

LA QUALITÉ DES MÉDICAMENTS DANS LES PAYS LES PLUS DÉFAVORISÉS

J.Y. VIDEAU

Med Trop 2006; 66 : 533-537

RÉSUMÉ • Les pays du tiers-monde compte tenu de la détérioration de leur situation économique et de leur difficulté à faire respecter les réglementations pharmaceutiques et douanières existantes, se trouvent de plus en plus confrontés aux problèmes de contrefaçons et de malfaçons. Dans les zones urbaines, la multiplication des marchés illicites de médicaments facilite la circulation de produits de qualité douteuse et d'origine incertaine à destination des populations les plus désavantagées qui n'ont pas les moyens financiers d'accéder aux médicaments de qualité des circuits pharmaceutiques privés. Des politiques pharmaceutiques nationales rendant les médicaments essentiels génériques accessibles financièrement et géographiquement à la majorité de la population devraient permettre d'améliorer cette situation. Toutefois, seul un système d'approvisionnement et de distribution rationnel et rigoureux basé sur le respect des procédures d'assurance qualité tout au long de la chaîne pharmaceutique peut permettre d'offrir aux patients des produits de santé présentant toutes les garanties de qualité, d'efficacité et de sécurité.

MOTS-CLÉS • Génériques - Médicaments essentiels - Matières premières - Qualité - Approvisionnement.

QUALITY OF MEDICINES IN LEAST DEVELOPED COUNTRIES

ABSTRACT • Due to worsening economic conditions and poor enforcement of existing pharmaceutical and customs regulations, third world countries are faced with a growing threat from counterfeit and substandard medicines. With the expansion of illicit markets in urban areas, the sales of medicines of uncertain quality and origin are increasing. Most victims of this illicit trade are among the world's poorest populations that cannot afford to buy quality drugs through private-sector distribution channels. National pharmaceutical programs promoting universal access to essential generic medicines at reasonable cost are the key to curbing this problem. A system based on strict, rational pharmaceutical purchasing and distribution policies with quality assurance at every level of the supply chain is needed to guarantee that patients receive safe effective high quality healthcare products.

KEY WORDS • Generic drugs – Essential medicines – Raw materials – Quality – Supply chain.

À l'indépendance, la plupart des pays africains avaient opté pour la gratuité des soins comme principe de fonctionnement des structures publiques de santé. Mais très vite ces pays se sont heurtés à des difficultés économiques avec l'effondrement de leurs ressources, l'augmentation de la dette extérieure et un phénomène d'appauvrissement général qui, entraînant le dysfonctionnement des systèmes de santé, a remis en cause ce principe de prise en charge de la santé par l'Etat (1).

L'augmentation du coût des produits de santé en provenance des pays industrialisés et les diverses dévaluations individuelles (avec le FMI), ou par zone (CFA) ont exclu une grande partie des populations de ces pays de l'accès au médicament et à la santé.

Malgré les réglementations pharmaceutiques existantes, les autorités de tutelle, les structures douanières et poli-

cières, ces pays ont vu apparaître et se développer de nombreux marchés illicites. On peut y trouver des contrefaçons (2), des malfaçons (délibérées ou par incompetence), des produits de contrebande d'origine douteuse, des récupérations de dons humanitaires... le tout accompagné de conditions de conservation très éloignées des normes pharmaceutiques. Lors des analyses opérées par le laboratoire de la CHMP (13) sur des médicaments en provenance des marchés « sauvages » de différents pays d'Asie, d'Afrique et des Caraïbes, nous avons trouvé des produits sans principe actif (PA), des produits sous-dosés, des produits avec de forts taux de dérivés de dégradation du PA, des substitutions de PA... autant dire que se soigner avec ces « médicaments de la rue » (3), ressemble plus à la roulette russe qu'à un acte thérapeutique.

Bien que l'Organisation Mondiale de la Santé ait inscrit dans sa constitution il y a plus de cinquante ans que : « l'accès au niveau le plus élevé de santé réalisable était un droit fondamental de tout être humain », depuis une vingtaine d'années la fracture entre les pays riches et les pays pauvres ne cessant de s'aggraver, le défi de « la santé pour tous » semble devenir un rêve.

Dans ce contexte d'échec économique des systèmes étatiques de santé, les ministres de la santé des pays africains, réunis à Bamako en 1987 sous l'égide de l'OMS et de

• Travail de Réseau Médicaments Développement (ReMeD) (J.Y.V., Pharmacien), Paris, France.

• Correspondance : J.Y. VIDEAU, Réseau Médicaments Développement (ReMeD), 35 rue Daviel, 75013 Paris, France • Fax : +33 1 53 80 20 21.

• Courriel : remed@remed.org

• Article sollicité.

l'UNICEF, ont adopté une résolution dite «Initiative de Bamako». Elle visait à revitaliser l'offre de soins en faisant participer la population à leur financement et à leur gestion.

L'OMS définit l'Initiative de Bamako comme étant : «l'autofinancement communautaire des Soins de Santé Primaires par le biais d'un approvisionnement en médicaments essentiels et du recouvrement de leur coût», l'état conservant le devoir d'assurer l'organisation des systèmes d'approvisionnement et de distribution des médicaments ainsi que la prise en charge du personnel soignant.

Pour faciliter cette accession à des soins de qualité à prix bas l'OMS a mis en place une politique de médicaments essentiels. La notion de « Médicaments Essentiels » est née, dans les années 75, de travaux d'experts de l'OMS, pour aider les pays en développement (PED) à répondre à leurs difficultés d'approvisionnement (voir article dans ce numéro). Les brevets de propriété industrielle de leurs principes actifs étant souvent arrivés à échéance, la plupart des médicaments essentiels sont disponibles sous forme de génériques.

QUALITÉ, EFFICACITÉ, SÉCURITÉ

Rendre financièrement accessible un médicament ne doit en aucun cas générer de risque quant à ses caractéristiques de qualité, d'efficacité et de sécurité. Ces trois critères restent la pierre angulaire pour tous les produits de santé, et ils doivent être démontrés et vérifiés. Ceci est fait lorsque le médicament est enregistré dans son pays d'origine pour son propre marché, et qu'il est authentiquement vérifié par les experts des autorités réglementaires nationales.

Dans le cas d'un médicament générique, le principe actif étant bien connu, le dossier d'enregistrement peut être «allégé», le demandeur n'est pas tenu de fournir de résultats d'essais pharmacologiques, ni d'essais toxicologiques, ni d'essais cliniques. La preuve de l'efficacité du produit sera apportée par des études de bioéquivalence avec le produit princeps.

Par contre pour ce même générique, le dossier d'enregistrement devra inclure une information complète sur l'origine et les spécificités des matières premières, le descriptif circonstancié du mode et des conditions de fabrication, la description détaillée des techniques analytiques de contrôle des matières premières et du produit fini. Les résultats des tests démontrant sa stabilité, permettront de déterminer sa durée de vie avant péremption.

CERTIFICATS DE PRODUIT PHARMACEUTIQUE

Pour aider les pays en développement à garantir la qualité de leurs approvisionnements, l'Organisation Mondiale de la Santé a recommandé l'utilisation d'un système de certification de la qualité des produits pharmaceutiques circulant dans le commerce international (6). Le Certificat de Produit Pharmaceutique émis par le ministère

de la Santé du pays exportateur apporte essentiellement des informations sur les points suivants :

- autorisation d'ouverture de l'établissement fabricant, (date et n° de licence) ;
- existence ou non d'inspections régulières des bonnes pratiques de Fabrication (BPF) par les autorités de tutelle ;
- existence d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du produit dans le pays d'origine (date et n° d'enregistrement). En absence d'AMM le fabricant doit expliquer les raisons de cette absence (conditionnement non adapté, pas de morbidité dans le pays d'origine, fabrication pour l'exportation...).

Lorsque le médicament est fabriqué exclusivement pour l'exportation (sans AMM dans le pays d'origine), le certificat de produit pharmaceutique de l'OMS ne donnera que des informations sur l'existence d'attestations de BPF accordées par les autorités réglementaires nationales. Même si le médicament répond aux standards des BPF, les références intrinsèques démontrant sa sécurité et son efficacité seront manquantes.

DES PRINCIPES ACTIFS D'ORIGINES DIVERSES

Quand le brevet d'un médicament expire, le principe actif peut légalement être fabriqué par n'importe quelle usine chimique (médicaments multisources selon les termes employés par l'OMS) (5), et les procédés de synthèse, de purification et de cristallisation peuvent varier d'un fabricant à l'autre. Les méthodes utilisées pour fabriquer les principes actifs peuvent donc être différentes de celles ayant servi de base aux tests décrits dans les monographies des pharmacopées. Par définition, en chimie analytique « on ne trouve que ce que l'on cherche ». En conséquence, en l'absence d'un Drug Master File (DMF) (7), d'un Drug Master File Européen (EDMF) ou d'une certification de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne (CEP) (8), documents émis par le fabricant de principe actif décrivant les tests analytiques cohérents avec le procédé de fabrication, on peut complètement passer à coté des impuretés présentes dans le principe actif. Ces impuretés, introduites par d'autres procédés de fabrication du principe actif, peuvent jouer un rôle important dans la toxicité ou la mauvaise stabilité du médicament final (Tableau I).

De même, une même molécule préparée avec les mêmes techniques de synthèse peut présenter, pour des raisons quelques fois mal connues, des différences de système de cristallisation (polymorphisme) qui peuvent entraîner sur le produit fini des propriétés très différentes de celles recherchées (9). C'est particulièrement le cas en ce qui concerne la vitesse de solubilité ce qui peut déterminer des différences touchant la bio-disponibilité du principe actif dans le produit fini. Un exemple bien connu de polymorphisme est montré par la molécule de carbone qui peut, selon les conditions thermodynamiques, se cristalliser sous forme de graphite ou de diamant, deux substances dont il n'est pas besoin de démontrer les différences de propriétés.

Tableau I - Risques qualité d'un médicament multisource.

Origine	Opération	Altération	Risques	Contrôle
Matières premières : principe actif	Différentes voies de synthèse	Risque d'impuretés différentes : (précurseurs, catalyseurs, solvants...)	Toxicité Diminution de la Stabilité	DMF ou CEP = recherche chimique des impuretés spécifiques
	Procédés de purification, cristallisation	Modification des caractéristiques physiques (polymorphisme, habitus, granulométrie)	Vitesse de solubilité différente = risque de bio-disponibilité différente dans le produit fini	Cinétique de solubilité
Formulation galénique	Même forme galénique mais différents excipients, conditions de fabrication différentes	Modification de la bio-disponibilité du principe actif	Altérations de l'efficacité	Bio-équivalence <i>in vivo</i> ou cinétique de dissolution sur produit fini
Conditions climatiques pays de destination	Transport, Stockage	Mauvaise stabilité Altération du principe actif	Perte de l'efficacité avec le temps = diminution de la durée de vie Toxicité (produits de dégradation)	Etudes de stabilité Conditions des zones climatiques

Pour éviter ces difficultés, un fabricant de médicaments doit posséder toutes les informations sur l'origine et la traçabilité des matières premières utilisées. En corollaire, chaque usine fabriquant des produits à usage pharmaceutique, des principes actifs, excipients et emballages appropriés, devrait utiliser un système de gestion de la qualité basé sur les BPF ou les séries des normes ISO 9000, et être régulièrement audité et autorisée.

En ce qui concerne l'efficacité des médicaments génériques, outre l'influence de potentielles impuretés inconnues, l'origine multisource des principes actifs peut conduire à des différences de vitesse de dissolution issues de changements dans leurs caractéristiques physiques (comme le polymorphisme, l'habitus et la taille des particules) (10-12).

De même, pour chaque générique d'une molécule active, la formulation galénique, les excipients utilisés et le procédé de fabrication peuvent différer, ce qui peut conduire à des variations de bio-disponibilité entre un produit fini et un autre. On ne peut plus dans ce cas envisager une interchangeabilité thérapeutique entre les produits. Des études *in vivo* de bioéquivalence avec le produit princeps sont dans ce cas nécessaires à moins que des études cinétiques de dissolution *in vitro* s'avèrent suffisamment corrélatives.

STABILITÉ ET DURÉE DE VIE DU PRODUIT FINI

La stabilité d'un médicament peut être définie comme son aptitude à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité (6).

La stabilité des préparations pharmaceutiques dépend de paramètres extrinsèques (température, humidité et exposition à la lumière) et intrinsèques. Parmi ces derniers, il faut différencier les facteurs liés aux matières premières, à la forme pharmaceutique et au conditionnement.

Il existe deux types d'études de stabilité (6) :

- les études de dégradation accélérées, destinées à augmenter la vitesse de dégradation chimique ou physique d'un

médicament en le soumettant à des conditions de stockage extrêmes dans le cas du programme réglementaire des études de stabilité ;

- les études de stabilité en temps réel : études expérimentales des caractéristiques physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques d'un médicament pendant sa durée de validité et d'utilisation prévue et au-delà, dans des conditions de stockage prévues pour le marché auquel il est destiné.

Pour les pays en développement, les études de stabilité dans des conditions de forte humidité sont particulièrement importantes du fait du risque de dégradation dû à la semi-perméabilité de certains conditionnements :

- les conditions climatiques dans de nombreux pays en développement sont très différentes de celles des pays tempérés où sont fabriqués les médicaments ;

- une mauvaise stabilité peut entraîner l'apparition de produits de dégradation toxiques ou une diminution progressive de l'activité ;

- la stabilité ne peut pas être évaluée par un simple contrôle de qualité sur le produit fini.

Il est donc nécessaire d'effectuer des études de stabilité en fonction des conditions climatiques du pays de destination. A cet effet, le monde a été divisé selon les recommandations de l'OMS (6) en quatre zones climatiques, avec pour chaque zone des caractéristiques de température et d'humidité destinées à standardiser ces études de stabilité.

Les fabricants européens n'étant pas obligés de répondre aux spécifications de la zone IV (climat chaud et humide) pour les études de stabilité en vue d'une AMM européenne, s'ils exportent vers un pays aux conditions climatiques extrêmes il peut se produire des phénomènes de dégradation imprévus du principe actif. Les faits sur le terrain confirment ce phénomène puisque la plupart des problèmes de qualité rencontrés *in situ* sont dus à des problèmes de stabilité et non à la qualité intrinsèque du produit constatée par un contrôle sur produit fini à réception par l'importateur.

Un médicament n'est pas un simple mélange d'ingrédients chimiques, c'est un équilibre très complexe avec de très nombreuses possibilités d'interactions, il nécessite l'utilisation

d'un système d'assurance qualité d'un bout à l'autre de la chaîne pharmaceutique depuis son développement, sa fabrication, son contrôle, sa distribution, jusqu'à son usage rationnel.

DES APPELS D'OFFRE POUR LES PRODUITS DE SANTÉ

En ce qui concerne l'approvisionnement des produits de santé, bien que l'approche économique dans les pays du tiers monde soit vitale, l'utilisation d'un système d'appel d'offre ouvert est à proscrire. Quelle que soit la technicité du cahier des charges utilisé, il est pratiquement impossible lors du dépouillement d'effectuer « sur papier » une comparaison équitable permettant de sélectionner le prix le plus bas en garantissant la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament.

Ce sont donc souvent les fournisseurs qui offrent les prix les plus bas qui remportent ces appels d'offre ouverts, particulièrement quand les pays s'autofinancent ou contrôlent directement les fonds alloués par les bailleurs. Bien que le désir de couvrir avec un budget donné le maximum des besoins de santé soit légitime, la qualité a un coût et un approvisionnement en médicaments de mauvaise qualité peut s'avérer une erreur grave de santé publique.

Par souci d'économie et de bonne gestion des budgets de santé, une mise en concurrence des fournisseurs est nécessaire, mais pour garantir la qualité des produits à acquérir il est essentiel de pré-qualifier préalablement le couple produit/fournisseur. Les modalités optimales d'approvisionnement au « mieux disant » tant sur le plan du coût, de la qualité intrinsèque du produit ainsi que celle du service, sont donc basées sur des appels d'offre restreints auprès de fournisseurs déjà connus ayant apporté toutes les preuves de la qualité de leurs produits et de leur respect de l'art. Pour obtenir dans ces conditions une valable mise en concurrence, il est souhaitable de mettre en place un système de pré-qualification évolutif et d'avoir sélectionné pour chaque produit, plusieurs sources d'approvisionnement.

LES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pour les produits sans autorisation de commercialisation dans le pays d'origine, la pré-qualification du couple produit/fabricant, la plus logique et sans doute la plus souhaitable, est apportée par l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché dans le pays importateur. Mais cette AMM ne doit pas être une simple formalité administrative, elle ne peut apporter toutes les garanties de qualité, d'efficacité et de sécurité que dans les pays qui disposent de structures réglementaires outillées pour expertiser les dossiers d'enregistrement proposés par le fournisseur. Pour un médicament générique il s'agit d'un dossier d'enregistrement allégé (voir plus haut).

Pour aider les autorités réglementaires dans ces mises en place d'AMM, l'Organisation Mondiale de la Santé a publié en 1999 un guide de recommandations avec référence spéciale aux médicaments génériques multi-sources (5).

Pour apporter toute la garantie de qualité au produit, outre l'étude du dossier d'enregistrement, un audit systématique du fabricant devrait être effectué, soit « *a minima* » par une évaluation documentaire détaillée à partir du « site master file » ou préférablement par un audit effectif du site de fabrication pour vérifier la conformité des « process » avec les règles de BPF.

Cette inspection peut être réalisée par les autorités de tutelle du pays exportateur, c'est une des informations fournies par le Certificat de Produit Pharmaceutique.

Une reconnaissance mutuelle des inspections devrait être encouragée et les pays en développement devraient être poussés à adhérer aux accords PIC (Pharmaceutical Inspections Convention).

Dans le cadre de la mise en place des autorisations de mise sur le marché comme dans celui du suivi du contrôle des approvisionnements, les pays importateurs devraient enfin être dotés d'un Laboratoire National de Contrôle du médicament.

LES PRÉ-QUALIFICATIONS DE L'OMS

Dès 1987, l'Organisation Mondiale de la Santé avait commencé à effectuer des pré-qualifications des couples vaccin/fabricant pour aider les structures d'approvisionnement des agences d'aide humanitaire et les pays en développement à garantir la qualité de leurs programmes de vaccination.

En octobre 2000, les agences des Nations-Unies (WHO, UNAIDS, UNICEF, UNFPA et World Bank) avaient publié une annonce « Expression of Interest » s'adressant aux fabricants de médicaments et de produits de diagnostic utilisés dans la lutte contre le VIH/sida. Les experts du département QSM (Quality Assurance and Safety : Medicines) de l'OMS réalisent une évaluation détaillée et rigoureuse des produits proposés par les fabricants, produits innovants ou génériques, dans le but d'établir leur conformité avec les standards internationaux.

Les pré-qualifications des couples produit/fabricant sont effectuées en se basant sur le même document utilisé dans le cas des autorisations de mise sur le marché (5).

A noter que dans le cadre des besoins d'approvisionnement pour les produits soutenus par le « Fonds mondial », l'OMS effectue la pré-qualification des produits utilisés par les patients touchés par le sida mais aussi par la tuberculose et le paludisme.

Les listes des produits répondant aux garanties de qualité, efficacité et sécurité sont régulièrement mises à jour et sont disponibles sur le site (<http://mednet3.who.int/prequal>), avec toutes les informations concernant les modalités de ces pré-qualifications.

Il revient bien sûr ensuite aux agences d'approvisionnement de s'assurer auprès du fabricant de la cohérence du produit livré avec les spécificités du dossier de pré-qualification (même site de fabrication et même origine du principe actif).

LES AGENCES D'APPROVISIONNEMENT

En l'absence de présélection, soit par AMM dans le pays importateur, soit par pré-qualification par l'OMS, qu'elle soit agence des Nations Unies, ONG humanitaire, société commerciale privée ou centrale nationale d'achat en médicaments essentiels génériques, la structure d'approvisionnement se doit d'assurer la pré-qualification du couple produit/fabricant en se dotant de procédures d'assurance qualité performantes.

En juin 2003 une commission d'expertise organisée par l'OMS a permis de finaliser, à l'usage des agences d'approvisionnement, un guide de recommandations pour la pré-qualification du couple produit/fabricant. Ce guide prend en particulier en compte un questionnaire « produit » résultat de concertations et d'échanges entre différentes ONG spécialisées dans la santé. Le questionnaire reprend les différents éléments évoqués dans le tableau entre autres présenté plus haut.

C'est dans cette optique que la CHMP (13), a élaboré depuis une dizaine d'années son schéma d'Assurance Qualité pour la pré-qualification du couple produit/fabricant selon le plan suivant :

- Questionnaire d'évaluation générale accompagné d'un organigramme de fonctionnement, d'un descriptif du système d'assurance qualité et de libération des lots et d'un plan détaillé du site de fabrication.

- Identification des référentiels :

- du site : autorisation d'ouverture, certificats de BPF, certifications ISO, attestations d'inspections par d'autres structures officielles (FDA, OMS...);

- du produit : AMM ou autre enregistrement dans le pays d'origine, autorisations d'exportations, enregistrements dans les pays destinataires : certifications des matières premières actives (drug master file ou certificat de conformité à la pharmacopée européenne); études de bioéquivalence ou études cinétiques de dissolution; études de tolérance pour les produits injectables; études de stabilité dans les conditions climatiques (OMS) (6) de la zone de destination.

- Audit détaillé selon les BPF des sites de production.

Lors de cet audit, une vérification est faite de la cohérence des réponses au questionnaire et de la fiabilité des procédures d'approvisionnement en matières premières.

Sauf problème spécifique, l'audit est renouvelé tous les trois ans.

- Signature d'un cahier des charges entre la CHMP et le fabricant.

- Un certificat d'analyse est exigé pour chaque lot reçu.

- Un contrôle qualité est effectué au sein du laboratoire d'analyses physico-chimiques de la CHMP sur la première livraison de chaque nouveau produit.

- Les performances des fournisseurs sont évaluées par suivi d'une fiche signalétique comprenant différents critères d'appréciation (administratifs, service, qualité par des contrôles sur prélèvements randomisés...).

EN BREF

Les besoins en médicaments des pays du tiers-monde sont immenses ce qui entraîne une concurrence pas toujours éclairée pour tirer les prix vers le bas.

Pour lutter efficacement contre les marchés illicites, les contrefaçons et les malfaçons, il est nécessaire de rendre des médicaments de qualité, financièrement et géographiquement accessibles à la plus grande partie de la population des pays en développement.

Si le médicament essentiel générique répond à cette attente, le marché des médicaments multi-source est international et en matière de qualité le pire peut côtoyer le meilleur.

Il est donc nécessaire de mettre en place pour les pays en développement un système d'approvisionnement rigoureux basé sur une continuité du système d'assurance qualité tout au long de la chaîne pharmaceutique, depuis la fabrication des matières premières jusqu'à la distribution et l'usage rationnel du médicament auprès du patient.

Si « la santé n'a pas de prix » cette garantie de qualité a un certain coût mais *a contrario* un médicament de mauvaise qualité, insuffisamment efficace ou toxique sera quel que soit son prix toujours trop cher compte tenu du risque qu'il fait prendre au patient et la santé publique ■

RÉFÉRENCES

- 1 - Rapport sur le développement dans le monde 2002 - PNUD
- 2 - OMS - Department of Essential Drugs and other Medicines. Counterfeit Drugs. Geneva: World Health Organization 1999.
- 3 - 3^e semaine de sensibilisation : « Les médicaments de la rue ça tue » - ReMeD (24 au 29/5/2004) <http://www.remed.org>
- 4 - <http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/eml.shtml>
- 5 - OMS - Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) Products WHO/DPM/RGS/98.5
- 6 - OMS - 34^e Rapport du comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. 1996
- 7 - JOSSIN A - Pratique du DMF en France et perspectives dans l'Europe communautaire. STP Pharma Pratiques, 1, 478-482, 1991.
- 8 - La procédure de certification de conformité à la pharmacopée européenne. Pharmeuropa, 7,2, juin 1995.
- 9 - GIRON D. - Influence de la qualité des matières premières sur la vitesse de dissolution et la bio-disponibilité. - STP Pharma Pratiques, 4, 330-340, 1988.
- 10 - LALOGNE M - Incidence de l'origine des matières premières sur leurs qualités pharmacotechniques. - STP Pharma Pratiques, 4, 319-324, 1988.
- 11 - BA A, BAUER M, COUTEAU A *et Coll* - Influence des caractéristiques physiques du furosémide sur sa libération à partir de comprimés génériques. - STP Pharma Pratiques 12, 2, 76-84, 2002.
- 12 - BA A, BAUER M, HAMDANI H *et Coll* - Etude du comportement en dissolution de différents comprimés génériques de glibenclamide comparativement au produit princeps. - STP Pharma Pratiques 15,3, 213-230, 2005
- 13 - CHMP - Centrale Humanitaire Médico-Pharmaceutique - 4 voie militaire des Gravanches - 63100 Clermont-Ferrand - Tel 04 73 98 24 81 - Fax 04 73 98 24 80 - e-mail : contact@chmp.org - Web site : <http://www.chmp.org>.