Servier avec Biogaran). Ainsi, la commercialisation du médicament a toujours lieu et les parts de marché perdues par la substitution peuvent être récupérées par leurs propres génériques.

En plus du développement d'une gamme de génériques, certains laboratoires ont complété leurs diversifications notamment par l'élargissement de leurs domaines thérapeutiques. Ainsi, certains laboratoires jusqu'alors absents dans des aires thérapeutiques du marché des médicaments remboursés vont s'y développer (oncologie, pneumologie, etc). D'autres laboratoires vont développer une gamme de médicaments directement disponibles sans ordonnance (marché de l'officine). Le marché de l'officine est un marché où la présence des génériques est faible. Cela s'explique par le fait que le patient choisi le médicament qu'il veut alors que dans le marché des médicaments remboursés, l'Etat influence le choix du médicament et favorise l'achat de génériques.

Au lieu de s'étendre sur d'autres domaines thérapeutiques ou d'autres marchés, les laboratoires peuvent intervenir directement dans la distribution de leurs médicaments aux pharmacies d'officine (modèle « *Direct-to-Pharmacy* »). Ainsi les laboratoires utilisent la même arme que les laboratoires de génériques qui est de vendre en direct aux pharmaciens d'officine. Cette manœuvre permet aux laboratoires d'avoir un contact plus direct avec les pharmaciens alors que sur un circuit ordinaire, les médicaments d'un laboratoire sont achetés par un ou des grossistes qui vont ensuite les vendre aux pharmacies d'officine. Pour le laboratoire, cette technique permet de réaliser une pression sur les pharmacies d'officine pour pouvoir écouler le stock du laboratoire et négocier de meilleures conditions de ventes.

A l'inverse de ces stratégies de diversification, des laboratoires présents dans de nombreux domaines ont décidé de se recentrer sur un nombre réduit d'aires thérapeutiques (par exemple, Sanofi a cédé la filiale Merial à Boeringher Ingelheim et Sanofi a récupéré les médicaments présents sur le marché d'officine de Boeringher Ingelheim) [11] [2]. La plupart des laboratoires ont tendance à se spécialiser. En se recentrant, les laboratoires se développent dans l'oncologie (notamment en raison du vieillissement de la population et l'augmentation des cancers) et deviennent experts. Les dépenses pour la promotion du médicament sont diminuées en raison du nombre réduit de patients. En complément, des accords prix/volume sont facilités pour le laboratoire et cela permet d'établir un prix élevé des médicaments par rapport à ceux vendus en plus grande quantité. Par exemple, en France, le prix d'une boîte de Paracétamol[®] est de 2,10 euros alors que le prix du Glivec[®] (médicament anti-cancéreux) est de 1 172,57 euros [12] [9].

Toutes ces manœuvres visent en grande partie à la protection du chiffre d'affaire propre de l'entreprise. En revanche, il existe des stratégies locales permettant de protéger un produit spécifique. Le laboratoire peut exploiter ces stratégies, par exemple, dans le cas où le laboratoire pharmaceutique a la volonté de mener des actions pour un produit spécifique qui va bientôt arriver à échéance.

1.2.2.2 Les stratégies locales

1.2.2.2.1 Recourir en justice

Les médicaments sont protégés durant 20 ans depuis la première date de dépôt du brevet. Au final, les laboratoires ont leurs médicaments qui sont protégés durant 10 ans en moyenne sur le marché après 10 ans de recherches et de développement. Sur ces 10 ans, les laboratoires sont légitimes d'exercer leur droit juridique découlant du brevet soit le monopole d'exploitation.

Par conséquent, le brevet empêche les laboratoires de génériques de sortir sur le marché des génériques avant l'expiration du brevet. Les laboratoires ont la possibilité de poursuivre en justice les laboratoires de génériques en cas de litiges (sortie de génériques avant l'expiration du brevet, biodisponibilité non similaire, etc) [9].

1.2.2.2.2 Signer des accords avec un laboratoire de génériques

Au lieu de recourir à des actions en justice ou de créer sa propre gamme de générique, les laboratoires peuvent collaborer avec un laboratoire de génériques. Ainsi, les laboratoires peuvent signer des accords avec un laboratoire de génériques pour octroyer une autorisation de mise sur le marché du médicament. Cet accord est avantageux pour les deux parties. Un laboratoire de génériques à l'exclusivité de sortir le générique avant l'expiration de la protection (entre 1 et 5 mois) lui conférant une exclusivité. Et, pour le laboratoire en question, il va toucher des revenus des ventes du générique en raison de l'obligation du laboratoire de génériques à s'approvisionner en principe actif ou en produit fini au sein du laboratoire [9].

1.2.2.2.3 Aligner les prix

En France, lors de l'expiration de la protection du médicament, les génériques arrivent sur le marché et coûtent en général 60 % moins cher que le médicament de référence [12]. Face à cette différence de prix et à la minimisation du déficit de la Sécurité Sociale, l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé favorisent l'achat des génériques par les patients. Pour ce faire, il est accordé aux pharmaciens le droit de substitution signifiant que la « délivrance de la spécialité ne doit pas entraîner une dépense supplémentaire pour l'assurance maladie supérieure à la dépense qu'aurait entraînée la délivrance de la spécialité générique la plus chère du même groupe » (article L.162-17 du Code de la Sécurité Sociale).

Pour faire face au droit de substitution, les laboratoires ont aligné le prix du médicament au prix de son générique soit une diminution en moyenne de 60 %. Il est constaté une différence de taux de substitution entre les médicaments qui n'ont pas changé de prix (71 %) et les médicaments qui ont changé de prix (45 %) [14]. Ainsi, en alignant le prix, une chute des revenus du médicament est observée mais cela a permis de maintenir une stabilité de la part de marché du médicament [9].

1.2.2.2.4 Déposer des brevets

Pour pouvoir rentabiliser les investissements (recherche et développement) et générer des bénéfices aux laboratoires, les brevets pharmaceutiques sont primordiaux. Le brevet permet de protéger le médicament pendant 20 ans et durant cette période, des génériques du médicament ne peuvent pas être présent sur le marché. Une fois que le brevet arrive à échéance, les laboratoires de générique fabriquent et mettent sur le marché des génériques.

Ainsi, pour prolonger la durée de protection du médicament, les laboratoires peuvent déposer de nombreux brevets supplémentaires (sur le principe actif, sur la forme galénique, etc) et échelonnés dans le temps. Cette stratégie de dépôt de nombreux brevets appelée « grappes de brevet » a pour objectif d'apporter un temps supplémentaire de monopole du médicament en créant la confusion sur la durée de validité des brevets et recourant à la justice (violation de brevets, efficacité non similaire) [10].

1.2.2.2.5 Diversifier la gamme

Un autre moyen pour contrecarrer les génériques est la diversification de gammes par l'innovation. Les laboratoires qui appliquent cette stratégie vont modifier leurs médicaments déjà présents sur le marché dans l'intérêt de déposer de nouveaux brevets et ainsi détourner une partie de la prescription du marché généricable vers un segment de marché protégé, donc vers un marché non accessible aux génériques. Les laboratoires vont utiliser leur force de vente pour mettre en avant la nouvelle génération du médicament au détriment de l'ancienne génération. Par la pression des visites médicales sur les médecins, les laboratoires espèrent maintenir un chiffre d'affaire similaire ou supérieure à celui de l'ancienne génération du médicament [15].

Dans la diversification de gammes, plusieurs techniques peuvent être employées notamment :

- Innovations galéniques,
- Médicaments « me-too » (modifications mineures du produit fini),
- Association de principes actifs,
- Nouvelles indications,
- Nouveaux dosages,
- Passage en automédication.

Par exemple, une modification de la formulation galénique d'un médicament peut être considérée comme une innovation et ainsi le laboratoire peut déposer un nouveau brevet. Généralement, la modification est réalisée sur un médicament dégageant un fort chiffre d'affaire pour le laboratoire et dont l'échéance brevetaire est proche. Les remaniements sont généralement minimes et en général ces « nouveaux » médicaments apparaissent sur le marché entre six mois et un an avant l'échéance brevetaire du médicament de référence [9].

1.3 Un exemple avec le médicament Fosamax® du laboratoire Merck

Le médicament Fosamax® ayant pour principe actif l'acide alendronique est commercialisé par le laboratoire Merck. Il s'agit d'un médicament appartenant à la catégorie des biphosphonates qui traite l'ostéoporose et la maladie de Paget. Le marché de l'ostéoporose est un exemple classique de paysage concurrentiel qui fut largement façonné par la puissance de reformulation.

A partir de 1995, le laboratoire Merck a obtenu ses autorisations de mise sur le marché pour le médicament Fosamax® (1995 aux Etats-Unis et 1996 en Europe) pour les indications du traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et la maladie de Paget. Ce Fosamax® est commercialisé sous différents dosages (5 mg, 10 mg et 40 mg) et a un schéma posologique d'une prise par jour. Ce médicament est le premier à être mis sur le marché et ainsi s'impose comme le médicament de référence.

Entre 1996 et 1997, en phase de lancement, le médicament commence à se faire connaître des professionnels de santé mais il est mal toléré par certains patients en raison d'irritation oesophagienne et des modalités de prise (une fois par jour, à prendre 30 minutes avant le repas en position debout).

Entre 1998 et 2002, en phase de croissance, des médicaments ayant la même indication que le Fosamax[®] sont mis sur le marché (Actonel[®] de Sanofi, Optruma[®] de Pierre Fabre et Evista[®] de Daiichi Sankyo). Durant cette période, dans l'intérêt d'améliorer la prise du médicament par le patient, le laboratoire Merck a déposé sur le marché deux nouveaux dosages de Fosamax[®] soit 35 mg (traitement préventif) et 70 mg (traitement curatif) avec l'avantage d'une prise par semaine.

En effet, le laboratoire Merck a réalisé une étude démontrant que l'effet thérapeutique est identique entre les dosages de 10 mg (une fois par jour pendant une semaine) et de 70 mg (une fois par semaine). Egalement, la prise hebdomadaire diminue l'irritation au niveau de l'œsophage [16] [17]. En complément de la mise sur le marché de nouveaux dosages, le laboratoire a découvert que le Fosamax[®] est efficace dans d'autres indications. Ainsi, deux extensions d'indications (traitement de l'ostéoporose avérée et post-ménopausique) sont accordées par les autorités de santé au Fosamax[®]. Par conséquent, le chiffre d'affaire a énormément augmenté (1998 : 0,775 milliards d'euros, 2002 : 2,700 milliards de dollars). Ainsi, le médicament Fosamax[®] a pu maintenir sa position de leader sur le marché de l'ostéoporose.

Entre 2003 et 2008, il s'agit de la phase de maturité du médicament. Le laboratoire Roche a sorti un nouveau médicament Boniva[®] ayant un schéma posologique d'une prise par mois. Au lieu de modifier la prise du médicament Fosamax[®], le laboratoire Merck a mené des études pour améliorer le traitement de l'ostéoporose chez les femmes post-ménopausiques. Ces études ont montré que ces femmes souffraient en général de carence en vitamine D3 (cholécalférol). Le laboratoire Merck a donc sorti sur le marché le médicament Fosavance[®] qui associe l'acide alendronique et le cholécalférol (ayant deux dosages disponibles : 70 mg/2800 UI et 70 mg/5600 UI). Ainsi, la gamme du médicament Fosamax[®] est maintenue comme un traitement de référence pour l'ostéoporose en dépit de la présence d'un nouveau médicament d'un concurrent ayant une modalité de prise d'une fois par mois. Cela est justifié par une augmentation des revenus de ce produit et dépassant les 3 milliards de dollars.

Face à ces nombreux brevets et ces extensions d'indications du laboratoire Merck, les laboratoires des génériques sont perturbés pour déterminer la fin de protection brevetaire du Fosamax[®] qui est en 2008. Teva Pharmaceutical, par exemple, a mis sur le marché un générique du Fosamax[®] l'Alendronate[®] Teva 10 mg en 2006. Cela peut expliquer une faible diminution des revenus du Fosamax[®]. En réponse, le laboratoire Merck a appliqué la stratégie de recours en justice pour récupérer une partie du chiffre d'affaire perdu et suspendre la vente des génériques durant cette période.

A partir de 2008, en phase de déclin, la protection brevetaire du médicament est arrivée à échéance. De nombreux génériques du Fosamax[®] sont sortis sur le marché et des laboratoires concurrents (Sanofi, Roche et GSK) ont sorti de nouveaux schémas posologiques. Sanofi a sorti en 2008 son médicament Actonel[®] à une prise par mois (précisément deux doses sur deux jours consécutifs, une fois par mois).

Dans l'intérêt d'améliorer la prise du médicament et de réduire les effets indésirables au niveau gastro-intestinal, les laboratoires Roche et GSK ont mis sur le marché une forme galénique injectable par voie intraveineuse avec une modalité de prise d'une fois par trimestre (Boniva®). Cette formulation cible les patients qui ne peuvent toujours pas tolérer les thérapies orales, donnant ainsi une couverture complète de tous les patients qui ont échoué lors de la première ligne thérapeutique une fois par semaine.

En continuant à repousser les limites de dosage, Novartis a mis sur le marché Aclasta® qui est une reformulation d'une thérapie intraveineuse Zometa® (traitement de l'hypercalcémie). Ce médicament a comme modalité de prise une perfusion de 15 minutes annuelle. En tant que thérapie annuelle, Aclasta® pourrait fournir le meilleur schéma posologique, tout en offrant les meilleures données de réduction de la fracture clinique vu à ce jour.

Cependant, les patients préfèrent la prise orale d'une fois par semaine, ce qui explique le faible succès Aclasta® (0,472 milliards de dollars en 2009) [18]. Par conséquent, face aux nouveaux médicaments et aux génériques, le chiffre d'affaire du médicament chute d'environ 50 % (Figure 3) [19] [20]. En 2016, le Fosamax® est présent sous les dosages de 10 mg et 70 mg sur le marché européen et sous le dosage de 70 mg sur le marché américain.

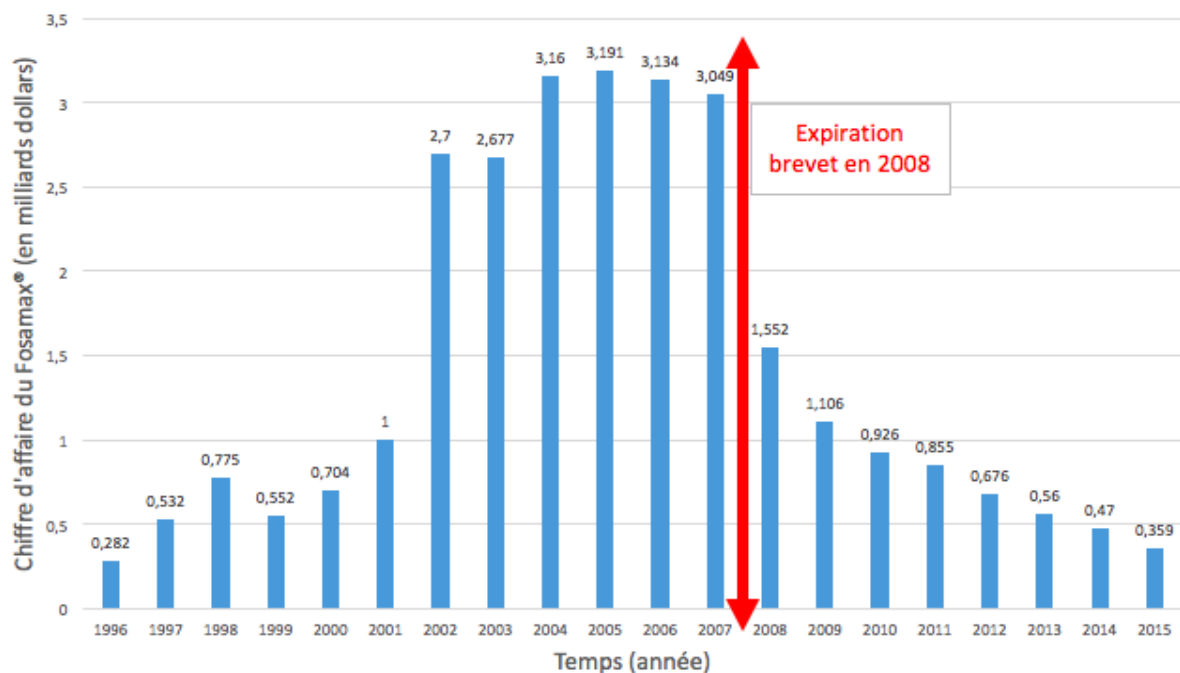


Figure 3 : Evolution du chiffre d'affaire du Fosamax® au cours du temps [20]

Ce qui est intéressant de voir est que le laboratoire Merck était en avance par rapport aux autres laboratoires par rapport au schéma posologique jusqu'en 2002. Conscient des problèmes posés par le médicament (modalité de prise, effets indésirables, etc), le laboratoire a sorti sur le marché deux nouveaux dosages pour améliorer sa prise (une fois par semaine). Face aux autres laboratoires qui cherchaient à améliorer la prise du médicament, le laboratoire Merck a décidé de développer sa gamme du Fosamax® avec l'association de plusieurs principes actifs (Fosavance®) dans l'intérêt d'améliorer la qualité de vie des femmes ménopausées. Par contre, une interrogation peut rester en suspens concernant l'arrêt de l'amélioration du schéma posologique du Fosamax® par le laboratoire Merck.

Pour comprendre l'arrêt de l'innovation du Fosamax[®], une investigation a été menée sur les brevets. Le laboratoire Merck a déposé un brevet pour une forme pharmaceutique à libération prolongée du Fosamax[®] daté de 2001 [21] alors que les formes du Fosamax[®] commercialisées sont à libération immédiate [22]. En 2002, un an après la sortie du brevet de Merck, le laboratoire Teva a déposé un brevet pour une forme à rétention gastrique du même principe actif que le Fosamax[®]. Teva Pharmaceutical a démontré qu'en employant la forme galénique mentionnée dans son brevet, la biodisponibilité du principe actif était améliorée de façon significative (pour le Fosamax[®], elle est inférieure à 1 % contre 10 % pour le produit de Teva) [23]. Un blocage par le brevet de Teva Pharmaceutical pourrait expliquer pourquoi Merck n'a pas continué à améliorer le schéma posologique du Fosamax[®] par voie orale.

Au final, par la prise de conscience des difficultés de certains médicaments (modalités de prise, effets indésirables, faible efficacité), les laboratoires innovent et développent la meilleure forme pharmaceutique pour améliorer le traitement du patient. Par le fait que le laboratoire Teva Pharmaceutical ait développé une forme à rétention gastrique, Merck fut bloqué dans ses actions d'amélioration de la prise du médicament. D'un point de vue pharmacocinétique, l'acide alendronique est un principe actif qui a une très faible biodisponibilité (inférieure à 1%) et l'amélioration de la prise du médicament permet d'augmenter ce paramètre et ainsi améliorer de façon considérable l'efficacité du traitement.

Afin de comprendre l'intérêt d'innover sur les médicaments par le biais du système de rétention gastrique, un rappel est réalisé dans la thèse sur les paramètres propres aux principes actifs et sur la voie orale. De plus, un autre rappel va porter sur les différents profils de libération des médicaments pour comprendre la différence entre le Fosamax[®] qui est à libération immédiate et la forme galénique déposée par Teva Pharmaceutical qui est à libération prolongée. Le système de rétention gastrique sera ensuite développé dans la thèse.

2 La stratégie d'innovation galénique

2.1 Rappels

La plupart des principes actifs présents sur le marché sont administrés par voie orale puisqu'elle est la voie la plus naturelle et la plus confortable pour le patient, permettant de garantir au mieux le suivi des prescriptions.

Selon les propriétés des principes actifs, ils peuvent traverser la muqueuse soit par diffusion passive soit par le biais de transporteurs. Pour les principes actifs absorbés par diffusion passive, ils peuvent passer la muqueuse tout au long du tractus gastro-intestinal. Cependant, l'absorption va varier suivant le pH ou la surface développée par la muqueuse digestive. Pour les principes actifs absorbés par le biais de transporteurs, ils ne sont pas absorbés uniformément dans le tractus gastro-intestinal en raison de la répartition non-uniforme de ces transporteurs au sein du tractus. Ainsi, ces principes actifs ne sont absorbés qu'au niveau d'une ou plusieurs régions appelées fenêtres d'absorption. Si la quantité de principe actif contenue dans la forme galénique ne libère pas le principe actif au niveau de sa fenêtre d'absorption, alors l'efficacité du médicament sera diminuée.

La proportion de principe actif absorbée et disponible dans le sang est nommée biodisponibilité et ainsi comme dans l'exemple précédent, la plupart des principes actifs présentent une faible biodisponibilité.

2.1.1 La biodisponibilité

2.1.1.1 Généralités

Selon l'Agence Européenne du Médicament, la biodisponibilité se définit comme étant la vitesse et l'étendue avec lesquelles le principe actif ou de sa fraction active est absorbée à partir de sa formulation pharmaceutique et devient disponible au site d'action.

La connaissance de la biodisponibilité des principes actifs est primordiale pour déterminer la quantité de principe actif à administrer au patient pour atteindre l'efficacité du traitement. Par définition, l'administration d'un médicament par voie intraveineuse donne une biodisponibilité de 100 % en raison de l'accès direct à la circulation systémique. Ainsi, la biodisponibilité absolue d'une forme galénique ingérée par voie orale est déterminée par comparaison avec la voie intraveineuse [24].

Remarque : Il existe deux types de biodisponibilité : la biodisponibilité absolue et la biodisponibilité relative. La biodisponibilité absolue compare une administration extravasculaire à une administration intraveineuse alors que la biodisponibilité relative compare deux formulations (ou deux voies d'administration) sans faire référence à la voie intraveineuse.

Afin d'atteindre l'efficacité thérapeutique, le pic de concentration du principe actif au sein du plasma (appelé « Cmax ») doit être au-dessus de la concentration minimale d'efficacité thérapeutique (MEC) et en-dessous de la concentration minimale de toxicité (MTC) appelé la fenêtre thérapeutique (Figure 4). Si le pic est en-dessous de la concentration minimale d'efficacité, alors la quantité de principe actif absorbée n'est pas suffisante pour traiter la maladie. Par contre, si le pic est au-dessus de la concentration minimale de toxicité, alors la quantité de principe actif est trop élevée provoquant plus d'effets indésirables dont certains peuvent avoir des conséquences graves pour l'état de santé du patient (décès, arrêt cardiaque, etc) [25].

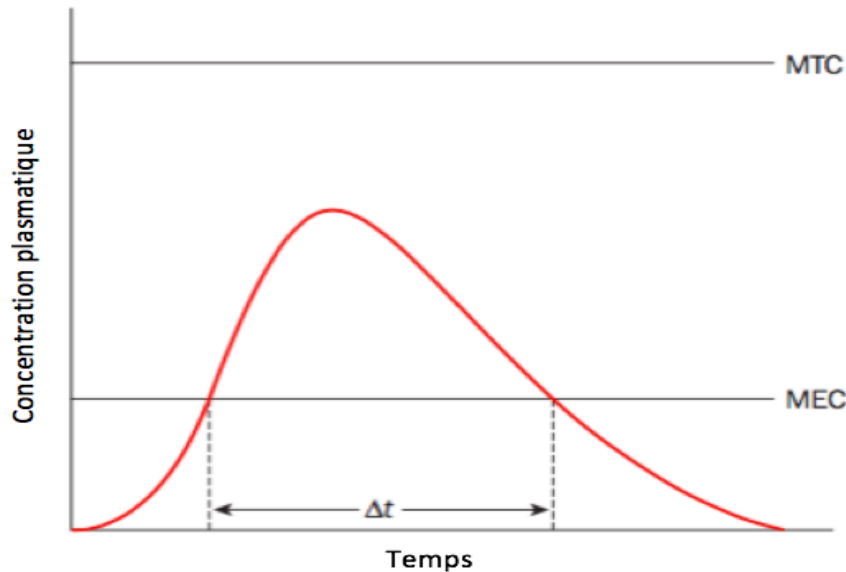


Figure 4 : Profil de concentration plasmatique d'un système de libération immédiate
[25]

2.1.1.2 L'amélioration de la biodisponibilité relative

Une stratégie d'innovation peut avoir pour intérêt d'améliorer l'efficacité d'un médicament. Ainsi, pour améliorer l'efficacité du traitement en utilisant la quantité optimale en principe actif, la biodisponibilité peut être modifiée en jouant sur deux types de facteurs soit les facteurs biologiques (facteurs physiopathologiques) soit les facteurs galéniques (facteurs de formulation et de pharmacotechnie).

Concernant les facteurs biologiques, il peut y avoir les facteurs mécaniques (vidange gastrique et durée du transit intestinal) et les facteurs chimiques (composition et pH des sucs digestifs).

Concernant les facteurs galéniques, pour les formes orales, la biodisponibilité varie selon la forme galénique choisie et pour la même forme, elle dépend de la formulation et de la technologie utilisée [26].

Ainsi, en prenant en compte tous ses facteurs, le formulateur améliore la biodisponibilité dans l'intérêt d'obtenir une biodisponibilité optimale (proche de 100 %). Cette biodisponibilité optimale est très recherchée pour deux raisons majeures :

- Avoir une efficacité optimale de la dose administrée,
- Garantir une reproductibilité interindividuelle.

Le premier enjeu d'une biodisponibilité élevée est d'avoir une efficacité optimale de la dose administrée. Par exemple, les tétracyclines administrées par voie orale ont une biodisponibilité faible (environ 10 à 15 %) chez le porc et la majeure partie d'une dose d'oxytétracycline n'est pas absorbée et va permettre d'agir au niveau du secteur caeco-colique où elle va exercer une pression de sélection (favoriser la sélection de bactéries résistantes). De plus, cette proportion de principe actif sera rejetée dans l'environnement où elle va continuer d'agir pendant plusieurs semaines sur les bactéries de l'environnement [24].

Le second enjeu d'une biodisponibilité élevée est d'avoir des expositions systémiques reproductibles entre les sujets (ou plus exactement de ne pas introduire un facteur supplémentaire de variabilité entre les sujets). Si la biodisponibilité est totale, alors elle ne pourra pas augmenter sous l'action d'un facteur inattendu. En revanche, une biodisponibilité de 10 % peut être théoriquement multipliée par 10 et conduire à une surexposition si la dose a été déterminée pour une biodisponibilité moyenne de 10 %. Ce cas de figure est à anticiper quand les faibles biodisponibilités sont dues à des effets de premier passage (hépatique, pulmonaire, etc). La félodipine, un anti-arythmique, offre un exemple de cette possibilité. Chez l'homme la félodipine a une faible biodisponibilité par voie orale (15%) car elle subit un effet de premier passage intestinal. Cet effet va provoquer une métabolisation de la félodipine par les cytochromes 3A4 de la paroi intestinale. L'ingestion de pamplemousse va inhiber de façon aiguë l'effet de premier passage intestinal. Par conséquent, la proportion absorbée du principe actif ne subit pas cet effet et ainsi, la biodisponibilité de la félodipine va augmenter jusqu'à 12 fois avec à la clé une surexposition qui a été historiquement mortelle pour plusieurs patients. Cela explique la nécessité de connaître la biodisponibilité absolue pour tout nouveau médicament administré par voie extravasculaire (surtout par voie orale) et partant de la nécessité de documenter la cinétique intraveineuse de toute nouvelle substance [24].

En complément, la biodisponibilité d'un médicament n'est pas identique entre les patients. Ainsi, l'amélioration de la biodisponibilité du médicament doit permettre à tous les patients d'avoir une exposition correctement établie pour éviter toute sous-exposition ou surexposition. Par exemple, une substance hypothétique présente une biodisponibilité relative moyenne de 10 %. Cette moyenne correspond à des sujets ayant des biodisponibilités individuelles allant de 5 % à 20 %. Si la biodisponibilité relative est multipliée par 10, alors une biodisponibilité de 100 % est obtenue. Mais, les sujets ayant une biodisponibilité initiale de 20 % se retrouveront surexposés avec un facteur 2 alors que les sujets qui avaient les plus faibles biodisponibilités relatives ne seront exposés qu'à 50 % de l'objectif thérapeutique (sous-exposition). Si ce médicament a une marge thérapeutique étroite, il est possible qu'aucune dose unique ne permette d'exposer de façon appropriée tous les sujets d'une population c'est-à-dire d'avoir ni une sous-exposition génératrice de rupture thérapeutique et ni une surexposition génératrice d'effets secondaires [24].

En résumé, une modification de la vitesse de libération et de l'étendue avec lesquelles le principe actif est absorbé affecte la biodisponibilité. En effet, si la quantité contrôle l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques et si la vitesse de la mise à la disposition contrôle la forme de la courbe des concentrations plasmatiques, alors elles peuvent avoir une grande influence sur les effets thérapeutiques et les effets toxiques (concentrations plasmatiques trop élevées). Ainsi, il est aussi essentiel de connaître la vitesse de la mise à disposition de la substance pour les formulations qui ont été conçues précisément pour la contrôler (formulation à libération modifiée).

2.1.2 Les profils de libération

Pour permettre la libération et ainsi l'absorption du principe actif, le principe actif doit se trouver en solution dans le suc digestif. Pour atteindre cette étape, la forme pharmaceutique va subir plusieurs modifications.

Par exemple, l'évolution d'un comprimé est plus ou moins complexe suivant le profil de libération désiré soit le profil de libération immédiate soit le profil de libération modifiée (Figure 5) :

- Pour le comprimé à libération immédiate, le comprimé va se désintégrer dans le milieu et va libérer de façon très rapide le principe actif.
- Pour le comprimé à libération prolongée, le comprimé va persister et libérer de façon continue son principe actif (par exemple, par diffusion, gonflement, érosion, etc).

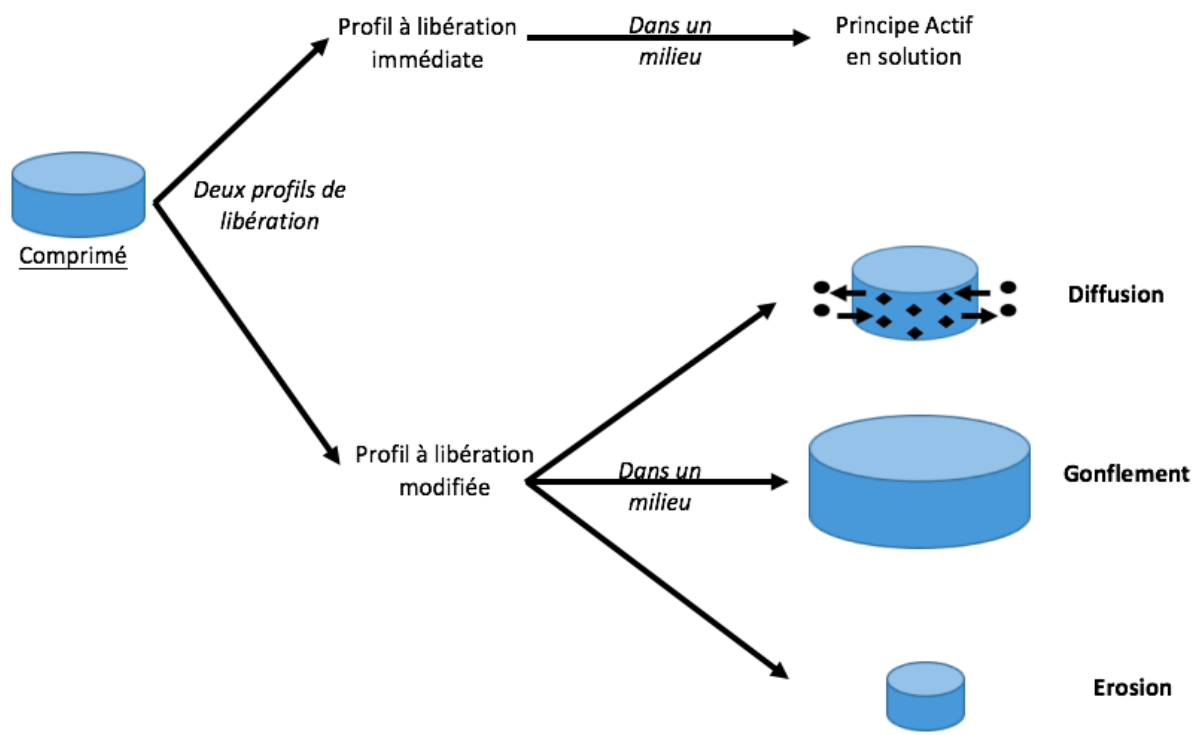


Figure 5 : Différentes modalités de libération du principe actif avec l'exemple d'un comprimé à matrice hydrophile

En général, suivant le profil désiré de libération du principe actif, deux profils peuvent être développés [25] :

- Libération immédiate : après l'administration, le principe actif est libéré immédiatement.
- Libération modifiée : après l'administration, le principe actif est libéré pendant une longue période ou est libéré dans une zone cible du corps. Ainsi, deux types de libération modifiée sont distingués :
 - Libération prolongée : le principe actif est libéré pendant une longue période,
 - Libération retardée : le principe actif est libéré seulement dans une zone cible.

2.1.2.1 La libération immédiate

De nombreuses formes galéniques sont conçues pour libérer immédiatement le principe actif ou au moins aussi rapidement que possible après l'administration. Cela est courant si un effet rapide est nécessaire pour des raisons thérapeutiques. Par exemple, un comprimé contenant un antalgique doit se désintégrer rapidement dans le tractus gastro-intestinal pour permettre une action rapide dans le corps. Ainsi, la libération immédiate répond à cette attente en permettant une action rapide allant de la minute à la demi-heure.

En général, les formes galéniques à libération immédiate libèrent le principe actif par désintégration. Ainsi, le principe actif initialement libéré est rapidement absorbé et un haut niveau de concentration en principe actif dans le plasma est atteint (C_{max}) dans un temps très court (t_{max}) (Figure 6) [25].

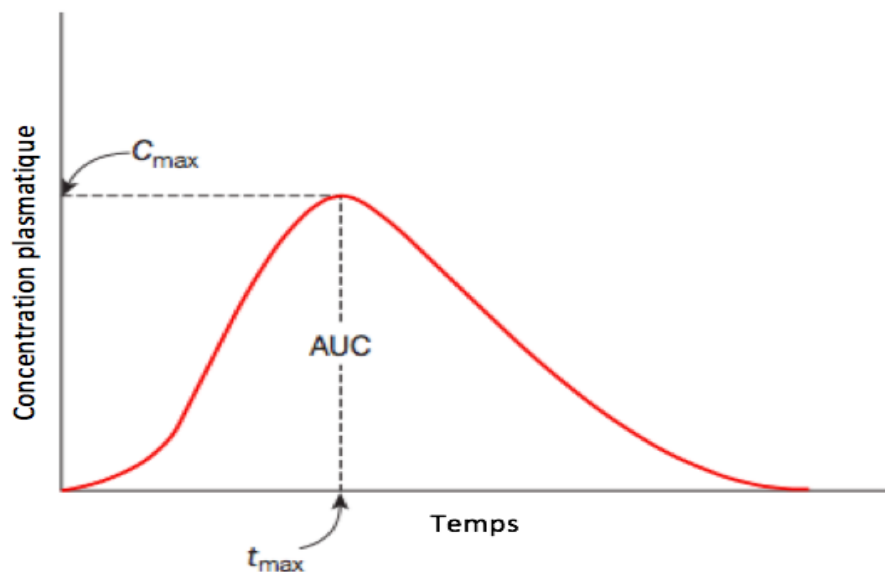


Figure 6 : Profil de concentration plasmatique d'un système de libération immédiate
[25]

Par contre, en réalisant une forme galénique à libération immédiate, le temps d'action du principe actif est assez bref, si le principe actif a un temps de demi-vie biologique court. Ainsi, pour prolonger la durée d'action d'un tel principe actif, cela nécessitera une administration fréquente menant potentiellement à une faible observance et éventuellement à une concentration plasmatique sub-optimale.

De nombreuses études montrent qu'une large proportion de patients ne prend pas leurs médicaments régulièrement si la maladie n'implique pas de forts symptômes (par exemple, le traitement d'une hypertension artérielle avec une modalité de prise de trois fois par jour). Pour réduire la fréquence d'administration du principe actif, l'augmentation de la dose de la forme à libération immédiate n'est pas possible car cela va provoquer une élévation du C_{max} pouvant dépasser la concentration minimale de toxicité et ainsi provoquer des effets indésirables graves [25].

2.1.2.2 La libération modifiée

Pour réduire la fréquence d'administrations des formes à libération immédiate, des formes à libération modifiées peuvent être conçues pour modifier la libération du principe actif sur une période donnée ou pour libérer le principe actif à une région cible. Ainsi, deux types de libérations modifiées peuvent être distingués [25] :

- Libération prolongée,
- Libération retardée.

2.1.2.2.1 La libération prolongée

Les formes galéniques à libération prolongée libèrent le principe actif sur une longue période dans l'intérêt d'augmenter la durée d'action du médicament. D'un point de vue pharmacologique, le profil cinétique de la libération prolongée a un Cmax qui peut être un peu réduit et un intervalle de temps de concentration maximale plus long par rapport aux formes à libération immédiate (Figure 7).

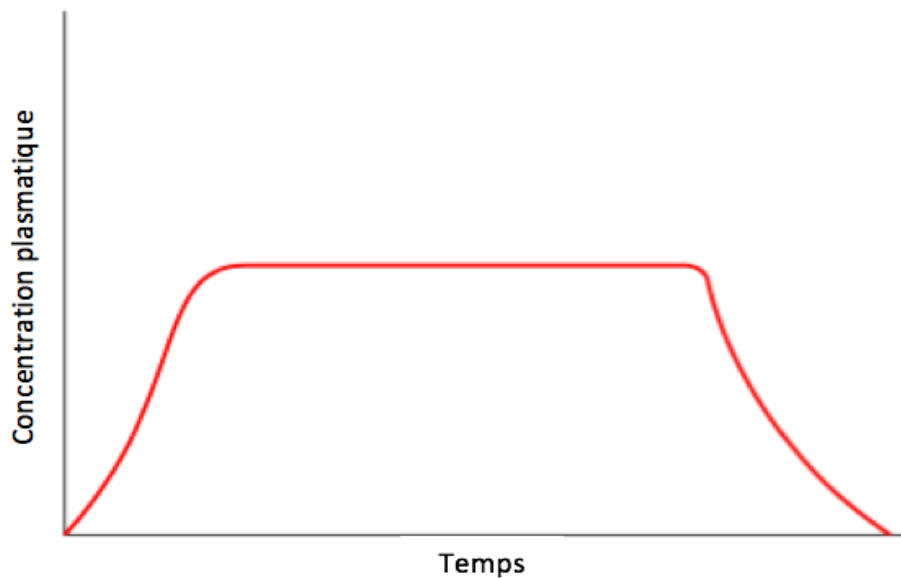


Figure 7 : Profil de concentration plasmatique d'un système de libération prolongée [25]

Ainsi, ce système de libération permet de réduire la fréquence de prise d'un médicament pour une maladie nécessitant une prise quotidienne. Il est spécifiquement utilisé pour les maladies chroniques car les patients ont besoin de prendre le médicament pour une période prolongée.

Remarque : Dans le système à libération prolongée, une distinction doit être réalisée entre une libération contrôlée et une libération soutenue. Le système à libération contrôlée est conçu pour mener des concentrations plasmatiques constantes, prédictibles et indépendantes de l'environnement biologique du site d'application. Cela signifie que tous les paramètres (la libération, la solubilisation, l'absorption, etc) sont contrôlés pour obtenir une concentration en principe actif désirée dans le corps. Alors que pour le système de libération soutenue, un seul paramètre est contrôlé soit la libération du principe actif de la forme galénique. La seconde différence concerne les voies d'administration. Le système de libération contrôlée est utilisé dans une variété de voies d'administration (incluant les voies orales, vaginales, etc) alors que le système de libération soutenue est seulement utilisé par voie orale [25].

2.1.2.2.2 La libération retardée

Ce profil de libération est similaire au profil de libération immédiate mais la seule différence sera le moment (t_{max}) où la concentration maximale sera obtenue.

La figure 8 montre la concentration plasmatique en fonction du temps des formes galéniques à libération immédiate et retardée. Pour les formes galéniques à libération retardée, le temps (t_{max}), où la concentration plasmatique est maximale, est fortement dépendante du temps de vidange gastrique [25].

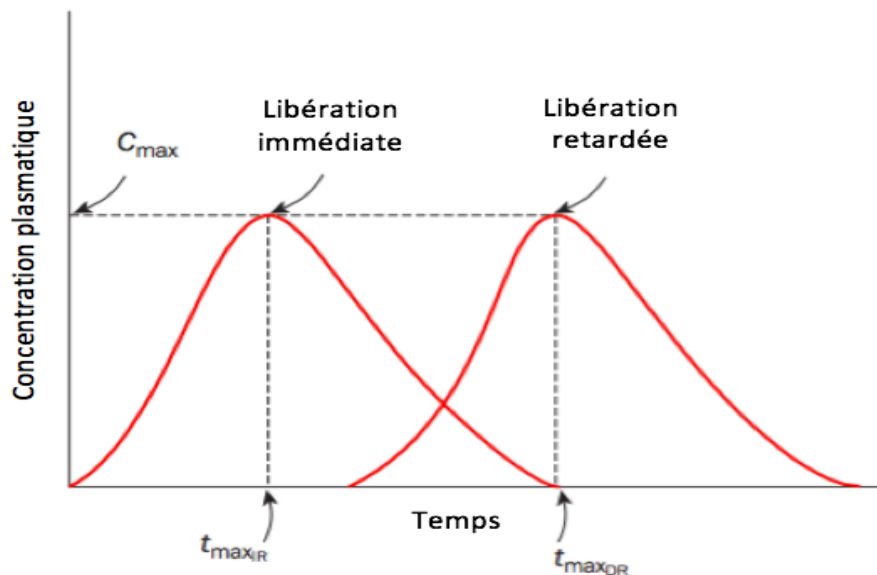


Figure 8 : Comparaison des profils de concentration plasmatique des systèmes de libération immédiate et retardée [25]

Les formes galéniques orales à libération retardée peuvent contrôler la localisation de libération du principe actif (comme l'intestin grêle à l'aide d'une forme galénique ayant un pelliculage entérique).

Par exemple, dans le cas d'une libération ciblée dans l'intestin grêle, une forme galénique (un comprimé ou les granules avant la compression) peut être pelliculée avec un polymère soluble à partir d'un pH supérieur à 4,5 (pH-dépendant). Ainsi, quand la forme galénique circule d'un environnement de faible pH (estomac) à un environnement de pH neutre ou légèrement basique (intestin grêle), le polymère du pelliculage se dissout et le principe actif peut être libéré. Une fois le polymère dissous, la libération est immédiate et la résultante de la concentration plasmatique en fonction du temps est similaire à un profil de libération immédiate [25].

Après avoir défini les principaux paramètres pour l'amélioration de l'efficacité d'un médicament, Amidon *et al* ont mis en place un système permettant de classer les principes dans l'intérêt à aider les galénistes à définir les actions à entreprendre pour améliorer l'efficacité du médicament.

2.1.3 Le Système de Classification Biopharmaceutique

Amidon *et al* [27] ont révélé que les événements fondamentaux contrôlant l'absorption des médicaments par voie orale sont la perméabilité du principe actif à travers la membrane gastro-intestinale et de sa solubilité soit sa dissolution de la dose de médicament dans le milieu gastro-intestinal. Ainsi, un système de classification des principes actifs sur la perméabilité et la solubilité est mis en place appelé Système de Classification Biopharmaceutique.

Le système de classification biopharmaceutique est couramment utilisé dans la conception et le développement de médicaments innovants, de nouvelles formes pharmaceutiques (améliorant la perméabilité), dans la pharmacologie clinique (interactions principe actif - principe actif, principe actif -nourriture). Une fois que les caractéristiques de solubilité et de perméabilité du principe actif sont connues, le formulateur décide de la technologie de libération à suivre ou à développer [28] [29] [30].

Ainsi, le système de classification biopharmaceutique est un cadre scientifique pour la classification des substances médicamenteuses en fonction de leur solubilité aqueuse et de leur perméabilité intestinale par le biais d'une forme galénique à libération immédiate. Une substance médicamenteuse peut être considérée comme hautement soluble lorsqu'une grande proportion de principe actif est soluble dans moins de 250 ml de milieu aqueux (sur la plage de pH de 1 à 6,8). Une substance médicamenteuse est considérée comme étant très perméable lorsque le degré d'absorption chez l'homme est déterminé comme étant supérieure voire égale à 85 % d'une dose administrée [31].

Sur la base de leur solubilité et de la perméabilité de la membrane intestinale, les substances médicamenteuses sont classées en quatre catégories (Figure 9).

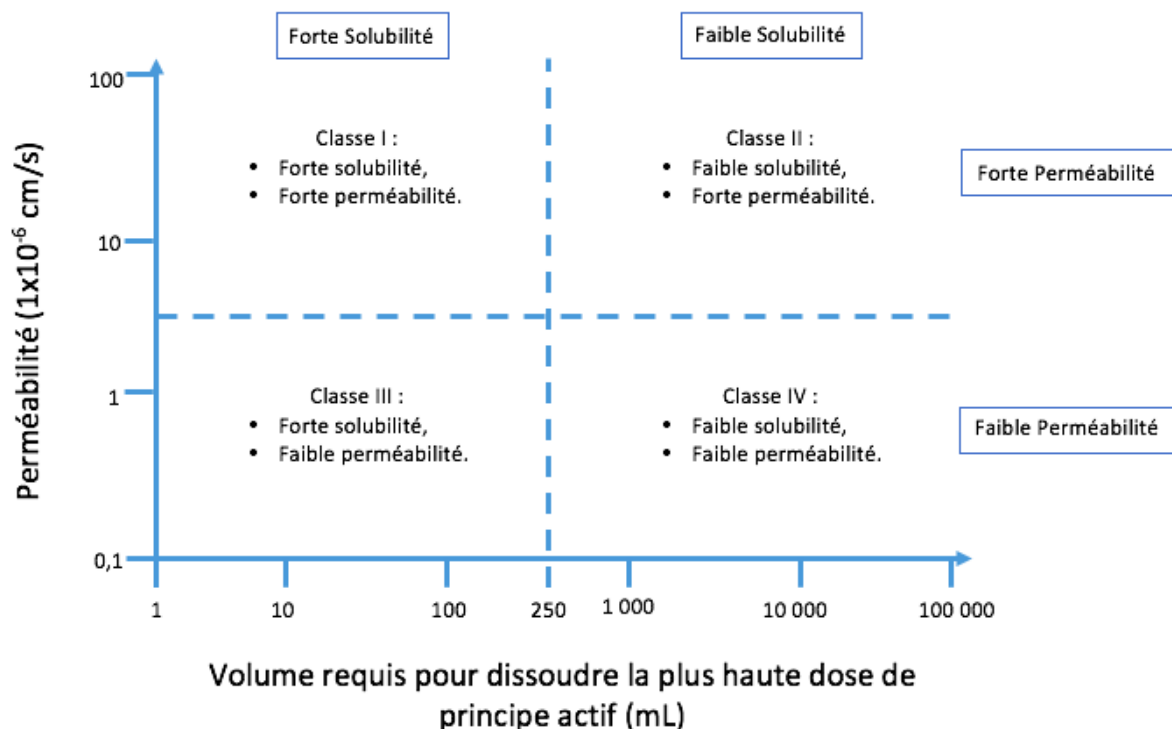


Figure 9: Classes du Système de Classification Biopharmaceutique [32] [33] [34] [35]

2.1.3.1 Classe I

Au sein de la classe I, les caractéristiques communes des principes actifs sont une forte solubilité et une forte perméabilité. Par conséquent, les principes actifs libérés d'une forme galénique à libération immédiate se dissolvent rapidement dans le milieu stomacal et sont rapidement transportés à travers la paroi du tube digestif. L'étape qui va limiter l'absorption du médicament peut être la vitesse de la vidange gastrique [36].

Cette classe correspond à 40 % des principes actifs du marché. Par exemple, les principes actifs appartenant à cette classe sont la chloroquine, le diltiazem, le métoprolol, le paracétamol, le propranolol, la theophylline, etc [32] [33] [37].

Pour certaines molécules de cette classe, il peut être avantageux de moduler la libération du principe actif en utilisant une technologie de libération contrôlée. Les technologies de libération contrôlée pour la classe I comprennent [38] :

- MODAS (*Multiporous Oral Drug Absorption System*),
- SCOT (*Single Composition Osmotic Tablet System*),
- Diamatrix (*Diffusion controlled matrix system*),
- Système de rétention gastrique,
- etc.

2.1.3.2 Classe II

Au sein de la classe II, les caractéristiques communes des principes actifs sont une faible solubilité et une forte perméabilité. Par conséquent, les principes actifs se dissolvent en faible quantité dans le milieu mais les proportions de principes actifs dissous sont rapidement absorbées. Ainsi, la dissolution du principe actif *in vivo* est une étape limitante pour l'absorption à l'exception d'une très forte dose. En complément, une corrélation *in vitro* – *in vivo* est généralement attendue pour les principes actifs de la classe II [36].

Cette classe correspond à 33 % des principes actifs du marché. Par exemple, les principes actifs appartenant à cette classe sont la carbamazépine, le danazole, la glibenclamide, le kétoconazole, la nifédipine, la phénytoïne, etc [32] [33] [37].

En général, ces principes actifs présentent une biodisponibilité variable et nécessite l'amélioration de la dissolution pour améliorer la biodisponibilité. Ces principes actifs sont convenables pour la conception de forme à libération prolongée et contrôlée. Les technologies de libération pouvant être utilisés comprennent [38] :

- Micronisation,
- Lyophilisation,
- Systèmes d'émulsions ou de microémulsions
- Système de rétention gastrique,
- Transporteurs de nanoparticules,
- etc.

2.1.3.3 Classe III

Au sein de la classe III, les caractéristiques communes des principes actifs sont une forte solubilité et une faible perméabilité. Par conséquent, les principes actifs se dissolvent rapidement dans le milieu mais sont peu absorbés. Donc, la perméabilité du principe actif est l'étape de taux limitant pour l'absorption donnant ainsi une faible biodisponibilité [36].

Cette classe correspond à 21 % des principes actifs du marché. Par exemple, les principes actifs appartenant à cette classe sont l'acyclovir, l'acide alendronique, l'aténolol, le captopril, la cimétidine, la metformine, la ranitidine, etc [32] [33] [37].

Dans l'intérêt d'améliorer la biodisponibilité de ces principes actifs, il est possible de manipuler le temps de présence des principes actifs au niveau de leurs sites d'absorption. Les technologies pouvant être exploitées comprennent [38] :

- Système de rétention gastrique,
- Capsules de haute fréquence et les capsules téléométriques,
- Systèmes de libération médicamenteuse de peptides et de protéines.

2.1.3.4 Classe IV

Au sein de la classe IV, les caractéristiques communes des principes actifs sont une faible solubilité et perméabilité. Ainsi, ils ont une faible dissolution et ne sont pas très bien absorbés à travers la muqueuse intestinale. Par conséquent, les composants de la classe IV ont une faible biodisponibilité et une forte variabilité. Face à cette faible biodisponibilité et forte variabilité, il n'est pas recommandé d'administrer ces principes actifs par voie orale. C'est pourquoi, ces principes actifs sont rarement développés et commercialisés pour la voie orale [36].

Cette classe correspond à 6 % des principes actifs du marché. Par exemple, les principes actifs appartenant à cette classe sont la cyclosporine, la ritonavir, la saquinavir, le taxol, la paclitaxel, etc [32] [33] [37].

Pour améliorer leurs biodisponibilités, il est préconisé de les administrer par voie parentérale en employant des excipients comme un améliorateur de solubilité [32]. Sur le marché du brevet, il est constaté que des laboratoires pharmaceutiques ont déposé des brevets sur des formes galéniques contenant un principe actif de classe IV (par exemple le paclitaxel, la ritonavir, etc). Ces formes galéniques sont à administrer par voie orale et exploite le système de rétention gastrique [39]. Par conséquent, le système de rétention gastrique peut être une solution pour améliorer l'efficacité des principes de classe IV.

Une technologie permettant d'améliorer la biodisponibilité des médicaments, le système de rétention gastrique, peut être utilisée pour toutes les classes. Ainsi, avant de présenter le système de rétention gastrique, un rappel physiologique sur le tractus gastro-intestinal est nécessaire pour comprendre le fonctionnement d'un médicament exploitant le système de rétention gastrique.

2.1.4 Le tractus gastro-intestinal

Les formes galéniques ingérées par voie orale libèrent leurs principes actifs dans le tractus gastro-intestinal. Ce tractus peut être représenté comme un tube musculaire continu (en mouvement continu) de 9m de long. Sa fonction est d'ingérer les nutriments et d'éliminer les déchets par des mécanismes physiologiques (l'adsorption, la motilité, la digestion, la sécrétion et l'excrétion) [40].

Ce tractus gastro-intestinal peut être divisé en 3 régions principales (Figure 10) :

- Estomac,
- Intestin Grêle : Duodénum, Jéjunum et Iléon,
- Gros intestin.

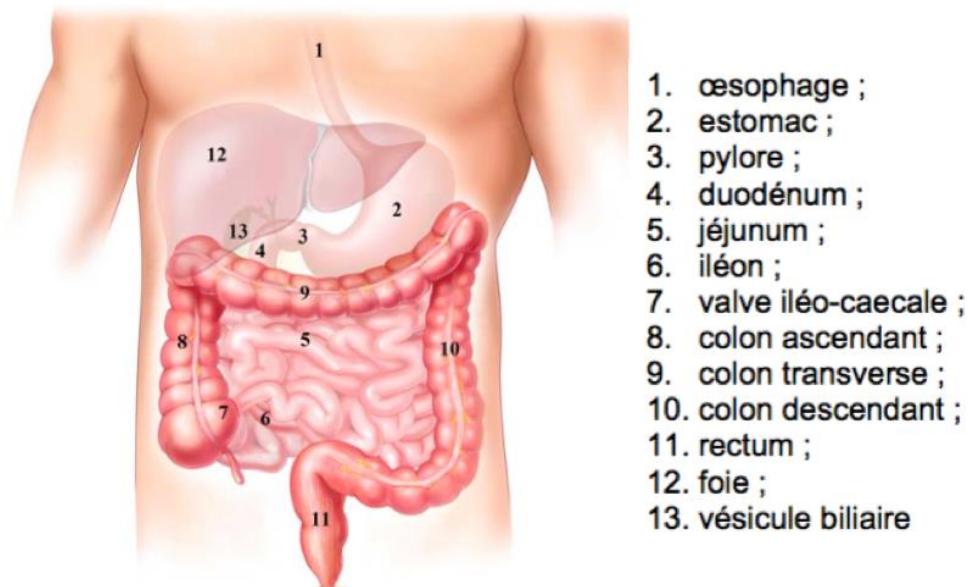


Figure 10: Illustration du Tractus Gastro-Intestinal [40]

L'estomac sera étudié plus en profondeur dans cette thèse.

2.1.4.1 L'estomac

2.1.4.1.1 L'anatomi

Les aliments ingérés passant par l'œsophage arrivent au niveau de la partie supérieure de l'estomac. Le point de connexion entre l'œsophage et l'estomac est appelé cardia (ou la région cardiaque).

Ensuite, localisé dans la partie inférieure du diaphragme, au-dessous et à gauche du cardia, il y a le fundus ayant une forme de dôme.

Après le fundus, il s'agit de la partie principale de l'estomac appelé le corps. La surface latérale convexe de l'estomac est appelé la plus grande courbure et la frontière médiale concave est la petite courbure.

La partie distale de l'estomac est la région pylorique. Il permet de connecter l'estomac à l'intestin grêle et plus précisément, au duodénum. La délimitation entre le corps et la région pylorique est nommée « incisura angularis ». La région pylorique est composée de plusieurs parties soit l'antrum pylorique et le sphincter pylorique. Ce sphincter pylorique est localisé au dernier point de connexion et contrôle la vidange gastrique. (Figure 11) [40].

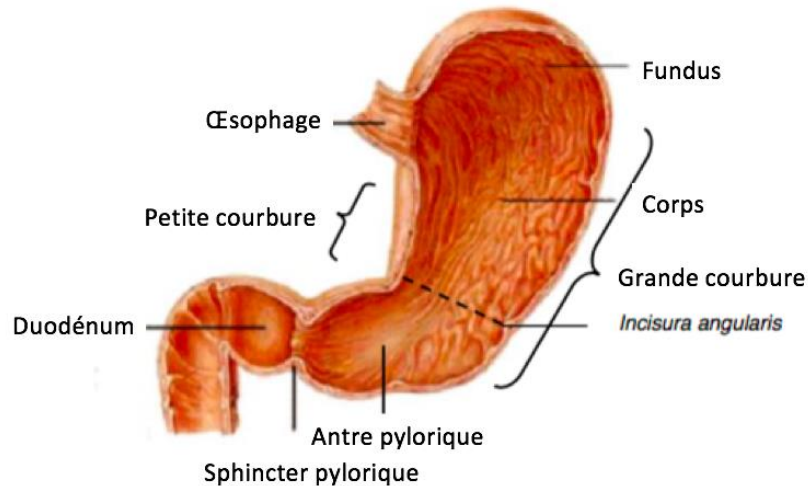


Figure 11: Coupe longitudinale de l'estomac [40]

2.1.4.1.2 L'histologie

De manière générale, l'estomac a une fonction digestive chimique et mécanique. Ces fonctions lui proviennent de la paroi de l'estomac. La paroi de l'estomac est composée de quatre couches qui sont (en partant de la lumière et se déplaçant vers l'extérieur) (Figure 12) :

- La muqueuse,
- La sous-muqueuse,
- La musculuse,
- La séreuse.

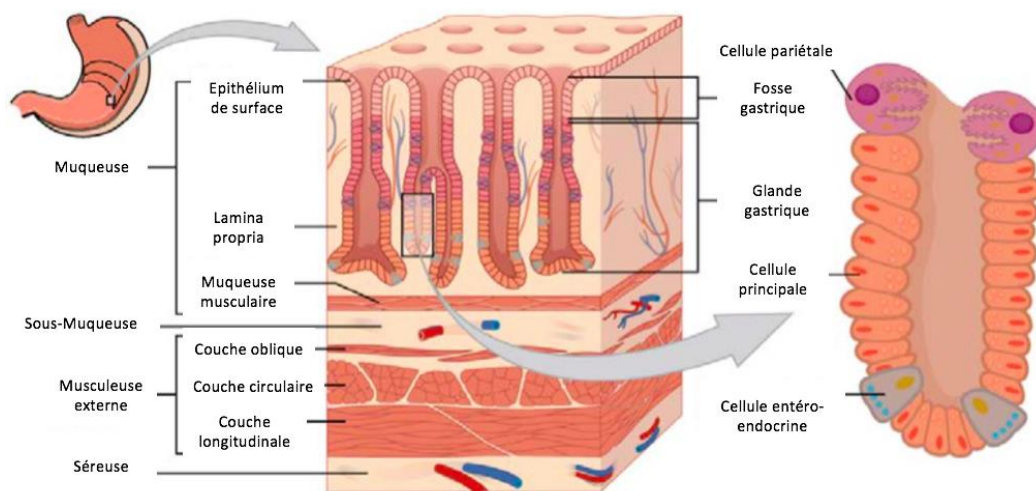


Figure 12 : Histologie de l'estomac [40]

La première partie est la muqueuse. Elle présente à sa surface un épithélium composé uniquement de cellules à mucus de surface et un grand nombre de fosses gastriques donnant à l'épithélium une apparence de coussin. Les cellules à mucus de surface sécrètent une couche protectrice de mucus alcalin permettant de protéger l'estomac de la sécrétion acide. Et, les fosses gastriques marquent l'entrée de chaque glande gastrique et ces glandes sont composées de plusieurs types de cellules (cellules pariétales, cellules principales, cellules entéro-endocrine). Ces glandes sécrètent un liquide digestif complexe appelé suc gastrique composé notamment d'acide chlorhydrique. Après les glandes gastriques, la muqueuse présente une muqueuse musculaire. Cette couche mince de muscle lisse est dans un état constant de tension, tirant sur la muqueuse de l'estomac en plis ondulés. Ces plis augmentent considérablement la surface disponible pour la digestion et l'absorption.

La deuxième partie est la sous-muqueuse. Une large couche de tissu conjonctif dense relie les muqueuses recouvrant les musculaires sous-jacentes. Elle comprend des nerfs, des vaisseaux sanguins et lymphatiques (qui transportent des nutriments absorbés), et une dispersion de glandes sous-muqueuses qui libèrent des sécrétions digestives.

La troisième partie est la musculaire externe. La musculaire de l'estomac a une particularité par rapport au reste du tractus gastro-intestinal car elle est composée de trois couches de muscle lisse (oblique, circulaire et longitudinale). Par conséquent, en plus de déplacer la nourriture à travers le canal, l'estomac peut broyer mécaniquement les aliments en plus petites particules. Ainsi, la musculaire externe joue un rôle primordial dans le processus de vidange gastrique.

La quatrième partie est la séreuse qui est constituée d'une couche de péritoine viscéral recouvrant une couche de tissu conjonctif lâche. Ces tissus servent à maintenir le tube digestif en place près de la surface ventrale de la colonne vertébrale [40].

Au final, la muqueuse a un rôle primordial dans la digestion chimique et la musculaire externe a un rôle dans la digestion mécanique.

2.1.4.2 Les processus de digestion

Les processus de digestion chimique et mécanique de l'estomac sont primordiaux car ils vont influencer les formes galéniques résidant dans l'estomac (court temps de résidence gastrique, dégradation du principe actif). Ainsi, les processus de digestion chimique et mécanique sont à prendre en considération pour le système de rétention gastrique.

2.1.4.2.1 La digestion chimique : le fluide gastrique

Le processus de digestion chimique intervient dans les conditions de résidence d'un médicament en influençant le fluide gastrique. Que ce soit à jeun ou après un repas, l'estomac n'est pas vide et il contient un fluide. Le fluide gastrique présente des particularités concernant son volume, son pH et sa composition (capacité tampon, osmolarité, etc) puisqu'elles vont varier suivant que le patient soit à jeun ou nourri.

Concernant son volume, l'estomac contient au minimum 25 mL et peut contenir jusqu'à 4 L au maximum [41]. Concernant son pH, à l'état à jeun, le pH intragastrique est compris entre 1,3 et 2,5. Puis, au moment du repas, le pH augmente pour atteindre une valeur comprise entre 4,5 et 5,8. Ensuite, une heure après le repas, le pH de l'estomac diminue jusqu'à 3,1 [42] [43]. Ainsi, la composition et la quantité de nourriture sont des facteurs primordiaux décidant du temps que va mettre le pH intragastrique pour retourner à son pH à jeun.

Egalement, la capacité tampon, la tension de surface, les sels biliaires et l'osmolarité sont importants pour la digestion de la nourriture et des médicaments. La capacité tampon du contenu gastrique est élevée à l'état nourri comparé à à jeun, allant de 5 à 30 mM/L ΔpH^{-1} . La concentration moyenne des sels biliaires est comprise entre 80 et 275 μM . La surface de tension est comprise entre 28 et 51 mN/m et l'osmolarité est comprise entre 191 et 200 mOsm/kg dans le fluide gastrique. Les principaux cations présents dans le fluide gastrique sont le sodium (environ 70 mM) et le potassium (environ 15 mM) tandis que l'anion principal est le chlorure (environ 100 mM) [44] [45] [46].

Concernant la viscosité du fluide gastrique, bien que l'ingestion d'un repas augmente la viscosité apparente du contenu gastrique, l'effet est minimisé par l'estomac. En effet, les cellules des fosses gastriques vont être stimulées et ainsi, elles vont diluer rapidement le repas ingéré causant une réduction de la viscosité du repas.

Remarque : L'estomac n'est pas vide à jeun en raison de la fonction sécrétrice de l'estomac. Par conséquent, l'estomac sécrète jusqu'à 50 mL/h [41].

2.1.4.2.2 La digestion mécanique : la vidange gastrique

Le processus de digestion mécanique correspond à la vidange gastrique. La vidange gastrique est contrôlée à la fois par l'estomac et par le duodénum. La présence d'aliments digérés (chyme) dans le duodénum active les récepteurs qui vont inhiber la sécrétion gastrique. Cela empêche le chyme supplémentaire d'être libéré par l'estomac avant que le duodénum soit prêt à le traiter.

Au niveau de l'estomac, le pylore contenant environ 30 ml de chyme agit comme un filtre. Ainsi, seulement les liquides et les petites particules peuvent passer à travers le sphincter pylorique [40]. Egalement, la vidange gastrique se réalise tous les jours mais diffère suivant qu'on soit à jeun ou nourri.

A jeun, les événements électriques des séries inter-digestives se produisent de façon cyclique, toutes les 2-3 heures, aussi bien par le biais de l'estomac que par l'intestin grêle. Quatre phases peuvent être distinguées :

- Phase I : Il s'agit d'une phase quiescente avec de rares contractions et s'étendant de 30 à 60 minutes.
- Phase II : Il s'agit d'actions potentielles et contractiles intermittentes augmentant graduellement en intensité et en fréquence tout au long de la phase. Elle dure 20 à 40 minutes.
- Phase III : Il s'agit d'une courte période de contraction intense, large et régulière durant 10 à 20 minutes. Cette phase consiste à éliminer les matières non-digérées de l'estomac au petit intestin. Cette phase est appelée « vague de ménage ».
- Phase IV : Il s'agit d'une phase de transition courte de 0 à 5 minutes [47].

Ensuite, viens le moment du repas. Le repas ingéré est composé d'une phase liquide et solide :

1. Phase liquide : l'eau, la nourriture sous forme liquide (comme la soupe) et la nourriture dispersée en fine particules dans l'eau (comme la compote).
2. Phase solide : tous les nutriments avalés en pièces ayant une taille pouvant être supérieure à 1mm après le mâchage.

Remarque : La phase solide représente la plus grande partie de la nourriture mais le ratio solide/liquide varie suivant la digestion sous l'action de sécrétions acides et l'écrasement mécanique.

Suivant la phase, le temps d'élimination par le pylore est différent. Ainsi, la vidange gastrique est un phénomène diphasique qui est plus significatif durant la première heure que durant la troisième heure.

Quelques instants après l'entrée de la nourriture dans l'estomac, des vagues de mélange commencent à se produire à des intervalles d'environ 20 secondes. Une vague de mélange est un type unique de péristaltisme qui amalgame et adoucit la nourriture avec les sucs gastriques pour créer le chyme.

Au bout d'un certain temps, les vagues de mélange deviennent plus intenses, en commençant au niveau du corps de l'estomac et de plus en plus forte jusqu'au pylore. Ainsi, il y a une séparation de phases (liquide et solide) du repas et les pièces de grandes dimensions sont éliminées par le pylore. L'écrasement et l'élimination des solides sont simultanés et des phénomènes non-successifs. En effet, le contenu gastrique évolue graduellement avec le temps de large à fine particules.

Au cours de la troisième heure, les fines particules ainsi que le liquide sont éliminés. Le liquide huileux constitue cependant un cas spécial. Il flotte à la partie supérieure de la masse gastrique et est évacué seulement à la fin de la digestion (aux alentours de la troisième heure) (Figure 13).

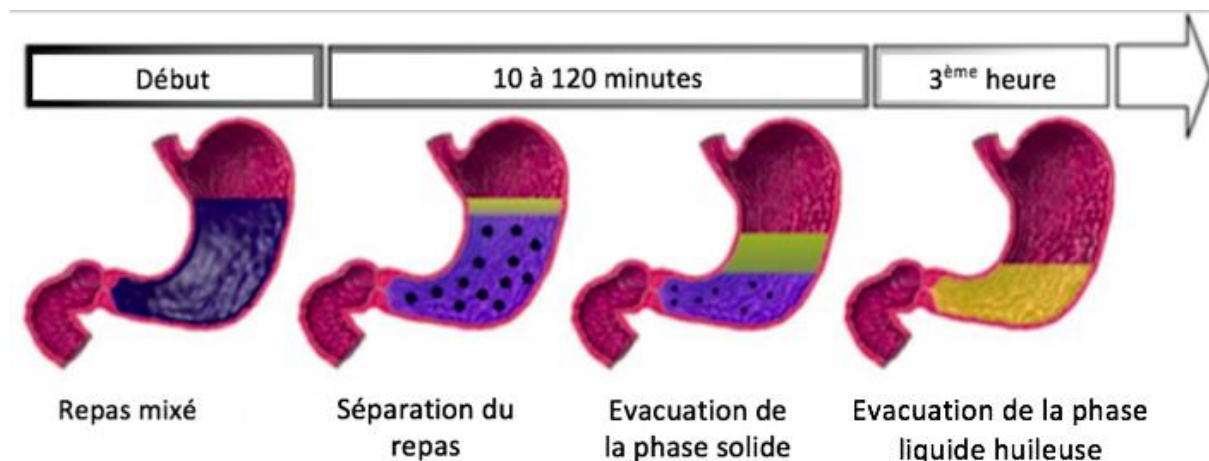


Figure 13: Schéma chronologique de la vidange gastrique d'un repas [48]

La durée de la vidange gastrique à l'état nourri diffère suivant la quantité de nourriture ingérée. Plus la prise de nourriture est importante, plus la période de l'activité est longue. Quand une forme galénique de rétention gastrique est administrée à l'état nourri, l'activité électrique peut influencer significativement le temps total de rétention gastrique et le temps de transit dans le tractus gastro-intestinal [48].

Par conséquent, le maintien d'une forme galénique dans l'estomac présente un intérêt majeur pour améliorer la biodisponibilité de principes actifs absorbés au niveau de l'estomac et de la partie proximale de l'intestin grêle. Par conséquent, nous allons approfondir sur une forme galénique : Système de Rétention Gastrique.

2.2 Le système de rétention gastrique

De manière générale, le système de rétention gastrique est maintenu dans l'estomac et libère ainsi le principe actif durant une longue période. En augmentant le temps de résidence du médicament dans l'estomac, ce système est particulièrement avantageux pour les principes actifs absorbés au niveau de l'estomac et de la partie proximale de l'intestin grêle et présentant un problème de solubilité et de perméabilité. Par ce fait, la plupart des principes actifs administrés par voie orale sont des candidats potentiels pour le système de rétention gastrique en raison de la maximisation de leur biodisponibilité [49].

Ainsi, le système de rétention gastrique permet de :

- Libérer de façon prolongée le principe actif pendant une longue période,
- Libérer à un site spécifique (estomac, intestin grêle),
- Améliorer la biodisponibilité [49].

Ce système présente un intérêt d'un point de vue galénique mais aussi au niveau des brevets. En effet, le premier brevet d'un système de rétention gastrique recensé date de 1972 [50] et environ 2 100 brevets sont recensés sur l'exploitation de ce système. Egalement, concernant les médicaments présents sur le marché, seulement 21 médicaments exploitant le système rétention gastrique sont commercialisés sur différents marchés (mondial, européen, américain, indien, etc). Les entreprises commercialisant ces médicaments sont soit des entreprises sous-traitantes (Galenix), soit des laboratoires pharmaceutiques (GlaxoSmithKline, Bayer, etc) et soit des laboratoires développant des génériques (Sun Pharmaceutical) (Tableau 1) [51] [52] [53] [54] [55] [56].

Technologie	Produit	Principe Actif	Laboratoire pharmaceutique
Système de rétention gastrique	Coreg CR [®]	Carvédilol	GlaxoSmithKline
Système érosion	Cipro XR [®]	Ciprofloxacine	Bayer
Système flottant effervescent	Cifran OD [®]	Ciprofloxacine	Sun Pharmaceutical
	Riomet OD [®]	Metformine HCl	
	Zanocin OD [®]	Ofloxacine	
	Gaviscon liquide [®]	Acide alginique	R.B. Healthcare

Technologie	Produit	Principe Actif	Laboratoire pharmaceutique
Système flottant non effervescent	Inon Ace tabs [®]	Siméthicone	Sato Pharmaceutical
	Madopar [®]	Lévodopa	Roche
	Valrelease [®]	Diazépam	Roche
	Cytotec [®]	Misoprostol	Pharmacia Ltd
	Topalkan [®]	Magnésium d'aluminium	Pierre Fabre
	Convion [®]	Sulfate de fer	Sun Pharmaceutical
Système flottant : Minextab	Cafeclor LP [®]	Cefaclor	Galenix
	Metformin HCl LP [®]	Metformine HCl	
	Tramadol LP [®]	Tramadol	
Système flottant gonflant	Baclofen GRS [®]	Baclofène	Sun Pharmaceutical
Système gonflant: AcuForm [™]	Gabapentin GR [®]	Gabapentine	Depomed
	Glumetza [®]	Metformine HCl	
	Metformin GR [®]	Metformine HCl	
	ProQuin XR [®]	Ciprofloxacine	
Système gonflant effervescent	Prazopress XL [®]	Prazosine HCl	Sun Pharmaceutical

Tableau 1 : Liste des médicaments exploitant le système de rétention gastrique présents sur le marché [51] [52] [53] [54] [55] [56]

Par conséquent, les formes de rétention gastrique montrent un intérêt dans la stratégie d'innovation galénique en raison de la faible proportion de médicaments disponibles sur le marché, de l'amélioration de la biodisponibilité et ainsi une diminution des prises des médicaments.

Différentes technologies vont être développées dans la thèse mais, avant de mettre au point un médicament exploitant ce système, il faut prendre en considérations les facteurs pouvant influencer le temps de résidence des formes galéniques dans l'estomac :

- Facteurs galéniques,
- Facteurs physiologiques.

2.2.1 Les facteurs galéniques

Au moment de l'ingestion, la forme galénique doit avoir une petite taille (inférieure à 10 mm) pour pouvoir arriver dans l'estomac et ne pas bloquer l'œsophage. Ensuite, pour maintenir la forme galénique dans l'estomac, la forme galénique doit avoir une taille supérieure au diamètre du pylore (supérieure à 10 mm). Ainsi, la forme galénique doit avoir une capacité d'augmenter de volume dans l'estomac. Et, plus la forme galénique est large dans l'estomac, plus elle va résider. A jeun, les comprimés de petite taille quittent l'estomac durant la phase I alors que les comprimés de grande taille sont éliminés de l'estomac durant la phase III.

Mis à part la taille de la forme galénique, la forme a aussi un impact sur la rétention gastrique. Si le comprimé a une forme tétraédrique, alors le comprimé ne sera pas immédiatement évacué de l'estomac en raison de la forme du pylore.

Un troisième facteur galénique pouvant améliorer la présence du médicament dans l'estomac est la densité de la forme galénique. Une forme galénique ayant une densité plus faible (inférieure à $1,0 \text{ g/cm}^3$) ou plus forte (supérieure à $1,5 \text{ g/cm}^3$) par rapport au fluide gastrique peut résider plus longtemps dans l'estomac. Ainsi, la forme galénique va avoir une position particulière dans l'estomac qui va pouvoir l'isoler du pylore [57].

2.2.2 Les facteurs physiologiques

Selon que le patient ait mangé ou non, la vidange gastrique ne se passe pas de la même façon et la durée de transit du médicament va différer. Aussi, la vidange gastrique va varier selon la nature du repas (température, volume, composition du repas, teneur en calorie, etc). Par exemple, un repas riche en protéines et en lipides peut augmenter le temps de rétention gastrique entre 4 heures et 10 heures.

Egalement, le nombre de repas dans la journée joue un rôle. Par exemple, comparé à la prise d'un seul repas, le temps de rétention gastrique peut augmenter jusqu'à 400 minutes quand des repas successifs sont donnés. Généralement, la vidange gastrique est plus lente chez la femme que chez l'homme.

De même, si un patient âgé (supérieur à 70 ans) prend un médicament exploitant le système de rétention gastrique, la forme galénique va résider plus longtemps par rapport à un patient de 20 ans.

Au même titre, l'âge et le sexe du patient doivent être pris en considération pour ce système.

Suivant la technologie utilisée pour réaliser un système de rétention gastrique, la posture a un effet sur le temps de rétention gastrique. Par exemple, si un patient prend un médicament ayant une forte densité, le médicament va résider au fond de l'estomac. Le temps de résidence du médicament va être plus court en position debout qu'en position allongée en raison des contractions péristaltiques de l'estomac.

Egalement, la prise concomitante de médicaments peut modifier le temps de résidence de la forme galénique. Par exemple, les anticholinergiques augmentent le temps de résidence gastrique.

Et pour finir, selon l'état de santé du patient, la vidange gastrique peut varier. Par exemple, l'hypothyroïdie augmente le temps de résidence gastrique alors que l'hyperthyroïdie diminue le temps de résidence gastrique [57].

En prenant en compte les facteurs galéniques et physiologiques, de nombreuses approches technologiques peuvent être mises en place pour développer des formes galéniques à rétention gastrique [58]. Le système de rétention gastrique peut être obtenu en changeant un ou plusieurs paramètres suivant (Figure 14) :

- Densité : en modifiant ce paramètre, deux systèmes peuvent être développés :
 - Système de forte densité,
 - Système de faible densité.
- Adhérence : en modifiant ce paramètre, deux systèmes peuvent être développés :
 - Système mucobioadhésif,
 - Système magnétique.
- Forme : en modifiant ce paramètre, deux systèmes peuvent être développés :
 - Système gonflant,
 - Système extensible.

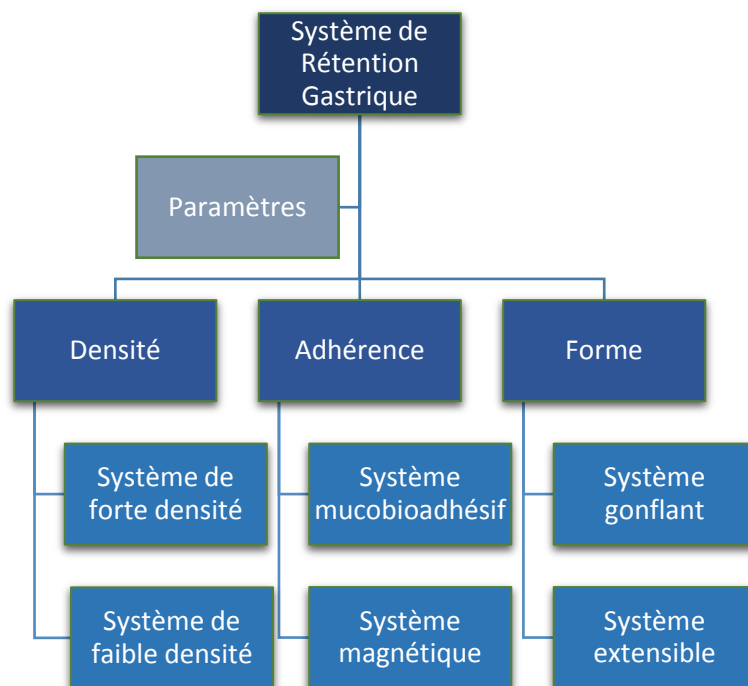


Figure 14 : Différentes technologies de système de rétention gastrique

2.2.3 Les systèmes exploitant la densité

2.2.3.1 Le système de forte densité

Le premier système exploitant la densité est le système de forte densité. Il a pour caractéristique d'avoir une densité apparente supérieure au contenu gastrique. En générale, la densité apparente doit être supérieure à $1,5 \text{ g/cm}^3$ pour une prolongation significative du temps de résidence gastrique.

Une fois administrée, la forme galénique va couler et libérer le principe actif contenu durant une longue période (Figure 15).

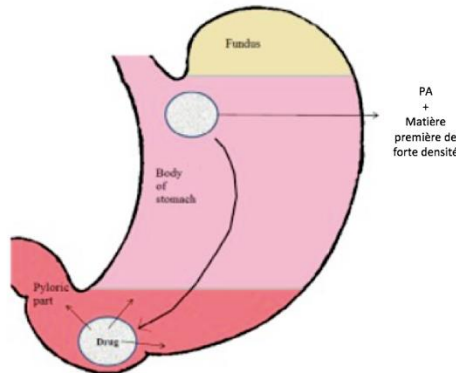


Figure 15 : Illustration du principe du système de forte densité [58]

La propriété de forte densité peut être procurée par certains excipients notamment le sulfate de baryum, l'oxyde de zinc et le dioxyde de titane [58].

Par exemple, C.M. Ashok *et al* (2013) ont développé des comprimés exploitant le système de forte densité en employant un agent de forte densité (oxyde de zinc) et un agent à libération prolongée (hydroxypropylméthylcellulose). Les comprimés fabriqués ont une densité apparente de $1,63 \text{ g/cm}^3$ qui est supérieure à la densité du fluide gastrique. Des essais *in vitro* ont montré que les comprimés libèrent le principe actif pendant 12 heures minimum [59].

2.2.3.2 Le système de faible densité

Le second système exploitant la densité est le système de faible densité (appelé système flottant). Il a été pour la première fois décrites par Davis en 1968 [60]. Ce système a pour caractéristique d'avoir une densité apparente plus faible que le fluide gastrique (inférieur à $1,0 \text{ g/cm}^3$).

Une fois administrée, la forme galénique va résider au-dessus du fluide gastrique, flotter, pour une période prolongée. Ainsi, cette forme galénique va résider durant une longue période dans l'estomac en raison du mimétisme de cette forme avec la phase huileuse du repas. Et, cette forme permet un meilleur contrôle de fluctuation de la concentration en principe actif dans le sang (Figure 16).

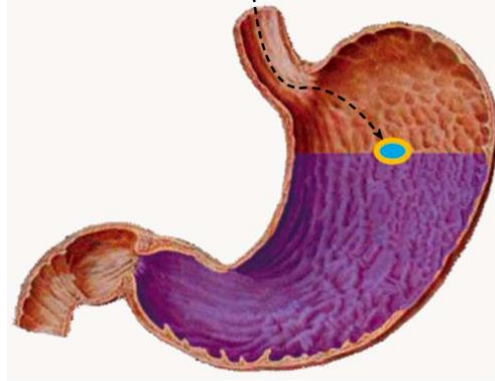


Figure 16 : Illustration du principe du système de faible densité [61]

La faible densité inhérente peut être apportée par trois façons :

- Par le piégeage d'air (les chambres creuses, etc),
- Par l'incorporation de matières de faible densité (les lipides, les poudres poreuses, etc),
- Par l'utilisation de couples effervescents (bicarbonate de sodium et acide citrique par exemple) [62].

Dans le système de faible densité, différentes techniques peuvent être exploitées notamment :

- Résine échangeuse d'ions,
- Compartiment microporeux,
- Billes de gel,
- Radeau.

2.2.3.2.1 Le système de résine échangeuse d'ions

2.2.3.2.1.1 Principe

La technique d'échange d'ions est un échange réversible d'ions (de charges similaires) entre une phase liquide et une phase solide, n'impliquant pas de changement radical dans la structure et les propriétés du solide [63].

Les phases solides impliquées dans le processus d'échange d'ions sont appelées résines échangeuses d'ions et sont généralement des polymères avec des groupements ioniques intégrés. En fonction de la nature des espèces ioniques, le procédé connu sous le nom d'échange d'ions peut être soit échangeuse de cations soit échangeuse d'anions [64].

Dans le domaine pharmaceutique, les résines échangeuses d'ions sont sous forme de perles sphériques de diamètre compris entre 0,5 mm et 1,2 mm. Les résines échangeuses d'ions disponibles dans le commerce gonflent dans l'eau et augmentent de 2 à 3 fois leur poids d'origine. Malgré un fort gonflement, la stabilité chimique reste satisfaisante [65].

Chimiquement, les résines échangeuses d'ions sont constituées de deux composants :

- Un composant structurel constitué d'une matrice polymérique,
- Un composant fonctionnel auquel un contre-ion est liée qui peut être soit un acide (acide sulfonique, etc) soit une base (amine, etc).

Remarque : L'ion de la résine échangeuse d'ions, qui peut être échangé pour une contrepartie du principe actif, est appelé un contre-ion.

Ainsi, les résines échangeuses d'ions peuvent être classées en fonction de la nature des composants structuraux et fonctionnels et du processus d'échange d'ions [66]. Un classement général des échangeurs d'ions est donné dans la figure 17.

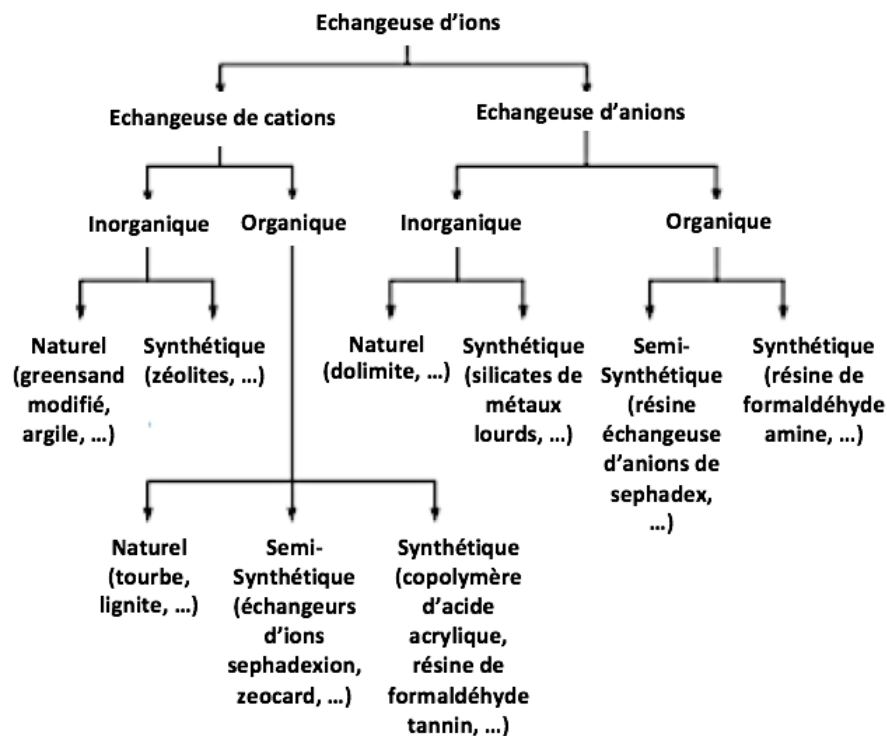


Figure 17 : Classement général des résines échangeuses d'ions [66]

Par contre, les perles sphériques peuvent diminuer ou augmenter de taille suivant l'environnement ionique dans lequel la résine échangeuse d'ions est présente [67]. Par conséquent, un examen attentif doit être réalisé sur la sélection de la résine échangeuse d'ions dans libération du principe actif. Pour ce faire, la sélection est principalement régie par les propriétés du groupe fonctionnel de la résine échangeuse d'ions [68].

Cependant, d'autres critères hors du groupe fonctionnel doivent être pris en compte notamment la taille des particules de résine, la nature et le site de libération du principe actif, le degré de réticulation de la résine, etc. Par exemple, un faible degré de réticulation de la résine facilitera l'échange de gros ions, mais causera également des changements de volume dans la résine lors de la conversion d'une forme à une autre. Par conséquent, un bon équilibre de tous les paramètres doit être fait pour obtenir une performance optimale des systèmes de libération de résine échangeuse d'ions contenant un principe actif [66].

Une fois que la sélection d'une résine est réalisée, l'étape suivante consiste à charger la résine en agent effervescent puis à la complexer avec le principe actif pour former un complexe nommé « résinate » [69].

Les interactions entre la résine échangeuse d'ions et le principe actif, bien que principalement de nature chimique, sont également en partie le résultat de l'adsorption physique [70]. Ces interactions sont communément appelées « adsorption sur la résine échangeuse d'ions », plutôt que de complexation comme la plupart du temps. Ainsi, le processus d'échange d'ions est généralement considéré comme un processus à double décomposition, dans laquelle la résine échangeuse d'ions utilisée est en mesure de fournir le type d'ion nécessaire pour remplacer celui qui est adsorbé à partir de la solution. L'affinité des contre-ions et du principe actif vers la résine échangeuse d'ions est compétitive. Puis, en dernière étape, les billes résultantes sont encapsulées dans une membrane semi-perméable pour surmonter la perte rapide de dioxyde de carbone.

Quand le résinate de la forme galénique atteint le site de délivrance, le milieu va pénétrer dans les billes. L'agent effervescent réagit avec le milieu provoquant ainsi la formation de dioxyde de carbone. Ce dioxyde de carbone piégé par la membrane semi-perméable permet aux perles de remonter vers la partie supérieure du contenu gastrique pendant de nombreuses heures [71].

Et concernant le principe actif, le procédé d'échange d'ions est inversé entraînant la libération de principe actif. La libération du principe actif à la cible souhaitée se produit en raison de la présence de contre-ions hautement activés sur le site ce qui entraîne l'échange d'ions et la libération du principe actif. Egalement, la membrane semi-perméable peut contrôler la libération du principe actif dans le milieu et ainsi former un médicament à libération prolongée. Après la libération totale du principe actif, la résine échangeuse d'ions dépourvu de principe actif est éliminé ou biodégradé [72].

La figure 18 illustre en partie la préparation des résinates et les facteurs qui influent sur le processus d'échange d'ions impliqué dans la libération d'un principe actif cationique.

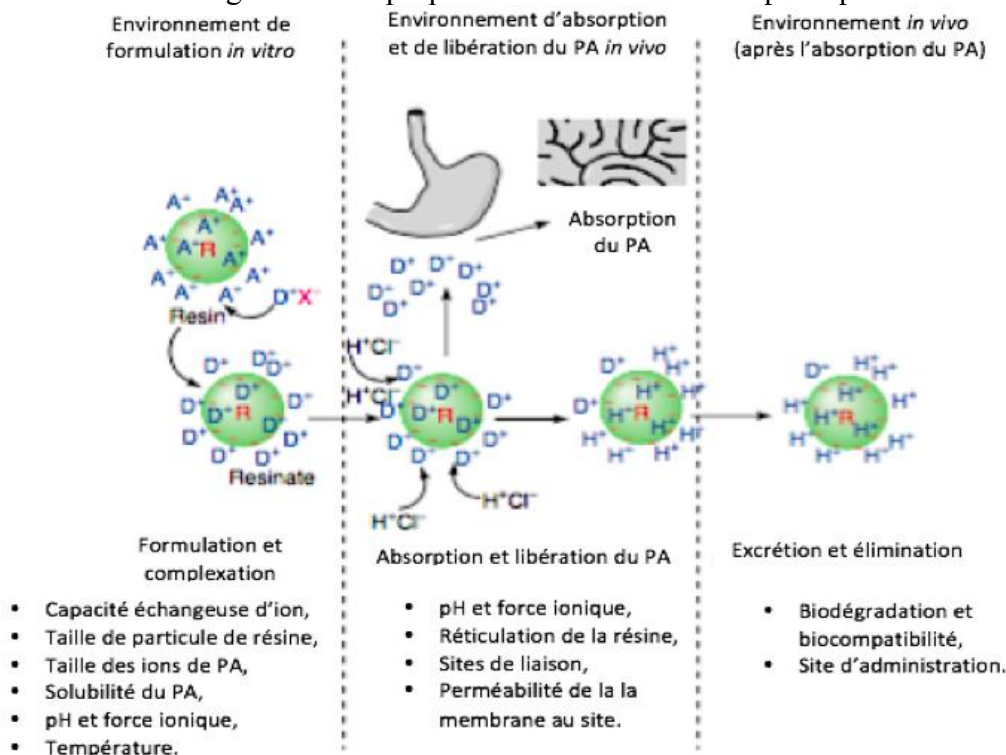


Figure 18 : Base du procédé d'échange d'ions dans le système de libération avec des facteurs affectant l'efficacité thérapeutique à chaque étape [66]

Un inconvénient majeur des systèmes à libération prolongée est le « dose-dumping » provoquant un risque accru de toxicité. Le « dose-dumping » est défini par une « libération inattendue et rapide pendant une courte période de temps d'une quantité totale ou d'une fraction significative de principe actif contenue dans une forme à libération prolongée » et peut avoir des effets très dangereux [73].

L'utilisation de la résine échangeuse d'ions a occupé une place importante dans le développement de systèmes à libération contrôlée ou soutenue en raison de leurs meilleures propriétés de retenue de principe actif et de la prévention du « dose-dumping » [66].

En complément, les propriétés physiques (polymériques) et chimiques (ioniques) de la résine échangeuse d'ions vont permettre de libérer le principe actif de façon plus uniforme que celle des matrices simples (en raison des propriétés physiques uniquement) [74].

2.2.3.2.1.2 Exemples

Un système flottant à libération prolongée constitué d'une résine chargée de bicarbonate de sodium et enrobé d'une membrane semi-perméable a été étudiée en vue d'améliorer le temps de résidence gastrique.

Des essais *in vitro* sont réalisés et il est constaté que le système flotte pendant 12 heures minimum. Le gaz de dioxyde carbone, libéré par le contact du bicarbonate de sodium avec l'eau, est piégé à l'intérieur de la membrane permettant à la forme galénique de flotter. De plus, cette forme galénique permet une libération prolongée du principe actif pendant 12 heures minimum [66].

Une observation similaire d'un système flottant à libération prolongée est faite avec la ciprofloxacine comme un médicament modèle (M. Ibrahim Tadros, 2010). La figure 19 montre les images radiographiques prises à différentes périodes après l'administration du comprimé chargé en sulfate de baryum chez un homme volontaire.

Le comprimé apparaît plus ou moins à la même position dans l'estomac pour les 3 premières heures. Plus tard, le comprimé se déplace légèrement mais il reste dans l'estomac jusqu'à la fin, soit 5 heures après la prise [75].

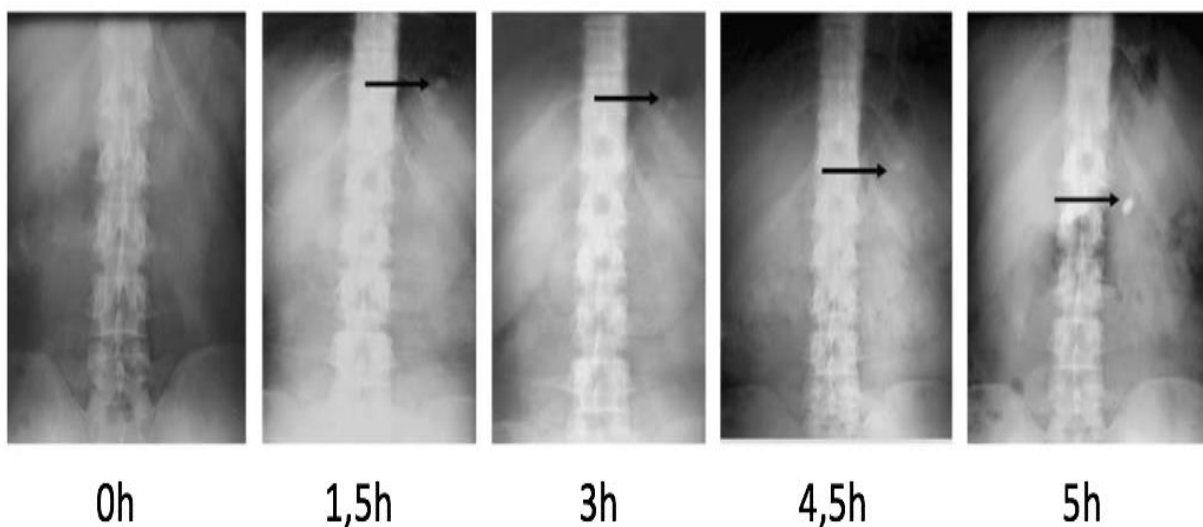


Figure 19 : Images radiographiques d'un homme montrant la position d'un comprimé basé sur le système de résine échangeuse à différents moments [75]

2.2.3.2.2 Le système de compartiment microporeux

Dans le système de compartiment microporeux, un réservoir de principe actif est encapsulé dans un compartiment microporeux. Cette forme contient une chambre de flottaison remplie d'un liquide, d'air ou d'un polymère de faible densité.

Pour prévenir tout contact direct avec la surface de la muqueuse gastrique, la surface du compartiment de réservoir contenant le principe actif est complètement salée.

Par le biais des pores, le fluide gastrique entre dans le système et ensuite, dissout le principe actif et régule la dissolution de principe actif pour un transport continu à travers l'intestin pour y être absorbé (Figure 20) [76].

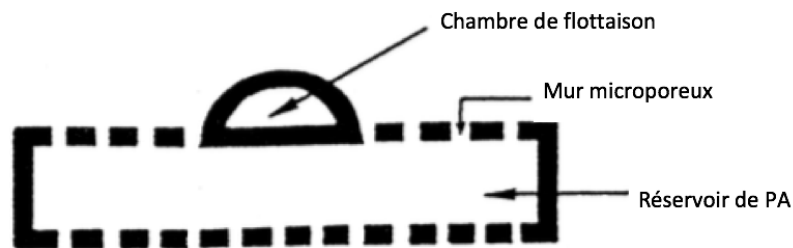


Figure 20: Schéma du système de compartiment microporeux [76]

S. Strubing *et al* (2008) ont développé un système flottant exploitant le système de compartiment microporeux. Des comprimés sont incorporés d'un agent effervescent et sont ensuite pelliculés (au ratio 8,5 : 1,5 de Kollicoat® SR : Kollicoat® IR).

Lors de l'introduction des comprimés dans un milieu de pH 1,2, tous les comprimés ont conduit à un naufrage initial. Seuls les comprimés ayant une faible quantité de pelliculage flottent le plus rapidement (au bout de 12 minutes). Par contre, tous les comprimés flottent toujours après 24 heures dans le milieu (Figure 21). Au final, la mise en place des échantillons dans un milieu acide a conduit à la pénétration de l'acide chlorhydrique à travers la couche de polymère. Après contact avec l'agent effervescent, la formation du dioxyde de carbone est initiée conduisant à une expansion et une réduction de la densité du système.

Sur la figure 21, le film de polymère gonflé est visible sous forme d'une arête vive qui entoure le noyau en raison de la diffusion immédiate de l'eau dans le comprimé. Et, concernant le noyau du comprimé, il est complètement désintégré au bout de 5 heures.

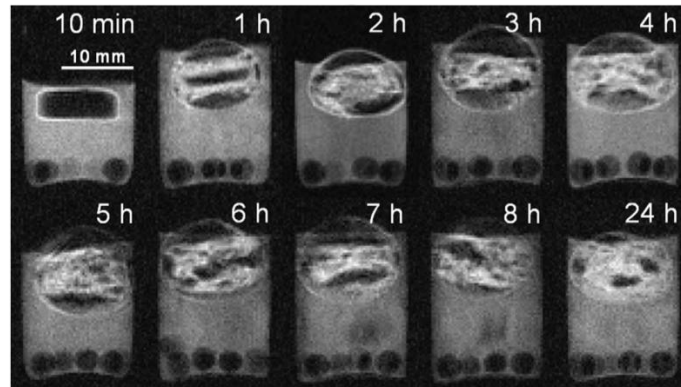


Figure 21 : Images de résonance magnétique avec des comprimés ayant un pelliculage : 10 mg polymère/cm² et SR/IR 8,5 :1,5 [21]

En complément, une mesure cinétique de la libération du principe actif au cours du temps est réalisée dans un milieu de pH 1,2. Il est constaté que le principe actif est libéré de façon prolongée par la forme galénique [77].

2.2.3.2.3 Le système de billes de gel

A.N. ElMeshad et M.M. El-Ashmoony (2012) ont développé des billes de gel flottantes.

Les billes flottantes de chitosan ont été préparées en utilisant la technique de gélation ionotrope. Cette technique peut consister à mélanger une solution de chitosan, de principe actif et d'acide acétique. Puis, la solution est ajoutée goutte à goutte dans une solution DOSS (DiOctyl Sulfosuccinate de Sodium), qui est agitée à vitesse constante et douce. L'ajout est réalisé à l'aide d'une aiguille de seringue située à 10 cm de la surface de la solution DOSS.

Ainsi, cette technique permet de former des billes. Ces billes sont laissées en agitation lente avec l'agent de réticulation pendant 2 heures puis elles sont retirées et séchées à l'air libre pendant 24 heures (Figure 22).

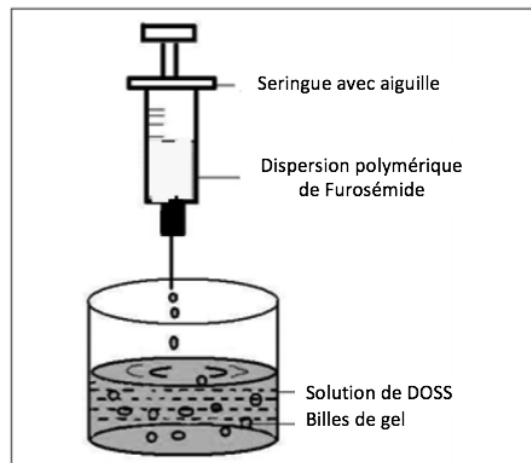


Figure 22 : Représentation schématique de préparation de billes de gel flottantes par la technique de gélation ionotrope [78]

Après formation, les billes ont montré une forme sphérique apparemment homogène. Par contre, après séchage, les billes ont acquis une forme intéressante lors de cette étape : en effet, une cavité intérieure s'est formée. Cela est dû à la paroi lisse et élastique des perles formées, qui s'est effondrée au cours du processus de séchage. Lors de l'addition d'eau, les billes reprennent leur forme sphérique originale (Figure 23).

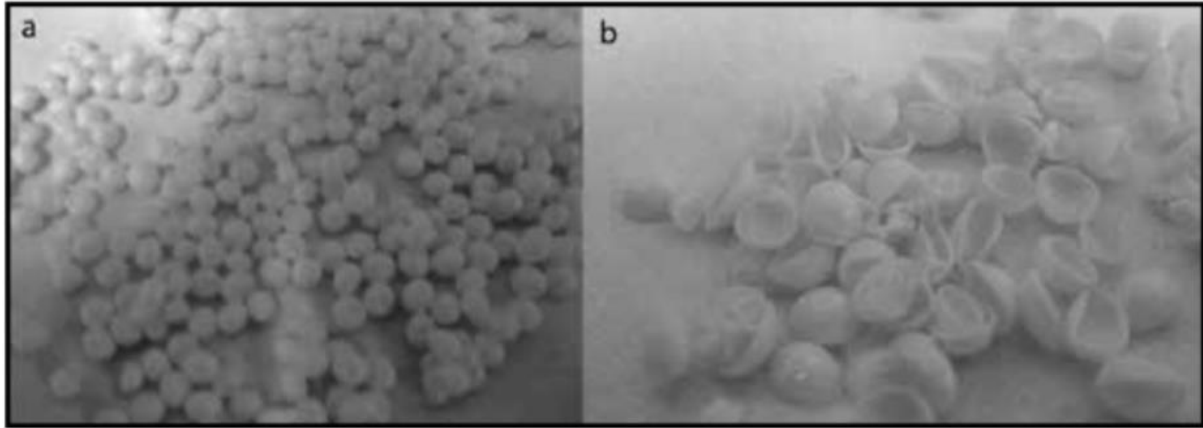


Figure 23 : Photographies des billes flottantes avant séchage (a) et après séchage (b)[78]

Des essais *in vitro* sont réalisés dans un milieu de pH 1,2. Les billes ont flotté immédiatement et ont montré une flottaison totale supérieure à 12 heures. Par la suite, des essais *in vivo* sont réalisés chez chiens étant à jeun. Pour ce faire, les billes sont mises dans une gélule à gélatine dure et la position des billes est révélée par l'imagerie à rayons X (le principe actif est remplacé par le sulfate de baryum). Les images ventro-dorsales de l'estomac des chiens ont montré que toutes les billes ont flotté 15 minutes après l'administration. Les perles ont continué à flotter dans l'estomac pendant plus de 4 heures. Ensuite, les billes ont commencé à quitter l'estomac 5 heures après l'administration mais une faible proportion de billes réside toujours dans l'estomac [78].

2.2.3.2.4 Le système de radeau

2.2.3.2.4.1 Considération générale

Le système de formation de radeau est l'une des approches qui implique la formulation de liquide flottant effervescent avec des propriétés de gélification *in situ*. En outre, les gels formés *in situ* appelés radeau restent intacts pendant plus de 48 heures pour faciliter la libération prolongée de médicaments [79] (Figure 24).

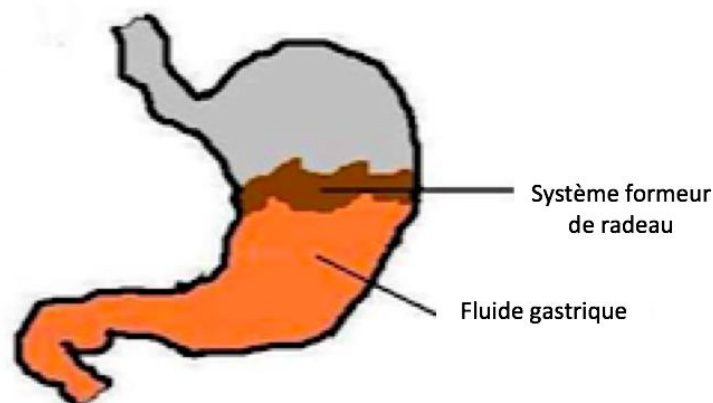


Figure 24: Illustration du principe du système de radeau [80]

La formulation du système de radeau dépend des propriétés physico-chimiques du principe actif (poids moléculaire, lipophilie, charge moléculaire), de l'état pathologique pour lequel le traitement est requis, de la population de patients et de la préférence de la commercialisation [81].

Divers ingrédients sont utilisés dans la formulation d'un tel système qui sont des agents formeurs de gel et des bicarbonates ou carbonates alcalins qui sont responsables de la formation de dioxyde de carbone et ainsi, de la flottaison du radeau [82]. Les agents formeurs de gel peuvent être :

- Acide alginique,
- Alginate de sodium,
- Pectine,
- Etc.

Un polymère utilisé pour des gels *in situ*, doit présenter les caractéristiques suivantes [83] :

- Biocompatible.
- Comportement rhéoépaississant : capable d'augmenter la viscosité avec l'augmentation du taux de cisaillement.

Le système formeur de radeau est une innovation dans la libération de principe actif par voie orale. Ce système est liquide à température ambiante, mais subit une gélification lorsqu'il est en contact avec des fluides corporels ou des changements de pH.

La gélification correspond à la formation de doubles zones de jonction hélicoïdale qui va rassembler des segments à double hélice formant des réseaux tridimensionnels [84]. Ainsi, la formation d'un radeau dans le tractus gélification peut être obtenue par différents mécanismes de gélification :

- Mécanisme physique,
- Mécanisme chimique,
- Mécanisme de stimuli physiologique.

2.2.3.2.4.1.1 La formation de radeau basé sur le mécanisme physique

Le mécanisme physique de gélification peut être obtenu par deux techniques distinctes qui sont les techniques de gonflement et de diffusion.

La technique de gonflement se produit lorsque le système liquide effervescent entre en contact avec le liquide gastrique. La formation *in situ* d'un gel se produit lorsque les matières absorbent l'eau provenant de l'environnement et l'expansion se produit dans l'espace désiré. Certaines substances lipidiques polaires biodégradables, tels que le Myverol® 18-99 (monooléate de glycérol) peuvent être employées [85].

La technique de diffusion implique le passage d'un solvant à partir d'une solution de polymère dans le tissu environnant, ce qui entraîne la précipitation ou la solidification de la matrice polymérique. La solution de polymère qui peut être utilisé pour un tel mécanisme est la N-méthylpyrrolidone [86].

2.2.3.2.4.1.2 La formation de radeau basé sur le mécanisme chimique

Le mécanisme chimique permettant la formation de radeau est la réticulation ionique. Il existe plusieurs polysaccharides qui permettent la réticulation ionique en présence de divers ions [87]. Les polysaccharides sensibles aux ions tels que la carraghénane, la gomme gellan, la pectine et l'alginate de sodium, subissent une transition de phase en présence de divers ions tels que K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} et Na^+ .

Différents polysaccharides subissent une gélification en présence de divers cations monovalents et divalents. Par exemple, l'acide alginique subit une gélification en présence de cations bivalents tels que Ca^{2+} en raison de l'interaction avec le bloc d'acide guluronique dans les chaînes d'alginate [88] [89].

2.2.3.2.4.2 La formation de radeau basé sur le mécanisme de stimuli physiologiques

Le mécanisme de stimuli physiologique peut être exploité par deux techniques distinctes qui sont les techniques de gélification dépendante du pH et de gélification dépendante de la température.

La formation d'un gel dans le système peut se produire due à la variation du pH du milieu. Différents polymères dépendant du pH sont utilisés, ce qui provoque la formation d'un gel *in situ* dans le système. Divers polymères tels que l'acide polyacrylique (Carbopol®) ou ses dérivés peuvent être utilisés pour le changement de la solution en gel par une modification du pH [89]. Le gonflement de l'hydrogel augmente en même temps que le pH externe dans le cas de groupes d'acides faibles (anioniques), mais diminue si le polymère contient des groupes de bases faibles (cationiques).

La seconde technique est la gélification par la modification de température. Des hydrogels sont liquides à température ambiante (20°C à 25°C) et subissent une gélification lorsqu'ils sont en contact avec les fluides corporels (35°C à 37°C), en raison d'une augmentation de la température. [90] [91]. Les polymères tels que les polyacrylamides présentent ces caractéristiques.

2.2.3.2.4.3 Exemple

Kerdsakundee N. *et al* (2015) ont développé un système de radeau traitant l'ulcère gastrique. La forme galénique est une forme liquide dans laquelle de la poudre est dissoute dans 10 mL d'eau. La poudre est composée d'un principe actif, d'un agent gélifiant (alginate de sodium), d'un agent renforceur le gel (carbonate de calcium) et d'un agent effervescent (bicarbonate de sodium).

Une étude *in vitro* est réalisée en ajoutant dans un milieu acide (pH de 1,2). Le radeau formé dans le bécher flotte immédiatement et durant minimum 24 heures (Figure 25). Cette forme galénique libère de façon prolongée le principe actif (85% au bout de 8 heures) [92].

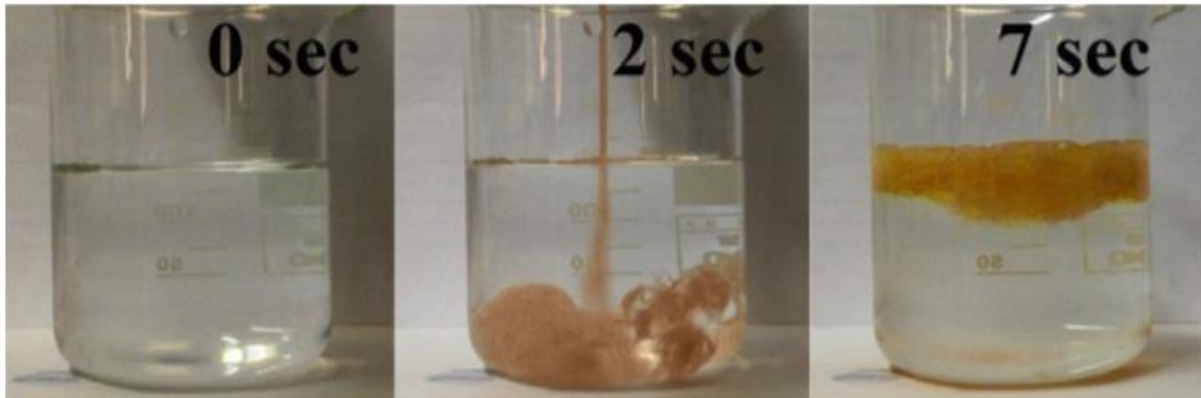


Figure 25 : Photographies du comportement flottant du système de radeau dans un milieu acide (pH de 1,2) en fonction du temps [92]

L'exploitation de ces systèmes modifiant la densité permet d'éviter à la forme galénique d'arriver au niveau du pylore. En flottant ou en se retrouvant au fond de l'estomac, le pylore est difficilement accessible. Pour le système flottant, le médicament va immédiatement flotter et rester à la surface du fluide gastrique. Pour le système de forte densité, le médicament va se trouver au fond de l'estomac. Le médicament va libérer le principe actif dans le fluide gastrique et directement au niveau de la muqueuse. La forme galénique va avoir une partie de sa surface en contact la muqueuse digestive et ainsi, la muqueuse va absorber plus rapidement le principe actif. Egalement, avec le mouvement du corps, le médicament va se déplacer comme une bille dans un bocal. Par conséquent, une fois que la muqueuse en contact est saturée en principe actif, le médicament va pouvoir être en contact avec une autre portion de la muqueuse. Ainsi, l'absorption va être optimisée par rapport au système de faible densité qui libère seulement le principe actif dans le fluide gastrique.

Au lieu de modifier la densité de la forme galénique, un autre paramètre peut être modifié soit l'adhérence.

2.2.4 Les systèmes exploitant l'adhérence

2.2.4.1 Le système mucobioadhésif

En 1984, le professeur Robinson a introduit le concept de bioadhésion pour prolonger le temps de résidence de divers médicaments sur la surface oculaire [93]. Au cours des dernières décennies, il y a eu de nombreuses publications décrivant la formulation et le développement de diverses formes galéniques mucoadhésives qui sont conçues pour former des interactions spécifiques avec la mucine revêtant la muqueuse [94] [95] [96].

Pour permettre une efficacité optimale de ce système, les propriétés de mucoadhésion sont combinées aux propriétés de flottaison afin d'améliorer le temps de rétention gastrique. Ainsi, il est formé un système flottant mucobioadhésif. Le système flottant mucobioadhésif a été utilisé pour améliorer la libération locale et systémique des composants thérapeutiques.

Une fois administrée, la forme galénique va flotter puis adhérer à la paroi de l'estomac. Ensuite, la forme galénique va libérer le principe actif directement en contact avec la paroi de l'estomac. Au bout d'un certain temps, la forme va soit se dégrader soit se détacher et être expulsée de l'estomac (Figure 26).

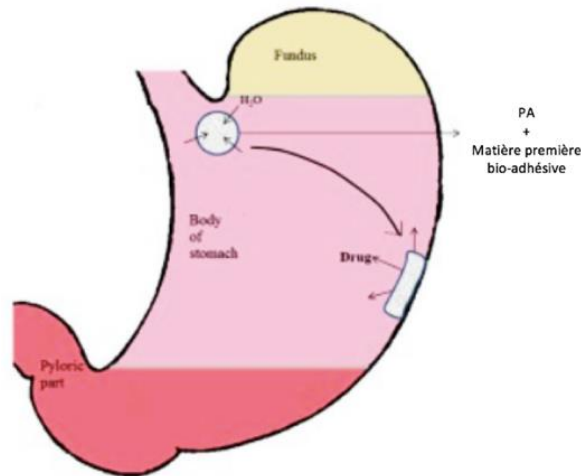


Figure 26 : Illustration du principe d'un système mucobioadhésif [58]

2.2.4.1.1 Principe

La mucoadhésion ne peut pas être décrite par une seule théorie en raison de sa relative complexité. Lors de la compréhension du mécanisme de mucoadhésion, différents scénarios pour la formation *in vivo* de liaisons mucoadhésives sont possibles suivant l'état d'hydratation de la forme galénique (sèche, partiellement ou entièrement hydratée) et l'aspect de la couche de mucus (couches de mucus substantiels ou couches de mucus minces, discontinues).

De manière générale, deux étapes sont identifiées dans le procédé d'adhésion [97] et sont adaptées pour décrire l'interaction entre les matières premières mucoadhésives et la membrane de muqueuse [98] [99] (Figure 27) :

1. Etape de contact : un contact humide (mouillant) entre le mucoadhésif et la muqueuse.
2. Etape de consolidation : de nombreuses interactions physico-chimiques se produisent pour consolider et fortifier le joint adhésif.

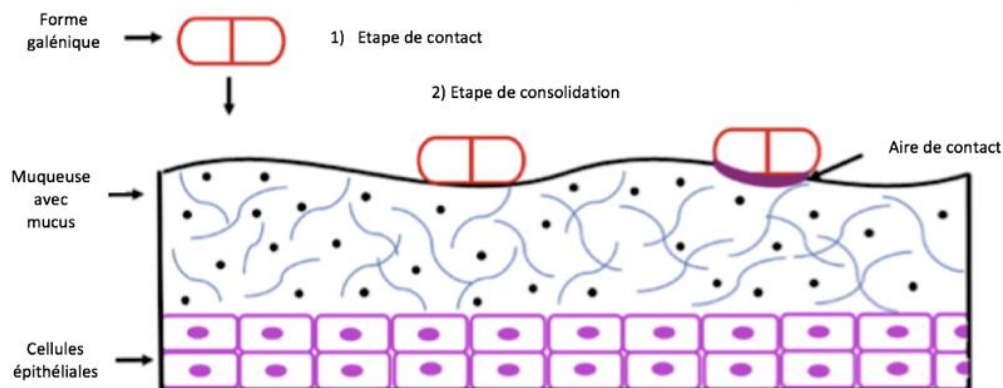


Figure 27 : Mécanisme du procédé d'adhésion [100]

2.2.4.1.1.1 L'étape de contact

Le mucoadhésif et la muqueuse vont d'abord se réunir pour former un contact intime. Ces deux composants peuvent être mis en contact soit mécaniquement (notamment par voie buccale, oculaire ou vaginale) soit par l'aérodynamisme de l'organe (notamment par voie nasale ou respiratoire) [96]. Le tractus gastro-intestinal est un exemple d'une surface de muqueuse inaccessible où le matériau adhésif ne peut pas être placé directement sur la surface cible. Et, l'adhérence au niveau de l'œsophage du mucoadhésif avec la muqueuse serait potentiellement dangereuse en raison du blocage de la voie. Pour la voie gastro-intestinale, l'étape de contact se passe différemment suivant que la forme galénique soit de petite taille ou de grande taille.

Pour les formes galéniques de grande taille (comprimés, gélules, etc), les mouvements péristaltiques et les autres mouvements gastriques contribueraient à forcer la forme galénique à entrer en contact avec la muqueuse. Dans la littérature, peu de preuves d'adhésion avec ses formes galéniques sont rapportées. Par contre, les formes galéniques de grande taille ont un danger potentiel d'adhérer à la paroi de l'œsophage et ainsi provoquer un blocage de la voie [101].

Pour les petites particules (suspension, granulés, etc), l'adsorption sur la muqueuse gastro-intestinale est une condition préalable essentielle pour le processus d'adhésion. Pour expliquer le processus d'adsorption, les principes de la théorie DLVO (Derjaguin, Landau, Verwey et Overbeek) peuvent être exploités. Cette théorie est décrite dans les années 1940 par Derjaguin et Landau, et séparément par Verwey et Overbeek pour expliquer la stabilité des colloïdes [102] et pour décrire les processus physico-chimiques impliqués dans l'adsorption des bactéries sur les surfaces [103] [104]. Ainsi, cette théorie peut être utilisée dans le domaine pharmaceutique avec les petites particules en raison de la petite taille des bactéries.

Selon la théorie de DVLO, les petites particules se déplacent en mouvement brownien dans le corps humain. Une fois que les particules se rapprochent d'une surface, elles connaîtront à la fois des forces répulsives et attractives :

- Les forces répulsives apparaissent quand la surface et les particules possèdent les mêmes charges. Ainsi, ces forces sont représentées des effets de pression osmotique qui sont le résultat de l'interpénétration des couches électriques doubles, des effets stériques et des interactions électrostatiques.
- Les forces attractives apparaissent quand la surface et les particules possèdent des charges opposées. Ainsi, ces forces attractives sont représentées par des interactions de forme Van der Waals, les effets de l'énergie de surface et des interactions électrostatiques.

Trois situations peuvent être obtenues suivant la force relative de ces forces opposées :

- Minimum primaire : les forces attractives sont supérieures aux forces répulsives. Ainsi, les particules coagulent sur la surface et sont difficiles à déloger.
- Maximum primaire : les forces répulsives sont supérieures aux forces attractives. Ainsi, les particules rebondissent sur la surface et restent dispersées uniformément dans tout le milieu.
- Minimum secondaire : les forces répulsives et attractives sont à peu près équivalentes. Les liaisons entre les particules et la surface sont faibles [105].

Par conséquent, la force relative de ces forces opposées varie en fonction de la nature de la particule, du milieu aqueux et de la distance entre la particule et la surface. Par exemple, plus la particule est grande, plus le rapport entre la surface spécifique et le volume augmente donnant ainsi des forces d'attraction élevées. Les particules peuvent être faiblement tenues à un minimum secondaire (environ 10 nm de séparation), une région où les forces d'attraction sont en équilibre avec les forces de répulsion permettant aux particules d'être facilement délogées. Pour que l'adsorption soit plus forte, les particules doivent surmonter une barrière répulsive (la barrière d'énergie potentielle) pour se rapprocher de la surface (environ 1 nm de séparation). Si cette barrière est suffisamment faible, ou si la particule a une énergie suffisante, alors l'adsorption du minimum primaire peut se produire. Ce type d'adsorption est nécessaire pour permettre une liaison adhésive.

Cette situation est rendue plus complexe par le fait que la surface en question est en général un gel de mucus plutôt qu'un solide, et les particules *in vivo* peuvent devenir hydratée et/ou revêtues avec des biomolécules, en modifiant sensiblement leurs propriétés physico-chimiques [106] [107] [108]. Egalement, de nombreux textes font également référence à la présence d'une couche d'eau non agitée à la surface de la muqueuse gastro-intestinale [108].

En complément, les muqueuses ont généralement une topographie très irrégulière tant aux niveaux macroscopique que microscopique de telle sorte qu'il est plus possible pour les petites particules de résider dans ces plis de surface et les crevasses de l'estomac. Ainsi, seules les petites particules liées par des faibles interactions adhésives à la surface peuvent donc être soumises à des contraintes de délogement mineures.

2.2.4.1.1.2 L'étape de consolidation

Après le contact intime des particules avec la surface, une adhérence forte et prolongée est nécessaire pour maintenir les particules sur la surface. Ainsi, une deuxième étape de consolidation est nécessaire.

Les matériaux les plus muco-adhésifs adhèrent fortement aux surfaces sèches solides [110] aussi longtemps qu'ils sont activés par la présence d'humidité. L'humidité va efficacement plastifier le système permettant aux molécules mucoadhésives de devenir libres et d'adhérer principalement par les ponts de Van der Waals et les liaisons hydrogène. Dans le cas des matériaux cationiques tels que le chitosan, ils adhèrent sur les surfaces par des interactions électrostatiques mises en place avec ses groupes chargés négativement (par exemple un groupe carboxyle ou sulfate).

Le lien mucoadhésif est par nature très hétérogène rendant extrêmement difficile l'utilisation de techniques spectroscopiques pour identifier le type de liaisons et les groupes impliqués, bien que des liaisons hydrogènes ait été identifiées comme étant importantes [111] [112]. Ainsi, les interactions muqueuses-polymères sont étudiées par l'évaluation des énergies de surface [113] [114] [115]. Des polymères et des biopolymères en solution ont tendance à s'accumuler rapidement au niveau des interfaces produisant une réduction significative de l'énergie de surface.

Il est également perceptible au moment d'entreprendre des études de tensiomètre avec ces systèmes que la haute affinité de matériaux (comme les carbomères) pour l'eau semble presque avoir un effet « succion ». Cet effet de « succion » permet d'aider à la formulation d'adhérer sur une surface solide [116]. Pour les surfaces avec seulement des quantités limitées de mucus, un polymère muco-adhésif sec va certainement réduire la couche de mucus par l'extraction de la fraction d'eau du gel permettant aux molécules libres du polymère d'interagir par des liaisons hydrogènes avec la surface de l'épithélium [99].

Ainsi, la quantité de mucus à la surface peut bloquer l'adhésion de la formulation. Par conséquent, lorsqu'une couche de mucus importante est présente, les propriétés anti-adhérentes du mucus doivent être surmontées si un fort joint adhésif doit être formé. Dans ce cas, le joint adhésif peut être considéré comme contenant trois régions : le muco-adhésif, la muqueuse et une région interfaciale (constituée initialement de mucus) (Figure 28).

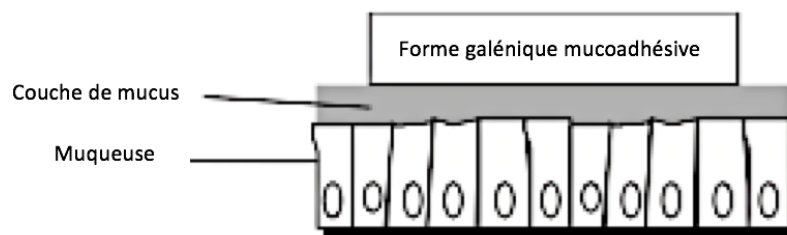


Figure 28 : Trois régions du joint adhésif dans le cas où la couche de mucus est importante [100]

Pour obtenir une forte adhésion, un changement dans les propriétés physiques de la couche de mucus est nécessaire. Il existe deux théories sur la façon dont le gel se renforce, se consolide.

La première théorie appelée théorie de consolidation est basée sur un effet d'interpénétration macromoléculaire. Cette théorie est largement basée sur la théorie de la diffusion décrite par Voyutskii (1963) puis développée par Peppas et Sahlin (1996) [117]. Tout d'abord, le polymère va être mouillé et va gonfler. Cela va permettre la formation d'un contact intime avec le tissu biologique. Puis, les chaînes du polymère bioadhésif s'enchevêtrent et permettent ainsi l'enchevêtrement du polymère et de la mucine. Finalement, des faibles liaisons chimiques sont formées entre les chaînes enchevêtrées. Cette théorie est décrite dans la figure 29.

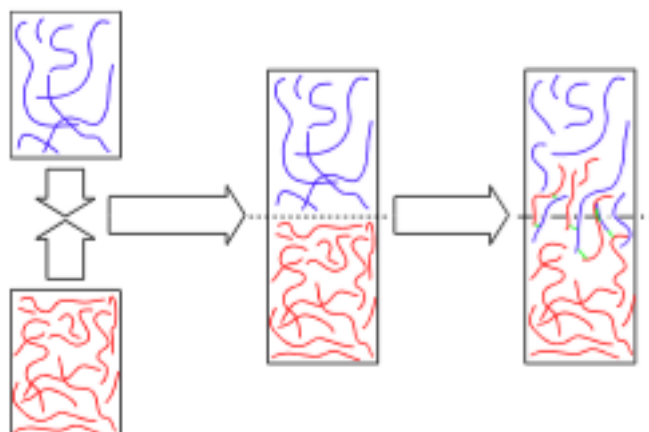


Figure 29 : Première théorie de consolidation [100]

La deuxième théorie est la théorie de la déshydratation [99]. Un matériau, apte à une gélification rapide dans un environnement aqueux, est mis en contact avec une couche de mucus hydratée. Un mouvement d'eau va se réaliser au sein du joint allant de la couche de mucus à la forme galénique. Ainsi, la couche de mucus va être déshydratée et la région de la forme galénique en contact avec le mucus va être hydratée. L'adhésion va se faire au niveau de la région hydratée de la forme galénique. Par exemple, un gel de polyélectrolyte, tel qu'un polymère acrylique, a une forte affinité pour l'eau provoquant une pression osmotique élevée et une grande force de gonflement [118] [96]. Lorsqu'il est mis en contact avec un gel de mucus, il va rapidement déshydrater le gel et la force et consolidation de l'articulation s'entremêlent (Figure 30) jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint.

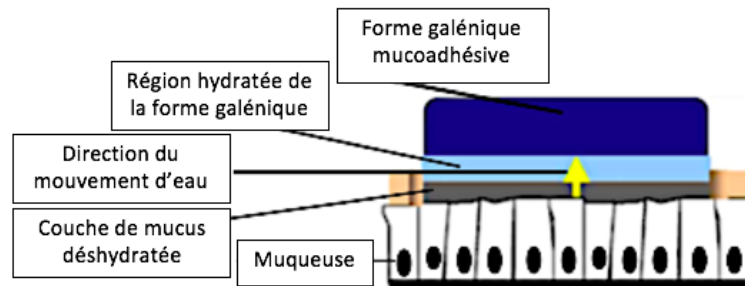


Figure 30 : Deuxième théorie de consolidation [100]

Le mouvement d'eau à partir du mucus dans un film d'élastomère (polyacrylique) est observé par Jabbari *et al* (1993) [119]. Un gel de mucus, sur la déshydratation, va être lubrifié avec des propriétés adhésives opposées, comme observé dans les études par Mortazavi et Smart (1993) [120] [121].

Cette dernière théorie explique pourquoi la mucoadhésion se produit très rapidement, en quelques secondes, tandis que la première théorie nécessite deux grandes macromolécules pour interpénétrer de plusieurs micromètres dans un court laps de temps. L'étude de la synergie rhéologique suggère que, dès que le mucus et le mucoadhésif interpénètrent, ils sont susceptibles d'interagir et de former une couche de gel de surface qui inhibe substantiellement toute autre interpénétration.

Une fois que la forme galénique a adhéré à la surface, la forme galénique va libérer son principe actif pour y être absorbé. Après avoir libéré la totalité du principe actif, la forme galénique doit être retirée de la surface pour pouvoir être éliminée.

2.2.4.1.1.3 Les mécanismes de suppression

La rupture d'adhérence se produit normalement au niveau du plus faible composant du joint. Ainsi, suivant la force d'adhésion, la rupture peut se réaliser à différentes régions du joint soit à travers (Figure 31) :

- La couche de gel hydratée,
- L'interface,
- La couche de gel de mucus.

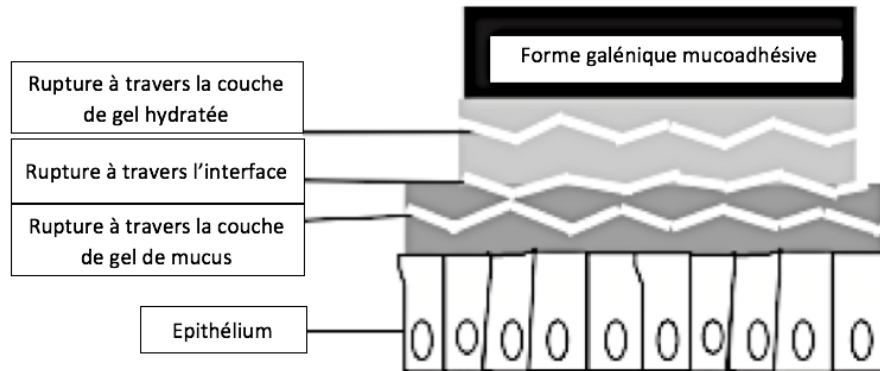


Figure 31 : Régions possibles de rupture du joint mucoadhésif [100]

Pour les plus faibles adhésifs, la rupture de l'adhérence se réalise au niveau de l'interface mucoadhésif-mucus alors que pour les plus forts adhésifs, ce serait d'abord la couche de mucus et ensuite au niveau de la couche de gel hydratée [122]. La solidité et la durabilité du joint de colle sont fonction de la nature cohésive de la plus faible région. Le polymère mucoadhésif dans un environnement aqueux peut se sur-hydrater pour former un mucilage glissant, qui sera facilement éliminé [123]. Le contrôle de la vitesse et du degré d'hydratation est nécessaire pour produire l'adhérence prolongée, et des stratégies telles que la réticulation [124] [125] [126] et l'introduction des entités hydrophobes [127] ont été tentées pour atteindre cet objectif.

Dans tous les cas, au bout d'un certain temps, toutes les formulations seront déplacées par le mucus ou par le renouvellement cellulaire [128] [129] [110].

2.2.4.1.2 Les polymères utilisés

Il existe quatre types de polymères qui peuvent être utilisés [130] :

- Naturel.
 - Exemples : alginate de sodium, pectine, etc.
- Synthétique.
 - Exemples : polyamides, polycarbonates, etc.
- Biocompatible.
 - Exemples : esters d'acide hyaluronique, éthylène glycol, etc.
- Biodégradable.
 - Exemples : poly(lactides), chitosan, etc.

2.2.4.1.3 Exemple

S. Mansuri *et al* (2016) ont développé des comprimés matriciels exploitant le système biomucoadhésif.

Le principe actif employé (albendazole) présente une faible solubilité ainsi des dendrimères de polypropylenimine (PPI) sont employées. Ensuite, le complexe mucoadhésif est synthétisé par ancrage du chitosan à des dendrimères de polypropylenimine chargé en principe actif (Muco-PPI). Les comprimés classiques d'albendazole (F1) sont comparés aux comprimés matriciels mucoadhésifs (F2).

Il est constaté une différence concernant la cinétique de libération des deux types de formulations. La formulation F1 libère la totalité de son principe actif au bout d'une heure (libération immédiate) alors que la formulation F2 libère en continu pendant 48h minimum (libération prolongée) (Figure 32) [131].

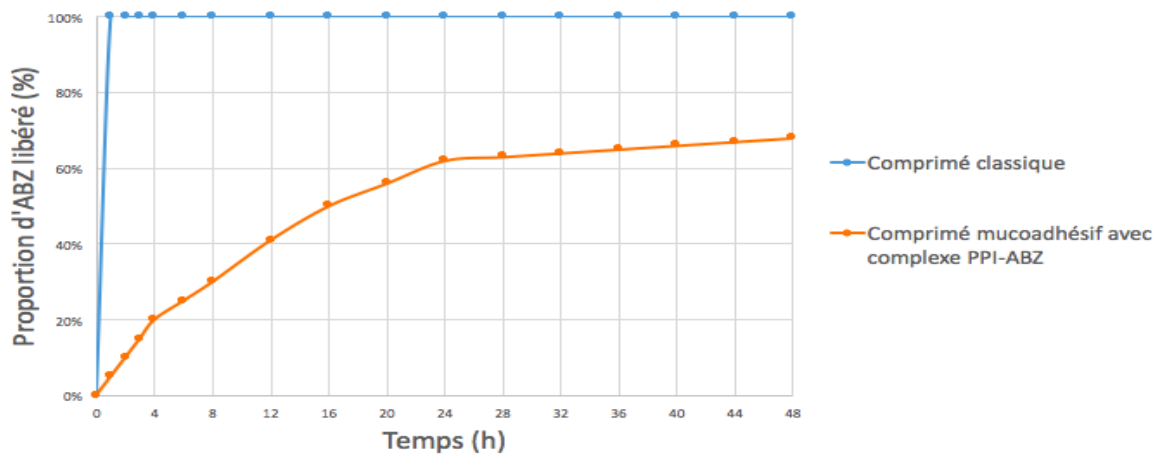


Figure 32 : Courbe du profil de dissolution des formulations F1 et F2 représentant la proportion d'albendazole libéré en fonction du temps [131]

La propriété *in vivo* de mucoadhésion des comprimés matriciels (F2), contenant du sulfate de baryum en tant que substitut de l'albendazole, est étudiée au sein d'un modèle de lapin par imagerie à rayons X. Les études aux rayons X ont révélé que les comprimés persistent durant 10 heures minimum dans la région du tractus gastro-intestinal et sont restés intacts (Figure 33) [131].

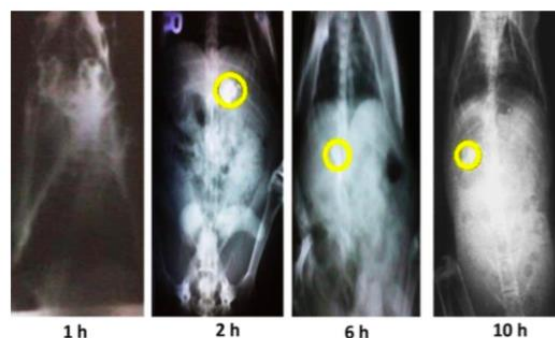


Figure 33 : Images abdominales du lapin par rayons X des comprimés de la formulation F2 à différents temps [131]

Un autre paramètre important est à déterminer soit la force mucoadhésive, qui dépend de la viscosité et de la concentration du polymère utilisé. La formulation F1 contient une moindre quantité de polymère mucoadhésif et donc une faible force permet le détachement de la formulation des surfaces muqueuses. La formulation F2 incorporée de chitosan a une plus grande force mucoadhésive et une adhérence plus élevée que la formulation F1 (F2: 3,41 N > F1: 0,20 N) (Tableau 2) [131]. Ainsi, plus la force mucoadhésive est importante, plus l'adhérence entre la formulation et la surface est forte et va être maintenue durant une longue période (jusqu'au renouvellement cellulaire ou déplacement de mucus).

Formulation	Puissance mucoadhésive (g)	Force mucoadhésive (N)
F1	2,08 ± 0,29	0,20
F2	34,83 ± 2,51	3,41

Tableau 2 : Mesure de la puissance et de la force mucoadhésive des formulations [131]

Pour permettre l'adhérence de la forme galénique avec la muqueuse, il peut être développé un second système soit le système magnétique.

2.2.4.2 Le système magnétique

Le système magnétique est basé sur le principe du magnétisme qui est défini comme un ensemble de phénomènes physiques dans lesquels les objets exercent des forces attractives ou répulsives sur d'autres matériaux.

En galénique, ce système est exploité par l'utilisation de deux aimants :

- Aimant interne (incorporé dans la forme galénique),
- Aimant externe (placé sur la peau de l'abdomen).

Une fois la forme galénique administrée, l'aimant externe est placé au niveau de la surface de l'abdomen (au niveau de l'estomac). Cela va permettre à la forme galénique aimantée de rester au niveau de la paroi de l'estomac et de libérer le principe actif au niveau de la paroi de l'estomac (Figure 34) Ensuite, au bout d'un certain temps, l'aimant externe est retiré et la forme galénique est expulsée de l'estomac.

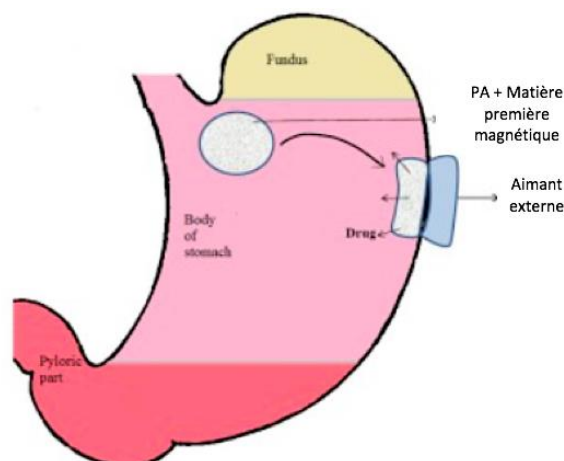


Figure 34 : Illustration du principe d'un système magnétique [58]

R. Groning *et al* (1998) ont développé des comprimés magnétiques en utilisant un aimant interne (aimant au néodyme).

Pour contrôler la libération du principe actif, les couches de comprimés contiennent une matrice hydrophile (l'hydroxypropylméthylcellulose). Des essais *in vitro* sont réalisés dans un milieu acide (pH de 1,2) et les comprimés libèrent 80% du principe actif au bout de 8 heures.

Des expériences complémentaires ont montré que la présence d'un aimant extracorporel a permis de maintenir la forme galénique durant une longue période. Par contre, une étude *in vivo* a montré que les mouvements péristaltiques de l'estomac empêchent à la forme galénique de rester dans l'estomac et ainsi provoque des variabilités interindividuelles [132].

Ces systèmes exploitant l'adhésion permettent d'améliorer l'absorption du principe actif. En ayant un contact direct avec la muqueuse digestive, le principe actif va pouvoir être directement absorbé. Egalement, cette adhésion permet de maintenir cette forme galénique dans l'estomac pendant une durée qui peut être contrôlée soit par la force d'adhésion d'un excipient soit par l'utilisation d'aimants. Par contre, il faut éviter que ces formes adhèrent à l'œsophage provoquant un danger potentiel pour le patient.

Au lieu de modifier la densité ou la propriété d'adhésion de la forme galénique, un autre paramètre peut être modifié soit la forme du médicament.

2.2.5 Les systèmes exploitant la forme

2.2.5.1 Le système gonflant

Le concept de rétention gastrique du système gonflant est illustré dans la figure 35. Après avoir ingéré la forme galénique, elle est hydratée et augmente de façon significative de volume (Figure 35A). Les études antérieures utilisant des ultrasons et de l'imagerie fluoroscopique [133] [134] ont montré que la contraction gastrique qui initialement pousse l'hydrogel au pylore (Figure 35B-D) glisse sur la surface d'un hydrogel (Figure 35E) pour pousser en arrière l'hydrogel dans le corps de l'estomac (Figure 35F). Ce processus se répète jusqu'à ce que le système gonflant réduise en taille (par exemple, la rupture en petits morceaux). La pression gastrique dans les états à jeun et nourris est importante chez l'homme (100 à 130 cmH₂O) [135] [136].

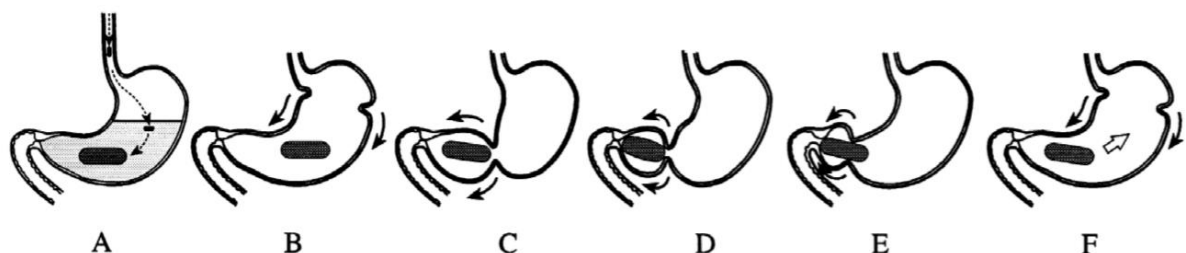


Figure 35 : Mécanisme de rétention gastrique du système gonflant [139]

Par conséquent, toute forme galénique de ce système doit avoir la résistance mécanique pour résister à une forte pression. Pour maintenir une résistance mécanique élevée, un rapide gonflement doit être obtenu pour avoir une forme galénique de grande taille. Et, il doit être réalisé en 20 minutes maximum pour éviter la vidange prématurée par les vagues de ménage [137] [138].

2.2.5.1.1 Principe

Les polymères hydrophiles, notamment les « gonflants », sont de nouveaux supports polyvalents prometteurs. Ces polymères réagissent à la présence d'eau ou de fluides biologiques modifiant la structure du polymère permettant au principe actif d'être libéré de la forme galénique.

Différents types de polymères gonflables peuvent être utilisés, notamment le grade de haute viscosité de l'hydroxypropylméthylcellulose. L'hydroxypropylméthylcellulose est un polymère qui est fréquemment utilisé dans la fabrication de matrices gonflantes. D'autres polymères présentant des performances comparables sont présents sur le marché pour une utilisation en tant que support pour les matrices gonflantes. Plus récemment, le polyéthylène oxyde est introduit comme un autre transporteur pour les matrices gonflantes [140].

2.2.5.1.1.1 La couche de gel

Les matrices gonflantes sont également appelées « matrices formeuses de gel ». Leur comportement de libération du principe actif est caractérisé par la formation d'une couche de gel externe à la surface de la matrice, du fait de la transition du polymère associé.

Quand une matrice gonflante (avec un polymère vitreux) entre en contact avec un solvant, il y a un changement brusque de l'état vitreux à l'état caoutchoutique qui est associé au processus de gonflement. Ce phénomène est provoqué par l'abaissement de la température de transition vitreuse du polymère, qui est contrôlée par la concentration caractéristique de l'agent gonflant et dépend de la température et des interactions thermodynamiques du système polymère-eau. Une distinction nette entre les régions vitreuses et caoutchouteuses est observée et la matrice augmente de volume en raison du gonflement [140].

Ainsi, le comportement de gonflement des matrices gonflantes hétérogènes est mécaniquement décrit par des positions de front où les conditions physiques changent brusquement. Dans l'observation macroscopique du processus de gonflement, un « front de gonflement » peut être identifié qui sépare nettement la zone caoutchouteuse (la température de transition vitreuse inférieure à la température expérimentale) de la région vitreuse (la température de transition vitreuse supérieure à la température expérimentale). Un deuxième front, le « front d'érosion », sépare la matrice du solvant. Au niveau du « front d'érosion », la totalité du principe actif contenue dans cette partie est dissoute dans le solvant. Entre les « fronts de gonflement et d'érosion », il y a le « front de diffusion » qui correspond à la zone de diffusion du principe actif dans le solvant. Le mouvement du « front de diffusion » est lié à la vitesse de dissolution du médicament dans le gel [140] (Figure 36).

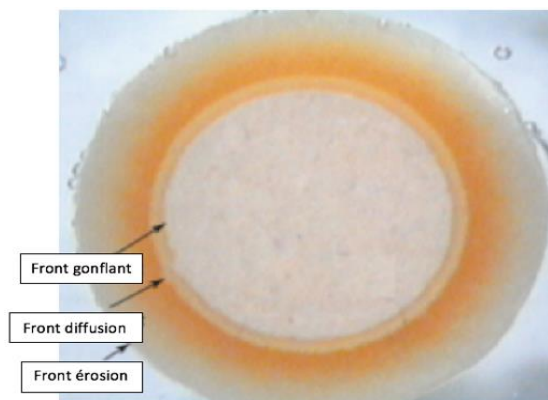


Figure 36 : Trois fronts d'une matrice gonflante [140]

Le cas d'un polymère formant lentement un gel dans un solvant est pris pour exemple. Au contact de l'eau, le polymère va lentement former un gel. Au cours de la formation du gel, le solvant va pénétrer dans la matrice et dissoudre le principe actif. Cela aura pour conséquence une désintégration rapide de la matrice et le principe actif va être libéré de façon immédiate. La désintégration de la matrice s'explique par le fait qu'une couche protectrice de gel permettant de maintenir la matrice cohésive ne s'est pas rapidement formée.

Ainsi, la couche de gel a aussi une seconde fonction. Il s'agit d'une barrière hydrophile qui contrôle la pénétration de l'eau et la diffusion du principe actif.

Lors de l'administration du médicament dans un milieu, le polymère s'hydrate et gonfle (front gonflant). Plus précisément, les chaînes de polymères s'entremêlent fortement et une couche de gel très résistante est formée. Une fois que la couche de gel est formée, le principe actif est libéré de la couche de gel (front de diffusion). Cependant, au fur et à mesure du temps, la couche de gel devient progressivement hydratée (devient un front d'érosion) et, lorsque suffisamment d'eau s'est accumulée, les chaînes se démêlent et le polymère se dissout [140].

Des polymères tels que la carboxyméthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose ou la gomme adragante ne forment pas rapidement la couche de gel. Ainsi, ces excipients ne sont pas suggérés pour être utilisés seuls dans des matrices gonflantes. Cependant, ils peuvent être utilisés dans des mélanges avec de l'hydroxypropylméthylcellulose ou d'autres polymères pour moduler le comportement de gonflement [140].

2.2.5.1.1.2 Le mécanisme de libération

Le contrôle de la libération du principe actif est obtenu par la diffusion du principe actif à travers la couche de gel, qui peut se dissoudre ou s'éroder. Plus précisément, la cinétique de libération dépend du gradient en principe actif dans la couche de gel. Par conséquent, la concentration en principe actif et l'épaisseur de la couche de gel régissent le flux de principe actif. La concentration en principe actif dans le gel dépend du chargement et de la solubilité du principe actif et l'épaisseur du gel dépend de la pénétration du solvant, le démêlage de la chaîne et le transfert massique (polymère et principe actif) dans le solvant.

Par exemple, si la pénétration du solvant est plus rapide que le démêlage de la chaîne, alors une augmentation rapide de l'épaisseur de la couche de gel se produit et la libération du principe actif est élevée. Cependant, quand le solvant pénètre lentement, l'épaisseur du gel évolue peu en raison de vitesses similaires entre les vitesses de pénétration et de démêlage. Ainsi, la libération du principe actif sera faible [140].

Donc, l'élément central du mécanisme de libération est la formation de la couche de gel dans la matrice en réponse à la pénétration de l'eau. Les phénomènes qui régissent la formation de couche de gel, et par conséquent la vitesse de libération du principe actif, sont [140] :

- La pénétration de l'eau,
- Le gonflement du polymère,
- La dissolution et diffusion du principe actif,
- L'érosion de la matrice.

2.2.5.1.2 Les différentes générations de système gonflant

Dans le système gonflant, deux formes peuvent être employées :

- Forme d'hydrogel conventionnel,
- Forme d'hydrogel super poreux.
 - Première génération,
 - Seconde génération,
 - Troisième génération

2.2.5.1.2.1 Les hydrogels conventionnels

En contact avec le fluide gastrique, le polymère est imbibé d'eau et gonfle. L'extension du gonflement de ces polymères est due à la présence de réticulations physico-chimiques dans le réseau du polymère hydrophile. Ces réticulations préviennent la dissolution du polymère et ainsi, elles maintiennent l'intégrité de la forme galénique.

Les polymères gonflants pouvant être utilisés dans la forme conventionnelle sont la gomme de xanthan, le polyéthylène oxyde, etc. Par contre, ces formes conventionnelles gonflent de façon suffisante seulement au bout de nombreuses heures [141].

2.2.5.1.2.2 Les hydrogels super poreux

Les hydrogels super poreux sont des systèmes gonflants mais différents des types conventionnels. Les hydrogels super poreux ont une moyenne de taille de pore supérieure à 100 micromètres. Et, ils gonflent jusqu'à une taille d'équilibre (ratio gonflant de 100 ou plus) en 1 minute en raison de l'absorption rapide de l'eau par le biais de nombreux pores ouverts interconnectés.

Par rapport à la forme conventionnelle, ces hydrogels ont l'avantage d'avoir une force mécanique suffisante empêchant l'élimination de l'estomac par les contractions gastriques. Cela peut être complété par une co-formulation de particule hydrophile de croscarmellose sodique [141].

2.2.5.1.2.2.1 La première génération

Les monomères les plus couramment utilisés pour la synthèse de la première génération sont des monomères hautement hydrophiles notamment l'acrylamide, les sels d'acide acrylique et l'acrylate de sulfopropyle. Les systèmes d'hydrogel super poreux séchés sont durs et fragiles, mais le caractère hydrophile du polymère conduit à une plastification induite par l'humidité des structures rigides au sein des structures souples et flexibles.

Ces systèmes d'hydrogel super poreux secs gonflent rapidement jusqu'à une grande taille qui peut être cent fois plus grande que la taille d'origine. En raison de très petite fraction du polymère à l'état gonflé, les systèmes gonflés sont parfois difficiles à gérer sans se rompre.

Lors de la préparation de ce système, le processus de séchage altère la structure poreuse (s'effondre ou se rétrécit) en raison de la disparition de la tension superficielle de l'eau qui maintient la chaîne de polymère ensemble. Pour éviter ce problème, l'eau à l'intérieur du système est remplacée par un alcool (éthanol, etc). La faible tension de surface de l'alcool empêche l'effondrement de la structure poreuse lors du séchage.

Egalement, ces systèmes d'hydrogel super poreux de première génération sont fragiles contre les contraintes de flexion ou de traction. Leurs structures sont facilement décomposées même sous des pressions très basses. L'absence de propriétés mécaniques souhaitables des systèmes d'hydrogel super poreux classiques ont développé les systèmes d'hydrogel super poreux de seconde génération [141].

2.2.5.1.2.2.2 La seconde génération

Pour la formulation d'un système d'hydrogel de seconde génération, un additif de matrice gonflant ou un agent composite est utilisé. En général, un agent composite est une matrice d'une phase continue ayant une phase dispersée à l'intérieur. Pour le cas d'hydrogel de seconde génération, un agent composé est un polymère hydrophile absorbant d'eau réticulée qui peut absorber la solution du monomère, les réticulants, etc [141].

Lors de la polymérisation, l'agent composite sert de point local de réticulation physique (ou d'enchevêtrement) des chaînes de polymères formées. Au cours du processus de polymérisation, chaque particule de l'agent composite agit comme un réacteur individuel isolé dans lequel la polymérisation de réticulation se produit. Comme la polymérisation de réticulation se produit à travers la solution, les particules de l'agent composite gonflant sont reliées entre elles par des chaînes de polymères connectées entre elles. La présence d'un agent composite dans le système permet d'améliorer les propriétés mécaniques (par rapport à la première génération) [141].

Mais, ce système d'hydrogel super poreux de seconde génération est encore fragile et peut se briser en morceaux lors de l'application de contraintes. Cette modification du système d'hydrogel super poreux de première génération ressemble à une modification des polymères super-absorbants à travers la surface de réticulation [141].

Dans l'ensemble, ce type de modification résulte d'une modification importante du réseau du polymère à l'état gonflé mais ce réseau présente une faible résistance vis-à-vis du mécanisme de rupture. Pendant de nombreuses années, cette deuxième génération a été un outil de recherche attractif pour l'administration de médicaments par voie orale et intestinale [141].

2.2.5.1.2.2.3 La troisième génération

Pour synthétiser un système d'hydrogel super poreux ayant des propriétés mécaniques ou élastiques très élevées, la troisième génération est élaborée à partir du système d'hydrogel super poreux hybride.

A la différence du système de seconde génération, dans lequel un additif à matrice gonflante pré-réticulé est ajouté, la troisième génération est préparée par l'ajout d'un agent hybride qui peut être réticulé après la formation du système d'hydrogel super poreux.

L'agent hybride est un polymère soluble ou dispersible dans l'eau qui peut former la structure réticulée (d'une manière similaire à la formation de réseaux interpénétrés) par réticulation chimique ou physique. Un exemple de système d'hydrogel super poreux hybride est un système composé d'acrylamide et d'alginate de sodium. Le système d'hydrogel super poreux de troisième génération va se former par la réticulation des chaînes d'alginate en présence des ions calcium. En général, les agents hybrides qui peuvent être utilisés sont les polysaccharides (alginate de sodium, pectine, chitosan) ou des polymères hydrophiles solubles dans l'eau synthétique (polyvinyl d'alcool).

Ainsi, l'une des propriétés uniques du système de troisième génération est que les gels sont très élastiques à l'état gonflé. Et, par rapport aux systèmes d'hydrogel super poreux de première et de seconde génération, la troisième génération présente une résistance élastique importante lorsqu'elle est soumise à un mécanisme de rupture de forte intensité.

Une stratégie face aux génériques : l'innovation galénique et sa protection

Les propriétés élastiques et caoutchouteuses de ce système font de ce système le premier choix pour diverses applications où les gels élastiques sont préférés. Les propriétés générales de la structure, du gonflement et mécanique des différentes générations sont présentés sur la figure 37 [141].

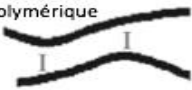
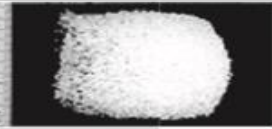
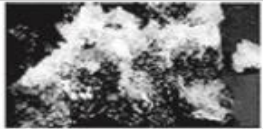
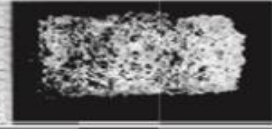
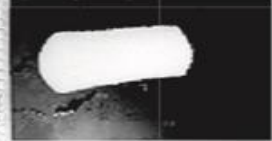
Système d'hydrogel super-poreux	Structure	Propriété gonflante	Propriété mécanique
Première génération	Chaîne polymérique Réticulant primaire 		
Seconde génération	Agent composite 		
Troisième génération	Agent hybride 		

Figure 37 : Propriétés générales de la structure, du gonflement et mécanique des différentes générations du système d'hydrogel super-poreux [141]

2.2.5.1.3 Exemple

J. Chen *et al* (1998) ont développé un système d'hydrogel super poreux de seconde génération.

La propriété de rétention gastrique des composites du système hydrogel super poreux est testée chez les chiens à la fois dans des conditions à jeun et nourris. Les composants du système ont été placés dans une capsule à gélatine dure (taille 000) pour l'administration orale.

Ces gélules ont une densité de $0,88 \text{ g/cm}^3$ conférant une faible densité à la forme galénique. Sous la condition à jeun, le système flotte et reste intacte dans l'estomac pendant 2 à 3 heures puis la gélule se coupe en deux et est vidée de son contenu. Lorsque le chien a été nourri avant l'expérience, le système est resté dans l'estomac pendant plus de 24 heures, même si l'état nourri a été maintenu que pour les premières heures.

Il est constaté que le système a un indice de gonflement de 60 % qui est atteint en 6 minutes. Avec son indice de gonflement important et rapide, la forme galénique peut résider dans l'estomac pendant quelques heures même à l'état à jeun [142].

Un autre système modifiant la forme du médicament dans l'estomac peut être développé. Il s'agit du système extensible.

2.2.5.2 Le système extensible

2.2.5.2.1 Principe

Une autre approche pour développer un système de rétention gastrique est le système extensible qui est généralement basé sur le changement de configuration. Ainsi, la forme galénique exploitant ce système change de configuration au cours de l'utilisation :

- Une petite configuration (« pliée ») lors de la prise orale,
- Une forme étendue (« relâchée ») dans l'estomac empêchant le passage à travers le sphincter pylorique,
- Une petite forme (« dégradée ») pour permettre l'évacuation après la libération totale du principe actif.

L'expansion peut être obtenue soit par le gonflement soit par le déroulement dans l'estomac. Généralement, le gonflement se produit en raison de l'osmose et le dépliage a lieu en raison de la mémoire de la forme mécanique (c'est-à-dire le système est fabriqué en une grande taille et puis il est plié dans un support pharmaceutique notamment dans une capsule de gélatine).

Dans l'estomac, le support est dissous et le système se déploie ou s'ouvre, pour obtenir la configuration étendue. Le déploiement se produit lorsque les matrices polymériques, connues ou conçues pour avoir des propriétés mécaniques convenables, sont utilisées avec un certain accent sur les conditions de stockage appropriées du système. Le stockage doit maintenir les propriétés dépliables pour des périodes de temps prolongées [143].

2.2.5.2.2 Exemple

D. Sathish *et al* (2013) ont développé un film polymérique bicouche chargé en principe actif et plié dans une gélule. Les films sont fabriqués par une technique de coulée de solvant utilisant des polymères hydrophiles et un plastifiant dans les deux couches. Par la suite, le film est plié en zigzag dans la gélule (Figure 38).

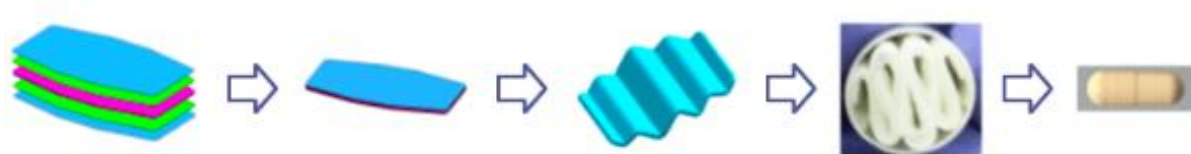


Figure 38 : Etapes de fabrication du dispositif [144]

Après avoir déposé cette forme galénique dans un milieu acide (pH de 1,2), la gélule se dissout en une trentaine de minutes et le film se déplie. Au bout de 12 heures, le film commence à se désintégrer (Figure 39).

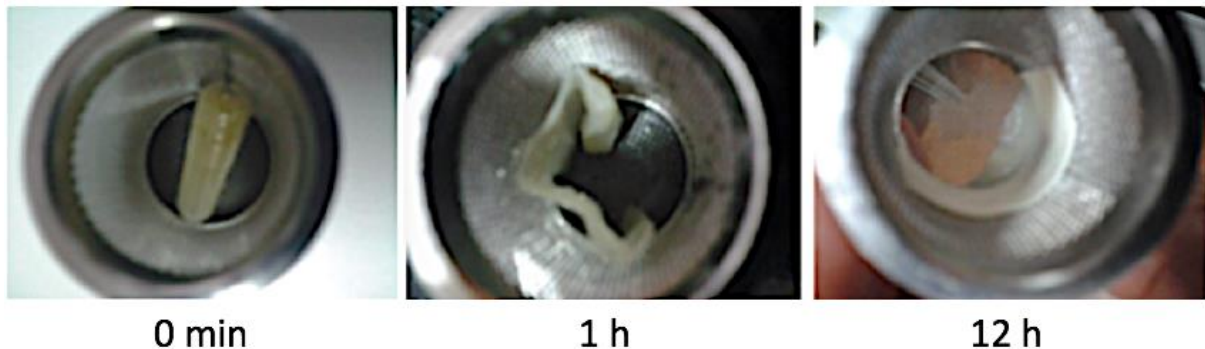


Figure 39 : Photographies du comportement du dispositif dans un milieu acide (pH 1,2) au cours du temps [144]

De plus, la forme galénique permet de libérer le principe actif pendant de nombreuses heures (supérieure à 12 heures dans un milieu acide (pH de 1,2)). Des études *in vivo* chez l'homme ont montré que la forme galénique est maintenue dans l'estomac pendant 6 heures à l'état de jeûne et pendant 8 heures à l'état nourri (Figure 40) [144].

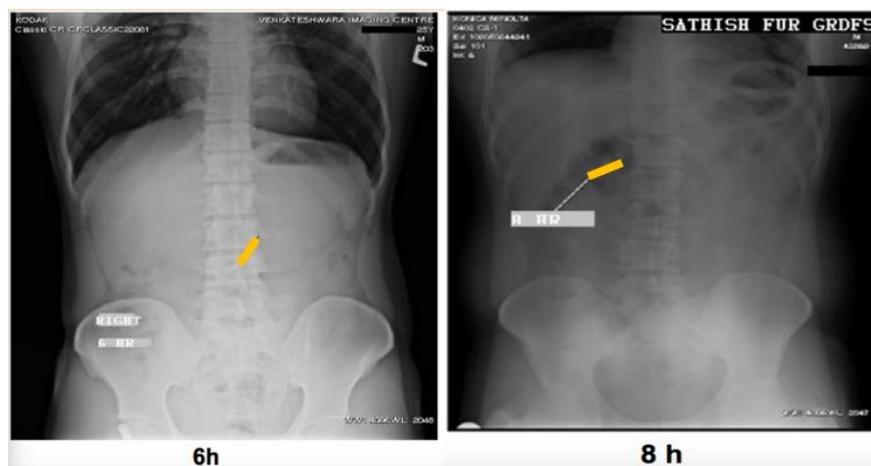


Figure 40 : Photographies par rayon X après l'administration de la forme galénique à différents états (état à jeun à gauche, état nourri à droite) [144]

Ces systèmes exploitant la forme sont très intéressants car ils peuvent être utilisés à n'importe quel moment de la journée et indépendamment de la position du patient (debout ou couché). Ainsi, ces systèmes permettraient d'améliorer les modalités de prise du médicament Fosamax[®] présents sur le marché. En exploitant ces systèmes, le patient pourrait ingérer une forme galénique de petite taille (inférieure à 10 mm). Une fois la forme galénique dans l'estomac, elle change de forme (soit elle augmente de volume soit elle change de forme). Par ces mécanismes, la forme galénique n'est pas expulsée par le pylore. Après avoir libéré la totalité du principe actif contenu, la forme galénique diminue en taille pour le système gonflant ou s'érode pour le système extensible. Le changement de taille va permettre l'élimination de l'estomac. Pour pouvoir avoir une absorption optimale du principe actif, le galéniste devra agir sur le temps de rétention gastrique et plus précisément, sur la durée de maintien de la forme (de grande taille ou atypique). Pour cela, il va développer une forme galénique qui se dégrade après la libération totale du principe actif par l'intermédiaire d'excipients spécifiques (polyéthylène oxyde, hydroxyéthylcellulose, etc).

2.3 Concernant le médicament Fosamax® du laboratoire Merck

Le médicament Fosamax® disponible sur le marché doit être pris en position debout en début de journée et doit être pris 30 minutes avant le petit-déjeuner. Egalement, ce médicament est une forme à libération prolongée ayant une biodisponibilité inférieure à 1 % [21].

En exploitant une de ces technologies pour le Fosamax®, la forme galénique sera maintenue dans une longue période de l'estomac et permettra de libérer de façon prolongée le principe actif. Ainsi, la biodisponibilité du médicament sera améliorée [23]. Et, suivant la technologie exploitée, les modalités de prise pourront être améliorées.

Le tableau 3 illustre les modalités de prise pour ces différentes technologies ainsi que leurs avantages et leurs inconvénients majeurs sur la rétention gastrique.

Technologie	Position de prise	Moment de prise	Rétention gastrique	
			Avantage majeur	Inconvénient majeur
Système de forte densité	Peut être pris en position debout et couchée	Avant et après un repas	Peut être pris dans toutes les positions	Temps de rétention réduit car subit les mouvements péristaltiques de l'estomac
Système de faible densité	Peut être pris seulement en position debout	Après un repas	Plusieurs technologies exploitables	Faible temps de résidence au cours d'un repas
Système mucobioadhésif	Peut être pris en position debout et couchée	Avant et après un repas	Absorption directe du principe actif	Nécessité d'une forte et rapide adhésion pour être maintenu dans l'estomac
Système magnétique	Peut être pris en position debout et couchée	Avant et après un repas	Contrôle de la durée de résidence dans l'estomac	Nécessité d'un second aimant
Système gonflant	Peut être pris en position debout et couchée	Après un repas	Ne passe pas le pylore	Risque d'obstruction de l'œsophage
Système extensible	Peut être pris en position debout et couchée	Après un repas	Ne passe pas le pylore	Technologie complexe

Tableau 3 : Modalités de prise des différentes technologies ainsi que leurs avantages et leurs inconvénients majeurs sur la rétention gastrique

Ainsi, le système de rétention gastrique présente un intérêt majeur pour le médicament Fosamax[®]. Par contre, face à la complexité du corps humain et aux variabilités interindividuelles (mouvements péristaltiques, anatomie de l'estomac, etc), il serait préférable de développer une forme galénique combinant plusieurs technologies de rétention gastrique.

Pour le médicament Fosamax[®], il peut être développé une forme galénique exploitant les systèmes flottant, de mucobioadhésion et gonflant. En combinant ces systèmes, la forme galénique va résider durant une longue période et va être identique suivant les situations (état à jeun ou nourri, en position debout ou couchée, etc).

Une fois que la forme galénique est dans l'estomac, le médicament va immédiatement flotter. Cela va permettre de maintenir la forme galénique éloigné du pylore et donc ne pas être éliminé par l'estomac. En combinant avec les systèmes gonflant et de mucobioadhésion, le médicament va gonfler à la surface et cela favorisera le contact de la forme galénique avec la paroi de l'estomac et ainsi son adhérence. Donc, le principe actif contenu va pouvoir être directement absorbé par la muqueuse de l'estomac.

Egalement, l'ingestion de nourriture ne va pas perturber le temps de rétention gastrique alors qu'une forme galénique exploitant seulement le système flottant va être éliminée précocement.

Le système gonflant présente un deuxième avantage pour cette combinaison de technologies. Par exemple, la forme galénique se détache de la muqueuse de l'estomac avant la libération totale du principe actif. En raison de son important gonflement, la forme galénique va pouvoir résider dans l'estomac et terminer à libérer le principe actif de façon prolongée. Ainsi, la variabilité interindividuelle pourrait être diminuée.

Ensuite, une fois que la totalité du principe actif est libérée, la forme galénique se détache de la paroi et la forme galénique est éliminée de l'estomac. Par conséquent, le temps de rétention gastrique par l'adhésion ou le gonflement peut être contrôlé par le choix des excipients.

Après avoir développé le système de rétention gastrique, le laboratoire doit protéger son invention en réalisant un dépôt de brevet.

3 La protection par le brevet

Dans l'intérêt de protéger son invention d'un plagiat ou d'une copie, un dépôt de brevet est nécessaire. Le brevet correspond à une protection intellectuelle. La protection intellectuelle est soit de type littéraire/artistique, soit de type industriel. Ces types ne protègent pas les mêmes activités.

La propriété littéraire/artistique concerne les droits d'auteurs, les droits voisins alors que la propriété industrielle concerne les créations techniques, les créations ornementales et les signes distinctifs.

Les droits de propriété industrielle s'acquièrent en principe par un dépôt (pour le brevet, le dessin et modèle ou marque par exemple) ou par l'usage (pour les noms commerciaux ou l'enseigne) (Tableau 4) [145].

Propriétés	Littérature/Artistique	Industrielle
Composition	Droits auteur <i>Œuvres littéraires, logiciels, ...</i> Droits voisin <i>Artistes-peintres, phonogrammes, ...</i>	Protection et valorisation des inventions, innovations et créations <i>Créations techniques, ornementales, signes distinctifs</i>
Moment d'application	Droit auteur : <i>sans formalités</i> Droit voisin : <i>à compter de l'interprétation de l'œuvre</i>	<i>Brevet, dessin, modèle</i> : par dépôt Noms commerciaux, enseigne: par l'usage

Tableau 4 : Deux types de propriétés [145]

Dans notre cas du développement galénique d'une innovation pharmaceutique, à la suite de la création de l'innovation, un dépôt de brevet est nécessaire pour protéger l'innovation de toute copie. Il s'agit d'une protection efficace pour l'innovation technologique (un produit ou un procédé) apportant une nouvelle solution technique à un problème donné. Ainsi, le brevet est un enjeu commercial. [146]

3.1 Les statistiques

3.1.1 Au niveau mondial

A l'échelle mondiale, plus de 400 brevets internationaux sont déposés chaque jour. Le rapport de l'Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle, en 2014, a établi que le taux annuel moyen du nombre total de dépôt progresse de 4,5 % soit 2,7 millions de demandes de brevet.

Sur ces 2,7 millions, la Chine occupe la première position avec 928 177 brevets déposés (représentant 34,4 % de la totalité des brevets déposés). Ensuite, les Etats-Unis et le Japon occupent respectivement les deuxième et troisième places (Etats-Unis : 578 802 (21,4 %), Japon : 325 989 (12,1 %)) (Figure 41) [147].

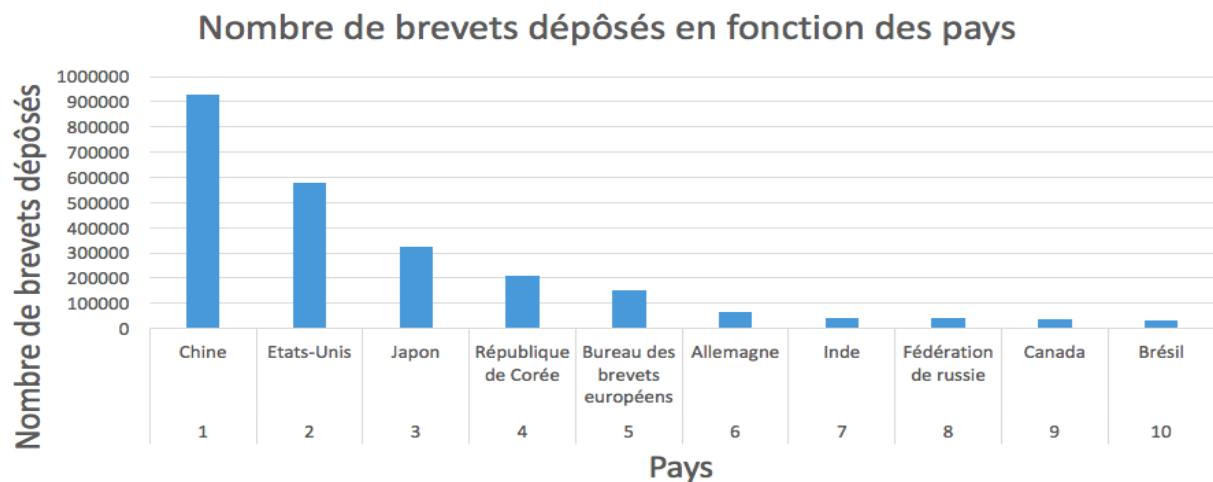


Figure 41 : Histogramme représentant le nombre de brevets déposés en fonction des pays [147]

3.1.2 Au niveau français

En France, en 2014, le nombre de brevet déposé était de 16 533 représentant 0,6 % de la totalité des brevets internationaux déposés. Depuis quelques années, le nombre de brevets déposés stagne entre 15 693 et 17 290 (entre 2004 et 2014) (Figure 42) [147].

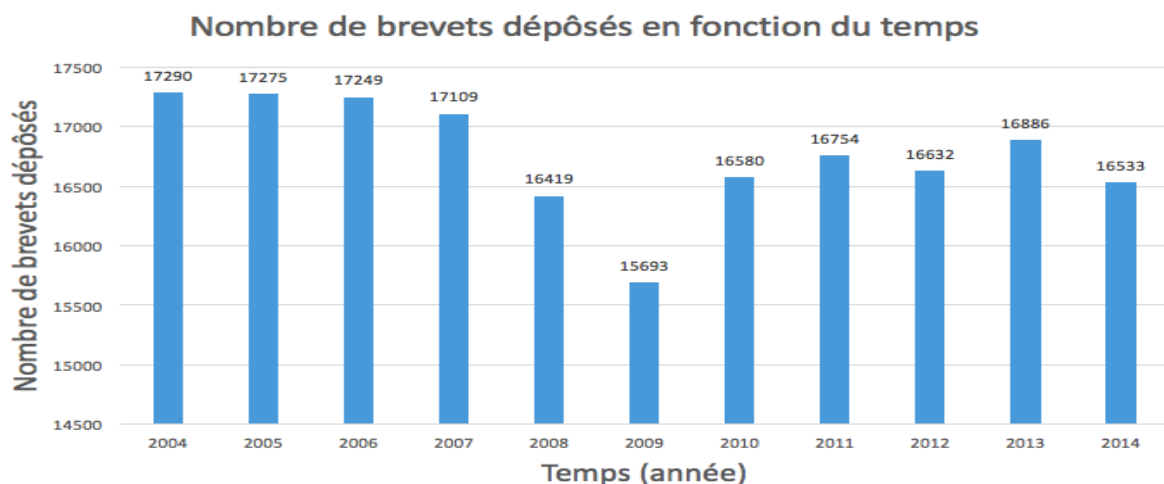


Figure 42 : Histogramme représentant le nombre de brevets déposés en France en fonction de l'année [147]

3.2 Le dépôt d'un brevet

3.2.1 Les caractéristiques

Avant la rédaction et le dépôt de demande d'un brevet, l'invention doit être :

- Une nouveauté,
- Une activité inventive,
- Et, pour la demande de dépôt de brevet national français, une application industrielle.

L'invention doit être nouvelle, c'est-à-dire qu'elle ne doit pas porter sur une innovation qui a déjà été rendue accessible au public, quels que soient l'auteur, la date, le lieu, le moyen et la forme de cette présentation au public. La nouveauté d'une invention doit être vérifiée avant son dépôt et cela ne constitue pas une obligation légale. Pour effectuer cette vérification, des outils existent et différentes stratégies de recherche peuvent être mises en œuvre selon le domaine technique, l'urgence ou le contexte concurrentiel. Par la même occasion, il doit être vérifié qu'un acte de contrefaçon n'est pas en train de se réaliser. Si l'invention ou une technique équivalente ont déjà été divulguées avant la date de dépôt de demande de brevet, aucune protection ne pourra être obtenue. Par exemple, un ingénieur a mis au point un carburant non polluant. Il en dévoile la composition dans une revue scientifique et, le lendemain de la publication, il dépose une demande de brevet. Son dépôt est alors effectué trop tard ! Son invention n'est plus nouvelle et le fait qu'il soit à l'origine de la divulgation n'y change rien. Par conséquent, jusqu'au dépôt, l'invention doit rester un secret absolu. Dans le cadre de négociations commerciales avant le dépôt, le partenaire ne doit pas divulguer l'invention en lui faisant signer un accord de confidentialité.

Enfin, l'invention doit impliquer une activité inventive, c'est-à-dire qu'elle ne doit pas découler de manière évidente de la technique connue par "l'homme du métier".

Pour la demande de dépôt de brevet national français, l'invention doit avoir une troisième caractéristique comme étant susceptible d'application industrielle, c'est-à-dire qu'elle doit pouvoir être fabriquée ou utilisée quel que soit le type d'industrie [148].

3.2.2 L'approche textuelle

Un texte de brevet d'invention dévoile nécessairement, à un moment ou un autre, un secret technique mais dans le même temps, il est conçu pour ne pas tout dire de l'invention afin de tenter de préserver l'inventeur d'éventuelles « copies » ultérieures de son invention.

Cette rhétorique du secret semble une illustration intéressante des « maximes » gricéennes (quantité, qualité, relation, manière) (Tableau 5). Par exemple, les maximes de quantité exigent que la quantité d'informations contenue dans la contribution doit être suffisante et pas excessive.

En effet, le texte de brevet doit en dire suffisamment pour que le laboratoire puisse revendiquer la paternité de l'invention, mais en même temps ne pas en dire plus que nécessaire et cela quelle qu'en soit la raison (ne pas donner trop d'idées à la concurrence, être précis, clair et concis, ne pas se perdre dans des digressions descriptives superflues, ...) [146].

Maximes	Quantité		Qualité		Relation
Catégories	QT1	QT2	QL1	QL2	R
Informations	Placez dans votre contribution autant d'information que nécessaire (en fonction du but de la conversation)	Ne placez pas dans votre contribution plus d'informations que nécessaire	Ne déclarez pas des choses que vous savez être fausses	Ne déclarez pas des choses pour lesquelles vous manquez de preuves manifestes	Soyez pertinent

Maximes	Manière			
Catégories	M1	M2	M3	M4
Informations	Evitez les expressions obscures	Evitez les formulations ambiguës	Soyez concis (évitez les développements superflus)	Soyez ordonné

Tableau 5 : Différentes maximes [146]

Le texte de brevet d'invention est au centre d'une guerre économique mondiale dans laquelle chaque entreprise, petite ou grande, s'efforce aussi bien de déposer, d'acquérir ou de vendre des brevets que d'en inspecter le maximum afin de tirer toutes les informations vitales pour la compétition industrielle.

Ainsi, le texte de brevet d'invention se présente comme un ensemble de contributions très spécialisées : c'est un texte à la fois scientifique, juridique et stratégique qui s'inscrit toujours dans le cadre d'une stratégie concurrentielle [146] :

- Contribution scientifique : Le lexique scientifique et technique est majoritaire dans le texte de brevet d'invention. Il s'agit d'un texte spécialisé, voire hyperspécialisé, et il n'a pas besoin de répertorier les marques d'appartenance à un tel ou tel domaine scientifique pour le comprendre.
- Contribution juridique : Comme étant un faire-valoir en cas de litige juridique sur l'antériorité d'une invention, le texte de brevet est le lieu de développements juridiques par la répétition de structures syntaxiques liées aux revendications juridiques. Ainsi, le texte de brevet d'invention a des implications juridiques très importantes.
- Contribution stratégique : Le texte de brevet d'invention est un texte qui s'inscrit irrémédiablement dans le jeu d'une donne concurrentielle. C'est ce contexte, si moderne, qui le dote d'une portée riche d'enseignements pour le champ de la linguistique pragmatique.

En général, le texte de brevet d'invention se présente comme un texte de longueur variable, composé de sections préétablies imposées tant par un cadre légal que par un usage rédactionnel :

- Une section Résumé,
- Une section Description,
- Une section Revendications,
- Une section Annexes.

La matière textuelle se concentre principalement dans les sections Description et Revendications. La section Description est composée d'unités typographiques usuelles (paragraphes), tandis que la section Revendications est sous la forme d'une liste énumérative où chaque point de la liste est numéroté de manière croissante.

La structure rédactionnelle du texte de brevet est officiellement et strictement codifiée. Il existe un formatage public des textes de brevet d'invention, formatage préconisé par l'Institut National de la Propriété Industrielle et qui reprend un format international analogue. Par exemple, le format américain pose un Résumé suivi de deux sections (dont l'ordre est indifférent) Revendications et Description.

L'Institut National de la Propriété Industrielle délivre ainsi sur son site plusieurs brochures de conseils qui sont des guides rédactionnels ponctuels réglant la rédaction de l'invention. Les effets de ces consignes sur le futur rédacteur de texte de brevet d'invention sont importants et visibles, tant la forme prescriptive du document est notable et la marche à suivre strictement définie [146].

3.2.3 Les différentes procédures de demande de brevet

Suivant la volonté de l'étendue de la protection de l'invention, plusieurs procédures de délivrance du brevet sont disponibles :

- Voie nationale,
- Voie européenne,
- Voie internationale.

Par voie nationale, la demande de brevet est déposée au bureau des brevets nationaux du pays du déposant (Institut National de la Propriété Industrielle pour la France) qui va examiner si l'invention est conforme aux exigences demandée. Si l'invention est conforme aux exigences, l'Institut National de la Propriété Industrielle délivre le brevet et il est applicable au sein du pays [159].

Par voie européenne, la demande de brevet est déposée en deux étapes. La première étape consiste à déposer la demande de brevet au bureau des brevets nationaux du pays du déposant. Un rapport et une opinion sur la brevetabilité est rédigé par l'institution. Si le dépôt est accepté par le rapport et l'opinion sur la brevetabilité, la demande de brevet peut être déposée à l'Office Européen des Brevets. La suite des démarches de délivrance du brevet est réalisée par l'Office Européen des Brevets qui va examiner plus en profondeur le brevet. Si le brevet est conforme aux exigences, l'Office Européen des Brevets délivre le brevet européen qui va éclater en un faisceau de brevets nationaux, indépendants les uns des autres et soumis aux règles nationales de chaque Etat. Il sera bientôt possible d'obtenir, via la procédure, un brevet européen unitaire. Ce brevet sera un titre unique valable et protégeable sur l'ensemble du territoire de l'Union Européenne (sauf en Croatie, en Espagne et en Pologne). Donc, cette démarche permet d'appliquer son brevet au sein du territoire européen mais les coûts d'obtention d'un brevet européen sont généralement de l'ordre des coûts d'obtention de trois à quatre brevets nationaux (dues aux traductions du brevet en plusieurs langues, etc) [149].

La troisième procédure possible est la procédure internationale autrement appelé Traité de Coopération de Brevet. Il s'agit d'un traité international qui compte plus de 145 États contractants. Ce traité permet d'obtenir simultanément la protection d'une invention dans un grand nombre de pays en déposant une demande "internationale" unique au lieu de déposer plusieurs demandes de brevet nationales ou régionales distinctes (Japon, Etats-Unis, Canada, ...). La démarche est similaire à la celle de la procédure européenne. La demande de brevet est déposée au bureau des brevets nationaux du pays du déposant puis la demande est déposée au bureau international des brevets. Par contre, une fois que le bureau international des brevets affirme que le brevet est conforme aux exigences, la délivrance du brevet reste sous le contrôle des bureaux de brevets nationaux où le déposant veut déposer son brevet. En passant par cette procédure, les procédures d'examen par les bureaux de brevets nationaux peuvent être accélérées avec les États ayant passé des accords « *PCT-Patent Prosecution Highway* » ou des accords similaires. Et, au cours de cette procédure, une publication internationale est réalisée par le bureau international des brevets. Ceci permet aussi de constituer un moyen de publicité efficace pour la recherche de preneurs de licence potentiels [150].

Pour toutes les procédures, la durée minimum d'attente de délivrance d'un brevet est de 30 mois. En général, entre le dépôt d'un brevet et la délivrance du brevet, il faut attendre deux à trois ans.

Les modalités de délivrance d'un brevet sont développées au niveau de la figure 43.

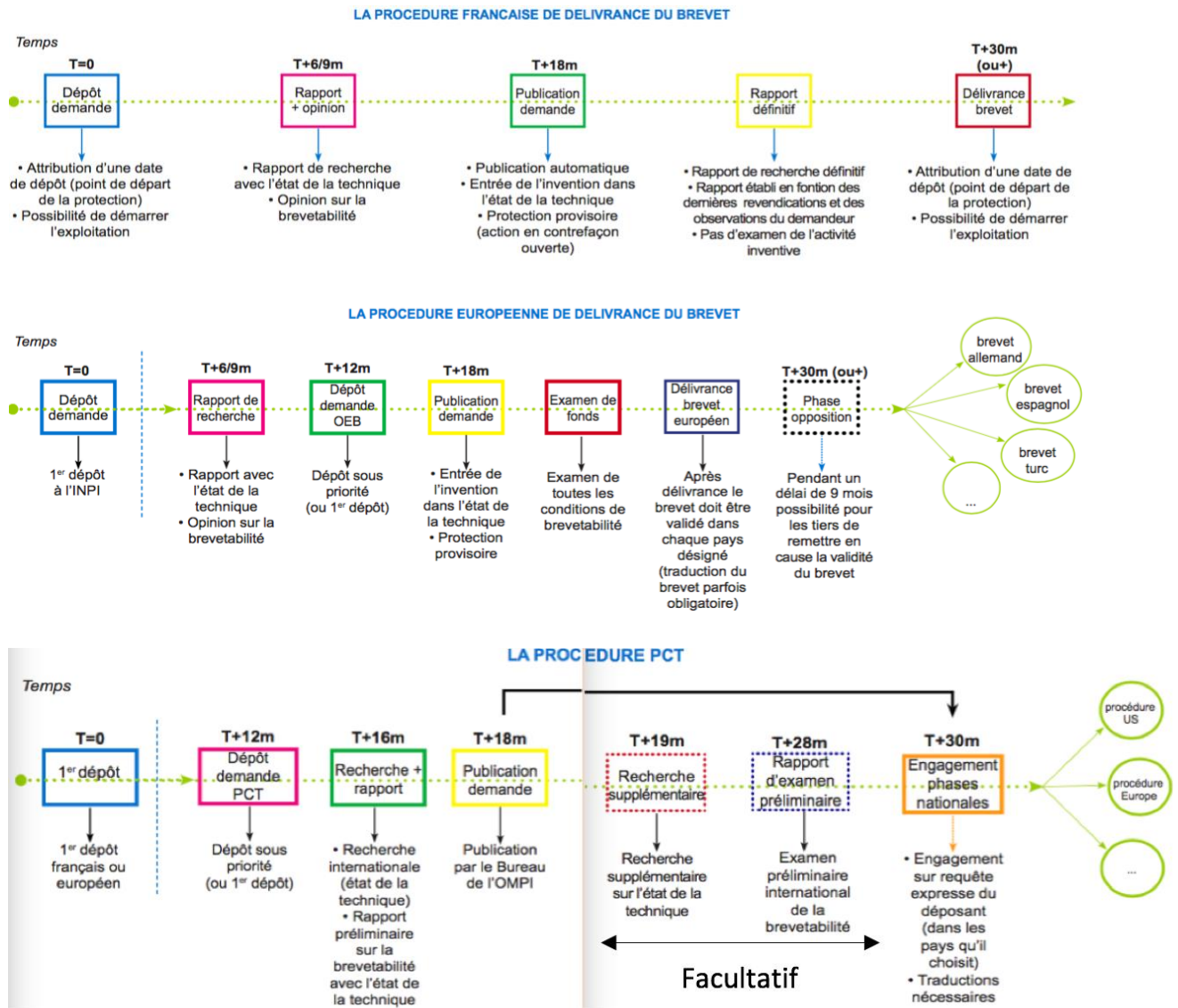


Figure 43 : Procédures de délivrance de brevet : nationale, européenne et internationale [149]

3.2.4 Les coûts du brevet

Pour les différentes demandes de brevet, les coûts ne sont pas identiques et ils diffèrent suivant la zone d'application, par exemple :

- Procédure nationale (France) :
 - Dépôt de demande de brevet : $\approx$ 5 000 euros.
- Procédure européenne :
 - Dépôts de demande de brevet : $\approx$ 11 000 euros.
- Voie internationale :
 - Dépôts de demande de brevet : $\approx$ 11 000 euros.
 - Entrée en phases nationales :
 - Dépôt Européen : $\approx$ 5 000 euros,
 - Dépôt Américain : $\approx$ 5 000 euros,
 - Dépôt Japon : $\approx$ 6 000 euros.

Il faut également payer chaque année des annuités pour maintenir les brevets en vigueur. Par exemple, les annuités d'une demande de brevet en France sont de l'ordre de 100 euros (frais de cabinet compris) par année pour les cinq premières années. Elles augmentent jusqu'à la vingtième année (entre 760 euros et 1 000 euros par année) [151].

Au final, un brevet peut protéger l'invention pendant 20 ans.

3.3 La prolongation du brevet

En vertu des législations les plus récentes en matière de brevet, la durée de protection est de 20 ans à partir de la date de dépôt de la demande. Toutefois, cette durée peut être renouvelée dans le cas des produits pharmaceutiques qui sont soumis à une approbation administrative avant de pouvoir être écoulés sur le marché [152]. Ainsi, un Certificat Complémentaire de Protection doit être demandé.

Pour obtenir un Certificat Complémentaire de Protection, l'innovation doit présenter les caractéristiques suivantes :

- Etre protégée par un brevet de base en vigueur,
- Avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché en cours de validité étant la première pour le produit,
- Ne doit pas avoir déjà fait l'objet d'un certificat.

Ces conditions étant remplies, le propriétaire du brevet doit présenter sa demande dans un délai de six mois à compter soit de la date d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (si celle-ci est accordée après la délivrance du brevet) soit de la date de délivrance du brevet (si l'autorisation de mise sur le marché est accordée avant la délivrance d'un brevet).

Puis, si la demande est régulière au niveau administratif et technique, et si elle n'a pas été retirée, le certificat complémentaire de protection est délivré et fait l'objet d'une publication de délivrance au Bulletin Officiel de la Propriété Industrielle.

Le Certificat Complémentaire de Protection prend effet au terme de la protection par le brevet, pour une durée calculée sur la base de la période écoulée entre la date de dépôt de brevet et la date d'autorisation de mise sur le marché et ne peut excéder, en tout état de cause, 5 ans. Cette période de protection est soumise au paiement de redevances annuelles (d'un montant de 940 euros) [153].

3.4 Concernant le médicament Fosamax[®] du laboratoire Merck

Le laboratoire Merck aurait pu développer un système de rétention gastrique exploitant un autre système que celui du brevet du laboratoire Teva.

Par exemple, après avoir développé une forme galénique exploitant le système de rétention gastrique, le laboratoire Merck dépose un brevet permettant de protéger le ou les médicaments qui vont en découler. Par la suite, le laboratoire Merck retire l'ancien Fosamax[®] et sort sur le marché le nouveau Fosamax[®] exploitant le système de rétention gastrique. Cette action a deux conséquences. La première conséquence concerne les autres médicaments qui sont utilisés pour des indications similaires (Actonel[®], etc). Face à l'amélioration de la biodisponibilité, de la modalité de prise et de la diminution des effets indésirables, le laboratoire Merck peut montrer que même si son médicament est une référence dans la pathologie, le laboratoire continue toujours à innover dans le seul but d'améliorer la vie quotidienne des patients. La seconde conséquence concerne les laboratoires de générique. Par le biais du brevet, les génériques sont obligés d'attendre l'échéance de la protection pour pouvoir mettre un générique exploitant le même système de rétention gastrique. Ainsi, les laboratoires de générique doivent développer de leur côté un système de rétention gastrique aussi efficace que celle de Merck. Durant la période de protection et d'innovation des laboratoires de génériques, le nouveau médicament Fosamax[®] n'a pas de génériques. Ainsi, le chiffre d'affaire provenant du médicament augmente de façon considérable.

Cette stratégie est très efficace et est exploitée par le laboratoire Johnson et Johnson. En 2016, ce laboratoire occupe la première place du classement des entreprises pharmaceutiques les plus innovantes. Le laboratoire investit son pôle de recherche et développement à hauteur de 28,8 % de son chiffre d'affaire) [154] [155]. Cette stratégie d'innovation mise en place par ce laboratoire est fructueuse et lui permet d'atteindre la septième place des entreprises pharmaceutiques qui génèrent le plus de bénéfices (31,430 milliards de dollars en 2015 dans sa division pharmaceutique) [154].

Conclusion

En innovant régulièrement sur la forme galénique du médicament et en proposant un système de rétention gastrique, un laboratoire commercialisant un princeps peut améliorer le traitement du patient (biodisponibilité, modalités de prise, etc) et maintenir sa part de marché. Le médicament Fosamax[®] du laboratoire Merck est un exemple type de l'innovation galénique. Par la stratégie d'innovation galénique, le Fosamax[®] demeure le médicament de référence pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées même en présence de médicaments concurrents.

Actuellement, le système de rétention gastrique est un système galénique peu exploité et présente un potentiel dans l'amélioration de la qualité de vie du patient. Ce système de rétention gastrique a pour objectif de prolonger la durée de transit de la forme galénique dans l'estomac. Par conséquent, cette forme galénique permet de libérer de façon prolongée le principe actif afin qu'il puisse être absorbé au niveau de sa fenêtre d'absorption (estomac et partie proximale de l'intestin grêle). Pour développer ce système, un ou plusieurs paramètres de la forme galénique peuvent être modifiés soit la densité, l'adhérence et la forme. Ainsi, il peut être obtenu les systèmes de forte densité, de faible densité, de mucobioadhésion, magnétique, gonflant et extensible.

Après avoir mis au point une forme galénique innovante, le laboratoire doit effectuer un dépôt de brevet de l'invention. Par le biais du dépôt de brevet pour cette innovation galénique, les laboratoires de génériques sont obligés d'attendre l'échéance de la protection pour commercialiser un système de rétention gastrique aux performances équivalentes à celui mis au point. Ainsi, cette démarche permet de maintenir l'avantage concurrentiel du princeps. De manière générale, la protection de l'innovation galénique dure 20 ans et peut être prolongée de 5 ans par la demande d'un Certificat Complémentaire de Protection.

L'innovation sur la forme galénique est donc une stratégie qui peut être efficace face à la mise sur le marché de génériques, mais aussi face aux autres médicaments de la même indication. Cette stratégie permet au laboratoire de maintenir ses médicaments comme traitements de référence et les revenus générés.

Bibliographie

- [1] Les entreprises du médicament : « Les entreprises du médicament : Bilan économique », Edition 2014, 2014.
- [2] Abecassis P. et Coutinet N. : « Caractéristiques du marché des médicaments et stratégies des firmes pharmaceutiques », Horizons stratégiques, 2008, page 7.
- [3] Lopes C.M., Bettencourt C., Rossi A. et al : « Overview on gastroretentive drug delivery systems for improving drug bioavailability », International Journal of Pharmaceutics, 2016, page 144-158.
- [4] Combe E. et Pfister E. : « Economie Internationale : Le Renforcement international des droits de propriété intellectuelle », La Doc. française, 2001, page 63-81.
- [5] Porter M. : « L'avantage concurrentiel », Edition Dunod, 2003
- [6] Porter M. : « The Competitive Advantage : Creating and Sustaining Superior Performance », NY : Free Press, 1985.
- [7] Porter M. : « What is strategy ? », Harvard Business Review, 1996.
- [8] Treacy M. et Wiersema F. : « The Discipline of Market Leaders : choose your customers, narrow your focus, dominate your market », The New York Times, 1995.
- [9] Pouteau L. : « Evolution des stratégies marketing des laboratoires pharmaceutiques face à l'émergence des génériques sur le marché de ville en France », Thèse de Pharmacie de Chatenay-Malabry, 2010.
- [10] Direction générale de la concurrence de la commission européenne : « Enquête Sectorielle dans le domaine pharmaceutique », 2009.
- [11] Boeringher Ingelheim : « Sanofi et Boehringer Ingelheim sont parvenus à des accords définitifs en vue de l'échange de l'activité santé animale de Sanofi contre l'activité santé grand public de Boehringer Ingelheim », Archive des communiqués de presse, 2016.
- [12] Doctissimo, 2016
- [13] Les entreprises du médicament : « L'économie du médicament : Comment le prix du médicament est-il fixé en France ? », 100 questions que l'on nous pose, 2012, page 62.
- [14] Smart Pharma Consulting : « Le marché des génériques en France-2014 : Situation actuelle et perspectives », 2014, page 1-24.
- [15] Lancry J.-P. : « Les financements et les coûts de l'innovation », Actualité et Dossier en Santé Publique, 2002, page 39-46.
- [16] Daifotis A.G., Santora A.C. et Yates J. : « Method for inhibiting bone resorption », 6,225,294 B1, United States Patent, 2001.
- [17] Daifotis A.G., Santora A.C., Yates J. : « Method for inhibiting bone resorption », 5,994,329A, United States Patent, 1999.
- [18] Novartis : « Novartis-20-F-2009 », 2010.
- [19] Ellery T., Hansen N. : « Pharmaceutical Lifecycle Management : Making the Most of Each and Every Brand », 2012, page 322-353.
- [20] Merck and Co. : « Annual Report on Form 10-K », 1996 à 2015.
- [21] Bechard S.R., Kramer K.A. et Katdare A.V. : « Dry mix formulations for biphosphonic acids », 6,194,004B1, United States Patent, 2001
- [22] Rosini S., Staibano G. : « Pharmacologically active biphosphonates, process for the preparation thereof and pharmaceutical compositions therefrom », 4,621,077, United States Patent, 1986.
- [23] Flashner-barak M., Rosenberger V., Dahan M. et al : « Composition and dosage form for delayed gastric release of alendronate and/or other bis-phosphonates », 6476006 B2, United States Patent, 2002.
- [24] Toutain P.L. et Bousquet-Melou A. : « La biodisponibilité et son évaluation », Physiologie environnementale, 2012, page 1-38.

- [25] « Chapter 1 : Controlling drug delivery », *Pharmaceutics : Drug Delivery and Targeting*, 2016, page 1-24.
- [26] Dalton J.T. et Yates C.R. : « Bioavailability of Drugs and Bioequivalence », *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Third Edition, 2006, page 164-175.
- [27] Amidon G.L., Lennernas H., Shah V.P. *et al.* « A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification : The correlation of in vitro drug product dissolution and *in vivo* bioavailability ». *Pharmaceutical Research*, 1995, page 413-420.
- [28] Devane J. : « Oral drug delivery technology: Addressing the solubility/ permeability paradigm », *Pharmaceutical Technology*, 1998, page 68-74.
- [29] Mirja, T. et Gray V.A. : « Meeting report: Conference on Dissolution, Bioequivalence and Bioavailability », *Dissolution Technology*, 2004, page 25-28.
- [30] Verma RK et Garg S. : « Current status of drug delivery technologies and future directions », *Pharmaceutical Technology*, 2001, page 1-14.
- [31] Food and Drug Administration : « Waiver of in Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System – Guidance for Industry », 2015, page 1-14.
- [32] Yasir M., Asif M., Kumar A. *et al* : « Biopharmaceutical Classification System : An Account », *International Journal of Pharmaceutical Technology Research*, 2010, page 1681-1690.
- [33] Reddy B.B. et Karunakar A. : « Biopharmaceutics Classification System : A Regulatory Approach », *Dissolution Technologies*, 2011, page 31-37
- [34] Wagh M.P. et Patel J.S: « Biopharmaceutical Classification System : Scientific Basis for Bioawaiver Extensions », 2010, page 12-19.
- [35] Aulton M.E. : « Aulton's Pharmaceutics : The Design and Manufacture of Medicines », Churchill livingstone Elsevier, 2007, page 22.
- [36] Kunde S.D.S., Bhilegaonkar S., Godhole A.M. *et al* : « Biopharmaceutical Classification System : A Brief Account », *International Journal of Research Methodology*, 2015, page 21-46.
- [37] Rohilla S., Rohilla A., Marwaha R.K. *et al* : « Biopharmaceutical Classification System : A Strategic Tool for Classifying Drug Substances », *International Research Journal of Pharmacy*, 2011, page 53-59.
- [38] Patel R.C., Keraliya R., Jansari R. *et al* : « Application of Biopharmaceutics Classification System in Formulation Development », *PhTechMed*, 2013, page 334-340.
- [39] Reyes J., Anderson K., Zevotek D. *et al* : « Gastroretentive controlled release vehicles that include ethylene copolymers, ethyl celluloses, and/or thermoplastic polyurethanes », 2014/0348936A1, United States Patent, 2014.
- [40] Openstax : « Anatomy and Physiology », 2016.
- [41] Hutchinson A., maltby J.R. et Reid C.R.G. : « Gastric fluid volume and pH in elective inpatients. Part I: coffee or orange juice versus overnight fast », *Canaidan Journal of Anaesthesia*, 1988, page 12-15.
- [42] Malagelada J.R., Longstreth G.F., Summerskill W.H. *et al* : « Measurement of gastric functions during digestion of ordinary solid meals in man », *Gastroenterology*, 1976, page 203-210.
- [43] Dressman J.B. : « Comparison of canine and human gastrointestinal physiology », *Pharmaceutical Research*, 1986, page 123-131.
- [44] Galia E., Nicolaidis E., Horter D. *et al* : « Evaluation of various dissolution media for predicting in vivo performance of class I and II drugs », *Pharmaceutical Research*, 1998, page 698-705.
- [45] Vertzoni M., Dressman J.B., Butler J. *et al* : « Simulation of fasting gastric conditions and its importance for the in vivo dissolution of lipophilic compounds », *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2005, page 413-417.

- [46] Kalantzi L., Goumas K., Kalioras V. et al : « Characterization of the human upper gastrointestinal contents under conditions simulating bioavailability/bioequivalence studies », *Pharmaceutical Research*, 2006, page 165-176.
- [47] Prajapati V.D., Jani G.K., Khutliwala T.A. et al : « Raft forming system – An upcoming approach of gastroretentive drug delivery system », *Journal of Controlled Release*, 2013, page 151-165.
- [48] Bardonnet P.-L. : « Formulation et caractérisation de liposomes porteurs de glycolipides synthétiques. Applications au ciblage d'*Helicobacter pylori* », Thèse de Pharmacie de Lyon, 2007.
- [49] Jondhale R.D., Gadhawe P.S., Mahajan A.A. et al : « Floating Drug Delivery System : A Review », *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2015, page 562-575.
- [50] Merrill E.W. : « Magnetically operated capsule for administering drugs », 3,659,600, United States Patent, 1972.
- [51] Narang N. : « An Updated Review on : Floating Drug Delivery System (FDDS) », *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 2011, page 1-7.
- [52] Sarojini S. et Manavalan R. : « An overview on various approaches to Gastroretentive dosage forms », *International Journal of Drug Development and Research*, 2012, page 1-13.
- [53] Ami M., Krunal S., Hejal P. et al : « Advancements in Controlled release Gastroretentive Drug Delivery System : A Review », *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 2012, page 12-21.
- [54] Sharma N., Agarwal D., Gupta M.K. et al : « A Comprehensive Review on Floating Drug Delivery System », *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 2011, page 428-441.
- [55] Nayak A.K., Maji R. et Das B. : « Gastroretentive drug delivery systems : a review », *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2010, page 2-9.
- [56] Shukla S., Patidar A., Agarwal S. et al : « Recent Advancement of Stomach Specific Floating Drug Delivery System », *International Journal of Pharmaceutical and Biological Archives*, 2011, page 1561-1668.
- [57] Garima C., Piyush G., Vishal K. et al : « Gastroretention : A Means to Address Regional Variability in intestinal drug Absorption », *Pharmaceutical Technology*, 2003, page 50-68.
- [58] Mandal U.K., Chatterjee B. et Senjoti F.G. : « Gastro-retentive drug delivery systems and their in vivo success : A recent update », *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2016, page 575-584.
- [59] Ashok C.M., Kumaran S. et Hiranman G.H. : « Development and in vitro evaluation of gastroretentive high density tablet of propafenone HCl », *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Health Care*, 2013, page 89-99.
- [60] Davis D.W. : « Method of swallowing a pill », 3, 418, 999, United States Patent, 1968.
- [61] Zhao S., Lv Y., Zhang J.-B. et al : « Gastroretentive drug delivery systems for the treatment of *Helicobacter pylori* », *World Journal of Gastroenterology*, 2014, page 9321-9329.
- [62] Mantell C. L. : « Ion-Exchangers », McGraw-Hill, 1951, page 185-216.
- [63] Jenke D. : « Drug delivery via ion exchange across a fiber membrane », *Pharmaceutical Research*, 1989, page 96-99.
- [64] Samuelson O. : « Fundamental properties of ion-exchange resins », *Ion exchangers in analytical chemistry*, 1956, page 12-27.
- [65] Anand V., Kandarapu R. et Garg S. : « Ion-exchange resins: carrying drug delivery forward », *Drug Discovery Today*, 2001, page 906-914.
- [66] Bauman W.C. et Eichhorn J. : « Fundamental properties of a synthetic cation-exchange resin », *Journal of the American Chemical Society*, 1947, page 2830-2836.
- [67] Saunders L. : « Ion-exchange resins in organic analysis », *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1953, page 569-578.

- [69] Wallwork S.C. : « Physical chemistry for students of pharmacy and biology », Longmans, Green and Co, 1956, page 253.
- [71] Lopes C.M., Bettencourt C., Rossi A. et al : « Overview on gastroretentive drug delivery systems for improving drug bioavailability », International Journal of Pharmaceutics, 2016, page 144-158.
- [72] Hui H.-W., Robinson J.R. et Lee V.H.L. : « Design and fabrication of oral controlled release drug-delivery systems », Controlled Drug Delivery, page 412–414.
- [73] Meyer R. J., Hussain A. S. : « FDA Awareness topic: Mitigating the risks of ethanol induced dose dumping from oral sustained / controlled release dosage forms », Food and Drug Administration, 2005.
- [74] Chaudhary N.C. and Saunders L. : (1956) Sustained release of drugs from ion-exchange resins. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1956, page 975–986.
- [75] Tadros M.I. : « Controlled-release effervescent floating matrix tablets of ciprofloxacin hydrochloride : Development, optimization and in vitro–in vivo evaluation in healthy human volunteers », European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2010, page 332-339.
- [76] Jha P., Prajapati V., Solanki H. et al : « Pharmaceutical Aspects of various floating drug delivery system », World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2015.
- [77] Strubing S., Abbod T., Contri R.V. et al : « New insights on poly(vinyl acetate)-based coated floating tablets: Characterisation of hydration and CO₂ generation by benchtop MRI and its relation to drug release and floating strength », European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, page 708-717, 2008.
- [78] ElMeshad A.N. et El-Ashmoony M.M. : « Floating furosemide gel beads: in vitro and in vivo evaluation », Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2012, page 317-325.
- [79] Ibrahim H.K. : « A novel liquid effervescent floating delivery system for sustained drug delivery », Drug Discovery Therapeutics, 2009, page 168–175.
- [80] Narang N. : « An Updated Review On : Floating Drug Delivery System (FDDS) », International Journal of Applied Pharmaceutics, 2011, page 17.
- [81] Sarasija S. et Shyamala B. : « Nasal drug delivery: an overview », Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2005, page 19–25.
- [82] Paterson R.S., Foster J.E., Stevens H.N.E. et al : « An assessment of floating raft formation in man using magnetic resonance imaging (MRI) », Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2000.
- [83] Wichterle O. et Lim D. : « Hydrophilic gel for biological use », Nature, 1960, page 117–118.
- [84] Wataru K., Yasuhiro K., Miyazaki S. et al : « In situ gelling pectin formulations for oral sustained delivery of paracetamol », Drug Development and Industrial Pharmacy, 2004, page 593–599.
- [85] Schild H. : « Poly(N-isopropylacrylamide): experiment, theory and application », Progress in Polymer Science, 1992, page 163–249.
- [86] Sawhney A.S., Pathak C.P., Hubbell J.A. et al : « Photopolymerizable biodegradable hydrogels as tissue contacting materials and controlled release carriers », 5410016, United States Patent, 1995.
- [87] Bhardwaj T.R., Kanwar M., Lal, Ret al : « Natural gums and modified natural gums as sustained release carriers », Drug Development and Industrial Pharmacy, 2000, page 1025–1038.
- [88] Rathod H., Patel V., Modasia M. : « In situ a novel approach of gastroretentive drug delivery », International Journal of Pharmaceutical and Life Sciences, 2010, page 440–445.
- [89] Aikawa K., Mitsutake A., Uda H. et al : « Drug release from pH-response polyvinylacetal diethyl aminoacetate hydrogel and application to nasal delivery », International Journal of Pharmaceutics, 1998, page 181–189.

- [90] Geraghty P. et Attwood D. : « An investigation of parameters influencing the bioadhesive properties of Myverol 18–99/ water gels », *Biomaterials*, 1997, page 63–67.
- [91] Motto F. et Gailloud P. : « In-vitro assessment of new embolic liquids prepared from preformed polymers and water miscible solvents aneurysm treatment », *Biomaterials*, 2000, page 803–811.
- [92] Kerdsakundee N., Mahattanadul S. et Wiwattanapatapee R. : « Development and evaluation of gastroretentive raft forming systems incorporating curcumin-Eudragit® EPO solid dispersions for gastric ulcer treatment », *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2015, page 513–520.
- [93] Mathiowitz E. et Chickering D.E. : « Definitions, mechanisms and theories of bioadhesion », *Bioadhesive Drug Delivery Systems: Fundamentals, Novel Approaches and Development*, 1999.
- [94] Hassan E.E. et Gallo J.M. : « Simple rheological method for the in-vitro assessment of mucin-bioadhesive bond strength », *Pharmaceutical Research*, 1990, page 491–495.
- [95] Mortazavi S.A., Carpenter B.G. et Smart J.D. : « An investigation of the rheological behaviour of the mucoadhesive/mucosa interface », *International Journal of Pharmaceutics*, 1992, page 221–225.
- [96] Khare A.R., Peppas N.A., Massimo G. et al : « Measurement of the swelling force in ionic polymer networks : I. Effect of pH and ionic content », *Journal of Controlled Release*, 1992, page 239–244.
- [97] Wu S. : « Formation of adhesive bond, Polymer Interface and Adhesion », Marcel Dekker Inc, New York, 1982, page 359–447.
- [98] Martin L., Wilson C.G., Koosha F. et al : « Sustained buccal delivery of the hydrophobic drug denbufylline using physically cross-linked palmitoyl glycol chitosan hydrogels », *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2003, page 35–45.
- [99] Smart J.D. : « The role of water movement and polymer hydration in mucoadhesion », *Bioadhesive Drug Delivery Systems : Fundamentals, Novel Approaches and Development*, 1999, page 11–23.
- [100] Smart J. D. : « The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion », *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2005, page 1556–1568.
- [101] Wilson C.G. : « In vivo testing of bioadhesion », *Bioadhesion—Possibilities and Future Trends*, 1990, page 93 – 108.
- [102] Florence A.T. et Attwood D. : « Physicochemical Principles of Pharmacy », Palgrave Ltd, 1997.
- [103] Tunney M.M., Gorman S.P. et Patrick S. : « Infection associated with medical devices », *Reviews in Medical Microbiology*, 1996, page 195–205.
- [104] Poortinga A.T., Bos R., Norde W. et al : « Electrical double layer interactions in bacterial adhesion to surfaces », *Surface Science Reports*, 2002, page 1–32.
- [105] Campbell L. : « DVLO Theory », 2013.
- [106] He P., Davis S.S. et Illum E. : « In-vitro evaluation of mucoadhesive properties of chitosan microspheres », *International Journal of Pharmaceutics*, 1998, page 75–68.
- [107] Degim Z. et Kellaway I.W. : « An investigation of the interfacial attraction between poly(acrylic acid) and glycoprotein », *International Journal of Pharmaceutics*, 1998, page 6–16.
- [108] Tur K.M. et Cheng H.-S. : « Evaluation of possible mechanisms of mucoadhesion », *International Journal of Pharmaceutics*, 1998, page 61–74.
- [109] Ashford M. : « The physiology and drug absorption », *Pharmaceutics, The Science of Dosage Form Design*, 2002, page 217–233.
- [110] Rubinstein A. et Tirosh B. : « Mucus gel thickness and turnover in the gastrointestinal tract: response to cholinergic stimulus and implication for mucoadhesion », *Pharmaceutical Research*, 1994, page 794–799.

- [111] Gu J.M., Robinson J.R. et Leung S.H.S. : « Binding of acrylic polymers to mucin/epithelial surfaces: structure property relationships », *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1988, page 21–67.
- [112] Patel M.M., Smart J.D., Nevel T.G. et al : « Mucin/polyacrylic acid interactions: a spectroscopic investigation of mucoadhesion », *Biomacromolecules*, 2003, page 1184–1190.
- [113] Esposito P., Colombo I. et Lovrecich M. : « Investigation of surface properties of some polymers by a thermodynamic and mechanical approach: possibility of predicting mucoadhesion and biocompatibility », *Biomaterials*, 1994, page 177–182.
- [114] Lehr C.M., Bowstra J.A., Bodde H.E. et al : « A surface energy analysis of mucoadhesion: contact angle measurements on polycarbophil and pig intestinal mucosa in physiologically relevant fluids », *Pharmaceutical Research*, 1992, page 70–75.
- [115] Rillosi M. et Buckton G. : « Modelling mucoadhesion by use of surface energy terms obtained by the Lewis acid-Lewis base approach », *International Journal of Pharmaceutics*, 1995, page 75–84.
- [116] Mortazavi S.A. et Smart J.D. : « An investigation of some factors influencing the in-vitro assessment of mucoadhesion », *International Journal of Pharmaceutics*, 1995, page 223–230.
- [117] Voyutskii S.S. : « Autoadhesion and Adhesion of High Polymers », John Wiley and Sons/Interscience, 1963.
- [118] Silberberg-Bouhnik M., Ramon O., Ladyzhinski I. et al : « Osmotic deswelling of weakly charged poly(acrylic acid) solutions and gels », *Journal of Polymer Science*, 1995, page 2269–2279.
- [119] Jabbari E., Wisniewski N. et Peppas N.A. : « Evidence of mucoadhesion by chain interpenetration at a poly(acrylic acid)/mucin interface using ATR/FTIR spectroscopy », *Journal of Controlled Release*, 1993, page 99–108.
- [120] Mortazavi S.A. et Smart J.D. : « A rheological and visual examination of the mucus gel dehydration during mucoadhesion », *Journal of Pharmaceutic and Pharmacology*, 1993, page 1111.
- [121] Smart J.D. et Mortazavi S.A. : « An investigation into the role of water movement and mucus gel dehydration in mucoadhesion », *Journal of Controlled Release*, 1993, page 197–203.
- [122] Hagerstrom H. et Edsman K. : « Interpretation of mucoadhesive properties of polymer gel preparations using a tensile strength method », *Journal of Pharmaceutic and Pharmacology*, 2001, page 1589–1599.
- [123] Chen J.L. et Cyr G.N. : « Compositions producing adhesion through hydration », *Adhesion in Biological Systems*, 1970, page 163–181.
- [124] Jabbari E. et Nozari S. : « Swelling behaviour of acrylic acid hydrogels prepared by gamma irradiation crosslinking of poly-acrylic acids in aqueous solution », *European Polymer Journal*, 2000, page 2685–2692.
- [125] Martin L., Wilson C.G., Koosha F. et al : « Sustained buccal delivery of the hydrophobic drug denbufylline using physically cross-linked palmitoyl glycol chitosan hydrogels », *European Polymer Journal of Biopharmaceutical*, 2003, page 35–45.
- [126] Shojaei A.H., Paulson J. et Honary S. : « Evaluation of poly (acrylic acid-co-ethylhexyl acrylate) films for mucoadhesive transbuccal delivery: factors affecting the force of mucoadhesion », *Journal of Controlled Release*, 2000, page 223–232.
- [127] Inoue T., Chen G. et Hoffman A.S. : « A hydrophobically modified bioadhesive polymeric carrier for controlled drug delivery to mucosal surfaces », *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 1998, page 50–64.
- [128] Helliwell M. : « The use of bioadhesives in targeted delivery within the gastrointestinal tract », *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1993, page 221–251.

- [129] Lehr C.M. : « Bioadhesion technologies for the delivery of peptide and protein drugs to the gastrointestinal tract », *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1994, page 119–160.
- [130] Bromberg L.E. : « Enhanced nasal retention of hydrophobically modified polyelectrolytes », *Journal of Pharmaceutic and Pharmacology*, 2001, page 109–114.
- [131] Mansuri S., Kesharwani P., Tekade R.K et al : « Lyophilized mucoadhesive-dendrimer enclosed matrix tablet for extended oral delivery of albendazole », *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2016, page 202-213.
- [132] Groning R., Berntgen M. et Georgarakis M.: « Acyclovir serum concentrations following peroral administration of magnetic depot tablets and the influence of extracorporeal magnets to control gastrointestinal transit », *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 1998, page 285-291.
- [133] W.S.W. Shalaby, W.E. Blevins et K. Park : « Use of ultrasound imaging and fluoroscopic imaging to study gastric retention of enzyme-digestible hydrogels », *Biomaterials*, page 289 – 296, 1992
- [134] Shalaby W.S.W., Blevins W.E. et Park K. : « In vitro and in vivo studies of enzyme-digestible hydrogels for oral drug delivery », *Journal of Controlled Release*, 1992, page 131–144.
- [135] Houghton L.A., Read N.W., Heddle R et al : « Motor activity of the gastric antrum, pylorus, and duodenum under fasted conditions and after liquid meal », *Gastroenterology*, 1988, page 1276–1284.
- [136] Houghton L.A., Read N.W., Heddle R et al : « Relationship of the motor activity of the antrum, pylorus, and duodenum to gastric emptying of a solid-liquid mixed meal », *Gastroenterology*, 1988, page 1285–1291.
- [137] J. Chen : « Superporous Hydrogels : Synthesis and Applications », *Purdue University*, West Lafayette, 1997, page 188.
- [138] K. Park, J. Chen et H. Park : « Superporous hydrogel composites having fast swelling, high mechanical strength, and superabsorbent properties », 855,499, *United States Patent*, 1977.
- [139] Chen J., Blevins W.E., Park H. et al : « Gastric retention properties of superporous hydrogel composites », *Journal of Controlled Release*, 1988, page 39-51.
- [140] Colombo P., Bettini R., Santi P. et al : « Swellable matrice for controlled drug delivery : gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance », *Pharmaceutical Science and Technology Today*, 2000, page 198-204.
- [141] Omidian H., Rocca J.G. et Park K. : « Advances in superporous hydrogels », *Journal of Controlled Release*, 2005, page 3-12.
- [142] Chen J., Blevins W.E., Park H. et al : « Gastric retention properties of superporous hydrogel composites », *Journal of Controlled Release*, page 39-51, 1998
- [143] E.A. Klausner, Lavy E., Friedman M et al : « Expandable gastroretentive dosage forms », *Journal of Controlled Release*, page 143-162, 2003
- [144] D. Sathish, Himabindu S., Pavan Kumar P. et al : « Preparation and Evaluation of a novel Expandable drug delivery system », *British Journal of Pharmaceutical Research*, page 1079-1093, 2013
- [145] Institut National de la Propriété Industrielle : « Qu'est-ce que la propriété intellectuelle ? », 2016.
- [146] Borderieux J. : « La construction textuelle du brevet d'invention : analyse et théorisation de la strate contributionnelle », *Thèse de l'Ecole Doctorale des Sciences de l'Homme et de la Société, Laboratoire Ligérien de Linguistique*, 2013.
- [147] Organisation mondiale de la Propriété Intellectuelle : « Statistiques de propriété intellectuelle », 2016.
- [148] Institut National de la Propriété Industrielle : « Critères de brevetabilité », 2016.

- [149] Conectus : « Guide du Brevet : La protection par le brevet », 2016.
- [150] Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle : « FAQ PCT – La protection des inventions à l'étranger : Questions fréquemment posées au sujet du Traité de coopération de brevets (PCT) », 2016.
- [151] « La vie du brevet », Université de Lyon - Lyon Science Transfert, 2016.
- [152] Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle : « Les brevets sont-ils renouvelables ou la durée de protection peut-elle être prorogés ? », 2016.
- [153] Institut National de la Propriété Industrielle : « Quelle est la procédure de délivrance d'un certificat complémentaire de protection (CCP) ? », 2016.
- [154] Johnson et Johnson : « Johnson et Johnson 2015 Annual Report », 2015.
- [165] Idea Pharma : « Productive Innovation Index 2016 », 2016.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque

**UNIVERSITE DE POITIERS
FACULTÉ DE PHARMACIE**

Année de soutenance : 2016

Nom – Prénoms : THEAU Matthieu, Germain, Gilbert

Titre de la thèse : Une stratégie face aux génériques : l'innovation galénique et sa protection

RÉSUMÉ :

Depuis une vingtaine d'années, la protection des médicaments rapportant le plus de chiffres d'affaires aux laboratoires pharmaceutiques arrivent à expiration. Des copies de ces médicaments appelés génériques sont mis sur le marché. Les génériques provoquent la chute des ventes des médicaments en raison de leurs faibles prix et de la sollicitation des agences de médicament. Ainsi, pour faire face à l'apparition des génériques, les laboratoires pharmaceutiques peuvent employer deux types de stratégies : stratégie locale (sur un produit), stratégie globale (sur l'ensemble de ces produits). Par conséquent, dans cette thèse, une stratégie locale est développée soit la stratégie d'innovation galénique. Un exemple est pris avec le médicament Fosamax® du laboratoire Merck.

La plupart des principes actifs sont administrés par voie orale en raison d'une facilité d'administration mais ces principes actifs peuvent présenter des problèmes d'efficacité thérapeutique. Le système de rétention gastrique peut apporter une solution pour améliorer l'efficacité des médicaments. Ce système permet de libérer les principes actifs de façon continue dans l'estomac et ainsi améliorer la biodisponibilité de ceux-ci. Dans ce système, différentes technologies peuvent être employées notamment les systèmes de faible densité, de forte densité, de mucobioadhésion, magnétique, gonflant ou encore extensible.

Une fois la forme galénique développée, le laboratoire doit la protéger. Suivant le marché visé, le laboratoire dépose sa demande de brevet à des agences selon trois procédures différentes (nationale, européenne ou internationale). Après l'approbation du brevet par une agence des brevets, la protection a une durée moyenne de 20 ans ayant une possibilité d'extension de 5 ans avec le Certificat Complémentaire de Protection.

MOTS CLÉS :

Médicament, Générique, Innovation Galénique, Système de rétention gastrique, Brevet.

AUTEUR :

Adresse : 205 rue du pégas, 45760 Marigny-les-Usages

Email : theaumatthieu@gmail.com