

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة بجاية  
Tasdawit n'Bgayet  
Université de Béjaïa

Université A. MIRA – BEJAIA

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



**Polycopier de cours**

**Matière : Procèdes pharmaceutiques**

**Niveau : 3ème Année Licence Génie des Procèdes**

**Présenté par**

Mr FATMI SOFIANE

-2015/ 2016-

## Chapitre I : Pharmacie industrielle

### I.1. Le médicament

#### I.1.1. Définition

#### I.1.2. Type de Médicament

##### I.1.2.1. Spécialité pharmaceutique

##### I.1.2.2. Préparation magistrale

##### I.1.2.1. Préparation officinale

#### I.1.3. Composition du médicament

##### I.1.3.1. Le principe actif (PA)

##### I.1.3.2. Les excipients (EX)

##### I.1.3.3. Les articles de conditionnement (ADC)

#### I.1.4. Les voies d'administration d'un médicament

##### I.1.4.1. Voie orale ou voie buccale (*per os*)

##### I.1.4.2. Voie parentérale ou voie injectable

##### I.1.4.3. Voies transmuqueuses

##### I.1.4.4. Voie pulmonaire

##### I.1.4.5. Voies cutanée et percutanée

### I.2. Les formes galéniques

#### I.2.1. Les formes galéniques les plus courantes

#### I.2.2. Classification des formes pharmaceutiques ou galéniques selon leur consistance

#### I.2.3. Classification des formes galéniques selon la voie d'administration

### I.3. Pharmacocinétique et pharmacodynamie

#### I.3.1. Système ADME

---

## **Programme**

**I.3.1.1. La résorption**

**I.3.1.2. Distribution**

**I.3.1.3. Biotransformation (métabolisme)**

**I.3.1.4. Élimination**

**I.3.2. Pharmacodynamie**

**I.3. Les Bonnes Pratiques de Fabrication**

## **Chapitre II : Génie de la formulation et assurance qualité**

**II.1. Formulation**

**II.1.1. Pré-formulation**

**II.1.2. Formulation**

**II.1.3. Problèmes rencontrés lors de formulation**

**II.1.3.1. Incompatibilités physiques**

**II.1.3.2. Incompatibilités chimiques**

**II.2. Assurance Qualité (AQ)**

**II.2.1. Définitions**

**II.2.2. Qu'est-ce que l'assurance qualité ?**

**II.2.3. Mise en place d'un système assurance qualité**

**II.2.4. Les certifications et normes sont la finalité d'un système qualité**

## **Chapitre III : Operations pharmaceutiques**

**III.1. La dessiccation**

**III.1.1. Définition**

**III.1.2. Principe**

**III.1.3. Les procédés de séchage**

**III.2. La pulvérisation**

**III.2.1. Définition**

**III.2.2. Intérêts**

**III.2.3. Méthodes et matériels**

**III.2.4. Contrôle granulométrique des poudres**

**III.3. Mélange, agitation et dispersion**

**III.3.1. Définition**

**III.3.2. Mélange de poudres**

**III.3.3. Agitation**

**III.3.4. Les dispersions**

**III.3.5. Le matériel utilisé**

**III.3.6. Contrôle de l'homogénéité**

**III.4. La granulation**

**III.4.1. Définition**

**III.4.2. Objectifs**

**III.5. La compression**

**III.5.1. La compression alternative et rotative**

**III.5.2. Opérations annexes à la fabrication**

**III.6. La dissolution**

**III.6.1. Introduction**

**III.6.2. Facteurs intervenant lors de la dissolution**

**III.6.3. Vitesse de dissolution**

**CHAPITRE I :**  
**PHARMACIE**  
**INDUSTRIELLE**

## **Introduction**

Le médicament a comme origine l'utilisation empirique sur les divers continents de substances naturelles pour lutter contre la maladie. Cet héritage antique nous ai parvenu par la **tradition orale** dont on cherche toujours à recueillir les témoignages chez les peuples autochtones. Les traces de **transmission écrite** des pratiques thérapeutiques remontent à seulement 6000 ans, laissées par les cités sumériennes et l'empire égyptien.

Cet héritage antique ne connut aucun apport jusqu'à la Renaissance époque qui connue l'apparition de l'anatomie par exemple. Le dix-huitième (XVIII) siècle connu comme étant l'ère des sciences physiques et chimiques, a permis de se pencher sur les anciens remèdes et de les tester sur animaux.

L'explosion de l'industrie pharmaceutique ne se fait qu'à partir du vingtième (XX) siècle ; ou de très nombreuses molécules soit synthétisées ou biologiquement extraites ont été mises sur le marché.

## I.1. Le médicament

### I.1.1. Définition

On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques chez l'homme ou l'animal est également considéré comme tel.

### I.1.2. Type de Médicament

#### I.1.2.1. Spécialité pharmaceutique

Cette dénomination correspond à tout médicament préparé à l'avance dans une entreprise pharmaceutique, mis sur le marché (ou distribué sous forme d'échantillon médical) sous une dénomination spéciale et un conditionnement particulier.

La spécialité pharmaceutique possède en effet un **nom commercial** (exemple : Parol<sup>®</sup>, Asepegic<sup>®</sup>, Neuroféne<sup>®</sup>....) qui lui est donné par la firme le produisant, et ce en accord avec le Ministère de la Santé.

La même molécule active peut être utilisée par différentes industries pharmaceutiques, ce qui par conséquent donnera lieu à différents noms commerciaux.

#### I.1.2.2. Préparation magistrale

Cette dénomination correspond à tout médicament préparé à l'officine par le pharmacien à la demande du patient, et dont la formule est composée par le médecin prescripteur.

La boîte contenant la préparation magistrale doit mentionner le nom du patient, le nom du prescripteur, la date, la posologie, la composition, et le numéro d'ordre sous lequel elle est enregistrée dans l'ordonnancier.

#### I.1.2.1. Préparation officinale

Cette dénomination correspond à tout médicament préparé à l'officine, parfois à l'avance, selon les normes de la pharmacopée et utilisant des principes actifs admis.

Ces préparations sont admises comme médicaments de conseil (ex : sirop contre la toux, pommade soufrée....). Ce type de préparation n'est pas soumis à une prescription médicale.

#### 1.1.3. Composition du médicament

Chaque médicament contient au moins obligatoirement **un principe actif (PA)**, ce dernier est responsable de l'action thérapeutique du médicament. Parfois, plusieurs principes actifs sont associés (exemple : Spiradent<sup>®</sup> ; ce dernier contient la spyramicine et le diclofenac Na).

Toute autre substance ajoutée aux principes actifs s'appelle **excipient**, ce dernier est ajouté à différentes fins :

- ✓ Obtention d'une forme pharmaceutique administrable (exemple : comprimé Rispal<sup>®</sup> 2mg (Resperidone)).
- ✓ Définir la voie d'administration.
- ✓ Etablissement d'une pharmacocinétique appropriée : absorption, libération, distribution du principe actif (formes à action prolongée ou retard par exemple).
- ✓ Masquage du goût ou d'une odeur (arômes, cyclodextrines...).
- ✓ Protection du principe actif (enrobage gastro-résistant : Eudragit L550).

Chaque principe actif possède une **dénomination commune internationale (DCI)** qui lui est attribuée par l'organisation mondiale de la santé (OMS). Cette dénomination comporte presque toujours un préfixe qui est en rapport avec la structure moléculaire, et un suffixe qui permet d'identifier la classe de médicament (ex : Benzodiazépine, Pénicilline...).

Le principe actif possède aussi un nom chimique : condensé ou détaillé. Ce dernier est attribué en respectant les règles de la nomenclature IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry). Ce dernier nom est par contre beaucoup moins utilisé et n'est pas mentionné sur le conditionnement.



**Exemple :**

**Noms commerciaux :** Dafalgan<sup>®</sup>, Efferalgan<sup>®</sup>, Panadol<sup>®</sup>, Parol<sup>®</sup>

**DCI :** paracétamol

**Nom chimique condensé :** acétaminophène

**Nom chimique détaillé :** N-(4-hydroxyphenyl)acetamide

#### 1.1.3.1. Le principe actif (PA)

**“ Toute substance est un poison et aucune n’est inoffensive. C’est simplement la dose qui fait qu’une substance n’est pas toxique. ”**

Philip Theophrastus Bombastvon Hohenheim, dit Paracelse, 1493-1541.

##### a) Définition

Molécule entrant dans la composition d’un médicament et lui conférant ses propriétés thérapeutiques. Un médicament contient un ou plusieurs principes actifs incorporés dans un excipient.

##### b) Origines

###### ❖ Origine végétale

Les P.A d'origine végétale composent ce qu'on appelle la phytothérapie :

- Plantes entières ou parties de plantes,
- Préparations à bases de plantes,
- Substances chimiques définies et isolées des plantes, obtenues par extraction et purification.

##### Exemple

La morphine ; Isolée de l’opium en 1804, cette molécule fait partie de la famille chimique des alcaloïdes (substances alcalines isolées des végétaux). Elle est utilisée dans le traitement de la douleur sous forme de sels solubles de morphine (sulfate, chlorhydrate). Son action se situe au niveau du système nerveux. Sa consommation entraîne un problème de toxicomanie, la morphine est donc soumise à la législation sur les produits stupéfiants.

## Chapitre I

### Pharmacie industrielle

---

#### ❖ Origine animal

C'est une thérapie ancienne, appelée opothérapie, utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques (Foie pour traiter les anémies, moelle osseuse fraîche pour les asthénies...)

Elle se développa assez largement au vingtième siècle grâce à la technologie de conservation par le froid (chaîne du froid), mais vers la fin de ce dernier, la mise en évidence de risques de transmission de virus enclencha sa disparition au profit d'autres produits.

#### Exemples

- Le sang humain frais est un produit non traité,
- Poudres d'organes, tissus : plasma humain desséché, sérum thérapeutique,
- Constituants actifs purs obtenus par extraction et purification : Insuline (pancréas) pour les diabétiques de type 1 (insulinodépendants),
- Venins de serpent : action rapide sur le système nerveux et sanguin...

#### ❖ Origine microbiologique

Les plus connus étant : les pénicillines utilisées comme antibiotiques, cela dit on utilise aussi :

1. Virus et bactéries,
2. Produits élaborés par les micro-organismes cultivés en milieu liquide,
3. Streptomycine : traitement de la tuberculose (isolée en 1947),
4. Chloramphénicol : traitement des infections urinaires,
5. Ciclosporine : immunodépresseur isolé en 1970 et utilisé depuis 1983 lors de greffes pour éviter un rejet chez le receveur...

#### ❖ Origine minéral

Emploi très ancien et actuellement limité ;

- Bicarbonate de sodium : correcteur de pH pour l'acidité gastrique,
  - Silicate d'aluminium et de magnésium : pansement gastro-intestinal,
  - Sulfates de sodium et de magnésium : purgatifs,
-

- Oxyde de zinc et sulfate de cuivre : antiseptiques,
- Chlorure de zinc : anti-inflammatoire dans le traitement de l'acné...

### ❖ Origine synthétique

#### 1. Hémisynthèse

Produit existant que l'on modifie pour améliorer ses performances thérapeutiques.

#### 2. Synthèse d'un analogue structural

Le produit synthétisé ne contient que la partie active de la molécule modèle.

#### 3. Synthèse d'un agent bloquant d'un récepteur spécifique

**Exemple :** Traitement de l'HTA par des bêtabloquants comme le propranolol qui se fixe sur des récepteurs beta-adrénérgiques à la place de substances sympathomimétiques (adrénaline) inhibant ainsi son effet.

#### 4. Synthèse d'un inhibiteur enzymatique

**Exemple :** Traitement de l'HTA par un inhibiteur comme le Captopril® de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II.

### ❖ Origine biotechnologique

Les micro-organismes sont cultivés pour la production de molécules identiques à celles produites par l'homme.

#### Exemples :

- ✓ Reproduction du fragment d'ADN,
- ✓ Insuline (diabétiques),
- ✓ Hormone de croissance (nanisme),
- ✓ Interféron, régulateur de la réponse inflammatoire et immunitaire (traitement des leucémies, cancers, hépatites chronique d'origine virale)...

#### I.1.3.2. Les excipients (EX)

##### a) Définition

L'excipient est une substance inactive par elle-même, mais qui facilite l'administration et la conservation du PA.

Excipient vient du latin « *excipere* », qui veut dire recevoir, en d'autre terme celui qui reçoit le PA.

Ce dernier doit être :

- Inerte vis-à-vis des PA(s),
- Inerte vis-à-vis des matériaux de conditionnements (ADC),
- Inerte vis-à-vis de l'organisme.

**Exemples :** Eau, amidon, silice, glycine, arôme mandarine, bicarbonate de sodium, acide citrique...

##### b) Rôle des excipients

Les excipients permettent de :

- Présenter le médicament sous une forme adaptée pour la voie d'administration souhaitée : (comprimé, solution buvable, gélules, suppositoire...),
- Modifier le goût et l'odeur du médicament,
- Moduler la vitesse de libération du principe actif vers l'organisme,
- Améliorer la conservation du médicament,
- Faciliter la fabrication...

#### 1.1.3.3. Les articles de conditionnement (ADC)

Le conditionnement primaire étant le préalable indispensable et incontournable à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et à l'industrialisation d'une forme

pharmaceutique, le choix du conditionnement primaire (emballage primaire), résulte de longs mois d'essais de stabilité dans différentes conditions de température et d'humidité relative, y compris en temps réel.

Il est important que les matériaux retenus pour l'emballage primaire présentent :

- Une bonne inertie chimique,
- Une perméabilité appropriée,
- Une neutralité satisfaisante (goût).

**Exemples** : Blister, pilulier, flacons, sachet...

Le **conditionnement secondaire** est généralement en carton, il contient à l'intérieur : Le primaire et la notice, et à l'extérieur la vignette.

Le **conditionnement tertiaire** est généralement en carton ou en matière plastique, il contient plusieurs unités de médicament.

#### 1.1.4. Les voies d'administration d'un médicament

Il existe plusieurs voies d'administration des médicaments qui, toutes, ont des avantages et des inconvénients.

Lorsqu'on recherche un effet général, le médicament est administré par voie buccale ou parentérale. Si l'on veut obtenir un effet local, on utilise des préparations spéciales comme les collyres, les pommades... L'absorption est le processus par lequel toute substance amenée de l'extérieur pénètre dans le sang ou la lymphe :

- Elle est directe quand le médicament pénètre directement dans l'organisme (voies intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, etc.) ;
- Elle est indirecte quand le médicament doit traverser une barrière avant de passer dans la circulation générale (voie orale, application sur la peau).

##### 1.1.4.1. Voie orale ou voie buccale (*per os*)

C'est la voie la plus utilisée (70 à 80 % des médicaments). Après administration orale, le médicament traverse la barrière intestinale puis le foie avant d'atteindre la circulation générale et de là les organes pour son action thérapeutique.

#### **Avantages**

- L'administration de médicaments par cette voie est aisée.
- Elle est bien acceptée par le patient.
- Des doses élevées peuvent être prises en une seule fois.

#### **Inconvénients**

- Les médicaments empruntent la veine porte et passent par le foie où ils peuvent être dégradés par diverses enzymes ou être excrétés par voie biliaire
- Il y a irritation du tube digestif par certains médicaments (anti-inflammatoires, corticostéroïdes...). La voie orale devra donc être évitée en cas d'ulcère gastroduodéal ou de gastrite.
- Elle ne peut pas être utilisée pour les médicaments détruits par le tube digestif (hormones peptidiques comme l'insuline).
- L'action n'apparaît qu'après un temps de latence correspondant au temps d'absorption (l'absorption est plus rapide à jeun).
- Parfois l'absorption est incomplète, voire nulle (certains sulfamides, les sels métalliques).
- L'odeur et le goût des médicaments sont parfois désagréables (d'où l'emploi d'aromatisants).
- La voie orale est difficile d'utilisation en cas de nausées et de vomissements.
- Elle ne peut pas être utilisée chez un patient inconscient...

#### **1.1.4.2. Voie parentérale ou voie injectable**

C'est la voie la plus directe, car elle met directement en contact le médicament avec le sang ou les liquides interstitiels et évite le tractus digestif. Les médicaments administrés par voie parentérale sont les préparations injectables liquides (solutions, émulsions, suspensions) ou solides (les implants).

#### **Avantages**

## Chapitre I

### Pharmacie industrielle

- Effet rapide, surtout après administration intraveineuse.
- Passage immédiat dans l'organisme.
- Pas de destruction par les enzymes du tube digestif qu'elle permet d'éviter.
- Injection possible au lieu désiré (par exemple injection intracardiaque).
- Voie utile pour un malade inconscient ou incapable d'avaler.

#### Inconvénients

- L'injection est parfois douloureuse,
- Elle peut entraîner un risque d'infection,
- Il y a des difficultés en cas d'injections répétées, car le nombre de points d'injection est limité.
- Les suspensions injectables ne peuvent être administrées que par voie intramusculaire.
- Il ne faut pas injecter des produits irritants qui pourraient léser la veine.
- La durée d'action médicamenteuse est généralement courte, surtout après administration intraveineuse.
- Les médicaments administrés par voie parentérale doivent être stériles et apyrogènes...

Le tableau suivant résume les différents modes de pénétration par voie parentérale

Voie d'administration	Abréviation	Lieu d'injection
Intraveineuse	IV	Veine au pli du coude, main, poignet
Intramusculaire	IM	Muscles fessiers
Intra-artérielle	IA	Artère fémorale
Intracardiaque	IC	Muscle cardiaque
Sous-cutanée	SC	Sous la peau, dans le tissu conjonctif (ventre, épaule, cuisse)
Intradermique	ID	Sous la peau, à la limite de l'épiderme et du derme
Épidurale	–	Espace épidural (ou péri-dural)

#### a) Voie intraveineuse (IV)

C'est la **voie d'urgence** car il y a pénétration directe dans le sang, ce qui permet l'obtention d'**effets presque immédiats** (environ 15 secondes). L'injection se fait à la seringue ou par perfusion, lorsque les volumes sont importants. La posologie est précise et contrôlable car l'injection peut être arrêtée à tout instant si le malade réagit mal. On ne peut administrer par cette voie que des solutions aqueuses ou des émulsions.

L'injection intraveineuse est indiquée lorsqu'un médicament n'est pas toléré par voie sous-cutanée ou intramusculaire, lorsqu'il n'est pas absorbé par voie digestive, et enfin dans les traitements d'urgence (lorsqu'il faut agir vite).

Le lieu d'injection le plus habituel est la veine du pli du coude, du dos de la main ou du poignet.

#### **b) Voie intramusculaire (IM)**

L'injection intramusculaire (dans le quadrant supéro-externe de la fesse) permet d'injecter des préparations douloureuses par voie sous-cutanée, en particulier les solutions et les suspensions huileuses. On utilise une aiguille à biseau long.

La vitesse de résorption des médicaments administrés en intramusculaire et en sous-cutané est très voisine.

#### **c) Voie sous-cutanée (SC)**

Par cette voie, on administre surtout des **médicaments en solution aqueuse isotonique** en administration sous la peau, dans le tissu conjonctif (ventre, épaule, cuisse), avec une aiguille à biseau court. Cette voie est utilisée pour obtenir une action lente du médicament. On administre par voie sous-cutanée, en particulier, l'insuline, l'adrénaline, l'héparine de bas poids moléculaire et calcique, les vaccins.

#### **d) Voies intrarachidienne et épidurale**

La **voie intrarachidienne** est utilisée chaque fois qu'il est nécessaire d'obtenir une action locale (méningites). Elle est aussi employée lors d'anesthésie rachidienne.

La **voie péridurale** (administration dans la dure-mère) permet de réaliser l'anesthésie de la région du petit bassin et des membres inférieurs.

#### **1.1.4.3. Voies transmuqueuses**



#### a) Voie perlinguale

Elle correspond à la muqueuse linguale et aux muqueuses du plancher, de la bouche, et de la face interne des joues. On administre par cette voie des petits comprimés que l'on place sous la langue, des solutions aqueuses ou alcooliques, des granules (homéopathie).

C'est une voie d'administration facile, pratique et rapide permettant une pénétration directe du médicament dans la circulation générale, sans passer par le foie, ce qui évite l'effet de premier passage hépatique.

Seuls les médicaments ayant des effets pharmacologiques puissants peuvent être utilisés par cette voie (adrénaline, estrogènes, androgènes...).

Par exemple, c'est une voie d'urgence dans le traitement de la crise d'angor (par la trinitrine en sublingual).

#### b) Voie rectale

Comme la muqueuse rectale est très vascularisée, elle permet d'obtenir une action générale ou locale selon le type de médicament. Sont administrés par cette voie les suppositoires, les lavements et les pommades rectales. Les suppositoires sont utilisés pour obtenir un effet local (hémorroïdes, rectites, constipation) ou une action générale.

#### Avantages

- Le médicament ne subit ni l'action des enzymes digestives, ni celle de l'acide chlorhydrique gastrique.
- Cette voie est commode chez l'enfant et le nourrisson, chez le malade nauséux, inconscient ou incapable d'avaler.

#### Inconvénients

- Elle peut provoquer une irritation ou même une ulcération de la muqueuse rectale.
- Elle peut être jugée désagréable par le patient.
- Elle ne permet pas d'éviter la barrière hépatique car la résorption s'effectue par les veines hémorroïdales supérieures qui aboutissent à la veine porte et donc au foie (effet de premier passage hépatique).

#### c) Voie vaginale

Les médicaments employés par cette voie sont destinés à une action locale car la muqueuse vaginale est faiblement perméable. On utilise les ovules, les comprimés vaginaux, les crèmes et les capsules vaginales pour des traitements antibactériens, antiseptiques, antiparasitaires et antifongiques, ainsi que dans des indications hormonales.

#### d) Voie nasale

On l'utilise pour traiter localement les affections de la sphère nasale (poudres, pommades, solutions).

#### e) Voie oculaire

La fragilité et la sensibilité de la muqueuse oculaire exigent l'utilisation de médicaments parfaitement contrôlés et stériles (collyres et pommades ophtalmiques).

#### 1.1.4.4. Voie pulmonaire

L'arbre pulmonaire, qui a une surface de 100 m<sup>2</sup> chez l'homme adulte et une vascularisation importante, permet une absorption rapide des médicaments.

Cette voie est utilisée pour faire absorber les gaz (oxygène, chloroforme, éther, etc.).

On peut administrer un grand nombre de médicaments (sulfamides, antibiotiques, antiasthmatiques, etc.) grâce aux aérosols, qui sont des brouillards de fines particules médicamenteuses.

#### 1.1.4.5. Voies cutanée et percutanée

Il s'agit de l'application directe d'un médicament sur la peau par différents moyens. L'action est locale si les composants ne peuvent pas pénétrer à travers la peau. Elle est générale si les composants peuvent traverser la barrière cutanée.

Seule la peau saine est une barrière efficace entre les milieux intérieurs et extérieurs. Dans le cas contraire (lésions, brûlures, eczéma), tout médicament appliqué sur la peau sera résorbé de façon importante.

Les formes d'administration par voie percutanée sont les pommades, les gels, les lotions, les patchs...

L'inconvénient principal de la voie cutanée est une réaction d'hypersensibilité lors de l'utilisation de patchs, due à l'adhésif.

## I.2. Les formes galéniques

Le médicament peut prendre différentes formes ; ces dernières sont nommées : **formes galénique**.

### I.2.1. Les formes galéniques les plus courantes

#### a) Les gélules

La gélule est formée de deux capsules cylindro-sphérique emboîtées, creuses, et constituées de gélatine. Le principe actif et les excipients, sous forme de poudre, sont renfermés à l'intérieur. Il existe plusieurs calibres de gélules qui varient de la taille 0 (très gros) à la taille 3 (très petit). La présence de colorants (sels de fer, oxyde titane) permet de les différencier. Dans l'estomac, la gélule se dissout et libère le principe actif.

#### b) Les capsules

Les capsules sont de consistance molle, et sont le plus souvent destinées à contenir un liquide (tel que les vitamines) enfermé de manière hermétique.

#### c) Les pilules

La pilule est une masse sphérique ( $\varnothing = 5-10$  mm) constituée de principes actifs associés à de la gomme arabique et du sirop simple comme liants. Ces formes pharmaceutiques sont de plus en plus peu utilisées.

#### d) Les comprimés

Sont des masses dures, discoïdes ou ovoïdes obtenues par compression d'un mélange de poudres constituées de(s) principe(s) actif(s) et d'excipients. Ces dernières peuvent être enrobées d'une fine pellicule (comprimé pelliculé ou enrobé).

**NB :** Le **comprimé sécable** peut être coupé en deux ou en quatre. **Les comprimés enrobés ou à libération prolongée** ne peuvent jamais être coupés ou croqués.

#### e) Les formes orales liquides

**Sirop :** C'est un liquide visqueux à base de sirop simple. Le sirop simple est constitué de 1,8 kg de saccharose dissout dans 1 litre d'eau.

**Suspension** : C'est le résultat de la dispersion d'un solide dans une phase liquide.

**Émulsion** : C'est le résultat de la dispersion d'une phase liquide dans une autre non-miscible.

#### f) Les formes dermatologiques

**Onguent** : Médicament à usage externe d'une consistance ordinairement molle, ayant comme base des corps gras (lanoline, vaseline, huile....) dans lesquels sont incorporés les principes actifs sous forme de poudre, résine, huile essentielles...

**Crème** : Médicament à usage externe d'une consistance ordinairement molle, ayant comme base des corps gras (huile) émulsionnés dans une phase aqueuse (huile dans eau), ou inversement (eau dans huile). Les principes actifs sont dissous ou dispersés dans ces phases.

**Gel** : Médicament à usage externe d'une consistance ordinairement molle, ayant comme base une phase aqueuse. C'est une préparation non grasse. Le gel peut-être translucide. Le principe actif est dispersé ou solubilisé dans cette phase.

**Lotion** : Médicament liquide à usage externe destinée à être appliquée sur la peau ou les cheveux.

**Shampoing** : Médicament liquide à usage externe destiné à être appliqué sur les cheveux, avant d'être éliminé par rinçage. (ex : traitement de pédiculose, de la calvitie...).

**g) Le suppositoire** : C'est un médicament à usage rectal de consistance solide, de forme ovoïde ou conique (1 à 3 g). Il est constitué soit d'un mélange de glycérine et gélatine, soit d'une masse grasse. Le principe actif est dissout ou dispersé dans la masse à suppositoire en fusion, qui est ensuite coulée dans un moule. Le principe actif est résorbé et distribué dans tout l'organisme.

**h) Les ovules** : C'est un médicament à usage vaginal de consistance molle (glycérine) ou solide (masse grasse), de forme olivière. Le principe actif a une action essentiellement locale (antibiotique, antifongique...).

#### i) Les gouttes

**Collyre ou gouttes oculaires** : Médicament liquide destiné à être administré sous forme de gouttes dans l'œil.

**Goutte nasale** : Médicament sous forme de goutte, de spray liquide, de spray poudre à administrer par voie nasale. L'action est soit locale (ex : décongestionnant, désinfectant), soit systémique (hormones....)

**Goutte otique** : Médicament liquide à administrer dans les oreilles.

Les formes galéniques peuvent être classifiées selon deux critères : la consistance (solide, liquide et semi-solide) ou selon la voie d'administration.

#### **I.2.2. Classification des formes pharmaceutiques ou galéniques selon leur consistance**

##### **a) Les formes galéniques solides**

Poudre, granulé, sachet de poudre, cachet, capsule dure (gélule), capsule molle, comprimé (nu, enrobé, effervescent, dispersible, multicouche, à matrice, osmotique), lyophilisat oral = lyoc®, pâte officinale, pastille, tablette, pilule, sphéroïdes, suppositoire, implants, formes adhésives cutanées et dispositif transdermique...

##### **b) Les formes galéniques semi-solides**

Mousse, pommade, crème, gel, pâte...

##### **c) Les formes galéniques liquides**

•Solution, sirop, suspension, émulsion, collutoire, gargarisme, lotion...

#### **I.2.3. Classification des formes galéniques selon la voie d'administration**

##### **a) Formes pour la voie orale**

Poudre, granulé, sachet de poudre, sachet de granulé, cachet (*forme obsolète*), capsule dure, capsule molle, comprimé : nu, enrobé, effervescent, dispersible, multicouche, à matrice, osmotique, adhésif, lyophilisat oral = lyoc®, pilule, sphéroïdes, solution, sirop, élixir, potion,

suspension, émulsion, collutoire, gargarisme, tisanes, ampoules de solution buvable sachet de suspension ou gel...

#### **b) Formes pour la voie cutanée action locale, action systémique**

Lotion, solution, mousse, aérosol, poudre (antiseptique, talc), sinapismes (cataplasme), pommades (excipient monophasique), crème (excipient bi-phasique), gel (liquide avec agent gélifiant), pâte (excipient en suspension avec de la poudre à plus de 40%)...

#### **3. Formes ophtalmiques (voie oculaire) action locale**

Collyre, pommade ophtalmique, solution de lavage oculaire, préparations pour lentilles de contact...

#### **4. Formes pour la voie rectale action locale, action systémique**

Suppositoires, solution, dispersion rectale, pommade rectale et mousse rectale.

#### **5. Formes injectables (voie parentérale) action locale, action systémique Voie de traitement d'urgence, réanimation**

Préparations injectables (petit volume, seringue + aiguille), préparations injectables pour perfusion (grand volume, flacon ou poche + cathéter + aiguille), poudres pour préparations injectables (présentées avec solvant pour mise en solution ou suspension extemporanément)...

#### **6. Formes pour la voie nasale action locale, action systémique**

Gouttes, aérosols...

#### **7. Formes pour la voie vaginale action locale, action systémique**

Ovules, comprimés vaginaux, pommades, mousses et solutions...

#### **8. Formes pour la voie auriculaire action locale**

Gouttes auriculaires, pommades auriculaires....

### I.3. Pharmacocinétique et pharmacodynamie

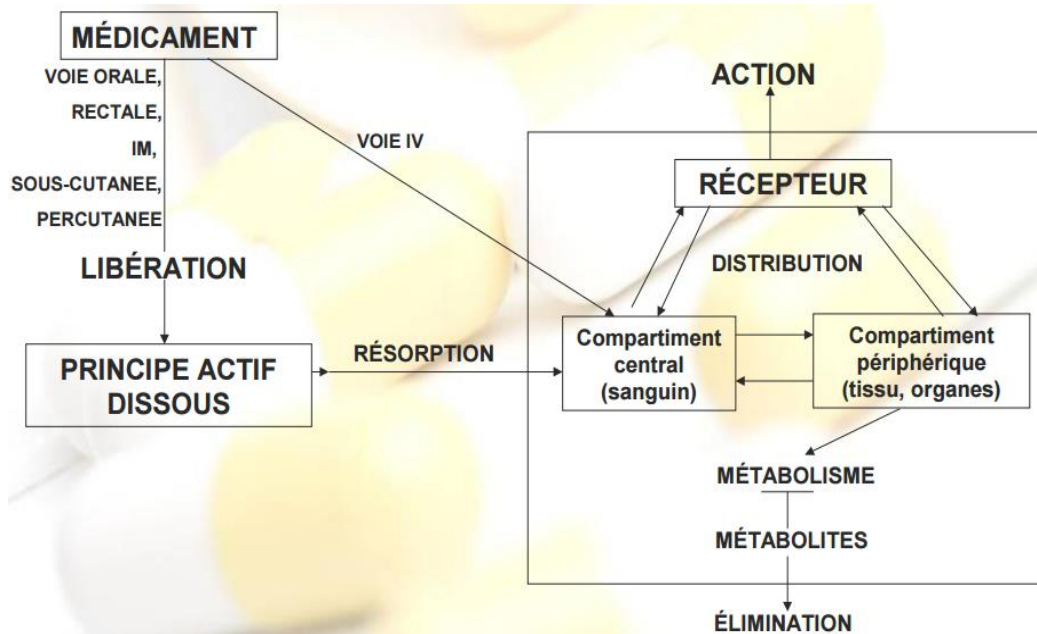
#### I.3.1. Système ADME

C'est l'étude de l'évolution dans le temps des concentrations des médicaments (PA et métabolites) dans les liquides biologiques...

- Entre l'administration d'un médicament et son action sur le récepteur de l'organe cible permettant d'obtenir la réponse pharmacologique recherchée, survient un certain nombre d'évènements regroupés sous le terme de pharmacocinétique.

- Classiquement, la pharmacocinétique d'un médicament est divisée en quatre étapes :

– Résorption – Distribution – Biotransformation (ou métabolisme) – L'élimination.



Représentation schématique du devenir d'un médicament dans l'organisme.

##### I.3.1.1. La résorption

Est le passage d'un médicament dans la circulation générale à partir de son lieu d'administration.

- Le terme d'absorption doit être réservé à la résorption après administration orale. Dans ce cas, l'absorption se situe nécessairement après les phénomènes de désagrégation et de dissolution de la forme galénique au niveau du tube digestif, aboutissant à la libération du principe actif.

- Cette étape suppose que le médicament franchisse certaines « barrières » cellulaires (membranes cellulaires) afin d'accéder à la circulation sanguine.
- L'étape de résorption n'existe pas lorsque le médicament est introduit directement dans la circulation par voie intraveineuse.

#### **Différents types de résorption**

##### **a) Résorption par diffusion passive en phase lipidique**

- La plupart des médicaments franchissent la membrane cellulaire par diffusion passive à travers la partie lipidique de cette membrane (double couche lipidique dans laquelle sont insérées des protéines).
- Deux caractéristiques physico-chimiques du médicament conditionnent fortement son aptitude à traverser les membranes biologiques : La liposolubilité du médicament et le degré d'ionisation (caractère acide ou basique) : une faible ionisation permet une meilleure résorption.
- En pratique, l'intestin est le lieu privilégié de résorption en raison de la grande surface d'échange qu'il présente.
- Il faut signaler la possible dégradation de certains médicaments au niveau digestif en raison de la présence des enzymes digestives et de l'acidité gastrique (insuline par exemple).

##### **b) Résorption par diffusion passive en phase aqueuse**

- Possible pour les molécules hydrosolubles ionisées de faible poids moléculaire à travers les pores aqueux des membranes biologiques.

##### **c) Résorption par diffusion facilitée**

- Processus passif de résorption, ne nécessitant pas de dépense d'énergie mais la présence d'un « transporteur membranaire ».
- Mécanisme saturable et susceptible de phénomène de compétition

##### **d) Résorption par transport actif**

- Mécanisme permettant la résorption de certains médicaments contre un gradient de concentration (c'est-à-dire passage vers le milieu le plus concentré), et nécessitant un



transporteur et de l'énergie • Mécanisme saturable • Exemple : lévodopa (antiparkinsonien) dont la résorption est diminuée par compétition avec certains acides aminés de l'alimentation.

#### **Notion de biodisponibilité**

- Fraction de la dose administrée qui atteint la circulation générale et vitesse à laquelle elle l'atteint.
- Directement liée à l'intensité de la résorption du médicament.
- Ce n'est pas une simple mesure de la résorption digestive dans le cas de la prise d'un médicament par voie orale. Avant qu'il puisse atteindre la circulation générale, à partir de la circulation porte, le médicament doit franchir le foie, susceptible de capter et de transformer une plus ou moins grande quantité du principe actif résorbé : il s'agit de l'effet de premier passage hépatique (« first pass effect »).
- Par définition, la biodisponibilité est de 100% pour un médicament administré par voie intraveineuse (**voie de référence**).
- Il est important de connaître la biodisponibilité, particulièrement pour les formes galéniques destinées à la voie orale : un même PA présenté en gouttes buvable, comprimé, ou en comprimé à libération prolongée ne présentera nécessairement pas la même biodisponibilité.
- Si les quantités biodisponibles peuvent être identiques après administration d'une même posologie, c'est le plus souvent la vitesse avec laquelle le principe actif atteint la circulation générale qui est différente.

#### **I.3.1.2. Distribution**

- Étape correspondant à la diffusion du médicament dans l'organisme au niveau plasmatique et tissulaire.
- Le volume de distribution est un volume théorique exprimé en litres qui traduit la répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes, en particulier dans ceux où il peut atteindre ses récepteurs et donc exercer son action pharmacologique.

#### **Fixation protéique**

- Le médicament une fois résorbé parvient dans le plasma où il se trouve sous deux formes

- Forme liée aux protéines plasmatiques (albumine) : fraction inactive, non diffusible et constituant une réserve de principe actif qui est progressivement libéré.
  - Forme libre : active, diffusible, pouvant exercer son action pharmacologique.
- La fixation protéique des médicaments sur les protéines plasmatiques est un phénomène réversible, variable en intensité en fonction de la nature du PA (jusqu'à 99% de fixation de la dose administrée).
- Dès qu'une fraction de médicament sous forme libre quitte la circulation générale (diffusion tissulaire ou élimination), une fraction équivalente se libère du complexe protéine-médicament. La fixation protéique est un phénomène saturable, c'est-à-dire que la capacité de fixation protéique n'est pas inépuisable
- Toute variation dans les concentrations en protéines plasmatiques, toute modification de leur structure ou encore un déplacement possible des médicaments par des substances endogènes (bilirubine par exemple) s'y fixant également, va entraîner des modifications de l'intensité de fixation des médicaments, avec dans certains cas une augmentation de la fraction libre, active et/ou toxique du médicament
- Il peut exister également des phénomènes de compétition entre deux ou plusieurs médicaments se fixant habituellement sur les mêmes sites protéiques, susceptibles d'entraîner des interactions médicamenteuses

#### **Diffusion tissulaire**

- La fraction libre du médicament diffuse vers les tissus et passe ainsi du « compartiment » plasmatique (ou central) vers le « compartiment » tissulaire (ou périphérique) après avoir traversé des membranes tissulaires, par les mêmes mécanismes d'action que ceux décrits pour la phase de résorption
- Cette diffusion dépend de l'importance de la vascularisation du tissu considéré; certains tissus sont richement vascularisés (cœur, cerveau, foie, reins...) alors que d'autres le sont beaucoup moins (os, dents, ...) et seront difficilement atteints par les médicaments

#### **I.3.1.3. Biotransformation (métabolisme)**

- Un médicament sera d'autant plus facilement éliminé par l'organisme (par le rein essentiellement) qu'il sera plus hydrosoluble.
- Les biotransformations sont réalisées grâce à des processus enzymatiques.
- Le foie, en raison de sa vascularisation et de sa richesse en enzymes, joue un rôle primordial, bien que d'autres organes ou tissus (tube digestif, poumons, reins...) contribuent aussi, de façon moins importante, au métabolisme des médicaments.
- Les médicaments biotransformés par l'organisme sont appelés métabolites.
- Ces métabolites correspondent à des transformations chimiques (oxydation, réduction, hydrolyse...) des principes actifs ou à des réactions de conjugaison (glucuroconjugaison), aboutissant à des composés plus polaire et plus hydrosolubles.
- Les métabolites ne présentent généralement plus de propriétés pharmacologiques ; on parle de métabolites inactifs.
- Pour certains médicaments appelés bioprécurseurs, le métabolisme aboutit à un métabolite actif dont l'activité est similaire (exemple : oxazépam, métabolite du diazépam) voire supérieur (canrénone, métabolite de la spironolactone) à celle du produit administré.
- Dans certains cas, le métabolisme peut entraîner la formation de métabolites toxiques (acétylisoniazide, métabolite hépatotoxique de l'isoniazide [antituberculeux])

#### **I.3.1.4. Élimination**

- L'élimination (ou excrétion) des médicaments et de leur métabolite est assurée par diverses voies dont la plus importante est la voie urinaire, les autres voies étant la voie biliaire et la voie pulmonaire.

#### **Élimination rénale**

– L'élimination des médicaments par le rein est le résultat de phénomènes complexes au niveau du néphron, unité fonctionnelle du rein

- Filtration glomérulaire : le glomérule se comporte comme un filtre laissant passer tous les composés d'un poids moléculaire  $< 60\ 000$  d, ce qui est le cas de tous les médicaments, à l'exception des médicaments liés aux protéines plasmatiques
- Sécrétion tubulaire active : processus de transport actif situé au niveau du tube contourné proximal, consommant de l'énergie et permettant le passage de médicaments, sous forme ionisée (acides et bases organiques faibles), de la corticale vers le tube contourné
- Résorption tubulaire : les médicaments présents dans le tubule peuvent être réabsorbés dans la circulation générale, par diffusion passive pour la fraction non ionique ou liposoluble au niveau du tube distal, ou par transport actif au niveau du tube proximal.

#### **Élimination biliaire**

- Après passage hépatique, la fraction du médicament non métabolisé peut retourner dans la circulation générale ou être excrétée par la bile. Il peut exister dans ce dernier cas un cycle entéro-hépatique : le médicament excrété dans la bile arrive dans l'intestin et peut être à nouveau être absorbé, repasser dans le sang et revenir au foie
- La voie d'élimination biliaire est généralement une voie accessoire (certains médicaments ont cependant une élimination biliaire prédominante), mais qui peut devenir prépondérante si la voie principale d'élimination (rénale) est défaillante.

#### **I.3.2. Pharmacodynamie**

C'est l'étude des effets et actions du médicament sur l'organisme.

##### **a) Mode d'action des médicaments**

**1. Substitutif** : le médicament dans ce cas à un rôle de remplacement car : défaut de synthèse, défaut d'apport ou défaut physiologique.

##### **2. Médicaments agonistes**

Agissent en se fixant sur le même récepteur qu'un ligand endogène pour minimiser ses effets.

**Il y a des agonistes pleins et des agonistes partiels.**

#### 3. Médicaments antagonistes

Agissent en bloquant la fixation d'un ligand endogène sur les récepteurs pour inhiber les effets.

Antagonistes compétitifs = ligand et médicament sur le même récepteur

Antagonistes non compétitifs = sites différents

#### 4. Médicament modulateur allostérique

Augmente ou diminue la fixation d'un ligand endogène sur les récepteurs pour moduler ses effets.

#### 5. Médicaments à cible enzymatique

Agissent en interférant avec une réaction enzymatique

##### b) Cibles des médicaments

**1. Récepteurs enzyme :** Enzymes = cible de médicaments qui vont augmenter ou diminuer l'activité de l'enzyme.

**2. Canaux ioniques :** Les canaux ioniques sont des protéines de transport qui peuvent être activées ou désactivées par les médicaments.

**3. Récepteurs nucléaires :** Les médicaments ont des effets nucléaires : modification de la synthèse d'ARN messager -> modification des protéines.

**5. Cibles moléculaires non localisées :** Sur les cellules Interactions physiques / chimiques

**6. Autres :** Virus, champignons, bactéries, parasites.

##### I.3.3. Effet indésirable

Réaction nocive et non voulue d'un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique.

##### a) Balance Bénéfice / Risque

La constatation d'effets indésirables peut conduire à retirer un médicament du marché, si le risque est fréquent ou grave comparé à l'effet bénéfique attendu ou à la disponibilité d'autres traitements équivalents mieux supportés.

C'est la notion de **balance bénéfice/risque**, qui évalue l'importance respective des avantages et inconvénients du médicament en question, et d'autres traitements éventuels.

Les fabricants ont obligation de mentionner dans le RCP (Résumés des Caractéristiques du Produit) tous les faits notés pendant les expérimentations quelles que soient leurs fréquences d'apparitions. Les professionnels de la santé (médecin, pharmacien, vétérinaire, infirmier) doivent rapporter les effets indésirables qu'ils observent durant leur pratique quotidienne à un Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV).

#### b) Les différentes toxicités

Ensemble des manifestations toxiques, indésirables, consécutives à l'administration d'un médicament.

- **Toxicité aiguë** : rapide, voir immédiate, après une prise unique ou à court terme après plusieurs prises rapprochées.
- **Toxicité chronique** : à retardement après administration répétée et prolongée d'un médicament
- **Risque tératogène** : risque de malformations chez le fœtus après administration de certains médicaments dits tératogènes chez la femme enceinte.
- Période la plus critique : 3 premiers mois de grossesse.
- **Risque mutagène** : modification de caractères génétiques sous l'influence de médicaments.
- **Risque cancérigène** : possibilité de favoriser ou d'accélérer le développement d'un cancer

### I.3. Les Bonnes Pratiques de Fabrication

# Chapitre I

## Pharmacie industrielle

---

La directive 2003/94/CE de la Commission européenne du 8 octobre 2003, remplaçant la directive 91/356/CE, a établi les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain dont la fabrication requiert l'autorisation visée à l'article 40 de la directive 2001/83/CE et pour les médicaments expérimentaux à usage humain dont la fabrication requiert l'autorisation visée à l'article 13 de la directive 2001/20/CE.

L'article L.5121-5 du code de la santé publique précise que la fabrication des médicaments doit être réalisée en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication.

Les BPF sont un document de référence harmonisé, qui contiennent des directives qui permettent d'atteindre une qualité et une sécurité à toute épreuve. Elles se présentent comme suit :

### **a) Chapitre 1 : Gestion de la qualité**

Dans ce chapitre il sera question d'assurance de la qualité, des bonnes pratiques de fabrication des médicaments (BPF), du contrôle de la qualité, de la revue qualité des produits et de la gestion du risque qualité.

### **b) Chapitre 2 : Personnel**

Dans cette partie il est plutôt question d'énumérer et identifier les postes clés, la formation, et l'hygiène du personnel.

### **c) Chapitre 3 : Locaux et matériel**

Ce chapitre est axé sur les locaux (zones de production, zones de stockage, zones de contrôle de la qualité, zones annexes) et matériel ; leurs agencement, la traçabilité, nettoyage contamination croisée...

### **d) Chapitre 4 : Documentation**

Classement et utilisation des : Spécifications, formule de fabrication et instructions de fabrication, Instructions de conditionnement, dossiers de fabrication de lot, dossiers de conditionnement et procédures et enregistrements).

### **e) Chapitre 5 : Production**

Résume les aspects généraux de la production : Prévention des contaminations croisées pendant la fabrication, validation, matières premières, opérations de fabrication : produits intermédiaires et vrac, articles de conditionnement, produits finis, et produits refusés, récupérés et retournés.

#### **f) Chapitre 6 : Contrôle de la qualité**

Il sera question de la manière dont le produit sera contrôlé : Bonnes pratiques de laboratoire de contrôle de la qualité (Documentation, échantillonnage, contrôle et programme de suivi de la stabilité).

#### **g) Chapitre 7 : Fabrication et analyse en sous-traitance**

Globalement ca concerne le donneur d'ordre, le sous-traitant et le contrat.

#### **h) Chapitre 8 : Réclamations et rappels de médicaments**

On cas de problème survenu, poste vente du médicament, l'industrie peut lancer une opération de rappel de leur produit, cette dernière est bien détaillée dans ce chapitre.

#### **i) Chapitre 9 : Auto-inspection**

Ce chapitre, aborde les différentes étapes, fréquences, responsabilité et procédures des audits internes.



**CHAPITRE II :**  
**GÉNIE DE LA**  
**FORMULATION ET**  
**ASSURANCE**  
**QUALITÉ**

## II.1. Formulation

### II.1.1. Pré-formulation

Ces études ont comme objectifs de : Recueillir toutes les infos utiles pour développer une forme pharmaceutique stable ayant la biodisponibilité maximale tout en étant compatible avec une production industrielle. La préformulation consiste à recueillir l'ensemble des caractéristiques physiques et physicochimiques (solubilité, diamètre des particules, enrobage, densité, polymorphisme, coefficient de partition ...).

### II.1.2. Formulation

La formulation (ou mise en forme) du principe actif est choisie en vue d'une meilleure assimilation de cette molécule active. Elle consiste à choisir une proportion adaptée du principe actif pour un effet thérapeutique optimal, ainsi que la nature et la proportion des excipients qui permet la mise en forme du médicament. En phase finale d'optimisation, le formulateur peut utiliser **un plan d'expériences** simple, nécessitant seulement quelques essais.

Trois cas peuvent se présenter :

- **amélioration d'une formule existante**, exemples : le rapport performances/prix, substituer un excipient par un autre plus disponible ou moins cher, ou bien carrément le supprimer.
- **formulation avec une nouvelle base (invention)** : ce travail de Recherche et développement peut demander plusieurs mois.
- **adaptation d'une formule** : par exemple, une formule est utilisée en France pour la fabrication d'un médicament, mais l'un des excipients n'est pas disponible en Algérie.

### II.1.3. Problèmes rencontrés lors de la formulation

#### II.1.3.1. Incompatibilités physiques

##### a) Immiscibilité

Pose le problème de la non uniformité du produit fini, ce qui conduit à une non-conformité de dosage.

Exemple : Problème entre les huiles et l'eau, résolu par l'émulsification.

#### b) Insolubilité

Les causes probables sont généralement :

- Présence des solides non dispersibles ou diffusables (sulfadimidine, oxyde de zinc), l'une des solutions serait alors **d'ajouter un épaississant**.
- Poudres insolubles (corticostéroïdes, antibiotiques) l'une des solutions serait alors **d'ajouter des agents mouillants (PEG)**.
- Présence excessive d'agents surfactants entraînant une défloculation.
- Précipitation des dispersions colloïdales hydrophiles à base des mucilages polysaccharides en présence des concentrations élevées en alcools ou sels.
- Précipitation de PA hydrophobes...

#### II.1.3.2. Incompatibilités chimiques

##### a) Effets du pH

- La plupart des médicaments sont des sels d'acides ou de bases faiblement solubles dans l'eau.
- La solubilité du sel dépend directement du pH de la formulation finale : **prendre compte du pKa du PA**.

##### b) Emulsions saponifiées et cations polyvalents

- Les émulsions préparées avec des savons de Métaux alcalins (Triéthanolamine et Ammonium) sont incompatibles avec des cations polyvalents
- La double décomposition engendre une inversion de phase

##### c) Complexation

Ce phénomène de piégeage du PA dans des macromolécules (particulièrement non-ionique : **cyclodextrines**) a un effet sur la libération ou l'absorption du PA, ce qui peut être un avantage voulu dans les cas des formulations de type «relargage» ou un défaut indésirable de formulation.

L'étape de formulation une fois réussie, conduit à la fabrication de **lots pilotes** de médicament, ces derniers sont contrôlés, et sont mis en stabilité.

Cela dit, une transposition d'échelle est souvent effectuée afin de passer à la **fabrication industrielle**.

#### II.2. Assurance Qualité (AQ)

##### II.2.1. Définitions

###### a) La qualité

« Ensemble de propriétés et caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites ». (Définition donnée par la norme ISO 8402).

###### b) L'assurance qualité

« Ensemble des activités pré-établies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système-qualité et démontrées en tant que besoin pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité». (ISO 8402).

##### II.2.2. Qu'est-ce que l'assurance qualité ?

L'importance de posséder la confiance de ses interlocuteurs est vitale pour une entreprise. Partis de ce postulat, les managers ont recherché des procédés visant à garantir à la fois la qualité et la régularité de leurs prestations. Pour satisfaire ses clients et assurer ses performances, l'entreprise a mis en place un système appelé : l'Assurance Qualité.

Pour que cette démarche soit efficace, elle doit s'appliquer à tous les groupes concernés par le fonctionnement de l'organisation :

- Les clients, utilisateurs, consommateurs ;
- Les salariés (conditions de travail, fonctionnement interne, informations)
- Les fournisseurs (conditions de collaboration, progression commune)

Ce concept d'Assurance Qualité sert à la fois des objectifs internes et externes :

- En interne, l'Assurance Qualité vise à donner confiance en sa stratégie à la direction et maintenir le niveau de compétence de l'entreprise.
- En externe, elle permet d'obtenir la confiance des clients.

La revendication d'un système d'Assurance Qualité obéit à l'obtention de normes ou certifications. Les certifications les plus connues et reconnues sont les normes ISO 9000 de l'Organisation International de Normalisation.

#### II.2.3. Mise en place d'un système assurance qualité

Le Système Assurance Qualité (SAQ) est l'ensemble de l'organisation, des responsabilités, des procédures, processus et moyens nécessaires pour mettre en œuvre le management de la qualité.

Le SAQ est régi par la règle des 4 P (Roue de Deming) :

- **Préétablir** : Formaliser et écrire les procédures de travail,
- **Pratiquer** : Dérouler l'action conformément aux procédures,
- **Prouver** : Démontrer que l'action s'est déroulée comme prévue,
- **Progresser** : Corriger l'action en vue d'amélioration.

##### a) La Roue de Deming

La roue et ses différentes parties représentent le processus d'Assurance Qualité d'une entreprise (règle des 4 P). Quand la roue a accompli une révolution complète le produit doit être « conforme ». Ceci dit, il est toujours possible de faire mieux, à moindre coût, de raccourcir les délais...

Il faut alors analyser les progrès effectués et refaire tourner la Roue de Deming en planifiant cette fois les améliorations.

##### b) Les Indicateurs Qualités, vos outils d'évaluation

Ils sont sélectionnés en fonction des objectifs par le Comité de Pilotage.

Ce sont eux qui vont permettre d'évaluer le système qualité mis en place.

Ils interviennent à trois niveaux :

**Client** : mesure de satisfaction ou d'insatisfaction,

**Produit/ service** : niveau de conformité ou non-conformité,

**Processus** : niveau de dysfonctionnement.

**Exemples d'indicateurs** : satisfaction client (réclamations, incidents..), qualité produit (nombre de produits refusés au contrôle final, analyse des défauts), fonctionnement des processus (analyse des différents coûts : tris, retouches, rebuts, retours aux fournisseurs)

#### **c) Les contrôles et essais, pour l'identification de la non-conformité**

Les contrôles et essais en cours de production permettent d'identifier les causes de non-conformité, avant d'en arriver au stade du contrôle final.

De plus, ils améliorent l'efficacité de tout le processus qualité en évitant de continuer à produire des produits non-conformes aux normes fixées.

#### **d) Les audits internes, le chemin de la certification.**

Ils découlent du même souci d'amélioration. Ils permettent aussi à l'entreprise de savoir si elle peut ou non prétendre à une certification de son processus qualité.

Un rapport d'audit contient : son objectif, ses détails, l'identification des documents de référence (manuel qualité), les observations de non-conformité s'il y a lieu, l'appréciation du degré de conformité à la norme définie par le comité qualité.

### **II.2.4. Les certifications et normes sont la finalité d'un système qualité**

L'obtention d'une certification, pour une entreprise, est la garantie officielle qu'elle est capable de fabriquer des produits ou d'exécuter des prestations de manière satisfaisante pour le client.

Il existe trois types de certifications :

#### **- La certification d'entreprise**

Elle atteste la conformité du système qualité à un référentiel normalisé (normes ISO 9000 pour la qualité, ISO 14000 pour l'environnement).

#### **- La certification de produits ou de services**

Elle certifie que les caractéristiques d'un produit ou d'une prestation sont conformes à des spécifications techniques.

#### - La certification de personnes

Elle garantit la compétence de professionnels en fonction de critères prédéfinis.

Lorsqu'un système qualité répond aux exigences de la norme, celui-ci est alors certifié. Le certificat décerné précise l'activité, le site géographique et le référentiel sur lequel l'organisation a été évaluée (Audit Qualité).

#### a) Les normes ISO

L'Organisation Internationale de Normalisation est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation (100 pays), créé en 1947. Ses travaux aboutissent à des accords internationaux qui sont publiés sous la forme de Normes internationales. Les normes portant sur la qualité sont celles de la série 9000, ce sont les plus utilisées.

#### b) Processus de certification

- Demande de certification par l'entreprise
- Réalisation de l'audit
- Envoi du rapport d'audit à l'entreprise / Réponse de l'entreprise
- Délivrance du certificat valable 3 ans (visite périodique de surveillance)

**CHAPITRE III :**  
**LES OPÉRATIONS**  
**PHARMACEUTIQUES**



#### III.1. La dessiccation

##### III.1.1. Définition

C'est l'opération qui consiste à éliminer un corps volatil dans un autre corps non volatil. En général le corps volatil est l'eau et la dessiccation aura pour but de débarrasser le corps non volatil de son humidité.

##### III.1.2. Principe

L'eau à éliminer peut être de trois types :

- **Eau de constitution** : Liée chimiquement à la molécule et qu'il est difficile d'éliminer sans dénaturer la substance
- **Eau d'absorption** : Qui est l'humidité atmosphérique absorbée par la substance.
- **Eau libre** : Qui imprègne les substances à sécher.

##### III.1.3. Les procédés de séchage

###### 1) A l'air libre

On utilise ce procédé que pour des médicaments dont les principes actifs sont peu altérables car cette méthode est longue. On peut opérer à l'ombre, au soleil, ou en séchoir.

###### 2) Par la chaleur

###### a) Par convection

Généralement on utilise de l'air chaud, il transmet ses calories au produit à dessécher. A la fin de l'opération on récupère un air froid et humide.

###### Pour les solides

- Séchoirs par ventilation à fonctionnement discontinu (étuves), les séchoirs à colonne et séchoirs à fonctionnement continu ou contre-courant.

###### Pour les liquides

On utilise la nébulisation ou atomisation. La taille des gouttelettes est de l'ordre de 1 à 10  $\mu\text{m}$ .

#### b) Par conduction

Les calories sont apportées par des molécules immobiles (résistances, tambour métallique...).

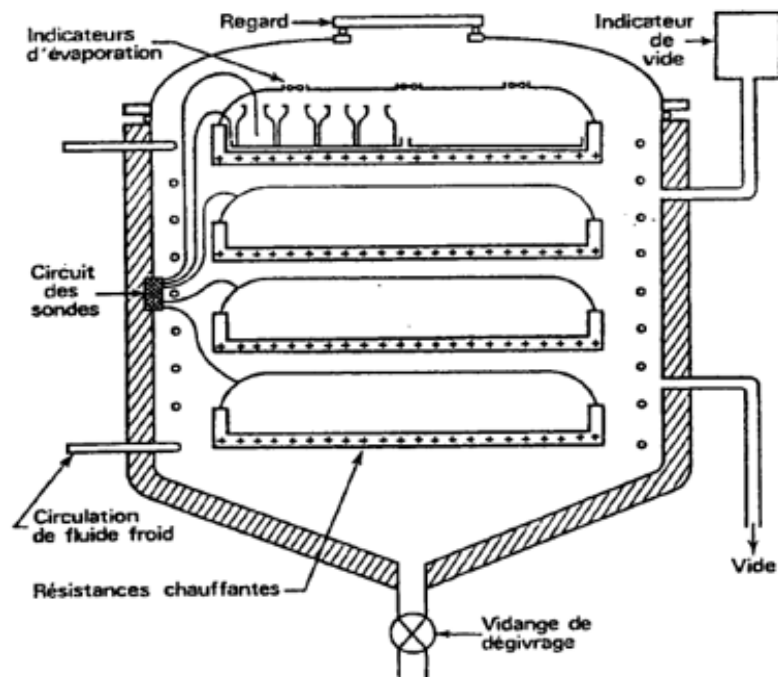
#### c) Par rayonnement

Les infrarouges et les micro-ondes : ils ont la propriété d'augmenter l'agitation moléculaire y compris au sein du produit. Cela va provoquer un dégagement de chaleur et donc la vaporisation de l'eau.

#### 3) Par le froid

On utilise la lyophilisation ou cryodessiccation. Ceci consiste à congeler l'eau que contient une substance puis à sublimer la glace formée.

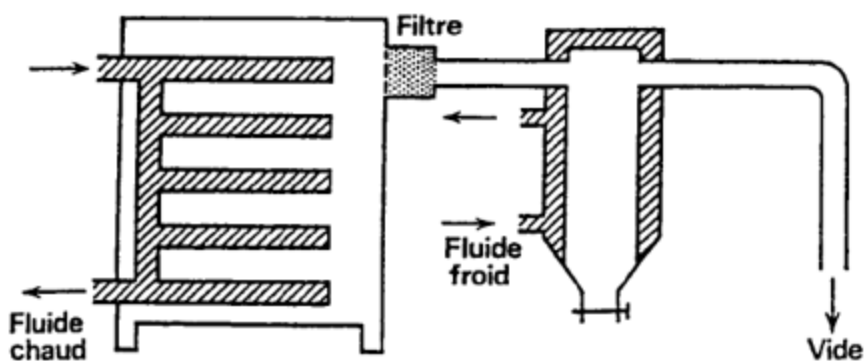
Cette méthode est utilisée pour des substances médicamenteuses fragiles (plasma et sérum), ou pour la conservation des substances vivantes (levures et vaccins).



Appareil à lyophiliser pour flacons ou ampoules

#### 4) Sous vide

Le plus souvent ce procédé est combiné à une autre méthode de dessiccation pour en améliorer le rendement.



Armoire de séchage sous vide

#### 5) Utilisation des déshydratants

Ils assurent la stabilité des substances peu riches en eau ainsi que les extraits de végétaux secs. Le plus efficace est l'anhydride phosphorique ou le gel de silice.

### III.2. La pulvérisation

#### III.2.1. Définition

Les méthodes de pulvérisation ont pour but d'amener les substances médicamenteuses végétales ou animales ainsi que les substances chimiques à un degré de ténuité (finesse) suffisant pour assurer leur homogénéité et faciliter leur utilisation.

#### III.2.2. Intérêts

La pulvérisation permet :

- la préparation de nombreuses formes galéniques
- une vitesse de dissolution ou d'extraction plus rapide car la surface de contact est augmentée.
- une amélioration de la stabilité des suspensions.

#### III.2.3. Méthodes et matériels

##### 1) Mécanisme de la pulvérisation

La division mécanique peut se faire par compression, percussion, abrasion, cisaillement ou arrachement.

##### 2) Facteurs intervenants dans le choix d'un appareil de pulvérisation

Il faudra tenir compte des propriétés de la substance à pulvériser : sa dureté ou friabilité, la taille des particules, la forme des particules à obtenir, de la quantité à traiter.

##### 3) Les appareils de pulvérisation

###### a) Le matériel utilisé en officine

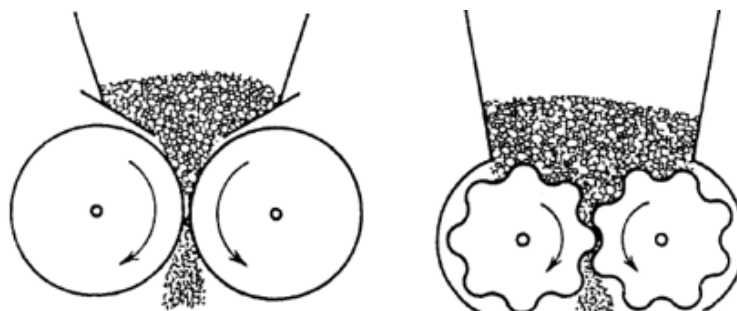
- Le mortier et le pilon : Le plus souvent en porcelaine ou en verre, ce sont les plus utilisés pour les petites quantités.
- Le porphyre : Plaque en verre dépolie, en marbre, ou en porphyre sur laquelle on frotte une sorte de pilon avec une surface intérieure plane en verre, marbre ou porphyre permettant d'obtenir des poudres très fines
- Le broyeur à hélices ou à couteaux : L'exemple type est le mixer, le broyage est effectué par percussion et cisaillement.
- Les tamis : Utilisés pour des substances très friables que l'on frotte dessus.

###### b) Le matériel utilisé en industrie

- Les broyeurs à écrasement

Les broyeurs à meule : C'est le principe des moulins à blé ou une roue en pierre écrase la substance en tournant sur un support également en pierre.

Les broyeurs à cylindres : La substance est écrasée entre deux cylindres qui tournent en sens inverse.



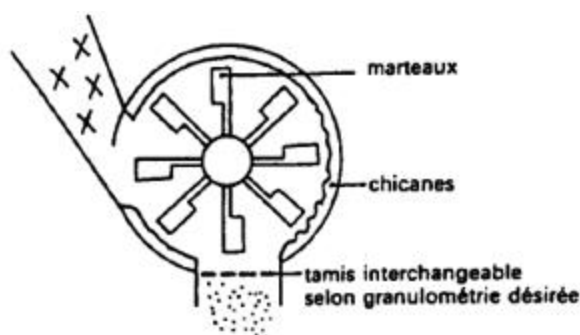
#### Broyeurs à cylindres

- Les broyeurs à cisaillement

Les broyeurs à couteaux : On observe une partie mobile (rotor) qui est sous la forme de couteaux et une partie fixe dentelée (stator).

- Les broyeurs à percussion

Les broyeurs à marteaux : Les substances sont pulvérisées grâce à la percussion violente des marteaux qui tournent à grande vitesse.

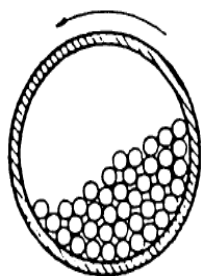


#### Broyeur à marteaux

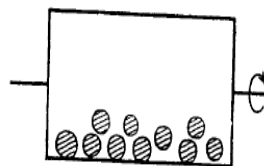
- Les broyeurs à boulet

La substance subit des chocs par percussion au contact de boulets en acier inox ou en porcelaine qui tournent dans des cylindres. Il existe une variante qui est le broyeur vibrant où la vibration permet d'améliorer l'efficacité.

#### Les broyeurs à boulets



- Schéma d'un broyeur à boulets



- Broyeur à boulets.

#### III.2.4. Contrôle granulométrique des poudres

Les tests les plus fréquemment utilisés sont : Le tamisage et le comptage (Au microscope, compteur de particules...).

### III.3. Mélange, agitation et dispersion

#### III.3.1. Définition

Le mélange est une opération qui intervient dans la fabrication de toutes les formes pharmaceutiques. La finalité du mélange est d'obtenir une association homogène de constituants qui est indispensable pour assurer un dosage constant en principe actif dans chaque unité de prise.

#### III.3.2. Mélange de poudres

Plusieurs facteurs entre en jeu : La ténuité (dimension) des composants, la densité et la proportion des composants

#### III.3.3. Agitation

On appelle agitation le mélange d'un produit dans un liquide ou un gaz dans lequel il est soluble.

#### III.3.4. Les dispersions

On appelle dispersion le mélange d'un produit dans un liquide ou un gaz dans lequel il est insoluble.

On peut obtenir ainsi :

- **Une émulsion** : formée par un système de 2 phases liquides non miscibles dont l'une est finement divisée en gouttelettes dans l'autre.

3 types : hydrophile (L/H), lipophile (H/L) ou multi phase (H/L/H)

- **Une suspension** : formée d'un système de deux phases constituées de fines particules solides dispersées dans un liquide appelé véhicule et dans lequel elles sont insolubles.
- **Une mousse** : qui résulte de la dispersion d'un volume important de gaz dans une préparation liquide.
- **Un aérosol** : qui résulte de la dispersion d'un solide ou d'un liquide dans un gaz.
- **Une solution micellaire ou colloïdale** : dans laquelle le solide n'est pas divisé à l'état moléculaire mais on retrouve plusieurs agrégats de molécules de dimension allant de 0,1 à 0,001  $\mu\text{m}$ .

#### III.3.5. Le matériel utilisé

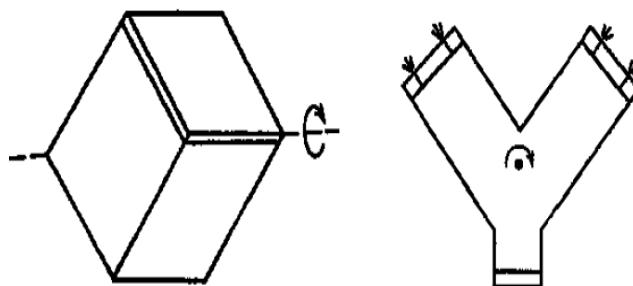
##### 1) Le matériel utilisé en officine

Le mélangeur le plus utilisé est le mortier classique ou de forme haute conique.

##### 2) Le matériel utilisé en industrie

###### a) Les mélangeurs à cuves mobiles

Ce sont des tambours mélangeurs de forme conique, cubique ou en V tournant autour d'un axe horizontal. La cuve en tournant sur elle-même va mélanger les différentes substances.

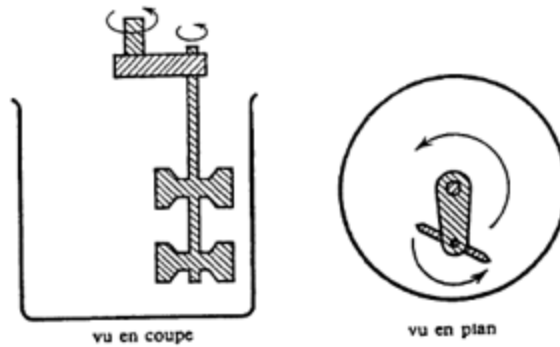


Mélangeurs cubique et en V

#### b) Les mélangeurs à cuves fixes

##### Avec système d'agitation vertical

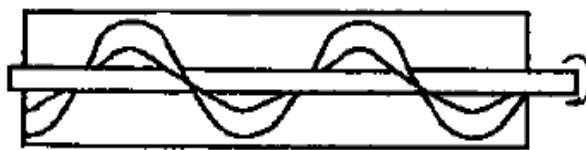
- Les mélangeurs planétaires à bras : le bras tourne à l'intérieur de la cuve et sur lui-même.
- Les mélangeurs planétaires à vis hélicoïdale : constitués d'une cuve conique et d'une vis sans fin qui tourne le long de la paroi.



Mélangeur planétaire

##### Avec système d'agitation horizontal

- Les mélangeurs à ruban ou vis hélicoïdale : vis horizontale
- Les mélangeurs à bras type pétrin : substances pâteuses



- Mélangeur à vis hélicoïdale.

#### III.3.6. Contrôle de l'homogénéité

##### 1) A l'officine

Le contrôle est visuel, on va ajouter un colorant au moment du mélange. On tasse la poudre obtenue dans une boîte rigide et les parties de granulométrie différente vont se séparer.



#### 2) Dans l'industrie

On va vérifier l'homogénéité du mélange en faisant 3 prélèvements d'échantillons à 3 niveaux de la poudre : en bas, en haut, à mi-hauteur. On va alors doser le principe actif dans chacun des 9 prélèvements. Pour obtenir la reproductibilité du procédé cette opération et les vérifications seront répétées au moins deux autres fois. On pourra également observer les autres caractéristiques du mélange à savoir : les caractères organoleptiques, la granulométrie et la densité. Le résultat sera considéré comme satisfaisant si les doses trouvées dans chaque échantillon se trouvent dans les limites préalablement établies.

### III.4. La granulation

#### III.4.1. Définition

Opération permettant la transformation de poudre difficilement utilisable en agglomérats solides de particules : granulés ou grains.

#### III.4.2. Objectifs

Préparation de granulés ou grains pour suspensions extemporanées (poudre qui est dans un sachet que l'on ne peut pas solubiliser et que l'on disperse dans l'eau de façon instantanée).  
Granulés destinés à fabrication des comprimés (On cherche donc à transformer des particules très petites et qui s'écoulent mal en particules utilisables ; compressibles).

La granulation permet d'obtenir :

- Une densité plus élevée
- Un meilleur écoulement
- Une porosité supérieure qui favorise la dissolution : lorsque l'on associe des particules de poudre ensemble, il va y avoir des espaces qui vont se créer. Le fait que ce soit très poreux permet une meilleure entrée dans le granule pour favoriser la solubilisation.
- Une compression facilitée (poids uniforme)

#### Exemple de granulation : Granulation humide

- Formation du grain
- On prend une poudre que l'on mouille avec un solvant et on obtient la formation de grain
- Liquide de mouillage va créer des liaisons entre particules : formation de ponts liquides
- Croissance des grains proportionnelle à la quantité de solution de mouillage et à l'agitation mécanique (selon la vitesse que l'on va imprimer au mélange, on va avoir un grain qui est plus ou moins important).

#### Phases de granulation humide

A. Nucleation : apparition du nucléi sous effet de la répartition du liant (produit à base de cellulose par exemple pour augmenter la liaison entre les particules) et de l'agitation mécanique.

B. Transition : phase de croissance contrôlée du grain

C. Grossissement : phase de réunion de plusieurs grands entre eux

Liquide se trouvant à la surface -----> création liaisons entre grains avec déformation plastique à la surface. Lorsque l'on fabrique un grain à partir de poudre, on a à chaque étape l'eau qui se lie pour soit commencer à former les particules, soit augmenter la taille du grain

**Conclusion** : La granulation humide est une opération longue mais largement utilisée en pharmacie.

#### III.5. La compression

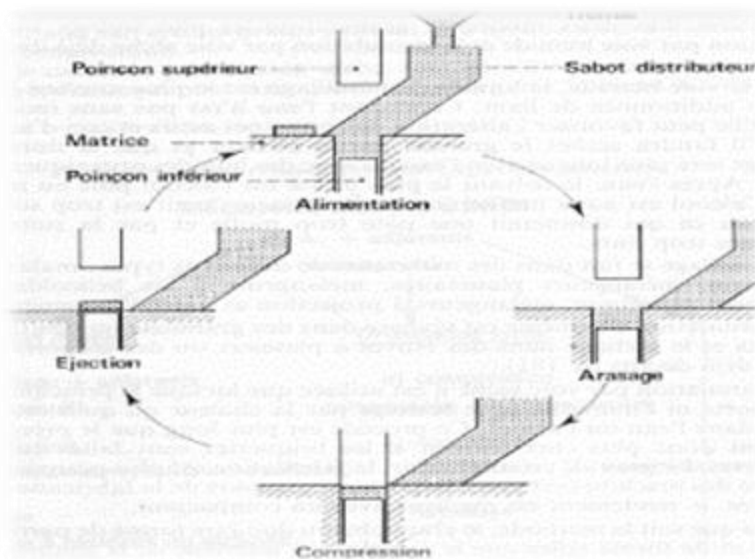
Il est nécessaire de préparer la substance à comprimer pour lui donner les caractéristiques d'écoulement et de compressibilité tel que les comprimés (Cp) obtenus soient réguliers, ce que l'on obtient par l'utilisation d'adjuvants de compression et par la granulation. La fabrication des Cp comprend donc trois étapes essentielles :

- la préparation de la poudre à comprimer,
- la préparation du grain ou granulation,
- la compression proprement dite.

##### III.5.1. La compression alternative et rotative

La compression consiste à obtenir un Cp soit directement à partir d'un mélange de poudre (compression directe), soit à partir d'un grain obtenu par granulation sèche ou humide.

Le principe de la compression est le suivant : une matrice, dans laquelle coulisse un poinçon inférieur, crée un volume (chambre de dosage) dans lequel on introduit du mélange de poudre ou du granulé. Un poinçon supérieur vient fermer ce volume et, avec le poinçon inférieur, comprime le mélange de poudre ou le granulé jusqu'à obtenir un Cp. Le poinçon supérieur se retire, le poinçon inférieure remonte et éjecte le Cp.



#### Les différentes phases de la compression sur une machine alternative

##### III.5.2. Opérations annexes à la fabrication

- **Dépoussiérage** : A la sortie des machines de compression alternatives et rotatives, les Cp non enrobés sont en général poussiéreux. Il faut les débarrasser de la poudre qui les accompagne par passage dans des systèmes à brosses ou sur des tamis vibrants ou encore par aspiration.

- **Conditionnement** : Les Cp non enrobés sont couramment conditionnés dans des boîtes, des tubes ou des flacons en verre, en métal ou en matière plastique. Ils y sont mobilisés par un tampon de coton ou un ressort en matière plastique pour éviter qu'ils s'entrechoquent et s'effritent au cours des transports. Dans certains cas, il y a intérêt à les protéger de l'humidité (conditionnement étanche et cartouche de déshydratant) ou de la lumière (conditionnement opaque).

Cependant, la tendance actuelle pour les Cp non enrobés est au conditionnement unitaire dans des emballages unitaires en plastique transparent alvéolaire appelés blisters ou dans des bandes de complexes en aluminium ou en papier plastifié. Cette présentation assure la protection individuelle de chaque Cp et permet son identification jusqu'au moment de l'administration.

#### III.6. La dissolution

##### III.6.1. Introduction

La dissolution est une opération consistant à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide. Conduit à une préparation homogène : **la solution**.

On parle de solution colloïdale quand les molécules restent associées sous forme de micelles, la dimension de ces dernières (molécules) est de 0,001 à 0,1 micron.

Une solution micellaire est l'association de différents monomères, sachant que les micelles sont composées de molécules dites amphiphiles (avec une partie polaire et une partie apolaire).

##### III.6.2. Facteurs intervenant lors de la dissolution

###### a) Solubilité

Dépend de la nature du corps à dissoudre et du solvant. Le coefficient de solubilité est le nombre de parties en volume de solvant nécessaire pour dissoudre une partie en poids de la substance.

**NB :** Les substances riches en groupements hydrophiles se dissolvent dans les solvants polaires (eau). Les substances riches en solvants hydrophobes se dissolvent dans les solvants apolaires (Huiles).

###### b) Température

La solubilité d'une substance varie avec la température. En général, la dissolution augmente avec l'augmentation de la température.

Exemple de cas particulier : Methycellulose : c'est un polymère, si on met de l'eau froide et qu'on agite, on a une bonne solubilité. Mais, si on chauffe vers 45°C, le produit prend une masse.

###### c) pH

C'est un paramètre important dans le cas de dissolution par ionisation. La solubilité en fonction du pH permet de connaître l'influence sur :

- . Le Degré d'ionisation
- . La taille des molécules
- . L'interaction des groupements avec le solvant
- . Les propriétés cristallines

#### **d) Polymorphisme**

- Il faut distinguer chez un principe actif : ses structures cristallines (dites organisées) ou amorphes (dites désorganisées). Certains PA peuvent cristalliser dans plusieurs systèmes cristallins différents en fonction de la température, pression, conditions de fabrication, conservation (cette cristallisation est le polymorphisme).

Deux polymorphes d'un même composé sont différents d'un point de vue physique : point de fusion, solubilité, propriétés optiques et électriques...

**NB :** Une substance est plus soluble à l'état amorphe que cristallin

**Exemple :** Pour une substance sous formes : amorphe, cristalline 1 et cristalline 2.

Le plus facile à solubiliser est : la forme amorphe, puis la forme cristalline la moins stable et en dernier la forme cristalline la plus stable.

#### **e) Formations d'hydrates (eau) et solvates (solvant)**

Les hydrates et solvates se forment pendant la synthèse et/ou fabrication et/ou stockage de la forme pharmaceutique. Les hydrates et solvates ont des molécules d'eau au sein de leur structure, ce qui les rend moins soluble. En général, la dissolution aqueuse est plus rapide à partir d'une forme anhydre qu'à partir de la forme hydratée du même PA.

#### **f) Adjuvants**

- Solubilité produit peut varier en fonction de substances ajoutées.
- Salicylate sodium et benzoate sodium favorisent dissolution de la caféine par exemple.
- Modification solubilité d'une molécule par ajout de Tensio-Actif (ex : tween 80). Dans ce cas on n'a pas de véritable dissolution, car obtention de pseudo solutions.
- Modification structure apparentée d'une molécule (Pegylation)

- Utilisation de molécules encapsulantes (cyclodextrines)

#### III.6.3. Vitesse de dissolution

La vitesse de dissolution est généralement donnée par la loi de Noyes :  $Vd = KS*(Cs-Ct)$

Ou ; S= surface de contact solide/liquide

Cs = concentration à saturation du produit à dissoudre

Ct = concentration en solution à l'instant t

K = constante qui dépend de nombreux facteurs (T°, viscosité, degré agitation, diffusion...).

On peut augmenter la température pour accélérer la dissolution (Cs augmente avec la température).

**RÉFÉRENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

## Références bibliographiques

---

- ✓ O. Allo, P. Blanc et M. Delmasso, « pharmacie galénique BP », Edition Groupe Liaison SA Prophyre, 2005.
- ✓ A. Le Hir, « Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments », Edition Masson, 1997.
- ✓ J.M. Gazeugel et A.M. Orecchioni, « Le préparateur en pharmacie », Edition Lavoisier, 2013.
- ✓ International Conference on Harmonization, « Guidance for industry », USA, 2003.
- ✓ V. Preat, N. Marcelle, B. Van Den Abeele, « Histoire de la pharmacie galénique », Edition Presses universitaires de Louvain, Belgique, 2007.
- ✓ United State Pharmacopoeia (NF 25), 2006.
- ✓ Pharmacopée européenne 6<sup>ème</sup> édition, 2008.
- ✓ Journal Officiel de la République Algérien, Arrêté N°387, du 31 juillet 2006.
- ✓ « Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine multi source (génériques) », série réglementation pharmaceutique, N° 13, OMS, 2008.
- ✓ P. Wherlé, « Pharmacie galénique : Formulation et technologie pharmaceutique. » Edition Maloine, 2012.
- ✓ Y. Cohen, C. Jacquot, « Pharmacologie », Edition Masson, France, 2008.