

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

ECOLE NATIONALE SUPERIEURE VETERINAIRE – ALGER

المدرسة الوطنية العليا للبيطرة - الجزائر

**PROJET DE FIN D'ETUDES
EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLOME DE DOCTEUR VETERINAIRE**

**DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE DE
LA CONCEPTION À LA MISE SUR LE MARCHÉ**

**Présentés par :
ZAOUANI Ouïam
SAADAOUI Nawel
REHAL Assia Insaf
DJERMANE Yasmine
Déposé le : 30 /06/2013**

Jury :

Président : Dr ZENAD.W	Maitre Assistante A	ENSV Alger.
Examineur : Mme AINOUZ.L	Maitre Assistante B	ENSV Alger.
Examineur : Dr MATALLAH.AM	Maitre Assistante B	ENSV Alger.
Promoteur : Dr ZAOUANI.M	Maitre-Assistant A	ENSV Alger

Année universitaire : 2012/2013

REMERCIEMENTS.

Au terme de ce modeste travail, nos plus vifs remerciements s'adressent aux membres du jury pour l'attention qu'ils ont bien voulu porter à notre travail.

MERCI à :

Docteur ZENAD.W, Maitre assistante à l'ENSV d'ALGER pour nous avoir fait l'honneur de présider notre jury et porter son appréciation sur notre travail.

Mme AINOUZ .L, Maitre assistante à l'ENSV d'ALGER

Docteur MATALLAH. AM , Maitre assistante à l'ENSV d'ALGER

*Pour avoir accepté d'examiner ce travail
et pour toute l'attention qu'ils y auront portée.*

*À notre promoteur Docteur ZAOUANI .M, Maitre-Assistant à l'ENSV d'ALGER,
pour sa disponibilité, son soutien et d'avoir toujours apporté des réponses à nos
questions malgré son emploi du temps chargé et pour ces précieuses orientations.*

On remercie également :

Monsieur BOUDENDOUNA, directeur du centre de recherche et de développement à Saida.

Mme TOUAHRI, directrice générale à Biolab vétérinaire.

Et le personnel du laboratoire **EL KENDI** et **FRATER RASES**.

Pour leur aide précieuse et les informations fournies.

À tout le personnel de L'ENSV.

Dédicace

À mes parents

Vous vous êtes dépensés pour moi sans compter, en reconnaissance de tous les sacrifices consentis pour me permettre d'atteindre cette étape de ma vie.

À mes sœurs Ichrak et Nada.

À mon grand-père.

À mes oncles, tantes, cousins et cousines.

À mes amis Biba, Rym, Nassim, Anis et à leurs familles.

À mes trinômes Insaf, Maha et Yasmine.

À mes camarades du groupe Imene et Hala.

Et en mémoire de ceux que j'aime et qui sont partis trop tôt.

Je dédie ce travail.

Ouiam Zaouani

Dédicace

Je dédie ce mémoire :

Aux êtres les plus chers à mon cœur, ma mère et mon père qui ont toujours cru en moi et encouragé

À ma sœur : Asma

À mon seule et unique frère : Houcem, sa femme et ses enfants.

À mes trinômes : Wiam, Insaf et Yasmine.

À toute ma famille.

À tous mes ami(e)s : Imene, Hala, Samia, Khawla, Amel, Hadjer, Amira, Ichrak, Nada.

Saadaoui Nawel

Dédicace

Avec la bénédiction de DIEU, je dédie ce travail :

A mes magnifique parents pour leurs dévouements, leur amour, leurs sacrifices et leurs encouragements qui n'ont pas légal sur terre et sans qui je n'en suis pas la aujourd'hui.

Ma dédicace est un faible témoignage de mon profond amour pour eux.

À ma sœur Nassiba

À mon frère Nadir

À ma belle soeur Sihem

Et à ma nièce Nesrine,

A mes trinômes SAADAoui Nawel, RAHAL Assia Insaf et ZAOUANI Ouiam.

A tous mes amis pour les moments inoubliables passés ensemble : TOBBAL Meriem, FERKOUS Asma, ELDOUD Maya Nahla, GHARBI Shahinaz, EL FARCI Sara, HAFI RASOU Faten, AMIROUCHE Salma BOUSAADIA Loubna, BOUTAREN kamilia, BOUSSOUF Rayan BELATRACHE Yasmine, GHAZLI Nayla et GHAOUASSI HANA.

Enfin; à toutes les personnes que j'aurai pu oublier de citer involontairement.

DJERMANE Yasmine.

Dédicace

Je dédie modeste travail :

Tout d'abord aux êtres les plus chers, les plus braves, les plus tendres, les plus merveilleux,

Auxquels j dois la vie, pour vous Mama et papa, pour tout votre amour, soutien, sacrifices, un gigantesque MERCI .

A mon cher frère Chihaz.

A ma chère sœur Mounia.

À ma belle-sœur Salima.

Et mes chères nièces Mélissa et Anaïs.

A celles qui m'ont appris la valeur et signification de l'amitié, mes copines et mes binômes Wiam et Maha.

À mon trinôme Yasmine.

A Imen la personne la plus chère ; qui ma soutenu et qui était présente pour moi dans les moments les plus difficiles.

A tous mes oncles et tante de Constantine et Biskra et Batna ainsi qu'à leurs enfants.

A la mémoire de ma cousine dalia. Qui nous a quittés trop tôt.

À mes camarades de groupe : Nassim, Hala, Narimen, Azzedine, Sarah ...

À mes ami(e)s : biba, zohra, ichrak

A tout ceux que j'aime et que j'aimé et que j'oublier de citer.

Rehal Assia Insaf

Liste des tableaux

- Tableau 1** : Comparaison entre le médicament novateur et la copie générique.....Page n°6
- Tableau 2** : Les principaux groupes pharmaceutiques mondiaux pour.....Page n°23
médicament humain.
- Tableau 3** : Les principaux groupes pharmaceutiques mondiaux pour.....Page n°26
médicament vétérinaire.
- Tableau 4** : Répartition de la fabrication national en Algérie en quantité.....Page n°30
et en valeur par établissement.
- Tableau 5** : Évolution du montant des importations du médicament 2000-2004.....Page n°31
- Tableau 6** : Évolution du marché national du médicament vétérinaire.....Page n°34
De 1996-2004.
- Tableau 7** : Évaluation du marché national vétérinaire par espèce.....Page n°36
de 1996-2004.
- Tableau 8** : Pourcentage de l'importation et de la production national dans le.....Page n°37
Marché du médicament vétérinaire par classe thérapeutique en Algérie pour
l'année 2004.

Liste des figures

- Figure 1 :** Les phases du développement d'un nouveau médicament.....Page n°9
- Figure2 :** Le marché pharmaceutique mondial humain par zonePage n°22
géographique en 2011.
- Figure 3:** Le marché pharmaceutique humain par classe thérapeutique.....Page n°24
- Figure 4 :** Marché pharmaceutique mondiale vétérinaire par zone.....Page n°25
géographique en 2010.
- Figure 5 :** le marché mondial du médicament vétérinaire par catégorie de produits. .Page n°27
- Figure 6 :** Le marché mondial du médicament vétérinaire par espèce animale.Page n°27
- Figure 7 :** Évaluation du marché national vétérinaire par classe.....Page n°35
thérapeutique en 2004.

Liste des abréviations.

ADPIC : Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce.

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

AMM : Autorisation de la Mise sur le Marché.

BPF : Bonne pratique de fabrication.

CASAP : Coopérative d'Agricole de Service et Approvisionnement.

CCP : Certificat Complémentaire de Protection.

CLV : Certificat de Libre Vente.

CNAS : Caisse Nationale d'Assurance Sociale.

CNIS : Centre National de l'Informatique Statistique.

CRD : Centre de Recherche et de développement

D.S.V : Direction des Services Vétérinaire.

DCI : Dénomination Commune Internationale.

DMF : Drug Master File.

DMIM : Direction du marketing et de l'information médicale.

FDA: Food and Drug Administration.

FOB : Free On Board.

ICH : Conférence International d'harmonisation d'étude des médicaments.

IFAH : The International Federation for Animal Health-Europe

IMS : Information Management System

IPA : Institut Pasteur d'Algérie.

JO : Journal Official.

LEEM : Les Entreprises du Médicament.

MSPRH : Ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière.

OMC : Organisation Mondial du Commerce.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONAB : Office National d'Alimentation du Bétail.

ONAPSA : Office Nationale d'Approvisionnement en Produit de Santé Animale.

ONCV : Office National de Commercialisation du Vin.

PCA : Pharmacie Centrale Algérienne.

PCH : Pharmacies National des Hôpitaux.

R & D : Recherche et Développement.

UE : Union Européenne.

UNOP : Union National des Operateurs de la Pharmacie.

USA: United States of America.

USD : Dollars des États Unis.

TABLE DES MATIÈRES

Liste des tableaux, figures

Liste des abréviations.

INTRODUCTION 1

I. INTRODUCTION GÉNÉRALE AU MÉDICAMENT.

I.1. Définition du médicament.....	3
I.2. Médicament et propriété intellectuelle (système de brevet) :.....	3
I.3. Qu'est-ce qu'un médicament générique ?	4
I.4. Origine et composition des médicaments.....	6
I.4.1. Origine des médicaments	6
I.4.2. La composition des médicaments	6
I.5. Dénomination du médicament.....	7
I.6. Le mode d'administration et les formes galéniques.....	7
I.7. Réglementation.....	8

II. CONCEPTION ET DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT :

II.1. Développement d'un nouveau médicament	9
II.1.1. L'étape de découverte	10
II.1.2. L'étape pré clinique	10
II.1.3. L'étape clinique	10
II.1.4. La mise sur le marché	12
II.1.5. Le développement commercial	13
II.2. Motivation de production d'un générique	13
II.3. Développement des médicaments génériques.....	14
II.3.1. Sélection du principe actif	14
II.3.2. Développement pharmaceutique.....	15

II.3.2.1.	Étude de la spécialité de référence.....	15
II.3.2.2.	Mise au point galénique du médicament générique.....	16
II.3.3.	Étude de stabilité sur les lots d'essais dite étude de pré-stabilité.....	17
II.3.4.	Validation industrielle.....	17
II.3.5.	Mise au point analytique.....	18
II.3.6.	Étude de biodisponibilité.....	18
II.3.7.	Constitution du dossier AMM ou CLV.....	19
II.3.8.	Obtention de l'AMM.....	20
II.3.9.	Obtention du prix et de remboursement.....	20
II.3.10.	Marketing et Promotion.....	21

III.L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.

III.1.	Le marché pharmaceutique mondial.....	22
III.1.1.	Le marché pharmaceutique humain.....	22
III.1.1.1.	Taille du marché.....	22
III.1.1.2.	Principaux groupes pharmaceutiques.....	23
III.1.1.3.	Le marché pharmaceutique humain par classe thérapeutique.....	24
III.1.2.	Marché pharmaceutique vétérinaire.....	24
III.1.2.1.	Évaluation et répartition.....	24
III.1.2.2.	La taille du marché.....	25
III.1.2.3.	Le marché du médicament vétérinaire par classe thérapeutique.....	26
III.1.2.4.	Le marché du médicament vétérinaire par espèce animale.....	27
III.2.	Le marché national.....	28
III.2.1.	Le marché pharmaceutique humain.....	28
III.2.1.1.	Rappel historique.....	28
III.2.1.2.	Situation actuelle.....	28
III.2.1.3.	Les producteurs en pharmacie (Public-Privé).....	29
III.2.1.4.	Les importations de médicaments.....	31
III.2.1.5.	La consommation des médicaments.....	32

III.2.2. Le marché national vétérinaire.....	33
III.2.2.1. Rappel historique	33
III.2.2.2. La taille du marché.....	34
III.2.2.3. Évaluation du marché par classe thérapeutique	34
III.2.2.4. Évaluation du marché par espèce animale	36
III.2.2.5. Estimation des importations	36
III.2.2.6. Situation générale de l'importation du médicament vétérinaire	36
III.2.2.7. Estimation de la production nationale	37
III.2.2.8. L'exportation.....	38

IV. DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT A SAIDAL.

IV.1. Présentation des entités du groupe Sidal.....	39
IV.2. Les phases de développement du médicament générique au CRD.....	41
IV.2.1. Phase planification de la conception.....	42
IV.2.2. Phase étude de faisabilité.....	42
IV.2.3. Phase de conception.....	42
IV.2.4. Phase de formulation, transpositions pilote et industrielle.....	43
IV.2.5. Phase constitution du dossier pharmaceutique.....	44
IV.2.6. Marketing et Information médicale.....	44
CONCLUSION.....	45

Références bibliographiques.

Résumé.

INTRODUCTION :

Dès l'Antiquité, les Hommes s'interrogeaient déjà sur la façon dont ils pouvaient soigner leurs douleurs. Le recours le plus fréquent était alors les plantes dont ils avaient déjà découvert les propriétés thérapeutiques.

C'est seulement au XIXe siècle avec le développement des sciences et notamment de la chimie, que les premiers médicaments apparaissent. Ils étaient fabriqués dans chaque pharmacie ou apothicaire à partir de diverses substances végétales, voire minérales.

Il est Impossible aujourd'hui de s'intéresser aux médicaments sans évoquer l'industrie pharmaceutique, vaste secteur économique, regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine et vétérinaire.

Sa rentabilité et son impact économique la désignent comme la plus rentable au monde.

On distingue dans le secteur pharmaceutique deux types d'entreprises : les entreprises innovatrices et les entreprises de médicament générique.

Les entreprises innovatrices les plus importantes sont des filiales d'entreprises multinationales qui fabriquent ou distribuent des médicaments de marque protégés par des brevets. Elles sont qualifiées d'innovatrices car elles mettent sur le marché de nouveaux médicaments qui sont le produit d'activités de recherche et de développement.

Légèrement plus nombreuses que les filiales innovatrices, les entreprises de médicament générique. Il s'agit le plus souvent de PMA qui produisent des médicaments dont le brevet a expiré ; de ce fait, leurs efforts de développement portent surtout sur les procédés de fabrication et visent une réduction des coûts de production. Le recours à des médicaments génériques est très important pour les pays ainsi que pour les citoyens consommateurs.

Le raisonnement est simple : un médicament générique n'a pas à supporter les frais de recherche et de développement et doit logiquement être moins cher que la molécule princeps.

Par suite, selon l'assurance maladie, «grâce aux médicaments génériques, bien se soigner tout en faisant des économies. » (DESCHAMPS, 2005)

Notre travail s'organise en deux parties :

La première partie sera consacrée pour les spécificités du médicament princeps et son générique, les phases de développement d'un nouveau médicament, ainsi qu'une étude du marché pharmaceutique et cela à l'échelle mondiale et nationale.

La seconde partie illustre les différentes phases de conception et de développement d'un médicament générique au niveau du Centre de Recherche et de Développement du Groupe Sidal.

I. INTRODUCTION GÉNÉRALE AUX MÉDICAMENTS :

I.1. Définition du médicament :

Un médicament est une substance possédant des propriétés curatives ou préventives destinés à guérir soulager ou prévenir les maladies. Il contient à la fois la notion de guérison et de prévention. (J.M.Aiache et E.Beyssaci ,2010).

Le médicament est défini par la loi algérienne n° 85.05 du 16 février 1985 relative à la Protection et à la promotion de la santé, comme suit :

Art. 169 : Au sens de la présente loi, les produits pharmaceutiques comprennent les médicaments, les réactifs biologiques, les produits chimiques officinaux, les produits galéniques, les objets de pansement et tous les autres produits nécessaires à la médecine humaine et vétérinaire.

Art. 170 : On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, modifier leurs fonctions organiques.

Art. 171 : Sont également assimilés à des médicaments : les produits d'hygiène et produits cosmétiques contenant des substances vénéneuses à des doses et concentrations supérieures à celles fixées par arrêté du ministère de la santé, les produits diététiques ou destinés à l'alimentation animale qui renferment des substances non alimentaires leur conférant des propriétés sur la santé humaine.

I.2. Médicament et propriété intellectuelle (système de brevet) :

En tant qu'« invention » dans un domaine technologique, les nouveaux médicaments rentrent de plein droit dans le champ de la brevetabilité, aux termes de l'article 27.1 de l'ADPIC ratifié par les membres de l'OMC en 1994.

En effet, d'après le site officiel de l'OMC, « la protection par des brevets doit être accordée aux inventions de produits ou de procédés dans tous les domaines technologiques pendant une période minimale de 20 ans à compter du dépôt de la demande de brevet ».

Si le brevet est en premier lieu un moyen légal qui permet à leur titulaire d'empêcher des tiers de fabriquer, vendre ou utiliser une nouvelle invention « de produit ou de procédé » (Article 27.1 de l'ADPIC) durant 20 ans ; il a été affirmé que le brevet a aussi le rôle de stimuler la recherche : aux termes du paragraphe 3 de la Déclaration ministérielle de Doha

« la protection de la propriété intellectuelle est importante pour le développement de nouveaux médicaments » (K.Shadlen,et al., 2011).

Ces brevets sont délivrés par une autorité nationale ou des autorités nationales multiples lorsque l'invention est brevetée dans plusieurs pays.

Toutefois entre le dépôt de brevet et la mise sur le marché du médicament ; il peut s'écouler dix ans ou plus, ce qui réduit la protection effective conférée par le brevet.

Pour compenser les délais de mise au point et administratif nécessaire à l'obtention des autorisations de mise sur le marché (AMM), il a été créé pour les médicaments un certificat complémentaire de protection (CCP) européen, prolongeant la protection du découvreur et l'exclusivité de commercialisation.

C'est à l'expiration de cette protection " à double détente ", brevet et CCP, que le développement du médicament générique peut se faire.

On compte aujourd'hui trois types de protection :

- **Les brevets de substance** : protection de la substance active du médicament.
- **Les brevets dépendants** : protection de la voie de synthèse de la substance active ; protection de la formulation du médicament (forme à libération prolongée, gel ...) protection des nouvelles indications thérapeutiques (nouvelles études après la première AMM).
- **Le CCP ou certificat complémentaire de protection** : depuis 1993, la durée du CCP est égale à la période écoulée entre la date du dépôt de brevet et la date de la première autorisation de la mise sur le marché dans l'union européenne, réduite d'une période de 5 ans.

Le CCP européen ne peut dépasser 5 ans, soit un maximum de 25 ans après le dépôt du brevet.

Les laboratoires désirant commercialiser une spécialité générique doivent veiller à l'échéance des brevets et des protections complémentaires pour être prêts au moment opportun. (Le médicament générique procédure scientifique et technique de développement ,2000).

I.3. Qu'est-ce qu'un médicament générique ?

Un médicament générique est un médicament qui contient les mêmes molécules et principes actifs qu'un médicament princeps mais qui est commercialisé sous un nom différent.

INTRODUCTION GÉNÉRALE AUX MÉDICAMENTS

Il est considérablement moins cher que le médicament princeps correspondant.

En d'autres termes, et selon la définition donnée par l'OMC, il s'agit de la copie d'un médicament breveté ou dont le brevet est arrivé à l'expiration. (Glossaire OMC ,2013)/

Tableau 1 : comparaison entre les médicaments novateurs et la copie générique. (Murrays - Elson Président, 2002).

Médicament novateur	Copie générique
<ul style="list-style-type: none">● Investissement en recherche et développement de plus de 1 milliard de dollars.● Risque important 3/10 qui apparaissent sur la marché recouvrent cet investissement.● Il faut parfois 15 ans pour élaborer un nouveau médicament et le faire approuver, ce qui laisse que 5 ans de vie effective au brevet.● Il coûte environ 1,3 milliard de dollars (1000 fois que le coût d'un fabricant générique pour copier un médicament novateur).	<ul style="list-style-type: none">● Peu d'investissement dans la découverte de nouveaux médicaments.● Aucun risque : on ne copie que les médicaments les plus novateurs et ce qui réussissent le mieux.● Environ 2 ou 3 ans pour copier.● Le coût moyen de développement d'une copie générique est d'environ un million de dollars.

I.4. Origine et composition des médicaments :

(LE HIR Alain et al. ,2009)

I.4.1. Origine des médicaments :

Origine végétale : cultivé ou recueilli à l'état sauvage, plante entière ou une partie, récupère la drogue ou à l'état brute, peut être réduite en poudre, on peut obtenir des extraits de cette plante, des huiles, des huiles essentielles, eau florale, substances chimiques bien définie.

Origine animale et humaine : organes frais (foie, glande comme ovaire, hormones) ; dérivés du sang, sérum à base d'animaux (tétanos = cheval hyperimmunisé).

Origine micro biologique : champignons (levure de bière, champignons porteurs d'antibiotique, bactéries et virus donne des bacilles lactiques (troubles digestifs). Fabrication de vaccins par virus tué ou atténué.

Origine minérale : eau, argiles, la vaseline comme excipient, sels de sodium, magnésium, potassium.

Origine synthétique : dérivés de synthèse (cortisone), hormones, antibiotiques, aspirine, paracétamol, benzodiazépine.

Origine génie génétique : insuline humaine, interférons (leucémie, hépatite), hormones de croissance.

I.4.2. La composition des médicaments :

Les médicaments sont constitués d'une substance présentant une action thérapeutique : le principe actif, et d'autres substances, appelées excipients, destinées à faciliter la mise en forme du médicament, lui conférer un goût particulier, diminuer certains effets indésirables. La composition d'un médicament s'appelle sa formulation.

A. Le ou les principes actifs :

Substance responsable de l'effet pharmacologique, molécule active du médicament. La molécule est la propriété du laboratoire fabriquant, elle est protégée pendant 10 ans, puis la molécule tombe dans le domaine public et peut donc être fabriqué par d'autres laboratoires.

B. L'excipient ou les excipients :

Pharmacologiquement inerte .Il permet de mettre en forme le médicament, de mettre en masse le principe actif, d'avoir la consistance voulu ou un volume désiré. Il assure aussi la conservation du médicament. Il agit sur la biodisponibilité du principe actif dans l'organisme.

Doit être d'une innocuité parfaite : non toxique, non allergisant.

I.5. La dénomination du médicament :

Un médicament a un nom chimique, une dénomination commune internationale (DCI) et un nom de spécialité (nom commercial).

Nom chimique : correspond à la formule chimique de la molécule.

La Dénomination Commune Internationale (DCI) : de la molécule active est attribuée par l'OMS selon des directives générales permettant de regrouper selon des assonances voisines des produits appartenant à la même classe pharmacologique.

Par exemple, les DCI des inhibiteurs de la pompe à protons se terminent par « prazole », celles des antiprotéases par « navir », celles des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II par « sartans » (Dominique Piettre, 2002)

La dénomination commerciale : nom de spécialité est définie lors de la mise sur le marché de la molécule. Le nom de spécialité, nom de commercialisation, est différent selon les pays.

Exemple :

Nom chimique : (S)-N-valeryl-N-{2'-(1H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl]-methyl}-valine

Dénomination commune internationale : valsartan

Nom de spécialité : Tareg®.

I.6. Le mode d'administration et les formes galéniques :

- **Formes solides destinées à la voie orale** : cachet, capsule molle, comprimés, gélules, saccharures granulés (sachets), sachet scellé, paquet (plié), pastilles, pâtes, tablettes, poudre.
- **Formes liquides destinées à la voie orale** : ampoules buvables, sirop, soluté buvable, potions, élixir (alcool + sucre).
- **Formes destinées à la voie rectale** : solutions (poires), mousses, lavements, pommades, suppositoires
- **Formes destinées à la voie ophtalmique** : collyre, pommade ophtalmique, solution de lavage.
- **Formes destinées à la voie ORL** :
 - Perlinguale ou sublinguales (solutés, glossette = comprimés, granules et globules en homéopathie)
 - Muqueuse buccale (bain de bouche, gargarisme, comprimés, gels anesthésiques locaux)
 - Muqueuse nasale (solution aqueuse = eau, huileuse)

- Muqueuse pharyngée (collutoire, pâtes et pastilles)
- Muqueuse pulmonaire (soluté pour inhalation, spray doseur)
- Muqueuse auriculaire (solution, suspension aqueuse ou huileuse)
- **Formes destinées à la voie cutané ou percutané :** pommades, crèmes, pâtes, gels, glycérols, emplâtres, lotions, mousses, savons, shampoings, patch.
- **Formes destinés à la voie parentérale :** intra musculaire, intra dermique, sous cutané, intra veineuse, intra artériel, intra cardiaque, intra articulaire, intra péri-dural : solutions, suspensions, préparations pour perfusions, poudres à diluer. (Dominique Piettre, 2002).

I.7. Réglementation :

La pharmacopée :

La pharmacopée est un **ouvrage réglementaire** destiné à être utilisé par les professionnels de santé.

Elle définit notamment les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments et les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle.

L'ensemble des critères permettant d'assurer une qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies.

La pharmacopée constitue un référentiel scientifique et donne des spécifications sur les matières premières à usage pharmaceutique, elle est régulièrement mise à jour.

La pharmacopée est indispensable à tous les utilisateurs de matières premières pharmaceutiques, aux laboratoires chargés des contrôles de qualité.

La pharmacopée comprend les textes de la pharmacopée européenne et de la pharmacopée française.

La pharmacopée européenne s'applique à 32 pays européens dont les membres de l'UE.

Cette pharmacopée est complétée dans certains états dont la France par une pharmacopée nationale.

Elle couvre des sujets variés : principes actifs de synthèse (substances d'origine chimique ou biologique), plantes et préparations à base de plantes (extraits, huiles essentielles, teintures) excipients et homéopathie.

Les dispositions prises dans les pharmacopées sont rendues **obligatoires** par arrêté ministérielle. (Direction du service médical. Octobre 2002).

II. CONCEPTION ET DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT :

II.1. Développement d'un nouveau médicament :

La vie d'un médicament commence par un travail de recherche qui s'attache à synthétiser des molécules potentiellement intéressantes.

Pour cela, on dispose de sources naturelles (végétales, minérales, animales) et de la chimie combinatoire qui permet de perfectionner des molécules de synthèse. On peut aussi désormais faire appel à la biotechnologie.

La recherche fondamentale en médecine vise à mieux comprendre le corps humain et ses maladies. Son spectre est très large et largement lié aux autres sciences. On peut principalement citer la biologie, la biochimie, l'histologie, l'anatomie et la physiologie.

Le processus de développement de nouveaux médicaments comprend différentes phases :

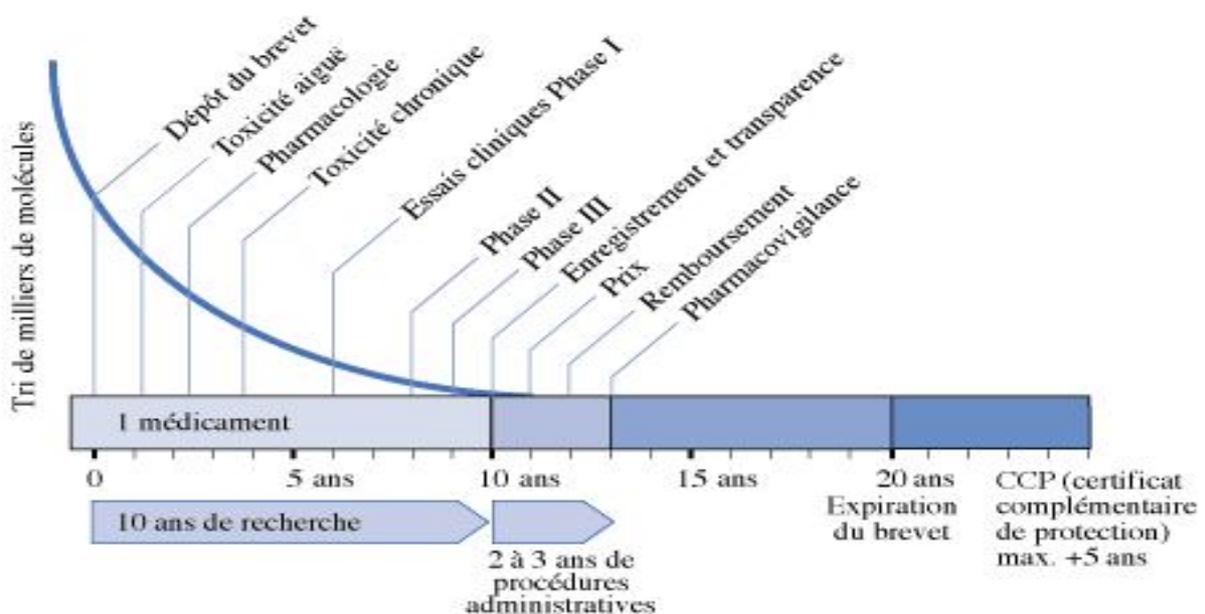


Figure 1 : Les phases du développement d'un nouveau médicament (Leem, Mai 2011)

II.1.1. l'étape de découverte :

Au stade de la découverte, des chimistes et des biologistes recherchent de nouveaux médicaments candidats parmi des millions de composés chimiques. Ils sélectionnent les plus prometteurs en fonction des résultats de leurs analyses, de leurs simulations et de leur expérience. (Nature Biotech, 2001)

II.1.2. l'étape pré clinique :

En phase pré clinique, la nouvelle entité moléculaire va être testées de différentes manières avant tout essai sur l'homme cette phase comporte :

- **La pharmacologie expérimentale :**

Des essais d'efficacité sont réalisés sur des systèmes moléculaires inertes, sur des cellules et des cultures et enfin sur l'animal. Le nouveau produit est identifié.

- **La toxicologie :**

Ces études évaluent les risques d'effets secondaires des futurs médicaments.

- **La pharmacocinétique et le métabolisme du médicament :**

Ces études portent sur des propriétés pharmaceutiques de la molécule telles que l'absorption, le métabolisme, la distribution, l'élimination. Mais elles permettent aussi de prouver les propriétés pharmacologiques. (Nature Biotech, 2001)

II.1.3. L'étape clinique :

C'est à cette étape que la nouvelle molécule est administrée pour la première fois à l'homme. L'emphase est donc mise sur l'étude des effets pharmacologiques chez l'homme, sur l'évaluation de la tolérance à des doses croissantes (innocuité) et sur la définition des paramètres pharmacocinétiques.

En général, ces études sont effectuées chez des volontaires adultes sains. Dans certains cas, par exemple le cancer, ces études sont faites chez des sujets malades qui n'ont pas répondu à la thérapie conventionnelle. Cinq à 20 participants seront en général recrutés par étude pour un total d'environ une centaine de sujets pour l'ensemble de cette étape.

Les essais cliniques se déroulent en plusieurs phases successives :

- **Phase I :**

Inclut l'introduction initiale d'un nouveau médicament à l'état d'investigation Sur un petit panel d'êtres humains.

Ces études sont dirigées attentivement et peuvent être conduites sur des malades mais elles sont le plus souvent réalisées sur des volontaires en bonne santé.

Ces études sont conçues pour déterminer les effets métaboliques et pharmacologiques du médicament sur les êtres humains et les effets secondaires liés à une augmentation des doses.

Elles permettront d'obtenir éventuellement une acquisition plus rapide des preuves de l'efficacité du médicament.

Il faudra obtenir suffisamment de données sur la pharmacocinétique et les effets pharmacologiques afin de réaliser des essais cliniques rigoureusement contrôlés et validés scientifiquement.

La phase 1 de l'étude évalue aussi le métabolisme du médicament, les rapports concernant la structure et l'activité ainsi que le mécanisme d'action sur l'homme. Ces études déterminent aussi quels médicaments de l'investigation sont utilisés comme outils de recherche pour explorer les phénomènes biologiques ou les processus de la maladie. (Jaillon P, Funck-Brentano ch, 1988)

- **phase II :**

Inclut les études cliniques faisant l'objet dès le début d'un contrôle lequel conduit à l'obtention de quelques données préliminaires sur l'efficacité du produit pour une indication particulière ou des indications sur les patients avec la maladie ou la condition. Cette phase de tests détermine aussi les effets du médicament à court terme ainsi que les risques associés à son utilisation. (Boissel Jp, 1988).

- **phase III :**

Ces essais, de plus grande envergure, sont conduits sur plusieurs milliers de patients. Quand un traitement actif a été identifié, il faut le comparer aux traitements antérieurs. Dans la plupart des essais, le choix du traitement que recevra le patient est laissé au hasard ; cette méthode s'appelle **la randomisation**. Elle s'effectue par tirage au sort. On ne peut juger de l'efficacité d'un traitement qu'en comparant deux groupes de patients atteints d'un même cancer mais bénéficiant de deux traitements différents. (Boissel Jp, 1988).

- **Phase IV :**

Les essais de la 4^{ème} phase sont réalisés une fois le médicament commercialisé, sur un nombre de patients souvent très important (jusqu'à plusieurs dizaines de milliers de personnes). Ils permettent d'approfondir la connaissance du médicament dans les conditions réelles d'utilisation et d'évaluer à grande échelle la tolérance. La pharmacovigilance permet ainsi de détecter des effets indésirables très rares qui n'ont pu être mis en évidence lors des autres phases d'essai. (F.C.HUGE et al ., 1996).

II.1.4. la mise sur le marché :

Lorsque les essais de Phase III sont concluants, le laboratoire dépose auprès de l'autorité nationale, en France l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), aux USA la FDA, un dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Le nouveau médicament ne pourra être commercialisé qu'après avoir reçu cette autorisation. Ceci explique pourquoi un médicament nouveau peut être commercialisé aux USA et pas (ou pas encore) en France.

En France, l'autorité décide du prix auquel le médicament sera remboursé par la Sécurité Sociale.

Les essais ne s'achèvent pas avec l'autorisation de mise sur le marché, mais se poursuivent tout au long de sa commercialisation.

Des essais dits de la phase IV sont réalisés dans des conditions proches de la prise en charge habituelle. Ces essais ont pour objectifs de repérer d'éventuels effets indésirables rares et non détectés durant les phases précédentes et de préciser les conditions d'utilisation pour certains groupes de patients à risques.

Cette phase permet aussi d'analyser les interactions médicamenteuses et favorise la mise au point de nouvelles formes galéniques ainsi que des extensions d'indications thérapeutiques. (A.F.S.S.A.P.S, 2011).

II.1.5. Le développement commercial :

L'entreprise pharmaceutique investit d'énormes montants dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments. Elles supportent principalement ses coûts qui sont de plus en plus onéreux.

En effet, l'augmentation des coûts de recherche et de développement des nouveaux médicaments durant ces dernières années, proviennent d'une recherche de nouvelles substances toujours plus exigeante.

Le risque d'échec est élevé et ne peut être évalué qu'à une étape ultérieure du développement, soit au stade des études cliniques.

De ce fait, une fois une nouvelle molécule découverte, les entreprises pharmaceutiques déposent généralement un brevet. Ce brevet leur confère un droit exclusif d'utilisation industrielle de leur invention.

L'utilisation comprend, outre l'emploi et l'exécution, la mise en vente, la vente, la mise en circulation et l'importation à ces fins.

Ce monopole, limité dans le temps, doit permettre aux entreprises pharmaceutiques de réaliser un bénéfice et d'amortir leurs frais de recherche et de développement.

Cette situation de monopole leur permet d'exiger un prix plus élevé en comparaison avec ceux pratiqués pour les médicaments dont le brevet est échu.

Toutefois, ces producteurs ne bénéficient pas pleinement de leur situation de monopoleur. Effectivement, ils ne peuvent en général pas fixer librement leurs prix étant donné le caractère réglementé du marché des médicaments : Sachant que la durée effective de protection de brevet varie de 8 à 10 ans, les entreprises pharmaceutiques tentent de dégager le maximum de profits avant que le brevet ne tombe dans le domaine public et que ces sociétés soient concurrencées. (Hal R. Varian, 2001)

La condition est que ces nouvelles préparations fassent l'objet du même dossier d'enregistrement que tout nouveau médicament introduit sur les marchés. La qualité de réponse thérapeutique du générique doit être identique à celle de la spécialité de référence.

Le médicament générique et le produit innovateur sont considérés comme bio équivalents et interchangeables. (J-C Lambelet, 2002 2003).

II.2. Motivation de production d'un générique :

La fabrication et la commercialisation des médicaments génériques sont motivées par des considérations de coûts. En effet, il est plus onéreux de développer de nouvelles molécules que de produire un médicament dont les composants sont connus. Cela vient du fait que les

frais de R&D ont déjà été supporté et amorti par la firme qui à découvert la molécule à l'origine du médicament. Par conséquent la structure de coûts d'un produit générique ne contient pas des frais liés à la recherche et au développement. C'est d'autant plus avantageux étant donné l'importance de ceux-ci dans la structure de coûts.

II.3. Développement des médicaments génériques :

Les différentes phases de développement du médicament générique selon l'acceptation consensuelle : (Séminaire international sur les procédures scientifiques et techniques du développement du médicament générique, 2000).

II.3.1. Sélection du principe actif :

Une fois que la substance active entre dans le domaine public, le tout premier travail consiste à rechercher les sources d'approvisionnement en Principes Actifs selon une procédure rigoureuse qui dure au minimum six mois.

- Homologation des producteurs

Il est utile de sélectionner un ou plusieurs producteurs pour les principes actifs.

L'industriel va devoir identifier ces derniers (échelle mondiale) et recueillir des informations sur leur savoir-faire, les volumes annuels produits, et sur la qualité des molécules produites. Pour plus de sécurité (pharmacovigilance), la préférence sera donnée à un producteur dont la matière première a déjà été enregistrée sous forme de DMF (Drug Master File) auprès d'une Agence du médicament en Europe (France, Angleterre, Allemagne).

Le DMF est un document scientifique détaillant la synthèse mise en œuvre par le producteur du principe actif.

Le DMF est déposé à l'Agence du médicament de façon concomitante ou préalable à une demande d'AMM d'un laboratoire.

Ce document examiné de manière confidentielle par l'Agence du médicament en même temps que la demande d'AMM déposée par le laboratoire qui y fait référence.

Tout producteur ayant un avis favorable à son DMF de principe actif s'engage à ne modifier aucun élément décrit dans ce document sans en avoir préalablement averti le laboratoire utilisateur et l'Agence du médicament pour aval.

- Homologation des principes actifs

Le laboratoire demande alors au producteur, pour ses propres contrôles, des échantillons de principe actif provenant de différents lots ainsi que des échantillons de toutes les impuretés de synthèse susceptibles d'être engendrées lors de la synthèse de la molécule.

Par ailleurs, le laboratoire demande, quand cela est possible, à la pharmacopée européenne un échantillon de la substance de référence de ce même principe actif pour avoir un étalon pour les échantillons à analyser. En même temps, la partie « ouverte » du DMF qui décrit entre autres la structure, les taux d'impuretés, les spécifications et la stabilité du principe actif est fournie par le producteur pour être analysée en détail par le laboratoire.

Tous ces éléments permettent d'entreprendre une analyse approfondie du principe actif et de déterminer la qualité, la pureté et la conformité du principe actif proposé au regard des normes en vigueur.

- Validation des principes actifs

Les principes actifs à l'étude subissent également différents tests pharmaco techniques et comportementaux pour prédire si leur mise en œuvre galénique apportera les mêmes caractéristiques que la spécialité de référence. Une fois tous ces tests sur le principe actif réalisés, le laboratoire sera en mesure d'accepter ou non le référencement d'une matière première (principe actif) en provenance d'un producteur bien défini qui ne sera homologué qu'après avis favorable de l'Agence du médicament.

II.3.2. Développement pharmaceutique :

II.3.2.1. Étude de la spécialité de référence :

Des tests pharmaco techniques sont mis en œuvre sur plusieurs lots de la spécialité de référence afin de fixer des valeurs « cibles ». Ainsi, pour les formes sèches, les paramètres classiques sont, par exemple :

- Dureté
- Temps de désagrégation
- Friabilité
- Masse moyenne
- Test de dissolution in vitro

A partir de ce dernier essai (dissolution in vitro), qui est un test fondamental dans la mise au point du produit générique, il est déterminé un profil de dissolution type auquel on se référera tout au long du développement du médicament générique.

II.3.2.2. Mise au point galénique du médicament générique :

La mise au point galénique permet de passer de façon rationnelle et maîtrisée d'une production de quelques centaines de grammes à une production industrielle pouvant être de l'ordre de la tonne.

- **Les prototypes**

Cette étape du développement a pour but de tester de très nombreuses formules, c'est-à-dire l'association du principe actif avec divers excipients qui permettent la mise en forme galénique (comprimé, gélule, suppositoire, etc.) afin d'en sélectionner une seule qui constituera le prototype. Ce prototype correspond à une formule qui présente le même profil de dissolution in vitro que la spécialité de référence.

- **Les lots d'essais**

Les lots d'essai, réalisés à partir de la formule prototype, permettent de s'orienter vers un procédé de fabrication.

Cette étape va permettre de fixer et de confirmer un certain nombre de paramètres de fabrication.

À titre d'exemple, pour une granulation humide :

- Temps et vitesse de mélange,
- Temps et vitesse de mouillage
- Temps et température de séchage

Dans ces lots d'essais, différents lots de principe actif sont utilisés pour confirmer la validation des matières faites précédemment.

Ces lots d'essais doivent également répondre à toutes les spécifications pharmaco techniques de la spécialité de référence et être identiques à celle-ci.

Le test de dissolution in vitro devient comparatif entre les lots « d'essais » et la spécialité de référence. Les résultats obtenus sont particulièrement riches d'enseignement. L'objectif des lots d'essais est, d'une part, d'obtenir des profils de dissolutions similaires et, d'autre part, de confirmer la faisabilité pharmaceutique. En d'autres termes, la formule prototype est à ce stade fabriquée en quantité plus importante et on commence à fixer des normes de fabrication.

II.3.3. Étude de stabilité sur les lots d'essais dite étude de pré-stabilité :

Des études de pré-stabilité sont parallèlement mises en place dans des conditions forcées de températures à différents taux d'humidité. Ces études « stressantes » pour les produits sont réalisées à la fois sur les lots d'essais et sur la spécialité de référence, pendant un, deux voire trois mois en fonction des principes actifs et des résultats obtenus.

Au vu des résultats de pré-stabilité et des contrôles réalisés sur les différents lots « d'essais », en comparaison avec la spécialité de référence, une formule et un procédé de fabrication peuvent être retenus.

II.3.4. Validation industrielle :

- **Les lots pilotes :**

Ce sont des lots réalisés sur un site et sur du matériel industriels. Ces lots au nombre de deux à trois doivent avoir une taille supérieur ou égale à 10% du lot industriel futur. Ils constituent une première transposition d'échelle et permettent d'affiner un peu plus le procédé de fabrication.

Ces lots sont mis en stabilité, dans des conditionnements identiques à ceux qui seront utilisés lors de la commercialisation (blister, flacon...), selon les conditions ICH (Conférence internationale d'harmonisation d'étude des médicaments), soit :

- 25°C et 60% d'humidité relative pendant trois ans.
- 30°C et 60% d'humidité relative pendant trois ans.
- 40°C et 75% d'humidité relative pendant six mois.

- **Le lot de biodisponibilité :**

Ce lot est réalisé impérativement sur un site industriel pharmaceutique. Il est d'une taille conséquente, de l'ordre de 50% ou plus du lot industriel futur. Cette fabrication permet également de réaliser la transposition d'échelle au niveau industrielles, de vérifier la faisabilité de la formule et d'assurer que les lots industriels, à venir seront tous à l'identique (d'une même efficacité thérapeutique) Ce lot contrôlé et libéré pharmaceutiquement (par le pharmacien responsable) sera utilisé dans l'étude de biodisponibilité comparative entre le produit générique et la spécialité de référence.

II.3.5. Mise au point analytique :

Menée parallèlement au développement galénique, cette partie correspond à la mise au point des techniques d'analyses pour contrôler non seulement le principe actif, mais aussi les excipients et le produit fini, fixer ses spécifications, faire son suivi en stabilité et assurer ainsi que sa qualité tout au long de sa présence sur le marché. Toutes ces techniques d'analyses de plus en plus sophistiquées sont validées suivant des critères précis, même le test de dissolution in vitro qui a été mise en œuvre tout au long du développement doit être non seulement pertinent et sélectif mais aussi validé pour pouvoir être utilisé comme traceur de qualité lors des fabrications industrielles. Ainsi, les techniques analytiques mises au point valident la qualité du produit tout au long de sa vie à savoir :

- Qualité des matières premières entrant dans sa composition /
- Qualité en cours de fabrication pour vérifier que chaque mise en œuvre du procédé de fabrication n'altère pas le produit ;
- Qualité à la libération du produit fini pour assurer que chaque lot mis sur le marché répond aux spécifications et de qualité identique au lot testé lors de l'étude de biodisponibilité ;
- Qualité jusqu'à péremption pour garantir un effet thérapeutique identique pendant toute la durée de validité commerciale.

II.3.6. Étude de biodisponibilité (pour les médicaments génériques à index thérapeutiques étroit) :

Le lot sélectionné pour l'étude de biodisponibilité devra au préalable passé la validation de la stabilité et des tests de dissolution in vitro. Cette étude de biodisponibilité comparative devra démontrer la bioéquivalence des deux produits : le lot sélectionné est un lot de la spécialité de référence. En effet, pour les génériques, on admet que les données pharmacocinétiques plasmatiques peuvent remplacer les données cliniques pour démontrer l'équivalence thérapeutique, et ceci pour des substances à effet thérapeutique systémique. Cette étude se fait en général sur un plan croisé à deux voies, en ouvert ou en aveugle et de façon randomisée. Elle comporte au minimum douze sujets, volontaires sains, de sexe masculin, caucasiens, ayant donné leur consentement éclairé de participation à l'étude et rempli les critères de sélection.

Le décret n° 97-221 du 13 Mars 1997 relatif aux spécialités génériques (article R 5143-9) donne les définitions suivantes pour :

- La biodisponibilité : « La vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique principe actif ou de sa fraction thérapeutique destinée à devenir disponible au niveau des sites d'actions »
- La bioéquivalence : « L'équivalence des biodisponibilités »

Ces études sont nécessaires dans la plus part des cas et notamment pour les médicaments pris par voie orale, voie parentérale (sauf IV), voie rectale, voie transdermique et les formes à libération modifiée.

II.3.7. Constitution du dossier AMM ou CLV

Toutes les études réalisées pour la mise au point du médicament générique vont être collectées dans un dossier composé de quatre parties. Ce dossier, reproduit en trois exemplaires, va être déposé à l'Agence du médicament et à la Direction des laboratoires et des contrôles.

Partie I

Résumé du dossier

- a) Données administratives
- b) Résumé des caractéristiques du produit
- c) Rapport d'experts sur la documentation chimique, pharmaceutiques et biologique, toxicologique, pharmacologique et clinique

Partie II

Documentation chimique, pharmaceutique et biologique

- a) Composition et développement galénique
- b) Méthode de préparation
- c) Contrôle des matières premières
- d) Contrôle des produits intermédiaires
- e) Contrôle du produit fini
- f) Stabilité
- g) Autres informations

Partie III

Documentation toxicologique et pharmacologique

Cette partie n'est pas obligatoire pour les produits commercialisés depuis au moins dix ans en France ou en Europe. Le laboratoire peut fournir éventuellement une documentation bibliographique.

Partie IV

Documentation clinique

Etude de biodisponibilité établissement la bioéquivalence chez l'homme par rapport à la spécialité de référence.

II.3.8. Obtention de l'AMM :

Le dossier va être déposé à l'Agence du médicament afin d'y être évalué. L'Agence peut demander des informations complémentaires qu'elle notifie au demandeur.

Après évaluation du dossier par rapporteurs scientifiques (galénistes, analystes, pharmacocinéticiens, cliniciens...), l'Agence du médicament notifie au demandeur un agrément par une ampliation d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

II.3.9. Obtention du prix et de remboursement :

Après obtention de l'AMM, le laboratoire peut solliciter l'inscription du produit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ ou sur celle des spécialités agréées aux collectivités et divers services publics.

Le dossier est examiné au niveau de la commission technique de remboursement qui va proposer un prix de remboursement du médicament après avoir examiné le dossier économique déposé par le laboratoire demandeur.

La fabrication industrielle de la spécialité générique (production, contrôle, libération des lots) Après obtention des divers agréments et parution au JO, le produit peut être enfin commercialisé.

Pour se faire, la fabrication industrielle sera mise en œuvre conformément aux bonnes pratiques de fabrication et en conformité avec les données du dossier d'AMM, en particulier le mode de préparation à mettre en œuvre, les contrôles sur les matières premières et les articles de conditionnement, les contrôles en cours de fabrication et sur le produit fini permettant la libération des lots fabriqués.

À cette étape industrielle, un suivi de stabilité du produit fini sera encore effectué tout au long de la vie de celui-ci (stabilité en temps réel).

Mise en place chez les grossistes répartiteurs et en officines.

A la sortie de l'usine, les produits sont mis en place chez tous les grossistes répartiteurs qui livrent les officines.

Ainsi, toutes les prescriptions du médecin pourront être honorées par le pharmacien.

II.3.10. Marketing et Promotion :

Il y'a lieu de noter que dans certaines entreprises, la phase de commercialisation classique est précédé par une ou plusieurs opérations de marketing et promotion menées par des délégués médicaux et /ou des délégués commerciaux.

III.L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE :

III.1. Le marché pharmaceutique mondial :

III.1.1. Le marché pharmaceutique humain :

III.1.1.1. Taille du marché :

En 2011, le marché mondial du médicament est évalué à environ 855 milliards de dollars de chiffre d'affaire contre moins de 200 milliards de dollars en 1990. (Leem, 2012).

Cette dernière décennie a principalement été marquée par le fort accroissement du marché des États-Unis et par le ralentissement du marché européen.

les États-Unis sont les leaders au niveau de l'innovation avec en moyenne par année 41 % du marché mondial, loin devant les principaux marchés européens (Allemagne, France, Italie, Espagne et Royaume-Uni), qui réalisent 29 % du marché mondial, le Japon (12 %) et les pays émergents (Chine et Brésil), 7 % de part de marché.(IMS HEALTH,2011)

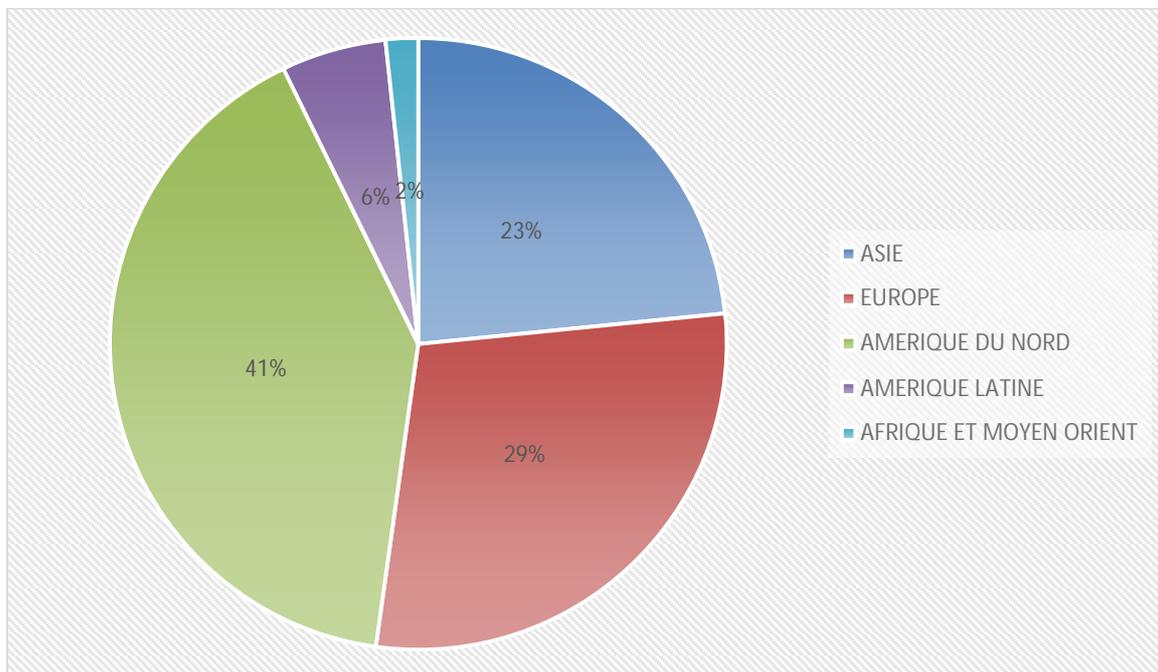


Figure 2 : Le marché pharmaceutique humain mondial par zone géographique en 2011(IMS HEALTH, 2011).

III.1.1.2. principaux groupes pharmaceutiques :

Les deux tiers du marché mondial sont tenus par une vingtaine de groupes. De par les fusions actuelles et celles des années à venir entre géants pharmaceutiques, l'économie du médicament va de plus en plus être dominé par quelques grands laboratoires pharmaceutiques, ce qui ne sera pas favorable à la concurrence et donc à la baisse des prix, principal facteur d'accessibilité aux médicaments.

Tableau 2 : Les principaux groupe pharmaceutiques pour médicament humain : (IMS,2011)

GROUPE	PART DU MARCHÉ
1. PHIZER (USA)	6.6%
2. NOVARTIS (Suisse)	6.0%
3. MERCK&CO (USA)	4.7%
4. SANOFI-AVENTIS(France)	4.6%
5. ASTRAZENECA(Royaume-Uni)	4.3%
6. Roche(Suisse)	4.0%
7.GALAXOSMITHKLINE(Royaume-Uni)	4.0%
8. JOHNSON&JOHNSON (USA)	3.2%
9. ABBOTT (USA)	3.0%
10. TEVA(Israel)	2.8%

III.1.1.3. Le marché pharmaceutique humain par classe thérapeutique :

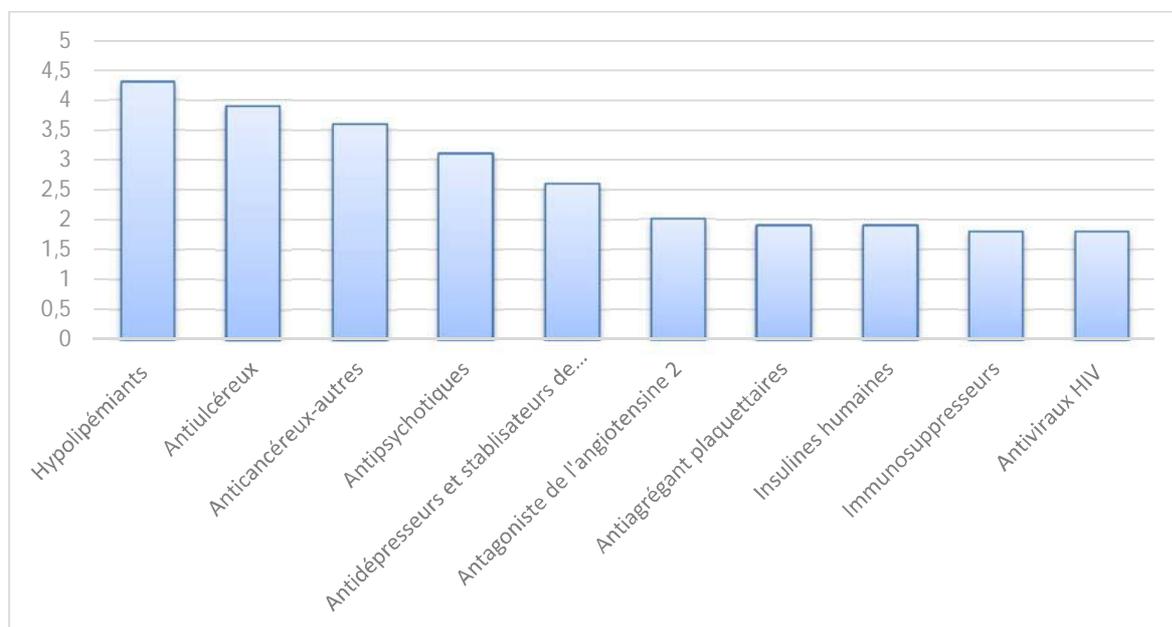


Figure 3 : Le marché pharmaceutique humain par classe thérapeutique. (IMS HEALTH 2009)

Les 10 classes thérapeutiques citées représentent près de 30% de la demande mondiale de médicaments en valeur.

III.1.2. Marché pharmaceutique vétérinaire :

III.1.2.1. Évaluation et répartition :

Le marché de la santé vétérinaire ne représente absolument pas la même échelle en volume mais surtout en valeur. Les médicaments vétérinaires sont pour la plupart moins chers que les médicaments humains. L'industrie du médicament vétérinaire est spécifique au sens où pour chaque espèce animale un dossier particulier de demande d'autorisation de mise sur le marché doit être constitué. Le marché des médicaments à usage vétérinaire est complexe, en raison de la variété des espèces (39% d'animaux de compagnie, 58% d'animaux de production et 3% d'équins). (Bull. Acad. Vet, 2011).

III.1.2.2. La taille du marché :

Le marché mondial du médicament vétérinaire a réalisé en 2009 un chiffre d'affaires de 18,6 milliards US \$.

Le marché, tel que présenté, inclut les aliments médicamenteux mais exclut les additifs nutritionnels, les produits pour l'environnement et les aliments pour animaux de compagnie. Le marché vétérinaire représente ainsi 2.2% du montant du marché du médicament humain.(Bull. Acad. Vét,2011).

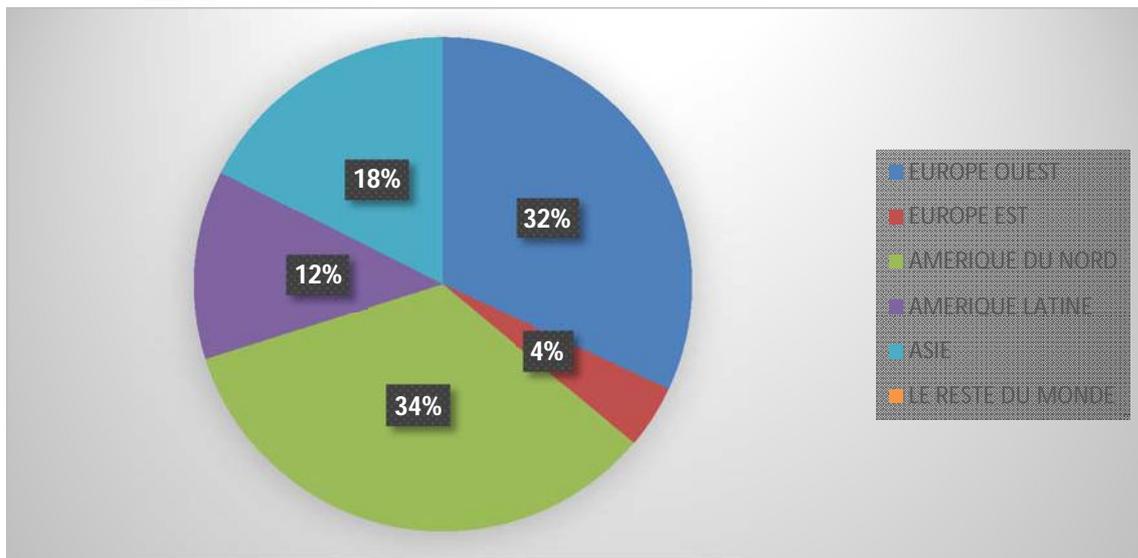


Figure 4: Marché pharmaceutique vétérinaire mondiale par zone géographique en 2010(Vetnosis,2010)

Le poids de l'Amérique du Nord (33%) et de l'Europe de l'ouest (31%) sont sensiblement équivalents mais représentent des marchés plus matures que les autres régions du monde qui devraient être le berceau de la croissance des années à venir.

Tableau 3 : Les principaux groupes pharmaceutiques pour Médicament vétérinaire :
(Vetnosis,2010)

GROUPE PHARMACEUTIQUE	PART DU MARCHE
FIZER FD	18.9%
INTERVET SP	14.6%
MERIAL	13.7%
BAYER	6.7%
ELANCO	6.5%
NOVARTIS	5.6%
BOEHRINGER	4.5%
VIRBAC	3.3%
CEVA	2.9%
ALPHARMA	1.9%
VETOQUINOL	1.9%
AUTRES	18%

III.1.2.3. Le marché du médicament vétérinaire par classe thérapeutique :

Les antiparasitaires, toutes espèces confondues, représentent le segment de marché le plus important (28% du marché total) mais suivi de près par la biologie, c'est-à-dire les vaccins et sérums (25%). Les antibiotiques enregistrent la baisse la plus forte depuis 2000, ce qui est lié notamment à un usage plus raisonné par crainte de l'émergence de résistances bactériennes.(IFAH, 2004).

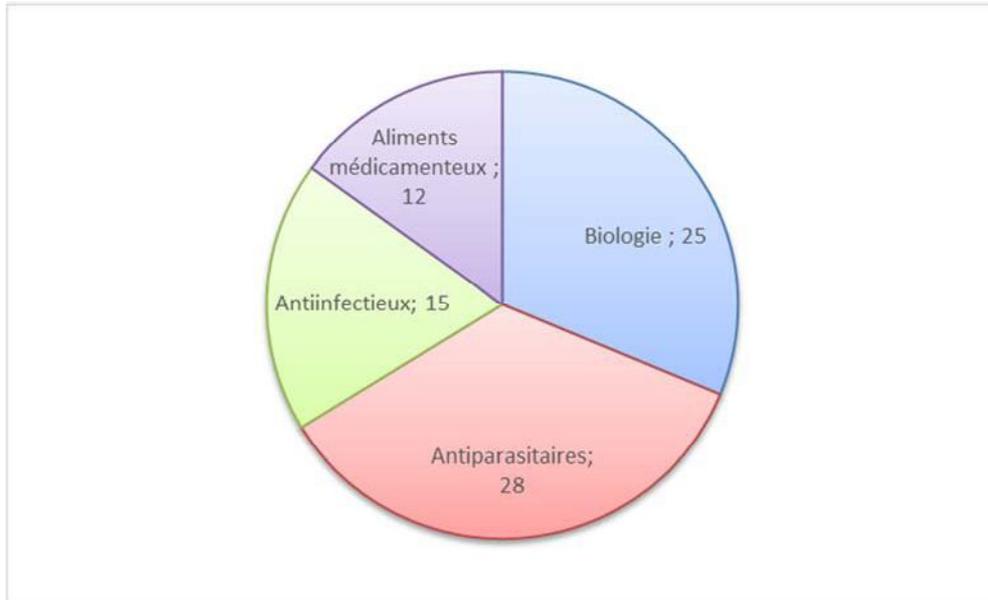


Figure 5 : le marché du médicament vétérinaire par catégorie de produits. (Vetnosis, 2010).

III.1.2.4. Le marché du médicament vétérinaire par espèce animale :

Le marché des animaux de production représente 58% du marché quand celui des animaux de compagnie regroupant les carnivores domestiques et les équidés représente désormais 42% après des années de croissance plus rapide que celle des animaux de production.

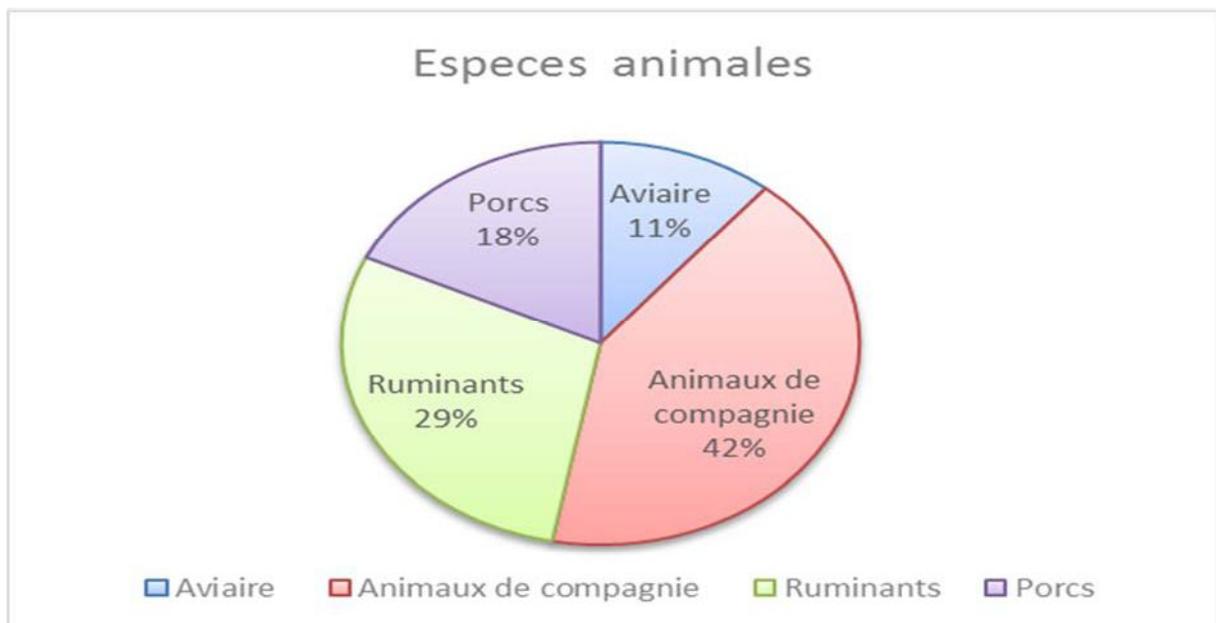


Figure 6 : Le marché du médicament vétérinaire par espèce animal (Vetnosis, 2010)

III.2. Le marché national :

III.2.1. Le marché pharmaceutique humain :

Le marché algérien des produits pharmaceutiques est porteur. L'Algérie veut développer son industrie pharmaceutique locale, afin de réduire la facture des importations et devenir ainsi une plate-forme de production de génériques. Actuellement, une large part du marché repose sur les importations.

III.2.1.1. Rappel historique :

À la suite de la restructuration de la Pharmacie Centrale Algérienne, l'entreprise nationale de production pharmaceutique, créé en Avril 1983, devient autonome en Février 1989 et donne naissance au groupe Sidal, ainsi que la création de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux – PCH unique structure responsable de l'approvisionnement des structures sanitaires publiques.

Depuis le début des années 90, les importations de produits médicaux et pharmaceutiques n'ont cessé de croître, pour atteindre un niveau record en 1998 et avoisiner les 80% de la demande : la production nationale ne couvrait, alors, que 20%. (Laboratoire el kendi)

Le marché algérien du médicament, estimé à un milliard de dollars en 2005, soit le double depuis 2000. (Laboratoire el kendi).

III.2.1.2. Situation actuelle :

Le marché algérien continue de croître avec une valeur globale estimée en 2011 à quelques 300 Milliards de DA. Cette croissance a jusque-là été portée essentiellement par l'importation.

La production nationale, quant à elle, est en nette augmentation (doublement en cinq années) mais elle reste toujours en retrait de cette croissance rapide. (L'UNOP)

La politique nationale de la santé algérienne s'articule aujourd'hui autour de 2 missions :

- doter le pays d'une industrie pharmaceutique.
- Diminuer les dépenses en encourageant les produits génériques.

L'industrie du générique sera l'option la plus alléchante pour les grands laboratoires eu égard à la population algérienne qui a franchi les 34 millions et aux projets du gouvernement pour le développement de ce secteur.(Market and Research Institut,2008).

III.2.1.3. Les producteurs en pharmacie (Public-Privé) :

Les unités de fabrication de produits pharmaceutiques ayant reçu au 31 mai 2005, une autorisation d'exploitation du ministère de la santé sont au nombre de 58 ; sur ce total 38 fabriquent des médicaments.

Sur les 38 unités de production de médicaments, 7 appartiennent au Groupe Sidal et 2 ont été réalisées en association avec Sidal.

Ces unités de production sont réparties dans 16 wilayas, dont 12 à Alger, 6 à Constantine, 3 à Oran et 3 à Sétif.

INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Tableau 4 : Répartition de la fabrication nationale en Algérie en quantité et en valeur par établissement. (Ministère de la santé)

Fabricants		Quantités
SAIDAL	BIOTIC	39.683.339
	ANTIBIOTICAL	43.058.970
	PHARMAL	43.881.365
AUTRES	GPA ORAN	488.264
	IMA	7.385.795
	ISOPHARM	4.650.000
	JORAS	512.996
	Laboratoires SALEM	12.161.898
	LAD PHARMA	1.952.355
	LAM	2.628.000
	LPA	3.463.048
	PFIZER SAIDAL	4.246.696
	PHARMAGHREB	9.657.450
	PRIME UNIVERSAL	1.400.000
	Sandoz Algérie	1.891.975
	Sanofi	8.616.569
UPC	665.990	
Totaux		186.344.710

La production du Groupe Saïdal représente toujours une part prépondérante du médicament en Algérie, cette avance est plus indéniable en quantité qu'en volume.

En effet, les autres intervenants se sont naturellement tournés vers les produits les plus chers. Depuis 2003, une forte augmentation de nombre de projets d'unités de fabrication des médicaments (94 projets détenteurs d'une autorisation provisoire pour 2005 dont 5 seulement émanant d'entreprises de production existantes). (Analyse filière pharmaceutique, Rapport Général UNOP).

III.2.1.4. Les importations de médicaments :

Le service statistique des douanes (CNIS) met à disposition les données d'importations.

Ces données agrégées selon la codification douanière, sont fournies en valeur (prix FOB en USD) et en poids, selon la périodicité demandée, et par pays exportateurs.

Pour les cinq dernières années, les importations de médicaments à usage humain, y compris les vaccins et sérums ainsi que les contraceptifs oraux, mais à l'exclusion des réactifs de laboratoires, produits dentaires, articles de pansements et consommables, ont connu l'évolution suivante : (Analyse filière pharmaceutique, Rapport Général UNOP).

Tableau 5 : Évolution du montant des importations de médicaments 2000-2004

	2000	2001	2002	2003	2004
Montant en USD	444.809.215	475.397.417	595.885.485	713.557.602	927.879.302
Taux d'augmentation annuel	-	7%	25%	20%	30%
Évolution / année 2000	100	107	134	160	209

Le montant des médicaments importés en 2004 était de 928 000\$. La moyenne de cette facture annuelle des médicaments, atteint aujourd'hui un million de dollars et ce montant a doublé entre 2000 et 2004.

Les importations des médicaments ont été estimées à un milliard de dollars en 2005, représentée essentiellement par :

- Les antiviraux qui ont dépassé les 200 millions \$
- Les vaccins avec 100 millions de dollars
- L'insuline, dont les importations ont dépassé les 30 millions \$.

Il est à noter que les quantités de médicaments importés augmentent également, ainsi en 2005 l'Algérie a importé 26,9 mille tonnes tandis que la quantité était de 24,8 mille tonnes en 2004 contre 24,3 mille tonnes en 2003, ce qui indique que cette augmentation ne résulte pas uniquement de l'augmentation des prix mais également de la quantité. Il est à noter que de nombreuses importations étant facturées en euros cette évolution en dollar est aussi influencée par l'évolution du cours dollar-euro.

III.2.1.5. La consommation des médicaments :

La consommation médicamenteuse algérienne est marquée par une croissance remarquable depuis la fin des années 60 ; Croissance du non seulement à la croissance démographique mais surtout à l'amélioration du niveau de vie de la population et à l'accélération du processus d'urbanisation.

En Algérie, en effet selon l'étude de la CNAS, la part du générique a atteint 35% en 2000. Une des principales raisons invoquées est due aux ruptures de stocks, amenant le pharmacien à procéder à la substitution. Les dépenses de santé sont en forte augmentation sur la période étudiée.

Au-delà des considérations politiques, cette dépense est presque complètement assurée par les ménages, ce qui nous paraît être une preuve de la future croissance du marché.

III.2.2. Le marché national vétérinaire :

III.2.2.1. Rappel historique :

À partir de l'année 1970 ; les productions animales en Algérie se développent et ce à travers plusieurs plans mis en place.

Ce développement se fait grâce à une certaine médicalisation des élevages. Cependant, étant donné l'absence de l'industrie pharmaceutique nationale, l'approvisionnement en médicaments est assuré systématiquement par les importations.

Ces importations étaient sous le monopole de

- La PCA (Pharmacie Centrale Algérienne) jusqu'aux milieux des années 70.
- L'ONAPSA (Office Nationale d'Approvisionnement en produits de la Santé Animale) de 1975 à 1982.
- L'importation des vaccins est restée du ressort de l'IPA (Institut Pasteur d'Algérie)
- A 1992 l'ONAPSA a perdu le monopole de l'importation et d'autres offices étatiques ont à leur tour importé les médicaments : ONCV (Office Nationale de Commercialisation du Vin), CASAP (Coopérative Agricole de Service et d'Approvisionnement) et L'ONAB (Office National d'Alimentation de Bétail)
- L'ONAPSA a été dissoute en 1995.

Depuis la dissolution de cette dernière, le cadre réglementaire institué a permis une transition au sein du marché grâce au système d'agrément des unités de distribution mis en place par le ministère de l'agriculture.

Ces mesures ont permis au marché du médicament de sortir d'un système monopolistique et centralisé qui engendra une rupture de stock avec une gamme de produits réduite.

Ceci a permis à plusieurs sociétés d'importation de se créer d'où une large disponibilité de produits avec une gamme diversifiée. (T .Y BIOLAB)

III.2.2.2. La taille du marché :

Le marché du médicament vétérinaire est estimé à 35 millions dollars pour l'année 2004. Il a connu une progression remarquable dès l'ouverture du marché en 1994. Dû au fait de la séparation des fonctions d'importation et distribution et de la forte concurrence qui n'a pas manqué d'engendrer une baisse des prix de certains produits.

Tableau 6 : Évolution du marché du médicament vétérinaire de 1996 à 2004 (D.S.V, 2005)

Année	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Estimation en millions de dollars	14.3	23.4	24.7	21.08	19.8	25.5	27	28	35

D'après la direction des services vétérinaires le marché satisfait essentiellement par les importations ; est mal connu à ce jour. Les chiffres cités sont approximatifs et ne reflètent pas les chiffres d'affaires réels ; mais ils fournissent cependant une indication.

III.2.2.3. Évaluation du marché par classe thérapeutique :

L'approvisionnement en médicaments vétérinaire en Algérie répond aux besoins des praticiens exerçant en milieu rural essentiellement ; Besoins important en élevage aviaire ainsi qu'en élevages ovin et bovin ; c'est ce qui explique les quantités importantes d'anti infectieux, anti parasitaire et vaccins par rapports dans le traitement d'animaux de compagnie.

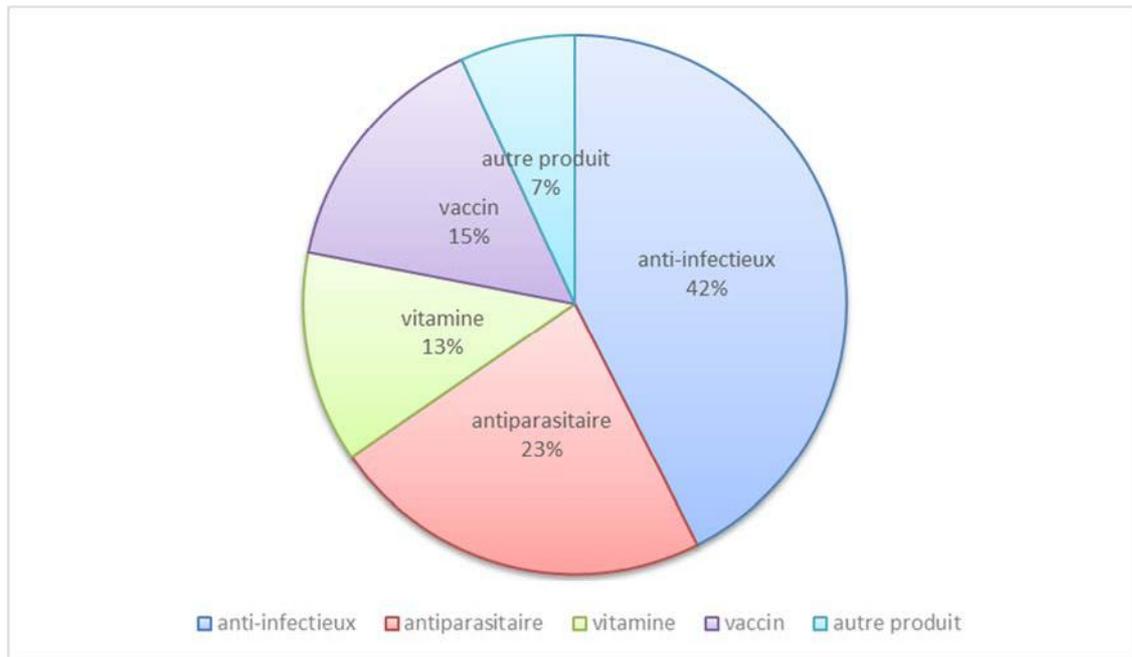


Figure 7 : Évaluation du marché national vétérinaire par classe thérapeutique en 2004 (D.S.V, 2005).

Le marché se repartit de la façon suivante : les anti-infectieux dominent largement avec 42.56% viennent ensuite les antiparasitaires avec 22.8%

Puis les vitamines avec 12.7% et les vaccins avec 15.10% ; le reste soit 6.84% est partagé entre les autres produits (anti-inflammatoires, anesthésiques, hormones...)

Les anti-infectieux et les antis parasitaires représentent à eux seul environ 70% du marché, ce qui nous permet de dire qu'en Algérie la médecine vétérinaire est beaucoup plus curative que préventive. (D.S.V, 2005)

III.2.2.4. Évaluation du marché par espèce animale :

Auparavant la part du marché destinée aux grands animaux était de 67%, celle de l'aviculture de 33 %. Cependant le développement de cet élevage aviaire a fortement pesé à partir de 1997, ces proportions ont été progressivement inversées. Elles se sont stabilisées à 55% pour l'aviculture et 44% pour les grands animaux.

Tableau 7 : Évaluation du marché par espèce 1996-2004 (D.S.V, 2005)

Année	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Grands animaux	67%	42.5%	42.5%	50%	45%	44.8%	45%	44%	45%
Avicultures	33%	57.5%	57.5%	50%	55%	55.2%	55%	56%	55%

III.2.2.5. Estimation des importations :

La facture de l'importation connaît une augmentation continue parallèle à la croissance du marché algérien du médicament vétérinaire. En effet, vers le début des années 1990, la valeur totale des importations variée entre 6 et 8 millions de dollars alors qu'elle atteignait 28 millions de dollars en 2004, arrivant jusqu'à 55 millions de dollars en 2010.

III.2.2.6. Situation générale de l'importation du médicament vétérinaire :

Malgré une ouverture du marché algérien aux importateurs privés, les produits étrangers et en particuliers français, restent majoritairement préférés. Ceci est justifié par une certaine habitude des éleveurs et vétérinaires, et par une qualité supérieure de ces produits.

III.2.2.7. Estimation de la production nationale :

Notre pays est tributaire de l'étranger à 80%, la production nationale ne représente malheureusement que 20% du marché, et reste ainsi très loin de couvrir les besoins sanitaires de nos élevages.

Le faible taux de couverture en Algérie ne signifie pas pour autant que la production nationale n'a pas évolué.

La production nationale évolue progressivement et de manière continue passant de 5 % durant l'année 2002 à 13% en 2003 et atteignant 20% en 2004 ; elle a donc été multipliée par 4 en 3 ans.

Tableau 8 : pourcentage de l'importation et de la production nationale dans le marché du médicament vétérinaire par classe thérapeutique en Algérie pour l'année 2004 (D.S.V, 2005)

Classe thérapeutique	Part du marché %	Importation %	Production %
Anti-infectieux	41.15	32.58	8.57
vaccins	15.10	10.85	3.20
antiparasitaire	22.37	18.52	3.85
vitamine	13.82	9.95	3.87
Anti inflammatoire	1.35	1.35	/
Autres	7.24	6.44	0.8
totale	100	80	20

La fabrication locale de vaccins est le fait de l'institut pasteur et cela depuis de très nombreuses années.

Il produit des vaccins : anti rabiques, anti-claveleux, anti charbon symptomatique et un vaccin contre les entéro- toxémie.

L'ONAB produit un anti coccidiens.

Dans le secteur privé :

Oran : unité de production d'un anti coccidien

Blida : PROVITAL qui produit sous licence des antibiotiques de l'anti parasitaire et des vitamines.

Constantine :

- ❖ AAHP produit une large gamme de médicament vétérinaire.
- ❖ VETOPHARM PRO produit des complexes minéralo-vitamine en solution et un supplément nutritionnel pour les abeilles en poudre

Mahelma : CEVA-LAVAL (CEVA ALGERIE) laboratoire franco-algerien.

Bousmail : PFIZER coentreprise entre l'ONAB ET PFIZER.

III.2.2.8. L'exportation :

La valeur de l'exportation, qui reste symbolique, était de 203.332 dollar en 2004.

Cette exportation concerne certains pays africains.

Cependant de nombreux laboratoires ambitionnent l'exportation pour rentabiliser leurs usines tels qu'AAHP.

DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT A SAIDAL

IV. DÉVELOPPEMENT DU MÉDICAMENT A SAIDAL :

Le Groupe Saidal est une Entreprise publique au capital social de 2,5 milliards DA.

Sa mission principale est de développer, produire et commercialiser des produits pharmaceutiques.

Le Groupe Saidal comporte 10 usines de production d'une capacité totale de 200 millions d'unités de ventes par an regroupée dans 4 filiales de production : Biotic Pharmal, Antibioticale et Somedial.

Il dispose également d'un centre de recherche et de développement ; 3 unités commerciaux situées au Centre(Alger) à l'Est (Batna) a l'Ouest(Oran) du pays

La production annuelle moyenne totale couvre 21 classes thérapeutiques et comporte 180 produits.

IV.1. Présentation des entités du groupe Saidal :

A. Filiale PHARMAL :

PHARMAL dispose de trois usines de production et d'un laboratoire de contrôles de la qualité qui assure des prestations pour ses unités et pour des clients externes.

- Usine Dar El Beida : Dans la zone industrielle d'Alger cette usine produit une gamme de médicament très large dans plusieurs formes galéniques.
- Usine de Constantine : Dispose de deux ateliers de sirops et une usine d'insuline.
- Usine Annaba : elle est spécialisée dans la fabrication des formes sèches.

B. Filiale ANTIBIOTICAL :

Cette filiale située à Médéa est spécialisée dans la production des antibiotiques, pénicilliniques, et non pénicilliniques dotée des installations nécessaires à la fabrication des médicaments depuis l'obtention des principes actifs jusqu'à sa mise en forme galéniques, cette filiale se compose d'une seul unité.

Elle dispose de deux entités de semi synthèse pour les produits oraux et stériles injectables et une entité des spécialités pharmaceutiques, deux bâtiments l'un consacré aux produit pénicilliniques et l'autre non pénicilliniques.

DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT A SAIDAL

C. Filiale BIOTIC :

Par longue expérience de son savoir-faire dans la production pharmaceutique ainsi que ses équipements modernes, cette filiale offre un large éventail de médicaments.

La filiale BIOTIC dispose de quatre usines de production :

- Usine Gue de Constantine.
- Usine El Harrach.
- Usine Cherchell.
- Usine de Batna.

D. Filiales SOMDEIALE :

Somediale est le résultat d'un partenariat entre le groupe Saidal, est des groupes pharmaceutiques étrangers située à la zone industrielle de Oued Semar.

Elle est spécialisée dans la production des hormones, liquide (sirops, solution buvable) et les formes sèches (gélules, comprimés).

E. La Direction du Marketing et de l'Information Médicale :

Rattachée à la direction générale du groupe SAIDAL, elle a pour mission d'assurer la coordination entre les différentes fonctions de l'entreprise, de promouvoir ses produits et son image de marque. Pour ce faire, cette structure est dotée d'une équipe Médico-Marketing de haut niveau, d'un réseau de délégués médicaux courant l'ensemble du territoire national, une organisation efficace et performante, lui permettant aujourd'hui de répondre sans délais aux menaces du marché national et international et d'un saisi des opportunités.

F. Les Unités Commerciales :

Dotés de moyens logistiques forts appréciables et d'un potentiel humain, jeune, dynamique et spécialisé, les centres de distribution ont atteint aujourd'hui leur pleine maturité.

L'expérience capitalisée en matière de ventes a permis aux centres de distribution de contribuer pleinement au développement du groupe Saidal.

G. Le Centre de Recherche et de Développement :

Créé en Juillet 1999, doté d'équipements de dernière génération et d'un personnel qualifié, cette entité scientifique est chargée notamment de la recherche et du développement des médicaments et des techniques pharmaceutiques, parmi ses missions, le CRD contribue à

DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT A SAIDAL

l'élaboration de la politique de développement des médicaments et des axes de recherche pour l'innovation pharmaceutique, la conception et le développement industriel des médicaments génériques.

1) Les missions CRD :

Le CRD a pour missions :

- Conception et développement des médicaments génériques au profit du Groupe SAIDAL
- Assistance technique aux filiales de production.
- La recherche le développement et l'innovation dans le domaine pharmaceutique.
- contrôle Qualité des produits pharmaceutiques.
- La réalisation d'action de formation, de perfectionnement et de recyclage au profit du groupe SAIDAL.

2) La structure :

Le nouveau site du CRD sera composé d'infrastructures suivantes nécessaires au déroulement des activités du développement et Recherche pharmaceutique

- Laboratoire Pharmacie galénique
- Laboratoire de physico-chimie
- Laboratoire de Microbiologie
- Laboratoire de pharmacotoxicologie
- Laboratoire des substances naturelles.
- Salle d'étuvage : pour les études de stabilité
- Une animalerie pour le laboratoire de pharmacotoxicologie
- une salle de documentation, service informatique, structure veille stratégique.

IV.2. Les phases de développement du médicament générique au CRD :

La procédure générale de développement d'un médicament générique au Groupe Sidal intègre les étapes suivantes :

- Planification de la conception
- Etude de faisabilité

- Conception
- Développement industriel
- Validation industrielle
- Constitution du dossier pharmaceutique.

IV.2.1. Phase planification de la conception :

Une étude de conception se fait sous la responsabilité d'un chef de projet.

Il expose lors d'une réunion d'introduction, le descriptif global, ainsi que la planification du projet.

Le compte rendu de cette réunion ainsi que la liste des participants sont consignés dans un Procès-Verbal de réunion, à l'issue de cette réunion les entités concernées par la réalisation du projet disposent d'un calendrier de travail.

Les tâches sont définies suivant l'ampleur du projet et les responsabilités de chacun sont arrêtées (qui fait quoi ? et pour quand ?).

IV.2.2. Phase étude de faisabilité :

Les données de cette phase regroupent :

- Pharmacopées, BPF, et d'autres données bibliographiques.
- Qualification et formation de l'équipe.
- Procédure d'expertise du Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH) ;

Pour la phase d'étude de faisabilité, les données sont consignées dans le **rapport de faisabilité**.

IV.2.3. Phase de conception :

La phase de conception comprend des recherches bibliographiques ainsi que la recherche pharmaco toxicologique puis la phase de **pré formulation**.

La phase de pré formulation a pour objectif de définir les spécifications des matières premières devant constituer le produit.

Ces spécifications sont établies par les premiers essais laboratoires qui visent à caractériser le produit de référence (spécialité pharmaceutique).

L'identification des composants de formule permet d'établir une fiche technique caractérisant les matières premières dont les échantillons vont être commandés.

Une demande d'achats de matières premières, des réactifs, des étalons et des substances apparentées est transmise à la direction technico-commerciale.

Les essais de pré formulation permettent de retenir certaines matières premières et la commande de la quantité suffisante est alors lancée.

IV.2.4. Phase de formulation, transpositions pilote et industrielle :

- **Phase de transposition pilote :**

Cette phase vise à confirmer, la formule et le mode opératoire retenus en sortie de phase de formulation. Par des essais sur des lots de taille d'au moins le deuxième d'un lot industriel, Elle permet de détecter des opérations du procédé opératoire posant des difficultés d'application en contexte industrielle, de mettre en évidence les difficultés éventuelles d'ordre technique ou technologique et les paramètres critiques.

Une deuxième vérification est faite sur la base des résultats de l'étude de stabilité accélérée permettant une première confirmation de la formulation en contexte semi industriel (processus pilote). Cette analyse permet également de définir une durée de validité provisoire.

- **Phase de transposition industrielle :**

Elle vise à confirmer, la capacité des moyens industriels à reproduire en série des produits conformes aux spécifications, dans le respect des procédés opératoires,

Les données de cette phase sont définies dans le rapport de transposition industrielle qui expose les comptes rendus des essais de transposition à l'échelle industrielle.

Une première vérification du rapport de transposition industrielle est faite sur la base de la conformité des résultats de contrôle des lots fabriqués aux normes définies dans les spécifications.

Une deuxième vérification est faite sur la base des résultats de l'étude de stabilité accélérée et en temps réel, qui permettent de confirmer une durée de validité définitive ainsi que les conditions de stockage et de conservations associées.

DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT A SAIDAL

IV.2.5. Phase constitution du dossier pharmaceutique :

Le dossier pharmaceutique est élaboré progressivement au cours des phases successives du développement du médicament grâce aux rapports de développement des différents laboratoires qui sont rédigés et transmis au responsable des affaires pharmaceutiques du Centre de Recherche et de Développement.

Par la suite le dossier pharmaceutique sera déposé au Ministère de la santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH) qui délivrera un certificat de libre vente (CLV).

IV.2.6. Marketing et Information médicale :

La fonction marketing se déroule au Groupe Saidal grâce à la Direction du Marketing et de l'Information Médicale (DMIM).

L'étude de marché est une analyse externe qui consiste à déterminer l'évolution des ventes, l'emplacement du produit dans le marché ainsi que l'analyse des concurrents.

CONCLUSION :

Le médicament générique contient des molécules dont le brevet est parvenu à son terme. Il est tombé dans le domaine public et peut être commercialisé par n'importe quel laboratoire ou importateur agréé, sous une nouvelle dénomination.

La condition est que ces nouvelles préparations fassent l'objet du même dossier d'enregistrement que tout nouveau médicament.

Le marché des médicaments est complexe car plusieurs acteurs ayant des intérêts divergents interagissent. D'une part, les producteurs de produits pharmaceutiques souhaitent rentabiliser leurs médicaments et imposer un prix élevé. Et d'autre part, les consommateurs désirent avoir l'accès aux médicaments aux moindres coûts. .

L'État en tant que garant des intérêts publics doit intervenir sur le marché afin d'essayer de trouver un équilibre entre les intérêts des entreprises pharmaceutiques et ceux des consommateurs. Il lui incombe normalement d'assurer à ses citoyens l'accès aux médicaments et en même temps il doit aussi permettre aux entreprises pharmaceutiques de réaliser des profits afin de les encourager à continuer à investir dans la recherche et le développement.

De ce qui précède, nous pouvons conclure que les différentes phases de développement d'un médicament générique à Sidal sont identiques au développement du médicament universellement admise. Elles sont identifiées maîtrisées et formulées selon un standard international.

Enfin nous insistons sur l'apport du transfert de technologie pour soutenir « Sidal » dans la réalisation de ses objectifs dans les délais impartis et le développement de certaines formes pharmaceutiques innovantes.

Références bibliographiques.

A.F.S.S.A.P.S (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé),

Organisation de la pharmacovigilance, 2011 (www.afssaps.fr)

Analyse filière pharmaceutique, Rapport Général UNOP/ n°06-16-3-4-00891, p 40

Article 169 de la loi algérienne n° 85.05 du 16 février 1985.

Article 170 de la loi algérienne n° 85.05 du 16 février 1985.

Article 171 de la loi algérienne n° 85.05 du 16 février 1985.

Article 27.1 de l'ADPIC.

Boissel JP : Essais de phase III, In : pharmacologie Clinique. Giroud JP et al. Expansion Scientifique Française (Paris) 1988 : 90-101.

Boissel JP, Perieux JC : Phase II du développement d'un nouveau médicament. In : Pharmacologie clinique. Giroud JP et al. Expansion scientifique française (Paris) 1988 : 84-89.

Bulletin Académie Vétérinaire de la France 2011 - Tome 164 - N°1 www.academie-veterinaire-france.fr).

D.S.V : direction service vétérinaire.

DESCHAMPS, 2005 [http : //ucp.ensta-paristech.fr/pages/jo.htm](http://ucp.ensta-paristech.fr/pages/jo.htm).

F.C.HUGUES., CI LE JEUNNE., LA BATIDE ALANORE : la pharmacovigilance in
Thérapeutique générale du développement à la prescription des médicaments 1996 :8-9.

Glossaire OMC, 2013 http://www.wto.org/french/thewto_f/glossary_f/glossary_f.htm.

IMS HEALTH, 2009 <http://www.imshealth.com/portal/site/ims>.

J.M.Aiache., E.Beyssaci : Initiation à la connaissance du médicament 2010 page 2.

Jaillon P, Funck-Brentano Ch : Phase I des essais cliniques des médicaments. In :
Pharmacologie Clinique. Giroud JP et al. Expansion scientifique française (Paris), 1988 : 77-
83.

K.Shadlen, A. Guzman-Chavez et L. Narayanan, Edward Elga : Intellectual property,
pharmaceuticals and public health : access to drugs in developing countries, publishing, 2011.
http://www.eelgar.co.uk/bookentry_main.lasso?currency=UK&id=13876.

L.E.E.M (Les Entreprises du Médicament), « Images et illustrations », Janvier 2011.

Le décret n° 97-221 du 13 Mars 1997 relatif aux spécialités génériques (article R 5143-9)

LE HIR Alain, CHAUMEIL Jean-Claude, BROSSARD Denis, « Pharmacie galénique :
Bonnes pratiques de fabrication des médicaments », Edition Masson, 2009.

Murrays - Elson Président, les compagnies de recherche pharmaceutique du Canada (Recherche et Développement) année 2002.

Nature Biotech, sept. 01, vol. 19.

Prof. J-C Lambelet : Acts du séminaire : Cours d'Économie Nationale 2002-2003.

Séminaire international sur les procédures scientifiques et techniques du développement du médicament générique Alger 18, 17,19 20 février 2000).

VARIAN, H. R. (2001) : la microéconomie, 5ème Édition, Oldenburg Verlag, Munich, Vienne.

Informations fournis par :

Madame Yasmine Touahri directrice générale à Biolab vétérinaire.

Monsieur Boudendouna Hakim directeur centre de recherche et développement Saidal.

Laboratoire El Kendi.

Ministère de la santé.

Résumé :

La mise en vente d'un nouveau médicament ne s'improvise pas, elle requiert de la rigueur, de l'organisation et de la vérification d'une série de paramètres incontournables.

Dans ce travail, en première partie on a fait une initiation à la connaissance du médicament et tenté de retracer le chemin à parcourir par un futur médicament.

Nous verrons ainsi que plusieurs phases se révèlent indispensables avant l'acceptation d'un nouveau produit. La conception médicamenteuse princeps ou générique reste aujourd'hui très longue et soumise à une réglementation particulière

La seconde partie illustre les phases indispensables et le chemin à parcourir pour l'obtention de la mise sur le marché d'un médicament générique au niveau du Centre de Recherche et de Développement SAIDAL.

Les mots clés :

Développement, conception, Médicament princeps, médicament générique.

Abstract:

The sale of a new drug cannot be just improvised, it requires discipline, organization and verification of a whole set of essential parameters.

In this project, an introduction was made on the first part, to discuss and comprehend the drug, and trying to trace the road to be taken by a future drug until its validation.

Thereafter, we will see that several phases appear essential prior to the acceptance of a new product. The originator or generic drug design is still very long and subject to special regulations.

The second part of this project will illustrates the necessary steps and the path ahead for getting the marketing of a generic drug at the Centre for Research and Development in SAIDAL.

Keywords:

Development, conception, Medicine princeps, generic medicine.

تلخيص:

بيع دواء جديد لا يمكن أن يتم بطريقة عشوائية، فإنه يتطلب الانضباط والتنظيم والتحقق من مجموعة من المعايير الأساسية. في هذا العمل، شرعنا أولاً في أخذ فكرة عن الدواء، ومن ثم حاولنا التوصل إلى طريقة لصنع دواء جديد.

نلاحظ أن العديد من المراحل لا غنى عنها قبل قبول المنتج الجديد. إن صناعة الأدوية الأصلية والجنيسة تستغرق وقتاً طويلاً في الفترة الحالية وتخضع لأنظمة خاصة.

يوضح الجزء الثاني الخطوات اللازمة والطريقة التي ينبغي انتهاجها للحصول على تسويق للأدوية الجنيسة من مركز البحوث والتطوير صيدال.

الكلمات الرئيسية:

صناعة، إنجاز الدواء الأصلي، الدواء الجنيس