

## LES ESSAIS DE BIOEQUIVALENCE : CONCEPTS ET PARAMETRES D'EVALUATION

HANEN GOZZI<sup>1</sup>, ZOUHEIR SAHNOUN<sup>1</sup>, SERRIA HAMMAMI<sup>1</sup>, AHMED HAKIM<sup>1</sup>, LOBNA BEN MAHMOUD<sup>1</sup>, ABIR ZENAZEN<sup>2</sup>, KHALED MOUNIR ZEGHAL<sup>1</sup>

*1-Laboratoire de pharmacologie - Faculté de médecine de Sfax, Université de Sfax, Tunisie*

*2-Laboratoire de bactériologie – CHU Habib Bourguiba de Sfax, Université de Sfax, Tunisie*

### Résumé

Afin de démontrer que deux ou plusieurs médicaments contenant le même principe actif sont équivalents du point de vue thérapeutique, le procédé le plus direct consiste à réaliser un essai clinique d'efficacité et de tolérance. En pratique, un tel essai s'avère délicat à mettre en œuvre tant par son coût, le nombre important de sujets nécessaires, sa durée, que par son fondement éthique. Aussi est-il devenu usuel de remplacer cette approche directe par des études de bioéquivalence pharmacocinétique. Il existe plusieurs définitions relatives à la bioéquivalence qui seront détaillées dans cette mise au point. L'étude de bioéquivalence est l'étape primordiale de tout dossier d'AMM d'un médicament générique. Il existe des exemptions pour la réalisation des études de bioéquivalence pour les produits qui répondent à certains critères.

**Mots clés :** bioéquivalence, médicament générique, paramètres de mesures

### Summary

In order to show that two or several drugs containing the same active ingredient are therapeutically equivalent, the direct process consists in carrying out a clinical trial of safety and efficacy. In practice, such trial proves to be delicate to do as well by its cost, the significant number necessary of subjects, its duration, as by its ethical basis. Also it became usual to replace this direct approach by bioequivalence studies. There are several definitions relating to bioequivalence which will be detailed in this report. Bioequivalence study is required for Marketing Authorisation Applications of any generic drug. But there are exemptions for the realization of these bioequivalence studies for generic medicinal products with some criterions.

**Keywords :** bioequivalence, generic drug, measurement parameters

### ملخص

لإثبات المعادلة العلاجية بين أدوية تحتوي على نفس العنصر الفعال، يتوجب علينا اعتماد إجراء تجربة سريرية للتأكد من فعالية وسلامة الدواء الجديد باعتباره الأسلوب الأكثر مباشرة. و لكن مثل هذا الاختبار يصعب تنفيذه بسبب تكلفته، وتطلبه لعدد كبير من الأشخاص، لطول مدته ولضرورة احترام أسسه الأخلاقية. ولذلك أصبح من المتفق عليه أن يحل محل هذه الدراسات المباشرة و المكلفة دراسة التكافؤ الحيوي بين الدواء الأصلي و الدواء الجنييس. هناك تعريفات عدة للتكافؤ الحيوي مفصلة في هذا التقرير. دراسة التكافؤ الحيوي خطوة حاسمة لأي ملف للحصول على إذن بتسويق الدواء الجنييس. و لكن هناك استثناءات للمطالبة بتقديم دراسة للتكافؤ بالنسبة للمنتجات التي تلبي معايير محددة.

## HISTORIQUE

La notion de biodisponibilité du principe actif est née du constat d'une inéquivalence thérapeutique entre des spécialités qui ont été considérées comme interchangeables car ayant en commun le même principe actif, la même dose unitaire et la même forme galénique. Divers incidents ou accidents, que ce soit par inefficacité ou toxicité, ont amené les fabricants et les pouvoirs publics à s'interroger sur les quantités de principe actif véritablement absorbées [1].

Les concepts de biodisponibilité biologique des médicaments n'ont été pris en considération qu'à la fin des années soixante, dès l'arrivée des génériques. Grâce aux progrès réalisés à cette même époque dans le domaine de l'analyse, il était devenu possible de mettre en évidence une éventuelle différence des cinétiques et d'expliquer ainsi l'origine des problèmes thérapeutiques liés à la substitution de l'original par la copie. En effet à l'expiration du brevet de l'oxytétracycline des laboratoires Pfizer, de nombreux fabricants ont mis sur le marché des spécialités à base de l'oxytétracycline. L'étude de la biodisponibilité de lots de cette cycline provenant de fournisseurs différents a montré une diminution (jusqu'à 50 %) des taux sériques d'oxytétracycline par rapport au lot de référence de Pfizer [2, 3, 4]. De la même façon, d'autres spécialités génériques à base de nitrofurantoïne ou d'œstrogène [5] ont montré leur inéquivalence par rapport aux produits de référence correspondants.

Des accidents toxiques dus à des changements de formulation galéniques ont accéléré la prise de conscience des laboratoires industriels et pouvoirs publics. Dans la plupart des cas il s'agit de produit à marge thérapeutique étroite, telles que la phénytoïne [6], la digoxine [7, 8, 9] et la quinidine [10]. En effet en 1967, la modification des comprimés de phénytoïne en remplaçant l'excipient (le sulfate de Ca<sup>2+</sup> par le lactose) a entraîné des conséquences désastreuses (intoxication grave de plusieurs personnes). Des expertises cinétiques avaient conclu que le lactose avait permis une trop grande absorption de la diphénylhydantoïne [11]. Par conséquent, il est apparu nécessaire de ne laisser sur le marché que des formes de biodisponibilité identique.

A la suite de ces travaux, le Food and Drug Administration (FDA) a exigé en 1974 le retrait de ces spécialités et la réalisation d'un essai croisé entre la spécialité initiale et la nouvelle spécialité,

tout en précisant le nombre et l'horaire des prélèvements sanguins.

## CONCEPT DE BIOEQUIVALENCE

Afin de démontrer que deux ou plusieurs médicaments contenant le même principe actif sont équivalents du point de vue thérapeutique, le procédé le plus direct consiste à réaliser un essai clinique d'efficacité et de tolérance. En pratique, un tel essai s'avère délicat à mettre en œuvre tant par son coût, le nombre important de sujets nécessaires, sa durée, que par son fondement éthique. Aussi est-il devenu usuel de remplacer cette approche directe par des études de bioéquivalence pharmacocinétique.

Cette orientation repose sur le principe fondamental que deux ou plusieurs formulations d'une molécule, générant pour un individu donné, des concentrations plasmatiques de substance active identique « équivalence biologique » produisent des concentrations similaires aux niveaux du site d'action, entraînant ainsi des effets cliniques semblables.

L'hypothèse de bioéquivalence suppose une relation entre les concentrations plasmatiques circulantes et l'effet clinique. Il s'agit d'un consensus général qui considère la bioéquivalence comme substitut à l'efficacité thérapeutique.

## DEFINITIONS

Il existe plusieurs définitions relatives à la bioéquivalence. Malgré une tendance croissante à l'harmonisation internationale, il existe des différences entre le point de vue de la communauté européenne et la FDA [12-23].

### Biodisponibilité

#### Définition européenne

La biodisponibilité qualifie la vitesse et l'intensité à laquelle la substance active ou l'entité thérapeutique est absorbée à partir d'une forme pharmaceutique et devient disponible au niveau du site d'action. Dans la majorité des cas, les principes actifs ont pour vocation de produire un effet thérapeutique systémique. Une définition plus pratique peut être alors donnée, prenant en compte le fait que le principe actif dans la circulation générale est en échange avec le principe actif au

niveau du site d'action : la biodisponibilité doit être identifiée comme la vitesse et l'intensité à laquelle le principe actif ou l'entité thérapeutique est délivré à partir d'une forme pharmaceutique dans la circulation générale [16, 17, 18].

### Définition américaine

La biodisponibilité correspond à la vitesse et à l'intensité à laquelle l'élément actif ou l'entité thérapeutique est absorbé à partir d'un médicament et devient disponible au niveau du site d'action. Pour les produits non destinés à être absorbés, la biodisponibilité peut être évaluée par des mesures ayant pour but de refléter la vitesse et l'intensité à laquelle le principe actif ou l'entité active devient disponible au niveau du site d'action [21].

« Bioavailability means the rate and extent to which the active ingredient or active moiety is absorbed from a drug product and becomes available at the site of action. For drug products that are not intended to be absorbed into the bloodstream, bioavailability may be assessed by measurements intended to reflect the rate and extent to which the active ingredient or active moiety becomes available at the site of action. » [21]

La définition européenne diffère en ce sens qu'elle substitue la notion de concentration dans la circulation à celle au niveau du site d'action, non mesurable expérimentalement, dans la très grande majorité des cas, du moins chez l'Homme. De ce fait, elle exclut les produits non systématiquement absorbés (préparations d'application locale). En revanche, la définition du FDA est plus générale et indique que les paramètres de biodisponibilité doivent être appréciés par des mesures adéquates. Elle prévoit donc différentes approches pour établir la bioéquivalence de deux produits.

### Equivalents pharmaceutiques

#### Définition européenne

Des équivalents pharmaceutiques sont considérés comme équivalents s'ils contiennent la même quantité de la même substance active sous présentations identiques qui satisfont à des critères analogues ou semblables [18].

#### Définition américaine

Des équivalents pharmaceutiques sont des produits qui renferment des quantités égales du même principe actif, le même sel ou ester de la même entité thérapeutique, sous des présentations semblables. Mais, ils ne sont pas obligatoirement constitués des mêmes éléments inactifs et présentent des propriétés similaires d'identité, de concentration, de qualité, de pureté, d'efficacité et, si besoin, d'uniformité du contenu, du temps de désintégration et/ou de vitesse de dissolution [21].

« Pharmaceutical equivalents means drug products in identical dosage forms that contain identical amounts of the identical active drug ingredient, i.e. , the same salt or ester of the same therapeutic moiety, or, in the case of modified release dosage forms that require a reservoir or overage or such forms as prefilled syringes where residual volume may vary, that deliver identical amounts of the active drug ingredient over the identical dosing period; do not necessarily contain the same inactive ingredients; and meet the identical compendial or other applicable standard of identity, strength, quality, and purity, including potency and, where applicable, content uniformity, disintegration times, and/or dissolution rates. » [21]

L'équivalence pharmaceutique n'implique pas nécessairement la bioéquivalence puisque des différences d'excipients et/ou de procédé de fabrication peuvent conduire à des profils de dissolution et/ou d'absorption différents.

« FDA considers drug products to be pharmaceutical equivalents if they meet these three criteria:

They contain the same active ingredient(s)

They are of the same dosage form and route of administration

They are identical in Strength or concentration

Pharmaceutically equivalent drug products may differ in characteristics such as:

shape

release mechanism

labeling (to some extent)

scoring

excipients (including colors, flavors, preservatives) » [22]

### Alternatives pharmaceutiques

#### Définition européenne

Des formes pharmaceutiques sont jugées comme des alternatives si elles comprennent la même entité thérapeutique mais différent dans la forme

chimique de cette entité (sels, esters), la présentation ou le dosage [17,18].

### Définition américaine

Des alternatives pharmaceutiques présentent une entité thérapeutique identique, mais pas nécessairement les mêmes sels ou ester et proportions ou formulations. Chacun de ces produits remplit, individuellement, soit des critères de même nature, soit ses propres critères d'identité, de concentration, de qualité, de pureté, d'efficacité et, si nécessaire, d'uniformité du contenu, de temps de désintégration et/ou de vitesse de dissolution [21].

« Pharmaceutical alternatives means drug products that contain the identical therapeutic moiety, or its precursor, but not necessarily in the same amount or dosage form or as the same salt or ester. Each such drug product individually meets either the identical or its own respective compendial or other applicable standard of identity, strength, quality, and purity, including potency and, where applicable, content uniformity, disintegration times and/or dissolution rates. » [21]

### Bioéquivalence

#### Définition européenne

Deux médicaments sont dits bioéquivalents s'ils sont des équivalents ou des alternatives pharmaceutiques et si leurs biodisponibilités respectives (vitesse et intensité d'absorption), après administration à la même dose molaire, sont comparables à un degré tel que leurs effets, aussi bien en terme d'efficacité que de sécurité, sont essentiellement similaires [17].

#### Définition américaine

Deux produits pharmaceutiques sont considérés comme bioéquivalents si leurs profils des concentrations en fonction du temps, à partir de la même dose molaire, sont similaires au point qu'ils ne sauraient vraisemblablement produire des différences d'effets thérapeutiques et/ou imprévus cliniquement pertinentes [21].

« Bioequivalence means the absence of a significant difference in the rate and extent to which the active ingredient or active moiety in pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives becomes available at the site of drug

action when administered at the same molar dose under similar conditions in an appropriately designed study. Where there is an intentional difference in rate (e.g., in certain extended release dosage forms), certain pharmaceutical equivalents or alternatives may be considered bioequivalent if there is no significant difference in the extent to which the active ingredient or moiety from each product becomes available at the site of drug action. This applies only if the difference in the rate at which the active ingredient or moiety becomes available at the site of drug action is intentional and is reflected in the proposed labeling, is not essential to the attainment of effective body drug concentrations on chronic use, and is considered medically insignificant for the drug. » [21]

### Produits essentiellement similaires et produits génériques

#### Définition européenne

Un produit est qualifié d'essentiellement similaire vis à vis d'un autre s'il présente les mêmes compositions qualitative et quantitative, en terme de principe actif, et forme pharmaceutique et si, nécessaire, la bioéquivalence avec le produit de référence a été démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. Des spécialités essentiellement similaires à une spécialité innovatrice sont usuellement désignées sous le terme de génériques. Un produit est innovant si son autorisation de commercialisation a été obtenue sur des bases d'un dossier complet [16].

En France, l'ordonnance du 24 avril 1996, sur la maîtrise des dépenses de soins, donne une définition très voisine d'un générique :

Un générique d'une spécialité princeps est un produit qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la forme de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité [16].

#### Définition américaine

L'administration américaine développe la notion très voisine de produits (génériques) interchangeables. Un médicament est interchangeable avec un médicament innovant ou pionnier s'il se présente comme un équivalent pharmaceutique et bioéquivalent [14].

La présente définition exclue les alternatives pharmaceutiques.

En 2009, l'administration américaine substitue le terme « produits interchangeables » par un nouveau terme : médicament ayant la même formulation ou « *Same drug product formulation* » [21].

« Same drug product formulation means the formulation of the drug product submitted for approval and any formulations that have minor differences in composition or method of manufacture from the formulation submitted for approval, but are similar enough to be relevant to the agency's determination of bioequivalence. » [21].

Le terme générique est défini dans le glossaire de la FDA comme étant un même produit que le produit innovant [22].

« A generic drug is the same as a brand name drug in dosage, safety, strength, how it is taken, quality, performance, and intended use. Before approving a generic drug product, FDA requires many rigorous tests and procedures to assure that the generic drug can be substituted for the brand name drug. The FDA bases evaluations of substitutability, or "therapeutic equivalence," of generic drugs on scientific evaluations. By law, a generic drug product must contain the identical amounts of the same active ingredient(s) as the brand name product. Drug products evaluated as "therapeutically equivalent" can be expected to have equal effect and no difference when substituted for the brand name product.»[22].

L'OMS utilise le terme de « médicaments multisources » qui sont définis comme des médicaments équivalents du point de vue pharmaceutique, mais pas nécessairement du point de vue thérapeutique [14]. Lorsqu'ils sont des équivalents thérapeutiques par rapport au produit de référence, les produits multisources deviennent interchangeables. Selon l'OMS, les produits génériques sont des produits multisources interchangeables.

### Définition tunisienne

En Tunisie, le législateur reconnaît le terme générique et il le définit dans l'article 6 de l'arrêté du ministère de la santé publique du 10 septembre 1996 fixant les modalités d'octroi d'une autorisation de mise sur le marché du médicament à usage humain, son renouvellement et sa cession.

Art. 6. - Pour les médicaments dits génériques, (copie ou formule jugée équivalente d'une

spécialité pharmaceutique ayant été utilisée d'une manière suffisante par l'homme), le fabricant peut présenter une documentation bibliographique, tenant lieu de compte rendu des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques, lorsque les effets de ce médicament, y compris ses effets indésirables, sont suffisamment connus et figurent dans la documentation présentée.

Cette disposition ne s'applique pas :

- lorsque la spécialité ou le principe actif présente une faible marge thérapeutique, ou des caractéristiques pharmacocinétiques particulières
- lorsque la spécialité est constituée par une association nouvelle de principes actifs connus
- lorsque la spécialité présente de nouvelles indications thérapeutiques.

### Equivalents thérapeutiques

#### Définition européenne

Un produit est jugé thérapeutiquement équivalent à un autre s'il présente, à la fois, le même principe actif ou entité thérapeutique et cliniquement le même profil d'efficacité et d'innocuité que le produit pour lequel ces notions ont été établies.

En pratique, la démonstration de bioéquivalence constitue, généralement, le moyen le plus approprié pour établir l'équivalence thérapeutique entre des spécialités pharmaceutiques qui sont des équivalents ou des alternatives pharmaceutiques ; encore faut-il qu'elles contiennent des excipients reconnus comme inoffensifs et soient destinées à une utilisation identique. Cependant, dans certains cas d'observation de différences de vitesse d'absorption, dénuées de toute incidence thérapeutique, les produits – pourtant non bioéquivalents – peuvent être admis comme thérapeutiquement équivalents. Il importe, toutefois, de souligner que la bioéquivalence n'implique pas obligatoirement l'équivalence thérapeutique puisque les excipients peuvent engendrer des problèmes de sécurité. Par conséquent, ces derniers doivent être bien caractérisés et sûrs.

#### Définition américaine

Des équivalents thérapeutiques font référence à des équivalents pharmaceutiques, de sursoit bioéquivalents, comportant le même label que le produit de référence, conçus conformément aux bonnes pratiques de fabrication en vigueur et

destinés à produire les mêmes effets cliniques et profil de sécurité, quand ils sont administrés à des patients selon les conditions définies dans le label [22].

« Drug products classified as therapeutically equivalent can be substituted with the full expectation that the substituted product will produce the same clinical effect and safety profile as the prescribed product. Drug products are considered to be therapeutically equivalent only if they meet these criteria:

They are pharmaceutical equivalents (contain the same active ingredient(s); dosage form and route of administration; and strength.)

They are assigned by FDA the same therapeutic equivalence codes starting with the letter "A." To receive a letter "A", FDA designates a brand name drug or a generic drug to be the Reference Listed Drug (RLD).

Assigns therapeutic equivalence codes based on data that a drug sponsor submits in an ANDA to scientifically demonstrate that its product is bioequivalent (i.e., performs in the same manner as the Reference Listed Drug). » [22]

### Etapes conditionnant la biodisponibilité

La désintégration de la forme pharmaceutique et surtout la dissolution du principe actif sont les deux paramètres qui conditionnent la résorption des médicaments. Il convient en outre de tenir compte des rapports des vitesses de résorption et de dissolution. Si cette dernière est plus grande que la vitesse de résorption, elle n'interviendra pas dans la biodisponibilité. Par contre si la vitesse de dissolution est plus faible que la vitesse de résorption, elle sera le facteur limitant la résorption et, ainsi, le premier facteur déterminant la biodisponibilité [24].

La vitesse de dissolution est donc un paramètre essentiel dont la mesure par des tests *in vitro* est nécessaire. Parmi les tests de dissolution qui ont été proposés, le plus utilisé est celui de la mesure du temps nécessaire de dissolution dans des conditions standardisées [24].

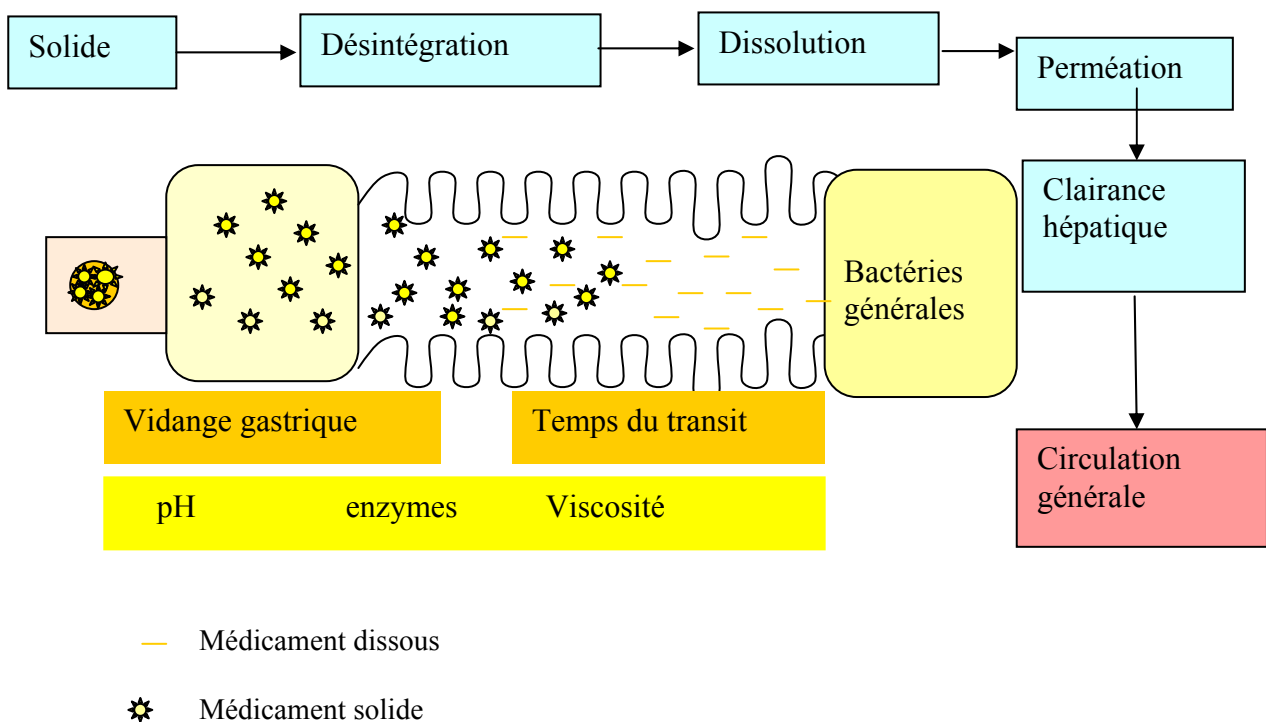


FIGURE 1 : ETAPES CONDITIONNANT LA BIODISPONIBILITE

## Principaux facteurs influençant la biodisponibilité

La biodisponibilité dépend de facteurs liés :

- Au médicament
- A la voie d'administration utilisée
- Au sujet

### Facteurs liés au médicament

Ces facteurs concernent d'une part, le principe actif et, d'autre part, la forme galénique au sein de la quelle celui-ci est incorporé [24-28]

## Caractéristiques physico-chimiques des molécules

### Taille des particules

La vitesse de dissolution dépend de la surface de contact entre le solide et le milieu, d'où l'importance de la taille des particules. Quand la taille diminue, la surface d'échange augmente. La micronisation a permis d'augmenter la vitesse de dissolution et donc la biodisponibilité du médicament. Ce procédé a amélioré la biodisponibilité de certains médicaments comme la griséofulvine et la spironolactone [24].

### polymorphisme

Une substance chimique est dite polymorphe lorsqu'elle existe sous deux ou plusieurs formes cristallines. A chacune de ces formes correspond une solubilité. Un exemple est fourni par le chloramphénicol qui existe sous trois formes cristallines dont les solubilités sont très différentes [26].

### Etat d'hydratation et de salification

L'hydratation modifie la solubilité. La forme anhydre est généralement plus soluble comme le cas de l'ampicilline.

La salification modifie la vitesse de dissolution des acides et des bases faibles. Dans le cas de la phénytoïne, l'absorption de sodium est moins complète que celle de l'acide. Des deux spécialités DIHYDAN\* et SOLANTYL\*, seule la première (phénytoïne acide) est restée à ce jour sur le marché [6].

Dans le cas d'un ester, la nature de l'acide utilisé conditionne la biodisponibilité. La concentration plasmatique d'érythromycine est 6 à 8 fois plus

importante avec l'estolate qu'avec l'éthylsuccinate [26].

Pour améliorer la biodisponibilité de l'ampicilline, plusieurs modifications chimiques ont été utilisées. L'amoxicilline dont la formule ne diffère que par un hydroxyle, a une biodisponibilité bien supérieure [28].

### Ionisation

Le degré d'ionisation de la molécule aux différents pH (site d'administration, sang) influence la biodisponibilité de cette molécule [24].

## La forme galénique : Rôle des excipients

Les formes pharmaceutiques destinées à la voie orale peuvent être classées en fonction de la rapidité de l'absorption du principe actif en solution suspension, poudre, gélule, comprimé nu et comprimé enrobé [26].

Plus la forme est complexe, moins le principe actif est résorbé rapidement. Ceci est dû en grande partie à la présence d'excipients [26].

**Tableau I : Rôle des excipients**

	Rôle	Exemples
Diluants	Augmente le poids et le volume du comprimé si le principe actif ne suffit pas	Lactose, Amidon, Sels minéraux
Liants	Favorisent la compression	Gommes, méthyl cellulose, PEG
Lubrifiants	Accélèrent la dispersion du principe actif	Amidon, mélanges effervescents
Tampons	Améliorent la dissolution du principe actif ou la tolérance	Carbonate de Ca <sup>2+</sup>
Colorants édulcorants aromatisants	Améliorent les caractères organoleptiques	

Un excipient en apparence inerte peut modifier de façon importante l'absorption du principe actif. Certains excipients ou procédés de fabrication ont pour finalité de retarder ou modifier l'absorption du principe actif. Il peut s'agir de formes gastro-résistantes destinées à protéger le principe actif de

l'hydrolyse en milieu gastrique ou à améliorer la tolérance d'un produit irritant. Il s'agit le plus souvent de formes dites retard où à libération prolongée, qui sont élaborées pour diminuer le nombre de prises, exemple : la théophylline [24].

La mise au point de ces formes est très délicate car si la libération du principe actif est trop lente, le médicament quittera le tube digestif sans être absorbé. Par ailleurs, ces formes sont encore plus sensibles aux variations inter- ou intra-individuelles. Le mode de libération du principe actif fait que l'absorption devient plus lente que l'élimination et constitue l'étape limitante de la cinétique. Ce phénomène appelé « flip-flop » entraîne une demi vie apparente plus longue que la demi vie d'élimination réelle. Par exemple, la nifédipine a d'abord été commercialisée sous forme de capsules molles, puis des comprimés ont été réalisés à partir d'une forme cristalline du principe actif. Cette formulation multiplie la demi vie apparente par 3 ou 4 permettant un rythme d'administration plus adapté au traitement de fond de l'hypertension artérielle [24].

### Facteurs liés à la voie d'administration

Le médicament est d'abord au contact du milieu biologique du site d'administration. Celui-ci est extrêmement variable d'un site à un autre : d'une part, par son volume (par exemple : voies orale/rectale) qui influence les vitesses de libération et de dissolution, et d'autre part par ses propriétés physicochimiques (pH ; enzymes, ...) qui influencent la stabilité du principe actif [24].

Le principe actif est ensuite confronté à une barrière biologique qu'il faut franchir. La présence ou l'absence dans cette barrière de transporteur spécifiques détermine le type de transfert (passif ou actif) et sa vitesse. La surface de la barrière joue un rôle majeur dans la vitesse d'absorption. Le flux sanguin irriguant la barrière modifie, dans certains cas, la vitesse d'absorption.

La durée du séjour du médicament au niveau du site d'administration peut influencer l'intensité d'absorption [24].

La présence d'un organe d'élimination entre le sang irriguant et la barrière de la circulation générale peut enfin constituer un facteur essentiel de réduction de la dose disponible, c'est le cas du foie après administration par voie orale [24].

### Facteurs liés au sujet

La présence ou non d'un bol alimentaire : influence le pH, la vidange gastrique et les sécrétions biliaire et pancréatique.

L'âge du sujet influence la motilité gastro-intestinale et la durée du transit ainsi que le flux sanguin local.

La polymédication influence le flux sanguin local, le pH et la vidange gastrique. Elle modifie la durée du transit [24]...

### Domaine d'application

#### Produits génériques

L'étude de bioéquivalence est l'étape primordiale de tout dossier d'AMM d'un médicament générique. L'étude de bioéquivalence est indispensable s'il s'agit d'un fabricant différent ou si l'on sait que le médicament pose certains problèmes [14, 29] :

- *Les essais cliniques ont mis en évidence des effets thérapeutiques non comparables.*

- *Le principe actif a une marge thérapeutique étroite.*

- *Les propriétés physico-chimiques des matières premières sont en faveur d'une mauvaise biodisponibilité. Cela est le cas quand :*

\*Le principe actif a une mauvaise solubilité dans l'eau inférieure à 5g/ml.

\*La vitesse de dissolution du principe actif est inférieure à 50% en 30 minutes dans l'eau à 37°C.

\*La granulométrie et la surface spécifique sont déterminants au niveau de la biodisponibilité.

\*Les propriétés structurales de la substance active influencent la solubilité.

\*La proportion d'excipient est élevée par rapport à celle du principe actif (supérieur à 5 pour 1).

### Autres intérêts

#### Produits en développement

- La formulation qui sera commercialisée est différente des versions utilisées lors des essais cliniques en raison, de modification dans la production, d'exigences de marketing (couleur, forme) ou de changement dans la teneur en substance active (optimisation de la compliance).



- L'usage d'un composé chez des populations spéciales (usage pédiatrique par exemple). L'évaluation de l'absence d'interférence de l'alimentation avec l'absorption du médicament.
- L'absence d'interaction médicamenteuse d'ordre cinétique.
- L'influence du rythme circadien, de la maladie ou de l'âge du patient.
- La linéarité du système avec des doses couvrant les posologies utilisées en thérapeutique.

### **Produit commercialisé**

Un médicament, qu'il soit innovant ou générique, peut subir après sa commercialisation, des changements de nature à justifier la démonstration du maintien des caractéristiques de qualité et de performance, afin de garantir la reproductibilité de la qualité, durant toute la période de commercialisation.

### **Spécification des limites des tests de dissolution in-vitro**

Une autre application intéressante est la spécification des limites de dissolution in-vitro. Les bornes inférieures et supérieures sont spécifiées de telle sorte que les lots de production les plus extrêmes, soient bioéquivalents. Cette approche implique que le test in-vitro permette de détecter des différences significatives des cinétiques d'absorption in-vivo. Toute modification de libération du principe actif in-vitro peut alors être mise en parallèle avec une variation de l'absorption in-vivo. Des lots, correspondants aux limites, peuvent être spécialement fabriqués. Après vérification de la bioéquivalence, la méthode in-vitro ainsi validée, assure l'équivalence « lot à lot » évitant des tests multiples in-vivo [30]

### **exemptions**

On peut éviter des études de bioéquivalence pour les produits qui répondent à l'un des critères suivants [31-33]:

- Lorsque son dossier est une simple duplication du dossier d'AMM de la spécialité de référence, et que l'établissement pharmaceutique de fabrication, les procédés de fabrication et l'origine du principe actif sont les mêmes que ceux de la spécialité de référence.
- Lorsque la biodisponibilité de la future spécialité compte tenu de sa forme pharmaceutique et de son

mode d'administration n'est pas susceptible de différer de celle de la spécialité de référence (IV, application topique, voie orale sans résorption tel que antiparasitaire ou pansement gastrique).

- Lorsque la forme pharmaceutique ne diffère que par la teneur en principe actif sous réserve que certaines conditions soient toutes remplies :

La pharmacocinétique est linéaire.

La composition qualitative est identique.

Le rapport entre principe actif et excipients et pour les faibles dosages, le ratio entre les excipients est semblable.

Les deux médicaments sont générés par le même fabricant sur un seul site de production.

Une étude de biodisponibilité ou de bioéquivalence a été entreprise sur le produit de référence.

Un test de dissolution in vitro, réalisé dans les conditions identiques, montre les résultats semblables pour les deux formes.

Lorsque les conditions de fabrication ou la composition de la spécialité ont été légèrement modifiées dans des proportions telles que la biodisponibilité de la nouvelle forme ne se trouve pas altérée. La biodisponibilité du produit original est connue et les vitesses de dissolution in vitro sont équivalentes.

Lorsque la forme pharmaceutique est une solution orale constituée du même principe actif, à la même concentration, sous une forme identique (sirop, élixir) sans excipient susceptible de modifier la vidange gastrique ou l'absorption.

Lorsqu'une corrélation acceptable entre les vitesses de dissolution in vivo et in vitro a été mise en évidence et le profil de dissolution in vitro de la nouvelle forme se superpose à celui du produit déjà approuvé. Les tests in-vitro vérifient que le principe actif d'un générique sera délivré dans l'organisme de la même manière qu'il l'est à partir de la forme pharmaceutique de la spécialité de référence. Une différence significative relevée à ce niveau est synonyme de modification de la cinétique d'absorption par rapport à la substance de référence et peut éventuellement conduire à l'étude de bioéquivalence. Cependant selon certains auteurs [31], même s'il existe une bonne corrélation entre les tests in vitro et les mesures effectuées chez l'homme, les premiers ne peuvent que dans des cas particuliers remplacer les seconds. En effet si une forme pharmaceutique accomplit avec succès les épreuves de dissolution il n'est pas

pour autant garanti que le principe actif sera bien résorbé.

Ces dernières années ; les réglementations ont beaucoup évolué en matière de corrélation in vitro/in vivo. En effet, l'introduction de la classification biopharmaceutique des médicaments dans le guide de la FDA [32] est une étape majeure pour établir la corrélation in vitro et in vivo. Cette classification des propriétés biopharmaceutiques des médicaments est basée sur l'importance de leur absorption (perméabilité) et de leur dissolution (solubilité). Plusieurs facteurs doivent être considérés.

**Tableau II : Corrélation in-vitro/in-vivo selon la classification biopharmaceutique des médicaments.**

Classe	Solubilité	Perméabilité intestinale	Corrélation CIVIV
I	Haute	Haute	CIVIV si la vitesse de dissolution est plus faible que le vitesse de vidange gastrique.
II	Faible	Haute	CIVIV si la vitesse de dissolution in-vitro est identique à la vitesse de dissolution in-vivo.
III	Haute	Faible	Pas de corrélation
IV	Faible	Faible	Pas de corrélation

*Solubilité haute : une dose importante se dissout dans moins de 250 ml d'eau dans un rang de pH variant entre 1 et 8. Haute perméabilité : la quantité absorbée est supérieure à 80%.*

Une extension de la classification biopharmaceutique avec considération de la variabilité pharmacocinétique (haute/faible variabilité) après absorption, de la variabilité pharmacodynamique (haute/faible variabilité) et de la fenêtre thérapeutique (large/étroite) a été faite par l'OMS. La consultation de la classification biopharmaceutique établie par l'OMS permet de classer chacun des principes actifs selon les recommandations indiquées sur les tableaux. Selon l'OMS, 67% des principes actifs ont une grande solubilité et la bioéquivalence par dissolution in vitro est applicable à la majorité des médicaments essentiels décrits à l'OMS [33].

## 8- Paramètres pharmacocinétiques de biodisponibilité

Les paramètres de biodisponibilité tels que la concentration au pic (C<sub>max</sub>), le temps correspondant à ce pic (T<sub>max</sub>) et l'aire sous la courbe totale (AUC<sub>tot</sub>) sont obtenus directement à partir de la représentation graphique des concentrations plasmatiques en fonction du temps.

Par définition ces mesures sont indirectes puisqu'elles ne sont pas des mesures pures de la vitesse d'absorption [34]. De ce fait, elles n'ont pas d'unité de vitesse et contiennent un minimum d'information quant au processus d'absorption lui-même. Cependant, ce sont ces mesures indirectes qui sont recommandés par la FDA et la PHRMA [14, 35, 36]

### 8-1- Paramètre relatif à la quantité absorbé : AUC<sub>tot</sub>

L'AUC est reconnue comme le paramètre de choix pour l'évaluation de la quantité absorbée. C'est un paramètre robuste, mais il dépend de la quantité absorbée et de la clairance. Les clairances sont supposées constantes entre les deux périodes de l'essai. En effet, les phénomènes d'élimination sont indépendants de la formulation administrée (encore faut-il que la cinétique soit linéaire). D'autre part, l'étude est standardisée de manière à garantir des conditions reproductibles.

La biodisponibilité F des formes test (t) et référence (r) pour des doses identiques est exprimée par la formule suivante :

$$F = \frac{F_t}{F_r} = \frac{AUC_t}{AUC_r} \times \frac{Cl_r}{Cl_t} = \frac{AUC_t}{AUC_r}$$

Deux types d'AUC peuvent être calculés : AUC<sub>tot</sub> et AUC<sub>0n</sub>. Des difficultés pour estimer l'AUC<sub>tot</sub> de manière sûre peuvent arriver dans l'extrapolation depuis le dernier point quantifiable jusqu'à l'infini. Bois FY et al [37] ont démontré que pour accéder à la bioéquivalence en terme de quantité absorbée, la meilleure mesure d'aire sous la courbe était l'AUC jusqu'à la dernière concentration mesurable, sans extrapolation à l'infini.

Marzo et al [38] considèrent AUC<sub>0n</sub> comme la meilleure procédure en terme de bioéquivalence entre deux formulations à libération prolongées, ou de médicaments avec mauvaise absorption ou à demi-vie très longue ou quand l'étude contient des sujets métaboliseurs lents, ou quand il existe des problèmes de sensibilité dans la méthode de dosage analytique.

### 8-2- Paramètres relatifs à la vitesse d'absorption

L'évaluation de la vitesse d'absorption s'avère nettement plus délicate et fait l'objet de nombreuses réflexions significatives d'une large controverse. Il existe en effet, de nombreux paramètres susceptibles de fournir indirectement une information sur cette composante d'absorption.

Aucun n'apparaît réellement satisfaisant. Le choix est alors guidé par le type d'administration et surtout le mode de libération des formulations étudiées.

### 8-2-1Tmax

Le temps qui correspond au pic de concentration plasmatique, Tmax, correspond au temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale du produit après l'administration. Au Tmax, l'absorption est maximale et la vitesse d'absorption est exactement égale à la vitesse de distribution et/ou d'élimination du produit. L'absorption va continuer même après que le Tmax soit atteint mais à une vitesse plus lente. La valeur du Tmax va devenir plus petite lorsque la vitesse d'absorption du produit va devenir plus rapide [39]. Le Tmax peut être un bon indicateur de la vitesse d'absorption parce qu'il dépend uniquement de la vitesse et pas de la quantité absorbée. Mais le Tmax est également influencée par la phase de disposition (distribution et élimination) [39]. Cependant, ce paramètre dépend énormément de la qualité du schéma de prélèvement. C'est une valeur observée qui affiche, par nature, une variabilité importante. De plus, le Tmax est une variable discrète et statistiquement analysée à l'aide d'une méthode non paramétrique et les intervalles de confiance de ce paramètre sont généralement trop étendus pour être utiles dans les tests de bioéquivalence. La puissance statistique du Tmax était généralement très faible du fait que le Tmax est une variable discrète et qu'il est très difficile de mettre en évidence une différence au niveau du Tmax entre différents produits et ce spécialement lorsque les produits présentent de faibles valeurs de Tmax. Mais le manque de clarification en matière de vitesse d'absorption dans les études de bioéquivalence rend judicieux l'utilisation de Tmax. Lorsque l'échantillonnage sanguin est régulier entre les temps zéro et trois Tmax, dans ces conditions le Tmax est une bonne évaluation de la vitesse d'absorption pour des études de bioéquivalence [26, 39, 40].

### 8-2-2Cmax

La concentration au pic Cmax représente la concentration plasmatique maximale du produit obtenue après administration. La Cmax peut donner également des indications éventuelles sur la réponse thérapeutique et les niveaux de toxicité du produit. La Cmax est toujours plus petite après administration extravasculaire qu'après

administration par voie intraveineuse de la dose [40].

### 8-2-3- Autres paramètres

D'autres paramètres sont également décrits pour évaluer la vitesse d'absorption du médicament. On cite en particulier le rapport Cmax/AUCtot qui est couramment utilisé (41).

En conclusion, pour certains autres auteurs, aucun des paramètres pharmacocinétiques suscités décrivant le processus d'absorption n'est approprié pour la comparaison de deux spécialités en tant que garant d'une part de la qualité pharmaceutique et d'autre part de l'efficacité et de la tolérance clinique. De nouvelles orientations suggèrent l'intérêt de l'AUC en tant que caractéristique de l'exposition totale au principe actif et la forme de la courbe des concentrations pour les produits à effet rapide (42-46).

### REFERENCES :

1. Mindel JS. Bioavailability and generic prescribing. *Surv Ophthalmol* 1976; 21(3): 262-275.
2. Wood JH, Flora KP, Duma RJ. Tetracycline. Another example of generic bioequivalence. *JAMA* 1978; 239(18): 1874-1876.
3. Antal EJ, Jaffe JM, Poust RI, Colaizzi JL. Bioequivalency of doxycycline products. *J Pharm Sci* 1975; 64(12): 2015-2018.
4. Meyer MC, Dann RE, Whyatt PL, Slywka GW. The bioavailability of sixteen tetracycline products. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1974; 2(4): 287-297.
5. Adams WP, Hasegawa J, Johnson RN, Haring RC. Conjugated estrogens bioequivalence: comparison of four products in postmenopausal women. *J Pharm Sci* 1979; 68(8): 986-991.
6. Borst SI, Lockwood CH. Plasma level studies on different brands of sodium diphenylhydantoin (DPH) and primidone. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1975; 12(3): 309-314.
7. Bansinath M, Ghosh SS, Shukla VK, Chopra KS, Mathur VS. Assessment of bio(in)equivalence of deriphyllin-digoxin in human volunteers. II. Evaluation of rabbits as qualitative animal model. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1986; 8(5): 303-307.
8. Rietbrock N, Vohringer HF, Kuhlmann J, Maertin K. Isomerisation and bioavailability of beta- and alpha-acetyldigoxin. *Klin Wochenschr* 1977; 55(13): 641-646.
9. Rietbrock N. Therapeutic equivalence and inequivalence of chemically identical substances using cardiac glycosides for an example. *Arzneimittelforschung* 1976; 26(1A): 135-146.
10. Meyer MC, Straughn AB, Lieberman P, Jacob J. Serious bioavailability problems with a generic prolonged-release quinidine gluconate product. *J Clin Pharmacol* 1982; 22(2-3): 131-134.

11. Colaizzi JL, Lowenthal DT. Critical therapeutic categories : a contrindication to generic substitution. *Clin Ther* 1986; 8(4): 370-379.
12. Chen ML, Shah V, Patnaik R, Adams W, Hussain A, Conner D, Mehta M, Malinowski H, Lazor J, Huang SM, Hare D, Lesko L, Sporn D, Williams R. Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview. *Pharm Res*. 2001 Dec;18(12):1645-1650.
13. Ahr G, Voith B, Kuhlmann J. Guidance related to bioavailability and bioequivalence : European industry perspective. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2000; 25 (1) : 25-27
14. Blume HH, Mcgilveray IJ, Midha KK. BIO-international 94, Conférence on Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetic Studies Pre-conference satellite on in vivo/in vitro correlation. *Eur J Pharm Sci* 1995; 3 : 113-124.
15. Blume HH, Midha KK. Bio-International 92, conference on bioavailability, bioequivalence, and pharmacokinetic studies. *J Pharm Sci* 1993; 82(11): 1186-1189.
16. Devissaguet JP. biodisponibilité et bioéquivalence. *Actualités pharmaceutiques* 2000; 388 : 13-18.
17. Houin G. Analyse des essais de bioequivalence : de l'analytique aux essais statistiques. *Thérapie* 1993; 48 : 289-295.
18. Morais JA, Lobato Mdo R. The new European Medicines Agency guideline on the investigation of bioequivalence. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010; 106:221-225.
19. Kimanami E, Stipinski D, Curtis G, Stiles M, Heessels P, Logan S, Nelson K. A contract research organization's response to the new FDA guidances for bioequivalence / bioavailability studies for orally administered drug products. *J Clin Pharmacol* 2000; 40 : 1102-1108.
20. Steijnijans VW, Neuhäuser M, Bretz F. Equivalence concepts in clinical trials. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2000; 25 (1) : 38-40.
21. CRF- Code of Federal Regulations. Title 21, volume 5, 1April 2009. FOOD and Drugs Chapter I- Food and Drug Administration Department of Health and Human Services Subchapter D- Drugs for Human Use - Part 320 Bioavailability and Bioequivalence requirements.
22. Drugs@FDA Glossary of Terms.
23. Midha KK, McKay G. Bioequivalence; its history, practice, and future. *AAPS J*. 2009;11(4):664-670.
24. Kaus LC, Gillespie WR, Hussain AS, Amidon GL. The effect of in vivo dissolution, gastric emptying rate, and intestinal transit time on the peak concentration and area-under-the-curve of drugs with different gastrointestinal permeabilities. *Pharm. Res* 1999; 16 (2): 272-280.
25. Venkata RS. Regulatory perspectives on in vitro (dissolution) / in vivo (bioavailability) correlations. *J Control Rel* 2001; 72 : 127-132.
26. Schall R, Luus HG. Comparison of absorption rates in bioequivalence studies of immediate release drug formulations. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992; 30(5): 153-159.
27. Spino M, Tsang YC, Pop R. Dissolution and in vivo evidence of differences in reference products: impact on development of generic drugs. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2000; 25 (1): 18-24.
28. Welling PG, Huang H, Koch PA, Craig WA, Madsen PO. Bioavailability of ampicillin and amoxicillin in fasted and nonfasted subjects. *J Pharm sci* 1976; 66:549-552.
29. Vallée JP. Génériques et droit de substitution. *La Presse Médicale* 1999; 28(10) : 535-8.
30. Pabst G. Revaluation of the in vitro specification limits after an in vitro-in vivo correlation. *Arzneimittelforschung* 1998; 48(5A): 584-8.
31. Amidon GL. Dissolution studies as surrogate for bioequivalence. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2000; 25 (1) : 65.
32. Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res*. 12(3):413-420, 1995.
33. Jennifer B.WORLD HEALTH ORGANIZATION. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for the WHO model list of essential medicines. Immediate release, solid oral dosage forms. Working document QAS/04.109/Rev.1.octobre 2005.
34. Marzo A, Ceppi Monti N. Acceptable and unacceptable procedures in bioavailability and bioequivalence trials. *Pharmacol Res* 1998; 38(5): 401-414.
35. Barrett JS, Batra V, Chow A, Cook J, Gould AL, Heller AH et al. Update PhRMA perspective on population and individual bioequivalence. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 571-572.
37. Steijnijans VW, Sauter R, Jonkman JH, Schulz HU, Stricker H, Blume H. Bioequivalence studies : single vs multiple dose. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989; 27(5): 261-266.
38. Bois FY, Tozer TN, Hauck WW, Chen ML, Patnaik R, Williams RL. Bioequivalence : performance of several measures of extent of absorption. *Pharm Res* 1994; 11(5): 715-722.
39. Marzo A, Monti NC, Vuksic D. Experimental, extrapolated and truncated areas under the concentration-time curve in bioequivalence trials. *Eur J Clin. Pharmacol* 1999; 55 : 627-631.
40. Lacey LF, Keene ON, Duquesoy C, Bye A. Evaluation of different indirect measures of rate of drug absorption in comparative pharmacokinetic studies. *J Pharm Sci* 1994; 83(2): 212-215.
41. Bois FY, Tozer TN, Hauck WW, Chen ML, Patnaik R, Williams RL. Bioequivalence: performance of several measures of rate of absorption. *Pharm Res* 1994; 11(7): 966-974.
42. Endrenyi L, Fritsch S, Yan W. Cmax/AUC is a clearer measure than Cmax for absorption rates in investigations of bioequivalence. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1991; 29(10):394-399
43. Chen ML, Lesko L, Williams RL. Measures of exposure versus measures of rate and extent of absorption. *Clin Pharmacokinetic* 2001; 40(8): 565-572.
44. Endrenyi L, Csizmadia F, Tothfalusi L, Chen ML. Metrics comparing simulated early concentration profiles for the determination of bioequivalence. *Pharm Res* 1998; 15(8):1292-1299
45. Marston SA, Polli JE. Evaluation of a direct curve comparison metrics applied to pharmacokinetic profiles and relative bioavailability and bioequivalence. *Pharm Res* 1997; 14(10):1363-1369
46. Mauger DT, Chinchilli VM. An alternative index for assessing profile similarity in bioequivalence trials. *Stat Med* 2000; 19(20):2855-2866
47. Polli JE, McLean AM. Novel direct curve comparison metrics for bioequivalence. *Pharm Res* 2001; 18(6):734-741