

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE MUSTAPHA STAMBOULI DE MASCARA
FACULTÉ DES SCIENCES ET TECHNOLOGIE



Polycopié de Cours

Procédés pharmaceutiques

Présenté par : Dr. BOUCHAABA Hafidha

Ce cours est destiné aux étudiants de 3^{eme} année licence/Génie des procédés

Algérie
2020

Avant propos

Dans ce cours de procédés pharmaceutiques, les étudiants doivent maîtriser les bases fondamentales dans les domaines physicochimiques qui sous-tendent toute recherche en formulation galénique afin de les intégrer dans leur démarche intellectuelle menant à l'innovation au sein d'une équipe pluridisciplinaire (chimie/ biologie). - Développement galénique. - Production et Assurance qualité. - Conformité réglementaire sur la production des médicaments.

Semestre :5

Unité d'enseignement : UED 3.1

Matière1: Procédés pharmaceutiques

VHS: 22h30 (Cours: 1h30)

Crédits : 1

Coefficient : 1

Objectifs de l'enseignement:

Introduire de manière descriptive les notions de base sur les procédés de synthèse, le traitement et purification des molécules thérapeutiques, de leurs mises en forme dans les formulations galéniques y compris les procédés mis en œuvre à savoir : Les procédés et les technologies liés à la formulation et à la production industrielle des médicaments.

Connaissances préalables recommandées:

Bases de Chimie ; Notions de génie chimique.

Contenu de la matière:

Chapitre 1 : Le médicament (5 semaines)

- Introduction
- Définitions
- Les étapes de développement d'un médicament
- Différentes classifications des médicaments
- les principes actifs
- Les excipients
- Le conditionnement
- Activité et toxicité des médicaments
- Devenir des principes actifs dans l'organisme

Chapitre 2 : les opérations de synthèse (3 semaines)

- Les sources de principes actifs
- Les méthodes d'obtention des substances naturelles
- Les méthodes synthétiques
- Les méthodes biotechnologiques

Chapitre 3 : Préformulation (3 semaines)

- Voies d'administration
- Choix des formes galéniques
- La classification biopharmaceutique (solubilité, perméabilité)
- Coefficient de dissociation, coefficient de partage

Chapitre 4 : Environnement de fabrication (3 semaines)

- Entreprise pharmaceutique
- Fabrication d'eau pharmaceutique
- Traitement d'air
- Notion de qualité dans l'industrie pharmaceutique

Mode d'évaluation: Examen: 100%.

Références bibliographiques:

1. K. Peter C. Vollhardt, Neil E. Schore, « Traité de chimie organique », 5ème édition, De boeck, 2009.
2. Graham L. Patrick, « Chimie pharmaceutique », De Boeck, 2002.
3. WEHRLE P. – PharmacieGalénique, Formulation et technologie pharmaceutique, janvier 2008. MALOINE
4. LE HIR A. – PharmacieGalénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8^{ème} édition, avril 2001. Abrégés chez MASSON

Table de matière

Avant propos	i
Résumé	iv
Mots-clés	iv
Notations et abréviations	v
Introduction	4
Chapitre 1 Le médicament	6
1.1 Définition	6
1.2 Les étapes de développement d'un médicament	6
1.2.1 L'étape de criblage ou « screening »	6
1.2.2 Le développement préclinique	7
1.2.3 Le développement clinique	7
1.3 Différentes classification des médicaments	8
1.3.1 Classification selon leur principe actif	8
1.3.2 Classification par dénomination commune internationale (DCI)....	8
1.3.3 Classification par action thérapeutique	8
1.4 Composition du médicament	9
1.4.1. Le principe actif (PA)	10
1.4.2. Les excipients (EX).....	10
1.5 Le conditionnement	10
1.5.1 Le conditionnement primaire	10
1.5.2 Le conditionnement secondaire	11
1.5.3 Le conditionnement tertiaire	11
1.6 Toxicité des médicaments	11
1.6.1 Toxicité aigüe	11
1.6.2 Toxicité chronique	11
1.6.3 Les risques tératogènes	11
1.6.4 Les risques mutagènes	12
1.6.5 Les risques cancérigènes	12
1.6.6 Dépendance aux médicaments	12
1.6.7 Effet indésirable	12
1.7 Devenir des principes actifs dans l'organisme	12
1.7.1 Première étape : l'absorption d'un médicament	13

1.7.2	<i>Deuxième étape : la distribution</i>	14
1.7.3	<i>Troisième étape : le métabolisme du médicament ou biotransformation</i>	15
1.7.4	<i>Quatrième étape : l'élimination des médicaments</i>	16
Chapitre 2	Les opérations de synthèses	17
2.1	Les sources de principes actifs	17
2.1.1	<i>Source Végétale</i>	17
2.1.2	<i>Source Animal</i>	17
2.1.3	<i>Source Microbiologique</i>	18
2.1.4	<i>Source Minéral</i>	18
2.2	Les Méthodes d'obtention des Substances Naturelles	18
2.2.1	<i>Les Méthodes synthétiques</i>	18
2.2.2	<i>Les Méthodes Biotechnologiques</i>	19
Chapitre 3	Préformulation	20
3.1	Pré-formulation	20
3.2	Formulation	20
3.3	Problèmes rencontrés lors de la formulation	20
3.3.1	<i>Incompatibilités physiques</i>	20
3.3.2	<i>Incompatibilités chimiques</i>	21
3.2	Les voies d'administration d'un médicament	22
3.2.1	<i>Voie orale ou voie buccale</i>	22
3.2.2	<i>Voie parentérale ou voie injectable</i>	23
3.2.3	<i>Voies transmuqueuses</i>	25
3.2.4	<i>Voie pulmonaire</i>	27
3.2.5	<i>Voies cutanée et percutanée</i>	27
3.3	Les formes galéniques	27
3.3.1	<i>Les formes galéniques les plus courantes</i>	27
3.4	Classification des formes pharmaceutiques ou galéniques selon leur consistance	30
3.4.1	<i>Les formes galéniques solides</i>	30
3.4.2	<i>Les formes galéniques semi-solides</i>	30
3.4.3	<i>Les formes galéniques liquides</i>	30
3.5	Classification des formes galéniques selon la voie d'administration	30
3.5.1	<i>Formes pour la voie orale</i>	30

3.5.2	<i>Formes pour la voie cutanée action locale, action systémique</i>	30
3.5.3	<i>Formes ophtalmiques (voie oculaire) action locale</i>	30
3.5.4	<i>Formes pour la voie rectale action locale, action systémique</i>	31
3.5.5	<i>Formes injectables (voie parentérale)</i>	31
3.5.6	<i>Formes pour la voie nasale action locale, action systémique</i>	31
3.5.7	<i>Formes pour la voie vaginale action locale</i>	31
3.5.8	<i>Formes pour la voie auriculaire</i>	31
Chapitre 4	Environnement de fabrication	32
4.1	<i>Entreprise pharmaceutique</i>	32
4.1.1	<i>Définition</i>	32
4.1.2	<i>Projets de l'industrie pharmaceutique</i>	32
4.1.3	<i>Strategie de l'industrie pharmaceutique</i>	33
4.2	<i>Fabrication d'eau pharmaceutique</i>	33
4.2.1	<i>Eau purifié (Ep)</i>	33
4.2.2	<i>Eau hautement purifiée (EHP)</i>	33
4.2.3	<i>Eau pour preparation injectable (eppi)</i>	34
4.3	<i>Traitement d'Air</i>	34
4.3.1	<i>Classification des Zones</i>	36
4.3.2	<i>Point Réglementaire et normatif</i>	36
4.3.3	<i>Législation relative à l'aération et à l'assainissement des locaux de travail</i>	37
4.4	<i>Notion de qualité dans l'industrie pharmaceutique</i>	38
4.4.1	<i>Qu'est-ce que la qualité ?</i>	38
4.4.2	<i>L'Assurance Qualité</i>	39
4.4.3	<i>La Qualité dans l'industrie Pharmaceutique</i>	40
4.4.4	<i>Mise en place d'un système assurance qualité</i>	40
4.4.5	<i>Les certifications et normes sont la finalité d'un système qualité..</i>	41

References

Annexes

Liste des Figures

- Figure 1.1** *Etapes de développement d'un médicament*
- Figure 1.2** *Illustrations de la présence des éléments d'identification sur le conditionnement des médicaments (nom du médicament, dosage et forme pharmaceutique)*
- Figure 1.3** *Schéma général du devenir du médicament dans l'organisme*
- Figure 2.1** *Séchoir rotatif sous vide et Armoire de séchage sous vide respectivement*
- Figure 2.2** *Appareil à lyophiliser pour flacons ou ampoules*
- Figure 2.3** *Séchoirs à fonctionnement continu ou contre-courant*
- Figure 2.4** *Différents types de broyeurs de pulvérisation*
- Figure 2.5** *Les types de mélangeurs*
- Figure 2.6** *Granulation par fluidisation*
- Figure 2.7** *Presses à cylindres (compacteur comprend deux cylindres d'acier horizontaux)*
- Figure 3.1** *Illustrations des gélules*
- Figure 3.2** *Forme galénique des capsules*
- Figure 3.3** *Les pilules*
- Figure 3.4** *Différentes formes des comprimés*
- Figure 3.5** *Les formes liquides orales*
- Figure 3.6** *Les formes dermatologiques*
- Figure 3.7** *La forme galénique de gel*

Liste des Tableaux

Tableau 2.1 *Caractéristiques de différentes substances actives*

Résumé

L'objectif principale de ce polycopié de cours, est de fournir d'une manière descriptive les notions de base sur les procédés de synthèse, le traitement et purification des molécules thérapeutiques, de leurs mises en forme dans les formulations galéniques y compris les procédés mis en œuvre à savoir : Les procédés et les technologies liés à la formulation et à la production industrielle des médicaments. le premier chapitre comprend des généralités essentielles sur le médicament, le deuxième et le troisième chapitre comportent une étude globale sur la formulation et le choix de la forme galénique dans les différentes voies d'administration, le quatrième chapitre donne un aspect clair sur l'industrie pharmaceutique et l'intérêt d'assurance qualité dans la production des médicaments.

Mots clés: Médicaments, formulation, l'industrie pharmaceutique, la conformité, l'assurance qualité.

Notations et Abréviations

PA: Principe actif

Ex: Excipients

DCI: Dénomination commune internationale

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BPF : Bon pratiques de fabrication

SAQ : Système assurance qualité

AQ : Audit qualité

ISO : International organisation for standardization (normalisation)

AQ : Assurance qualité

Introduction

Le développement de médicaments est l'une des interfaces les plus importantes entre la biochimie et la médecine. Dans la plupart des cas, les médicaments agissent en se fixant sur des récepteurs spécifiques ou des enzymes et en inhibant ou en modulant de quelque manière leur activité. Un médicament efficace est cependant bien plus qu'un puissant modulateur de sa cible. Les médicaments doivent pouvoir être facilement administrés aux patients, l'idéal étant sous la forme de petits comprimés pris oralement, et doivent être stables suffisamment longtemps dans le corps pour atteindre leurs cibles. De plus, pour éviter des effets physiologiques indésirables, les médicaments ne doivent pas moduler les propriétés d'autres biomolécules que leurs cibles. Ces exigences limitent considérablement le nombre de composés qui ont le potentiel de devenir des médicaments cliniquement utiles.

Les médicaments ont été découverts par deux approches fondamentalement opposées: *La première approche* consiste à identifier une substance qui a l'effet physiologique désiré quand elle est administrée à un être humain, un animal approprié, ou des cellules. De telles substances peuvent être découvertes par hasard, par le fractionnement de plantes ou d'autres produits connus pour avoir des propriétés médicinales, ou en passant au crible (en faisant un screening) des produits naturels ou des bibliothèques de composés. Le mode d'action de la substance est composé qui a un effet physiologique désiré. La cible moléculaire peut être identifiée lors d'un travail ultérieur si nécessaire. (B) Une cible moléculaire est tout d'abord choisie. Des candidats médicaments qui se fixent sur la cible sont étudiés ainsi que leurs effets physiologiques, seulement identifié plus tard après une quantité importante de travail supplémentaire.

La seconde approche commence avec la connaissance d'une cible moléculaire. Puis, on recherche des composés soit par criblage, soit en concevant des molécules avec les propriétés désirées, qui se fixent à la molécule cible et qui modulent ses propriétés. Après que de tels composés sont disponibles, les scientifiques peuvent explorer leurs effets sur des cellules ou des organismes appropriés. Beaucoup de résultats inattendus peuvent être rencontrés au cours de cette recherche, au fur et à mesure que la complexité des systèmes biologiques étudiés se dévoile.

Ce cours comporte quatre chapitres:

Le premier chapitre, est consacré à des notions générales sur le médicament, la définition fondamentale et la composition d'une substance médicamenteuse, leurs classifications selon le principe actif, et le devenir de ce médicament dans l'organisme humain.

Le deuxième et le troisième chapitre, traitent les sources des principes actifs, les formes galéniques et les voies d'administrations des médicaments,

Le quatrième chapitre, comporte des notions essentielles sur la qualité dans l'entreprise pharmaceutique, l'importance de l'environnement (l'eau purifiée et l'air traité) dans la production des médicaments.

Chapitre 1 **Le médicament**

1.1 Définition

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

1.2 Les étapes de développement d'un médicament

Le développement d'un médicament, de la validation d'une hypothèse scientifique à la commercialisation, nécessite en moyenne 10 à 15 ans. Cette période est généralement scindée en 3 étapes [2].

1.2.1 L'étape de criblage ou « screening »

Cette phase de recherche a pour objectif de découvrir les candidats médicaments, à savoir les composés qui vont agir le plus efficacement sur une pathologie définie. Une fois les composés les plus prometteurs sélectionnés, ceux-ci seront testés au cours du développement préclinique, puis clinique pour certains [2].

1.2.2 Le développement préclinique

Les études précliniques permettent d'acquérir les premières connaissances sur le comportement d'un candidat médicament, indispensable avant les essais chez l'homme. Les expérimentations sont essentiellement menées sur l'animal [2].

Au cours du développement préclinique, un grand nombre d'études sont effectuées afin de qualifier le candidat médicament sur le plan de la pharmacologie, de la pharmacocinétique et de la toxicologie. Ces études seront alors intégrées au dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (ou AMM) du futur médicament, délivrée par les autorités de santé.

- *Les études de pharmacologie* : elles ont pour but de valider le mécanisme d'action et mesurer l'activité du candidat médicament.
- *Les études de pharmacocinétique* : permettent de décrire le comportement et le devenir du composé dans un organisme vivant.
- *Les études de toxicologie* : visent à établir quels sont les organes cibles et les doses toxiques du candidat médicament.

A partir des résultats de ces études, les doses à administrer chez l'homme (lors des essais cliniques) seront déterminées afin de réduire les risques au maximum.

Enfin, une partie du développement préclinique, appelée évaluation du risque environnemental a pour objectif de mesurer l'impact de la mise sur le marché d'un nouveau médicament pour l'environnement.

1.2.3 *Le développement clinique*

Les essais cliniques sont les essais systématiques d'un médicament chez l'homme afin d'en vérifier les effets et/ou d'identifier tout effet indésirable et/ou d'en étudier l'efficacité et la sécurité d'emploi. Le déroulement des études cliniques est encadré de manière internationale par des réglementations qui garantissent le suivi médical étroit et la protection des participants aux études. En France, comme partout en Europe, le lancement d'une étude clinique n'est possible qu'après autorisation par les autorités de santé. Cette phase de développement correspond à 4 types d'études conduites sur l'homme :

- *Les études cliniques de phase 1* : elles sont réalisées sur des petits effectifs de volontaires non malades et ont pour but d'étudier la tolérance (capacité de l'organisme à supporter, sans effets gênants, l'administration du médicament) et le devenir dans l'organisme du médicament.
- *Les études cliniques de phase 2* : elles sont réalisées sur un petit nombre de personnes malades et ont pour objectif de déterminer la dose optimale en termes d'efficacité et de tolérance du candidat médicament.
- *Les études cliniques de phase 3* : elles sont réalisées sur un grand nombre de volontaires malades et visent à répondre à la question du bénéfice du médicament pour le patient ainsi qu'à identifier les risques potentiels. L'objectif, à terme, est d'évaluer le rapport

bénéfice/risque. S'il existe déjà un traitement de référence, des études comparatives sont menées entre le candidat médicament et le traitement de référence.

- *Les essais cliniques de phase 4* : ils sont menés après la mise sur le marché du médicament (en post AMM) et permettent, le plus souvent, d'améliorer les conditions d'utilisation du médicament.

Dans la maladie de Gaucher il existe deux types de traitements différents:

- Le traitement enzymatique de substitution(ou ERT: Enzyme Replacement Therapy), administré par voie intraveineuse.
- Le traitement par réduction de substrat (ou SRT: Substrate Reduction Therapy), administré par voie orale.

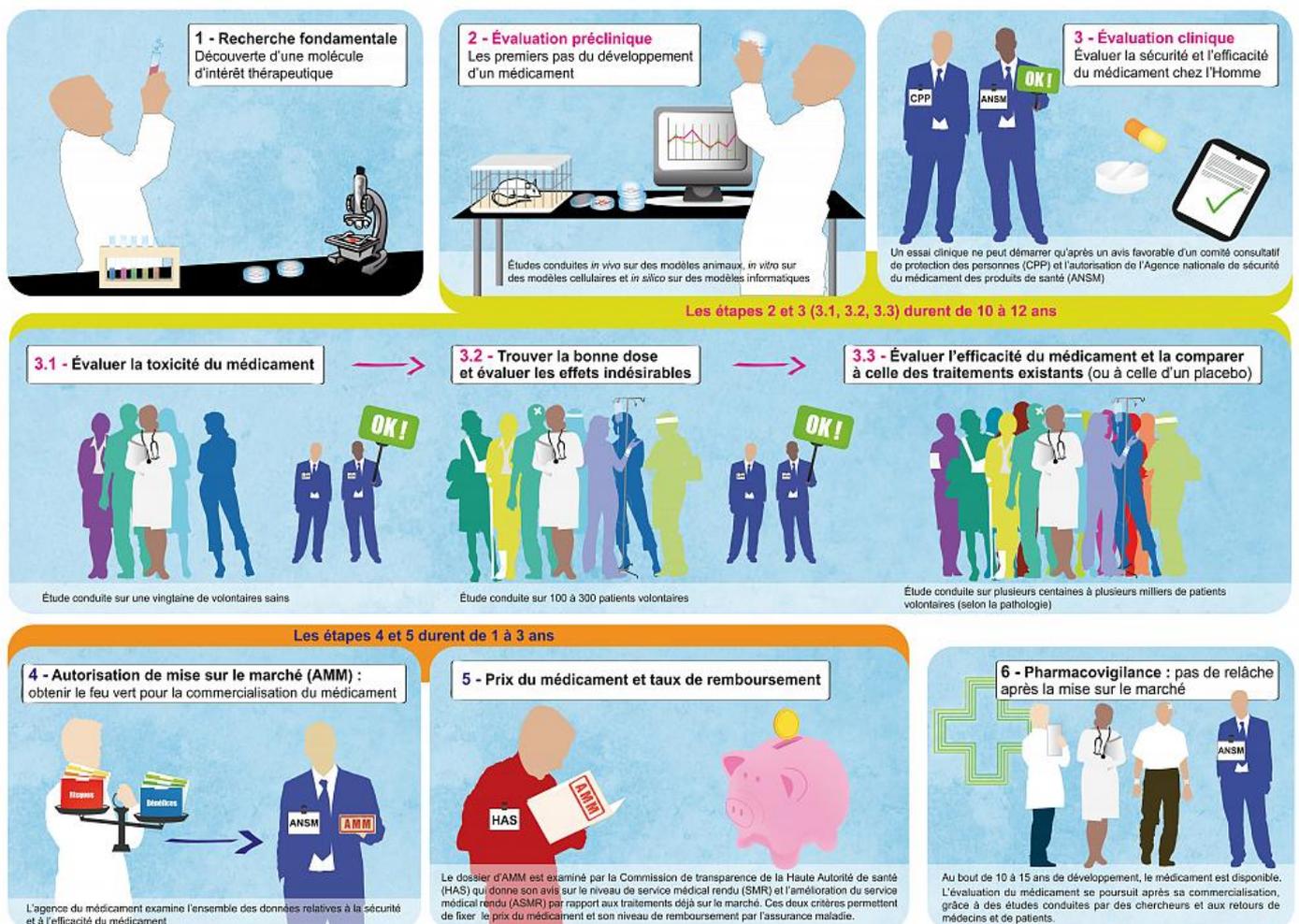


Figure 1.1 Etapes de développement d'un médicament

1.3 Différentes classification des médicaments

Parmi toutes celles existantes citons la classification des médicaments selon leur principe actif, celle par DCI et celle par action thérapeutique [1, 3].

1.3.1 Classification selon leur principe actif

La première des classifications qu'on peut retenir est celle basée sur le principe actif du médicament. On distingue ainsi deux grandes catégories de médicaments ; ceux d'origine naturelle (avec notamment la pénicilline et les minéraux comme le calcium et le potassium), et ceux d'origine synthétique (avec parmi eux la morphine) [1, 3].

1.3.2 Classification par dénomination commune internationale (DCI)

Dans la classification par DCI, c'est la substance active, le nom chimique du médicament, qui est pris en compte. Grâce à cette classification, le médicament peut être retrouvé quelle que soit sa marque. C'est à partir de la DCI que les médicaments génériques sont mis au point.

1.3.3 Classification par action thérapeutique

La classification par action thérapeutique est intéressante puisqu'elle donne directement une indication sur l'utilité du médicament. On les classe dans ce cas par spécialités. Par exemple contre un agent infectieux spécifique : antibiotique (contre les bactéries), antifongique (contre les champignons), antiviraux (contre les virus).

La classification des médicaments peut également être réalisée selon les organes qu'ils traitent: cœur (avec les anti-arythmiques, les antihypertenseurs, les bêtabloquants...), bronches (avec les anti-inflammatoires, les fluidifiants, les expectorants... etc).

1.4 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®; 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 [1, 3]:

- ✓ Obtention d'une forme pharmaceutique administrable (exemple: comprimé Rispal® 2 mg (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[®], Efferalgan[®], Panadol[®], Parol[®]

DCI: paracétamol

Nom chimique condensé: acétaminophène

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

1.4.1 Le principe actif (PA)

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, leur origine soit : végétale, animal, microbiologique, minérale ou synthétique.

1.4.2 Les excipients (EX)

L'excipient est une substance inactive par elle-même, mais qui facilite l'administration et la conservation du PA. Excipient vient du latin « exciper », 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.

1.5 Le conditionnement

1.5.1 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 [1, 3]:

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

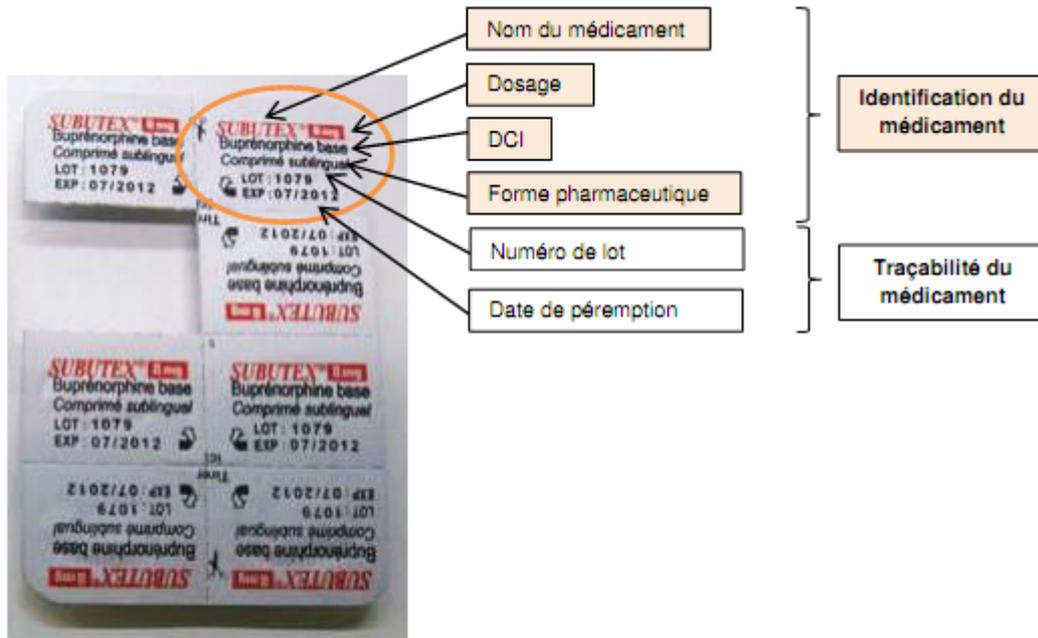
Exemples: Blister, pilulier, flacons, sachet...

1.5.2 Le conditionnement secondaire

Est généralement en carton, il contient à l'intérieur: Le primaire et la notice, et à l'extérieur la vignette.

1.5.3 Le conditionnement tertiaire

Est généralement en carton ou en matière plastique, il contient plusieurs unités de médicament.



Conditionnement Secondaire	Conditionnement Primaire
	
<p>Nom du médicament / Dénomination Internationale Commune (DCI) : DAFALGAN[®] / Paracétamol Dosage : 1 G Forme pharmaceutique : COMPRIMES EFFERVESCENTS</p>	

Figure 1.2 Illustrations de la présence des éléments d'identification sur le conditionnement des médicaments (nom du médicament, dosage et forme pharmaceutique).

1.6 Toxicité des médicaments

C'est l'ensemble des manifestations toxiques indésirables consécutives à l'administration d'un médicament [1- 4].

1.6.1 Toxicité aigüe

Elle se manifeste rapidement après une seule prise ou à court terme après des prises rapprochées.

Exemple: suicide, surdosage

1.6.2 Toxicité chronique

Elle se manifeste à retardement après administrations répétées et prolongées d'un médicament.

Exemple: Ulcération digestive → anti inflammatoires

1.6.3 Les risques tératogènes

Ce sont des risques de malformations chez le fœtus après administration de certains médicaments par la femme enceinte. La période la plus critique se situant dans les 3 premiers mois de grossesse.

Exemple: Thalidomide* retiré en 1961.

1.6.4 Les risques mutagènes

Ce sont des modifications de caractères génétiques sous l'influence de certains médicaments.

1.6.5 Les risques cancérigènes

Certains médicaments peuvent favoriser/accélérer le développement d'un cancer (tumeur maligne).

1.6.6 Dépendance aux médicaments

Il en existe 2 types :

- dépendance psychique: liée à la sensation de plaisir à consommer des médicaments ou le désir de chasser une sensation de malaise. (exemple : Lexomil*).

- dépendance physique: l'organisme exige pour conserver son équilibre un apport régulier et croissant de toxiques. (exemple : opiacés).

La pharmacodépendance peut être accompagnée ou non de tolérance se traduisant par une réduction progressive de l'activité du médicament obligeant une augmentation des doses utilisées.

1.6.7 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.

1.7 Devenir des principes actifs dans l'organisme

Tous les médicaments destinés à avoir une action sur l'organisme passent dans la circulation sanguine. Par cette voie, le devenir du médicament, ou plutôt de son principe actif est communément divisé en quatre grandes étapes: l'absorption, la distribution dans l'organisme, le métabolisme et l'élimination [2].

1.7.1 Première étape : l'absorption d'un médicament

Elle se définit comme le processus par lequel le médicament passe dans la circulation générale depuis son site d'administration. Elle dépend de la voie d'administration et du type de médicament.

➤ *Différentes voies d'administration*

Schématiquement, il y a trois grandes voies d'administration : la voie digestive, la voie parentérale et toutes les autres.

➤ *La voie digestive ou entérale*

La voie digestive correspond à la voie orale. Lorsqu'on avale un comprimé, il arrive dans l'estomac et sa digestion va commencer : le comprimé se délite, se désagrège et se dissout. Une partie du principe actif peut commencer à passer à travers la paroi de l'estomac pour rejoindre la circulation sanguine, une autre partie continue sa route dans l'intestin avant

d'être absorbé pour rejoindre la circulation sanguine (via la veine porte). Avant que le principe actif ne se répartisse dans tout le corps pour y exercer son action, il va passer par le foie et y être en partie transformé voire éliminé : il s'agit de l'effet de « premier passage hépatique ».

➤ *La voie parentérale*

La voie parentérale regroupe toutes les injections (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée). Le principe actif atteint la circulation sanguine et se répartit directement sans passage obligé par le système porte et le foie, sans subir l'effet de premier passage hépatique. On dit que le principe actif est plus biodisponible que par voie orale : la vitesse d'action et/ou la quantité de médicament qui agit (ou les deux) est plus importante. L'absorption sera plus ou moins complète et plus ou moins rapide en fonction des propriétés physico-chimiques des médicaments.

➤ *Les autres modes d'administration*

Les autres modes d'administration sont essentiellement: la voie transcutanée (parches, pommades), la voie sublinguale (spray, comprimé orodispersible) et la voie rectale (suppositoires).

La voie rectale présente les mêmes caractéristiques que la voie orale mais elle permet d'éviter en partie un éventuel effet de premier passage hépatique dans la mesure où les veines hémorroïdales inférieures et moyennes ne rejoignent pas le système porte.

La voie sublinguale permet une absorption très rapide mais limitée compte tenu de la faible surface d'absorption. Les médicaments, une fois la paroi capillaire franchie, atteignent directement la circulation générale [2, 5].

D'autres modes d'administration locale (collyres, sprays bronchiques) sont surtout utilisées lorsqu'on veut éviter un effet systémique (passage dans la circulation générale) ou que ce dernier n'est pas indispensable. Toutefois un passage systémique du médicament est toujours possible.

➤ *La biodisponibilité*

La biodisponibilité d'un médicament correspond à la fraction (plus ou moins importante) du médicament administré qui atteint la circulation sanguine et qui va avoir un effet pharmacologique.

En pratique, un même médicament peut exister sous deux présentations galéniques la gélule et le comprimé à libération prolongée. La biodisponibilité ne sera pas la même.

Par exemple, si la gélule de nifédipine (Adalate®) peut être utilisée en cas de crise hypertensive aiguë, le comprimé à libération prolongée (LP) libère une quantité constante de principe actif sur une période de temps plus ou moins étendue (jusqu'à 24 h).

1.7.2 Deuxième étape : la distribution

➤ *Le principe*

La distribution correspond au processus de répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et des organes par le sang. On distingue sous ce terme le transport du médicament au niveau sanguin (phase plasmatique) puis sa diffusion dans les tissus (phase tissulaire).

Le sang joue le rôle d'un véhicule de transport par les hématies et les protéines circulantes susceptibles de fixer la substance médicamenteuse. On parle alors de fixation aux protéines plasmatiques. Celle-ci est très variable d'un médicament à un autre.

La substance médicamenteuse se retrouve alors sous forme libre ou liée aux protéines (albumine, globulines, lipoprotéines) en sachant que cette fixation est réversible.

Seul le médicament sous sa forme libre est actif. Aussi, la forme libre se diffuse à travers les membranes et peut être éliminée et/ou métabolisée.

La forme liée agit comme une réserve qui ne traverse pas les membranes. Elle engendre une diminution de l'intensité de l'action, ralentit la dégradation et l'élimination. C'est un phénomène à prendre en compte dans la détermination de la posologie d'un médicament.

➤ *Mécanismes d'action*

L'effet d'un médicament est lié à l'interaction du médicament avec son site d'action. Il va entraîner un effet pharmacologique quantifiable en agissant au niveau d'une cellule, d'un organe ou de l'organisme tout entier.

Par exemple, l'aspirine a un effet pharmacologique : il est antiagrégant plaquettaire (entre autres) et permet d'obtenir un effet thérapeutique (diminution du risque de thrombose).

1.7.3 Troisième étape : le métabolisme du médicament ou biotransformation

Cette phase correspond à un ensemble de réactions permettant de dégrader le médicament afin de faciliter son élimination par le rein ou la bile. Elle a lieu principalement au niveau du foie mais parfois aussi au niveau des reins ou des poumons. Le métabolisme d'un médicament correspond à la transformation par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs composés dits « métabolites ». À leur tour, ces métabolites peuvent être actifs ou inactifs pharmacologiquement ou toxiques [2, 5].

➤ *Métabolisme de phase I : réactions d'oxydation*

La phase I est un ensemble de réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse des médicaments (via le cytochrome P450) qui conduit à la formation de métabolites.

Ces métabolites peuvent:

- Soit être éliminés directement
- Soit poursuivre les processus de métabolisation de la phase II

➤ *Métabolisme de phase II : réactions de conjugaison*

La phase II est une phase de conjugaison permettant de rendre les molécules hydrosolubles afin de faciliter leurs éliminations dans les urines ou la bile.

1.6.4 Quatrième étape : l'élimination des médicaments

Enfin le médicament est éliminé définitivement de l'organisme soit sous forme inchangée soit sous forme de métabolites (inactif, actif ou toxique) après biotransformation. Cette étape d'excrétion, irréversible, se fait par les urines le plus souvent (voie rénale) ou dans

les fèces (voie biliaire) ou parfois même par voie pulmonaire (dans l'air expiré lorsque la substance s'évapore facilement).

➤ *Les voies rénales et biliaires*

Le phénomène d'élimination est très important car toute insuffisance de l'organe responsable de l'élimination se traduit par un ralentissement de l'élimination et un risque d'accumulation du produit pouvant entraîner des effets toxiques.

➤ *Les autres voies d'élimination*

Les autres voies d'excrétion restent des voies accessoires : pulmonaire, salivaire, élimination dans le lait, cutanée, lacrymale.

➤ *L'élimination dans le lait maternel*

L'utilisation des médicaments se fera avec précaution compte tenu des effets délétères sur la lactation et surtout d'un effet nocif potentiel pour le nouveau-né (passage de métabolites dans le lait maternel).

➤ *Évaluation de la fonction rénale : le dosage de l'urée et la créatinine plasmatique*

Un dosage de l'urée et de la créatinine sanguine permet d'évaluer et de surveiller la fonction rénale. Il est systématique chez des patients avec des pathologies chroniques (insuffisance rénale, diabète), avant et pendant un traitement antibiotique lourd.

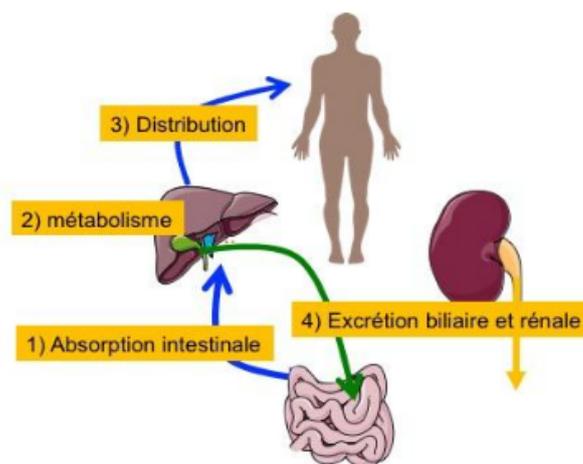


Figure.1.3 Schéma général du devenir du médicament dans l'organisme

Chapitre 2 Les opérations de synthèse

2.1 *Les sources de principes actifs*

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 [1, 6].

2.1.1 *Source 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.

2.1.2 *Source Animal*

C'est une thérapie ancienne, appelée omothérapie, 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 [2, 6].

Exemple

- 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.

2.1.3 *Source Microbiologique*

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

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

2.1.4 *Source 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...

2.2 *Les Méthodes d'obtention des Substances Naturelles*

2.2.1 *Les Méthodes synthétiques*

a. *Hémisynthèse*

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

b. *Synthèse d'un analogue structural*

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

c. *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-adrénergiques à la place de substances sympathomimétiques (adrénaline) inhibant ainsi son effet.

d. *Synthèse d'un inhibiteur enzymatique*

Exemple

Traitement de l'HTA (Hypertension artérielle) par un inhibiteur comme le Captopril® de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II.

2.2.2. *Les Méthodes Biotechnologiques*

Les micro-organismes sont cultivés pour la production de molécules identiques à celles produites par l'homme [1, 6].

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)...

Les substances actives et les excipients sont donc obtenus suivant des procédés validés et bien documentés : les matières premières subissent une série de transformations de façon à obtenir au final des matières de qualité pharmaceutique (**Tableau 2.1**). Ces transformations sont appelées opérations pharmaceutiques et elles s'effectuent au moyen d'appareils standardisés. Ces opérations sont choisies en fonction à la fois des caractéristiques des matières premières à traiter et des matières pharmaceutiques à obtenir. On distingue principalement la dessiccation, la pulvérisation, le mélange, la dissolution, la filtration, la distillation et la stérilisation. Ces opérations pharmaceutiques peuvent également constituer des étapes indispensables de la fabrication des formes galéniques.

Substance active	Type de fabrication	Méthode d'obtention
Morphine	Origine végétale : exsudât de la capsule de pavot	Séchage Extraction en milieu hydro- alcoolique Séparation des autres opiacés par précipitation sélective Purification
Insuline	Biotechnologie	Biosynthèse : gène codant introduit dans des micro-organismes, sécrétion d'insuline dans le milieu de culture Purification par filtration et ultrafiltration Précipitation et resolubilisation
Paracétamol	Synthèse chimique	Acylation du paraaminophénol par de l'anhydride acétique Séparation du paracétamol et de l'acide acétique formés

Tableau 2.1 Caractéristiques de différentes substances actives

2.3. Les opérations de synthèses des médicaments

2.3.1 La dessiccation

De nombreuses opérations de fabrication pharmaceutique nécessitent le séchage de solides mouillés par de l'eau ou des solvants. Les séchoirs sont de différents types, chacun d'eux assurant un confinement et une maîtrise variables des vapeurs et des particules (Figure.2.1).

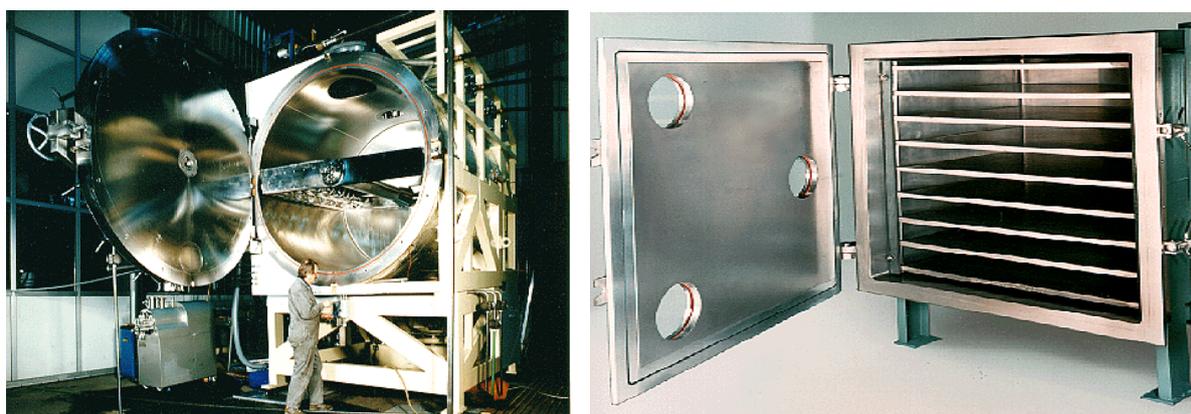


Figure 2.1 Séchoir rotatif sous vide et Armoire de séchage sous vide respectivement

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 (Figure.2.2).

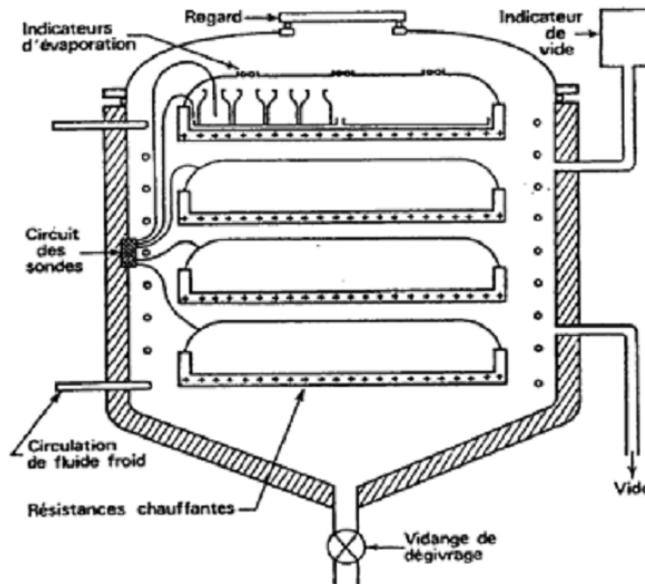


Figure 2.2 Appareil à lyophiliser pour flacons ou ampoules

Séchoirs à fonctionnement continu ou contre-courant : Ce sont des séchoirs à bandes et les substances sont amenées et transportées sur une bande qui se déplace à une vitesse choisie. En même temps en sens inverse un courant d'air chaud est pulsé et assure une dessiccation régulière et progressive (Figures.2.3).

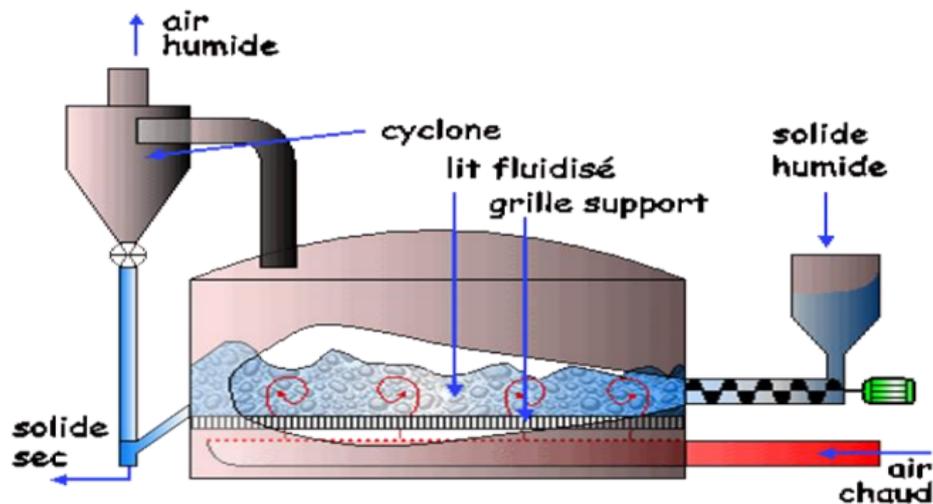
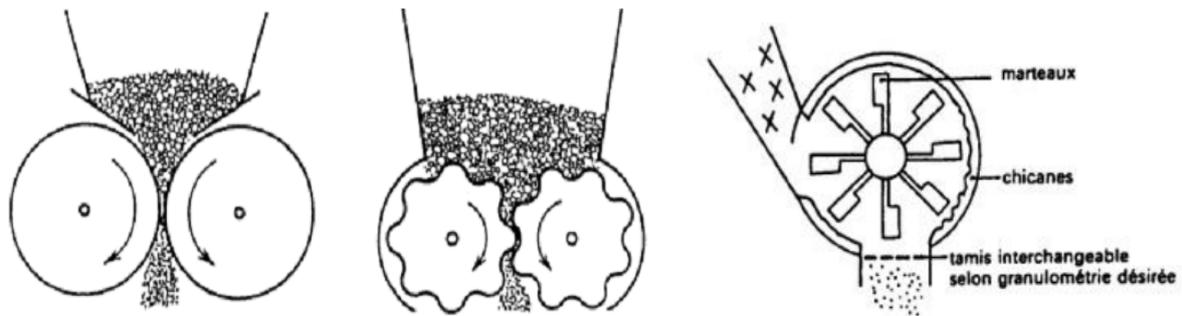


Figure 2.3 Séchoirs à fonctionnement continu ou contre-courant

2.3.2 La pulvérisation

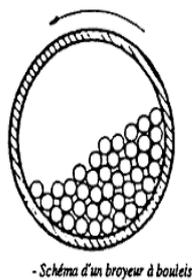
Les méthodes de pulvérisation ont pour but d'amener les substances médicamenteuses végétales ou animales ainsi que les substances chimiques à un degré de ténuité (finesse) suffisant pour assurer leur homogénéité et faciliter leur utilisation (Figures.2.4).



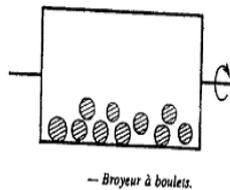
Broyeurs à cylindres

Broyeur à marteaux

Les broyeurs à boulets



- Schéma d'un broyeur à boulets



- Broyeur à boulets.



Broyeurs à boulets

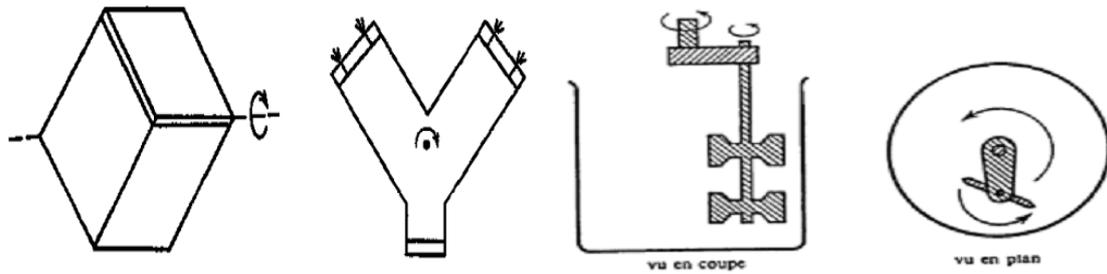
Broyeur à hélices ou à couteaux

Figure 2.4 *Différents types de broyeurs de pulvérisation*

2.3.3 Mélange et dispersions

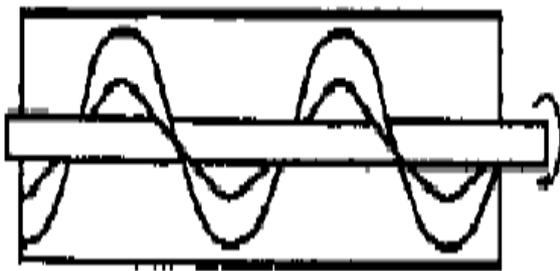
Le mélange est une opération qui intervient dans la fabrication de toutes les formes pharmaceutiques et ce terme désigne à la fois une opération et aussi son résultat. La finalité du mélange est d'obtenir une association homogène de constituants qui est indispensable pour assurer un dosage constant en principe actif dans chaque unité de prise (Figure 2.5).

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



Mélangeurs cubique et en V

Mélangeur planétaire



mélangeur à ruban ou vis hélicoïdale



mélangeurs à bras type pétrin (substances pâteuses)

mélangeurs à socs

Figure 2. 5 *Les types de mélangeurs*

2.3.4 La granulation

La granulation des solides secs ou humides a pour but d'en modifier les propriétés physiques. Les granulateurs peuvent avoir des caractéristiques différentes et assurent un confinement et une maîtrise variables des risques mécaniques et des particules en suspension et des vapeurs. Les granulateurs en vase clos permettent de réduire les émissions de particules

ou de vapeurs de solvants dans les ateliers et dans l'atmosphère extérieure (Figure 2.5). 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).

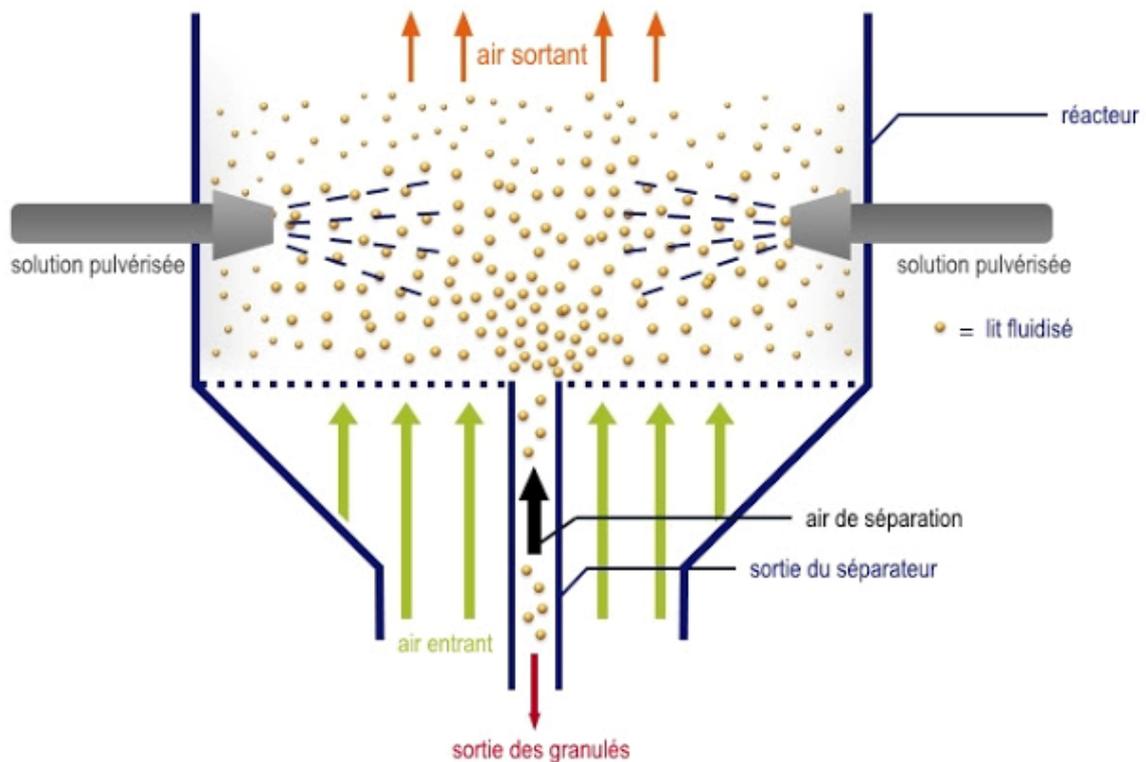


Figure 2.6 Granulation par fluidisation

2.3.5 La compression

Elle 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 (Figure 2.7), 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.

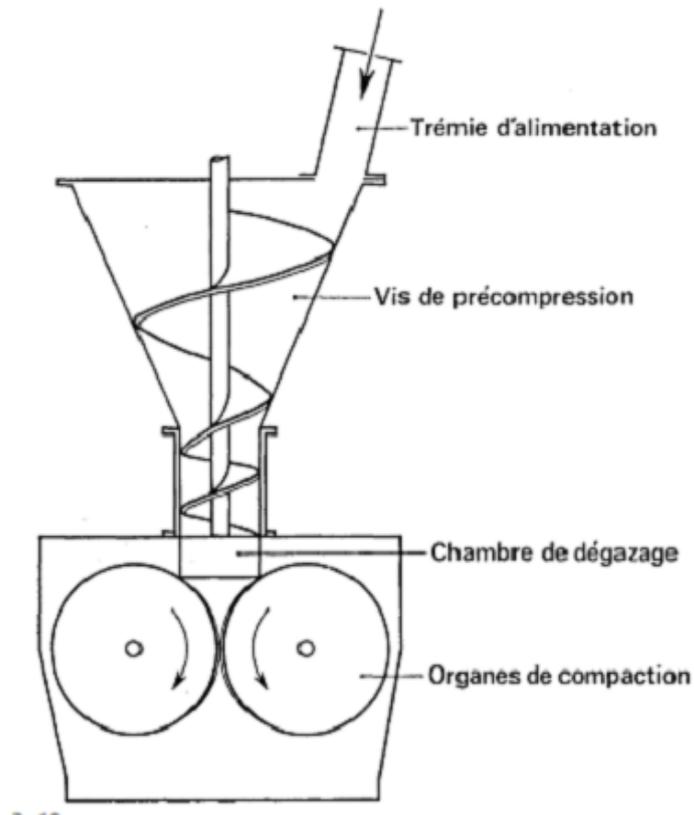


Figure 2.7 Presses à cylindres (compacteur comprend deux cylindres d'acier horizontaux)

Chapitre 3 **Préformulation**

3.1 Pré-formulation

Ces études ont comme objectifs de : Recueillir toutes les infos utiles pour développer une forme pharmaceutiques stable ayant la biodisponibilité maximale tout en étant compatible avec uneproduction industrielle [6, 7]. La préformulation consiste à recueillir l'ensemble des caractéristiquesphysiques et physicochimique (solubilité, diamètre des particules, enrobage, densité, polymorphisme, coefficient de partition ...).

3.2 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 [6, 7].

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.

3.3 Problèmes rencontrés lors de la formulation

3.3.1 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.

3.3.2 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 principe actif.

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 [1, 7].

3.2 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 [8]:

- 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).

3.2.1 Voie orale ou voie buccale

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 [8, 9].

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...

3.2.2 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

- 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.

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 [8, 9].

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.

e) La voie péridurale

Administration dans la dure-mère, permet de réaliser l'anesthésie de la région du petit bassin et des membres inférieurs.

3.2.3 *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).

3.2.4 Voie pulmonaire

L'arbre pulmonaire, qui a une surface de 100 m² 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.

3.2.5 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.

3.3 Les formes galéniques

Le médicament peut prendre différentes formes ; ces dernières sont nommées: formes galénique [8- 10].

3.3.1 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.



Figure 3.1 *Illustrations des gélules*

b) *Les capsules*

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



Figure 3.2 *Forme galénique des capsules*

c) *Les pilules*

La pilule est une masse sphérique ($\text{Ø} = 5\text{-}10 \text{ mm}$) 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.



Figure 3.3 *Les pilules*

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.



Figure 3.4 *Differentes formes des comprimés*

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.



Suspension



Emulsions





Sirops



Ampoules buvables

Figure 3.5 *Les formes liquides orales*

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.



Figure 3.6 *Les formes dermatologiques*

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 [8, 9].



Figure 3. 7 *La forme galénique de gel*

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.

3.4 Classification des formes pharmaceutiques ou galéniques selon leur consistance

3.4.1 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 [8, 9].

3.4.2 Les formes galéniques semi-solides

Mousse, pommade, crème, gel, pâte...

3.4.3 Les formes galéniques liquides

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

3.5 Classification des formes galéniques selon la voie d'administration

3.5.1 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...

3.5.2 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%)...

3.5.3 *Formes ophtalmiques (voie oculaire) action locale*

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

3.5.4 *Formes pour la voie rectale action locale, action systémique*

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

3.5.5 *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) [8, 10]

3.5.6 *Formes pour la voie nasale action locale, action systémique*

Gouttes, aérosols...

3.5.7 *Formes pour la voie vaginale action locale*

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

3.5.8 *Formes pour la voie auriculaire*

Action locale : Gouttes auriculaires, pommades auriculaires....

4.1 *Entreprise pharmaceutique*

4.1.1 *Définition*

L'industrie pharmaceutique : est le secteur économique stratégique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. C'est une des industries les plus rentables et importantes économiquement dans le monde. Cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie et reste un secteur clé et un important moteur de croissance de l'économie mondiale. Néanmoins, perte de brevets sur les médicaments-vedettes qui basculent progressivement et à grande vitesses dans le domaine public, mesures nationales de régulation des prix, poids de la crise économique sur les recettes, cette industrie vacille plus que jamais vers un nouveau modèle économique, dans lequel les pays émergents et en voie de développement pourraient bien jouer un rôle majeur [11].

4.1.2 *Projets de l'industrie pharmaceutique*

les enjeux et les tendances récentes du secteur pharmaceutique au niveau mondial, régional et national. Il vise à mieux appréhender la réalité de cette branche et présente:

- des statistiques récentes du secteur et en particulier celui des médicaments.
- les perspectives de développement et le devenir du secteur pharmaceutique, d'après des prévisions d'experts, allant de 2011 à 2020.
- les principaux marchés pharmaceutiques dans le monde.
- les principaux médicaments et classes thérapeutiques ayant réalisé vents les plus importantes dans le monde entre 2009 et 2010.
- un classement des grands laboratoires pharmaceutiques dans le monde pour l'année 2009 et 2010.
- les dépenses de R&D des premiers groupes pharmaceutiques.

- les faits marquants du secteur enregistrés en 2009-2010, notamment les derniers grands rapprochements qui ont marqué le secteur pharmaceutique

4.1.3 Stratégie de l'industrie pharmaceutique

Il s'agira de s'intéresser à toutes les nouvelles technologies, publications scientifiques, les brevets, les communications et études faites par les chercheurs ou les résultats de tests cliniques disponibles sur des formules pouvant être utilisées dans le développement du médicament en cours de création, être régulièrement informer sur les nouveaux médicaments, les études cliniques, les nouvelles maladies, nouveaux process de fabrication, etc

Dans un contexte où la mondialisation a accru la concurrence et où l'explosion des technologies a modifié la création de la valeur, l'information est devenue un élément stratégique de l'entreprise. Ainsi pour définir sa stratégie commerciale, l'entreprise algérienne doit non seulement acquérir une bonne connaissance du marché et de ses clients, mais aussi s'intéresser à : ses concurrents, ses fournisseurs, ses circuits de distributions, aux évolutions technologiques, réglementaires ou normatives de son secteur d'activité, d'où la nécessité de mettre en place une démarche de veille stratégique [11].

4.2 Fabrication d'eau pharmaceutique

4.2.1 Eau purifié (Ep)

L'EP est utilisée comme un excipient pour la préparation de produits non stériles et comme une matière première pour la préparation d'eau pour injection et pour la vapeur pure à usage pharmaceutique. Elle est aussi utilisée à des fins de rinçage (nettoyage des conteneurs) et pour la préparation de solutions de nettoyage [12].

4.2.2 Eau hautement purifiée (EHP)

L'EHP est utilisée pour la préparation de médicaments dans lesquels le taux d'endotoxines bactériennes doit être maîtrisé. Les méthodes actuelles de préparation incluent l'osmose inverse par double passage, l'osmose inverse associée à de l'ultrafiltration et la distillation.

4.2.3 Eau pour préparation injectable (eppi)

4.2.3.1 Eau stérilisée pour injection

L'EPPI est utilisée pour dissoudre ou diluer des substances ou des préparations dont le mode d'administration se fait par voie parentérale [12, 13].

4.2.3.2 Eau pour injection en vrac

L'eau pour injection en vrac est utilisée dans la fabrication de produits parentéraux et ophtalmiques. Elle est aussi utilisée dans le rinçage final des conteneurs (ex. conditionnement primaire) et dans la fabrication de ces produits. Elle est produite selon les Pharmacopées Européennes (PE) par monographie (remplacé par Monographie 169 à compter d'avril 2017) soit par:

- distillation dans un appareil dans lequel les parties en contact avec l'eau sont du verre neutre, du quartz ou du métal adapté et qui sont munis d'un dispositif efficace pour éviter l'entraînement de gouttelettes ;
- un procédé de purification qui est équivalent à la distillation.

L'osmose inverse, qui peut être à étage unique ou à double étage, couplée à d'autres techniques appropriées comme une électro-déionisation (EDI), une ultrafiltration (UF) ou une nano filtration (NF) [12, 13].

4.3 Traitement d'Air

L'air est un mélange de gaz constitué de 78% de N₂, 21% de O₂ et 1% d'autres gaz., c'est un fluide en mouvement qui peut transporter des particules en suspension et composés volatils. Certains éléments présents dans l'air sont plus ou moins indésirables, ils peuvent entraîner une pollution[14],

Exemple

- Gaz : SO₂, CO, NO, NO₂, NH₃

- Composés volatils : Les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques, Composés Organiques Volatils.

- Les particules en suspensions : Poussières, Pollens, Germes (bactéries, champignons microscopiques).

Les effets de cette pollution de l'air se manifestent à tous les niveaux :

- à l'échelle planétaire (effet de serre, "trou d'ozone"...).
- à l'échelle régionale et continentale (pollution photochimique par l'ozone, pluies acides...)
- à l'échelle locale (environnements urbains et industriels),
- à l'intérieur des locaux (combustion, matériaux utilisés, activités... le tabagisme),

A l'intérieur des locaux " d'usage courant " (habitation, bureau...), si la pollution de l'air au niveau local est maîtrisée, un système de ventilation correctement dimensionné et des matériaux de constructions adaptés permettent d'obtenir une qualité d'air conforme aux impératifs de santé [13, 14].

Dans les établissements de santé la plus part des activités ne nécessitent pas de traitement d'air complémentaire.

Seuls les locaux où sont pratiqués des actes à risques spécifiques (stérilisation centrale, bloc opératoire, chambre d'isolement septique...) requièrent un traitement de l'air plus poussé pour obtenir une qualité d'air :

- connue
- adaptée aux risques identifiés
- maîtrisée dans le temps.

Dans les bloc opératoires (et les stérilisations centrales) les sources de pollutions peuvent être:

- Exogène : apportés par l'air neuf provenant de l'extérieur ou des locaux voisins par le mouvement naturel de l'air (germes, poussière, pollen...)
- Endogène provenant de différentes origines (humaine, activités spécifiques, environnementale).

Selon le type risque les personnes concernées seront différentes en effet :

- Le risque chimique est un risque à long terme qui concerne le personnel. L'intoxication si elle dépend de la toxicité du produit employés et également liée au temps d'exposition.
- L'agent contaminant biologique ciblera selon la virulence (communautaire, opportuniste...) et sa voie d'entrée (plaie, voie respiratoire...) touchera plus particulièrement le patient.

Un système de traitement d'air pour être efficace doit être régulièrement entretenu sinon il peut engendrer des pollutions spécifiques. Plus un traitement d'air sera complexe plus la maintenance et la surveillance devront être rigoureuses [14].

C'est pourquoi un traitement d'air mal adapté (sur ou sous dimensionner), est dangereux pour la santé. Il est donc impératif de caractériser et définir différentes zones ,en fonction de leurs risques spécifiques afin d' adapter le traitement d'air à la zone concernée.

4.3.1 *Classification des Zones*

Aération: renouvellement naturel de l'air en vue de maintenir la salubrité de l'atmosphère d'un local

Ventilation: technique d'assainissement de l'air basée sur la dissolution des polluants par un apport d'air neuf en opérant par balayage

Climatisation: ensemble des opérations créant et maintenant dans un local des conditions déterminées de température, d'humidité, de vitesse et de qualité d'air

Conditionnement d'air: traitement permettant de régler simultanément les caractéristiques de l'atmosphère d'un local: température, hygrométrie, pression et propreté particulaire.

4.3.2 *Point Réglementaire et normatif*

- La législation relative aux traitements d'air et à sa qualité est un thème abordé dans: Le Code du travail concerne l'aération des locaux de travail, la réglementation sanitaire.
- Normes ISO et NF-S concernent la définition et le classement des salles selon la qualité de l'air.

- Le Code de la construction définit les caractéristiques thermiques des bâtiments et équipements, la sécurité contre l'incendie (non traité dans ce document)

4.3.3 *Législation relative à l'aération et à l'assainissement des locaux de travail*

Code du travail art 232-5-1 et 5 à 7: concernant la possibilité de pollution spécifique des locaux. Pour les locaux, où sont pratiqués des activités susceptibles de générer des pollutions spécifiques, les débits d'air neuf et extrait doivent être étudiés pour que les valeurs limites d'exposition édictées par le ministère de la santé ne puissent être dépassées. (Ex : locaux dans lesquels on utilise le Glutaraldéhyde).

Décret n°084-1093 et 084-1094 du 07/12/194 et une circulaire DRT N°3 09/05/85: Ces décrets complètent le code du travail en fixant les règles relatives à l'aération et l'assainissement des locaux de travail auxquelles doivent se conformer les maîtres d'ouvrage entreprenant la construction ou l'aménagement des bâtiments destinés à l'exercice d'une activité industrielle, commerciale ou agricole.

Arrêté des 8 et 9 octobre 1987: en application de l'article R232-5-9 du Code du Travail: Les opérations de maintenance doivent être effectuées selon les indications remises par l'installateur et notifiées dans le dossier d'installation.

En exploitation, il est nécessaire de contrôler, au minimum tous les 6 mois: la concentration en poussières, les systèmes de surveillance mis en œuvre.

Arrêté du 25 juin 1980 et 23 mai 1989 art U34 ventilation des locaux anesthésiques inflammables autorisés Pendant toute la durée des séances opératoires, l'atmosphère des salles d'opération et des salles d'anesthésie et de réveil associées doit recevoir un apport en air neuf au régime minimal de 15 volumes par heure par salle avec un apport minimal d'air neuf de 50 mètres cubes par heure par personne susceptible d'être présente dans la salle.

S'il est prévu un apport en air recyclé, celui-ci doit être prélevé uniquement dans la salle concernée. L'installation doit permettre une diffusion rapide et une évacuation vers l'extérieur des vapeurs anesthésiques [13, 14].

4.4 Notion de qualité dans l'industrie pharmaceutique

4.4.1 Qu'est-ce que la qualité ?

La qualité fait l'objet d'une démarche socio-économique que l'on appelle souvent Qualitisme. Elle relève d'une science, au moins d'une technique, dite Qualitique. Comme le montre la figure 1, on distingue d'un premier point de vu, la qualité traditionnelle qui correspond à la qualité de production constatée à postériori et qui « coute » et la qualité nouvelle qui correspond à la qualité de service au client [15].

La qualité d'un produit ou service correspond à l'ensemble de ses caractéristiques intrinsèques qui lui confèrent une aptitude à satisfaire des besoins ou des attentes formulés, habituellement implicites, ou imposés.

Au IVème siècle avant J.C., Aristote distinguait les qualités premières des choses des qualités secondes, il posait déjà les fondements d'une opposition entre qualité objective et qualité subjective.

Pour Aristote, les qualités premières des choses ont un caractère quantifiable et donc objectif, les qualités secondes apparaissent comme subjectives puisque dépendantes de l'individu qui les perçoit et les apprécie selon ses propres sens et ses propres valeurs.

La définition de la qualité doit être liée au client et ainsi, la première approche de la définition se base sur la relation client – fournisseur. Dans la quelle la qualité fait intervenir trois acteurs : le fournisseur, le produit et le client. Ce qui conduit au trinôme de la qualité fournisseur – produit – client [15].

La deuxième approche se base sur la généralisation, l'objet n'est plus limité au produit mais étendu aux activités, aux processus, aux organismes et aux personnes. Dans une société, les hommes se livrent aux activités les plus diverses : intellectuelles, physiques. Il y'aura question de la qualité d'un produit, d'une tâche, d'un operateur.

Dans le langage de la qualité, on parlera plus de fournisseur, d'entité et de client, et donc on parle plus d'entité ce qui modifie le trinôme de la qualité en fournisseur – entité – client.

La troisième approche pose le premier postulat de la qualité qui fonde le client comme référence unique dans toute activité socio-économique. Cette référence est relative au produit et s'exprime sous forme de besoins explicites lorsqu'ils sont formulés contractuellement et de besoins implicites dans tous les autres cas.

La satisfaction du client est mesurée par le rapprochement (besoins – caractéristiques) du produit et c'est ce qui définit la qualité.

La définition internationale de la qualité est donnée par ISO, la norme ISO 8402 « La qualité est l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites ». La figure 2, nous représente l'évolution de la qualité au cours du temps.

4.4.2 *L'Assurance Qualité*

L'assurance qualité a deux objectifs. Le premier objectif est d'assurer la conformité du produit s'obtient en prenant toutes les mesures et précautions nécessaires qui commencent bien avant que le produit soit fabriqué ou que le service soit rendu.

Chaque fournisseur pourra en fonction de ses convictions et ses contraintes, décider de:

- Ne satisfaire qu'à certaines exigences normatives.
- Satisfaire à toutes, par désir ou par obligation,
- Aller au-delà et satisfaire à des exigences assurance qualité supplémentaires qu'il juge utile ou indispensables.

Le deuxième objectif est de démontrer que la qualité peut être obtenue. Peut être atteinte au moyen de documents décrivant de façon claire, précise et accessible toutes les précautions et mesures prises en faveur de la qualité.

Donc les deux objectifs de l'assurance qualité, se résume comme suit, le premier objectif est d'assurer la conformité aux exigences et le second objectif est de démontrer que le premier objectif peut être atteint.

L'assurance qualité a pour but ultime de satisfaire le client même quand il ne le sait pas ou il ne peut pas exprimer les besoins.

4.4.3 *La Qualité dans l'industrie Pharmaceutique*

Dans un établissement pharmaceutique la qualité relève d'une personne qualifiée qui doit être un Pharmacien. La qualité selon le dictionnaire, peut avoir deux significations:

- C'est la manière d'être plus ou moins caractéristique d'une chose. « ce qui fait une chose et telle »
- C'est la supériorité ou l'excellence d'une chose.

Pour le médicament, il faut se limiter à la première définition. Il n'y a pas de qualité fine ou extra fine, ni de premier et de deuxième choix, ni même de qualité supérieure pour le médicament [15].

La Qualité du médicament est bien définie, c'est celle du prototype, décrite dans la partie Pharmaceutique du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). la qualité se conçoit puis se fabrique, en appliquant les référentiels correspondant à la conception ou à la production.

Il est important de rappeler, comme le montre la figure 6, que dans la vie d'un médicament il ya deux parties :

- Celle de la conception qui aboutit à la réalisation d'un lot rigoureusement défini dans le dossier d'enregistrement. C'est le « prototype », qui fera l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) [15],
- Celle de la production dont objectif est de reproduire industriellement le prototype.

4.4.4 *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.

4.4.5 *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) [15]:

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 [15].

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)

Références

- [1] S. FATMI, Cours procédés pharmaceutique, Licence Génie des procédés, Université de Bejaia, 2016.
- [2] R. BENKIRANE, Cours Francophone Inter pays de Pharmacovigilance, Les effets indésirables des médicaments, Centre Antipoison et de pharmacovigilance du Maroc, 2004
- [3] K. PETER , C. VOLLHARDT, N- E. SCHORE, Traité de chimie organique, 5^{ème} édition de boeck, 2009.
- [4] O. ALLO, P. BLANC et M. Delmasso, Pharmacie galénique BP, Edition Groupe Liaison SA Prophyre, 2005.
- [5] P. WEHRLE, Pharmacie galénique : Formulation et technologie pharmaceutique, MALOINE, 2008.
- [6] G -L. PATRICK, Chimie pharmaceutique, Boeck, 2002.
- [7] A. LE HIR, Pharmacie galéniqué bonnes pratiques de fabrication des médicaments, Edition Masson, 1997.
- [8] A. LE HIR, Pharmacie Galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8^{ème} édition abrégés chez MASSON, 2001.
- [9] P. WHERLE, Pharmacie galénique, Formulation et technologie pharmaceutique, Edition Maloine, 2012.
- [10] Y. COHEN, C. JACQUOT, Pharmacologie, Edition Masson, France, 2008.
- [11] K- D. TAIT, L'industrie pharmaceutique, Bureau international du Travail (BIT), Encyclopedia de sécurité et de santé de travail, Genève, 2002.
- [12] M- L. BELDI, Contrôle de l'eau à usage pharmaceutique, Université Frère Mentouri Constantine 1, 2017.
- [13] Y. BOUDIER, Qualification d'un système de production et de distribution d'eau pour préparations injectables, Université Toulouse III Paul Sabatier, 2014.
- [14] F. LE GALLOU, D. LEPELLETIER, Contrôles particuliers et microbiologiques de l'air et contrôles microbiologiques des surfaces dans les établissements de santé, Institut de biologie, CHU de Nantes, France, 2017.
- [15] A. BOUDENDOUNA, Pharmacie galénique: Assurance Qualité Pharmaceutique & BPF, Département de Pharmacie, Faculté de Médecine, Université d'Alger1, 2016.

Annexes

1.1. Autres opérations de synthèses des médicaments

1.1.1. La Distillation

A. Définition

La distillation est une opération de séparation basée sur la différence de température d'évaporation (vaporisation) des constituants d'un mélange. On l'obtient en chauffant progressivement le mélange et en recueillant par condensation (refroidissement) des différentes fractions de ce mélange. On obtient un distillat.

- Lorsque ce distillat est de nature alcoolique, il est appelé alcoolat.
- Lorsque ce distillat est de nature hydrique, il est appelé hydrolat.

B. Intérêt

La distillation est un excellent procédé pour :

- La purification de solvants et en particulier de l'eau potable qui contient de nombreuses impuretés dissoutes ou non dissoutes.
- La séparation des différents constituants d'un mélange (d'une solution extractive par exemple) en fonction de la température de distillation du mélange : c'est la distillation fractionnée (extraction des huiles essentielles contenues dans une plante, préparation des eaux distillées aromatique).

C. Principe

Le principe de la distillation est basé sur un double changement d'état physique de la matière passage de l'état liquide à l'état gazeux par évaporation(ou vaporisation) provoqué par la chaleur, puis retour à l'état liquide de la phase gazeuse grâce à un refroidissement (condensation). Le dispositif nécessite 2 parties reliées entre elles ; 1 enceinte chauffée pour vaporiser le liquide, et 1 partie dont la paroi est froide et permet la condensation de la vapeur formée.

D. Les différents appareils à distillation

L'alambic : C'est le plus simple, le plus classique des appareils.



Appareil de l'Alambic

1.1.2. La Sterilisation

A. Définition

C'est une opération qui a pour but de détruire et/ou d'éliminer tous les micro-organismes présents sur un objet ou un produit.

- La destruction peut être effectuée grâce à : la chaleur, des agents chimiques, des rayonnements.
- L'élimination grâce à : la filtration stérilisante.

La stérilisation pourra être obtenue par la combinaison de ces différentes méthodes.

Remarque

La destruction des micro-organismes sera plus ou moins facile selon la forme même du micro-organisme. On observe chez la plupart des germes deux formes :

- *La forme végétative* : c'est la forme « active » du germe en plein développement. C'est la plus vulnérable,
- *La forme spore* : c'est la forme de « protection » du micro-organisme, celle qui lui permet d'atteindre des conditions plus favorables à son développement.

On estime (et on constate) que si l'on détruit la forme spore, toutes les formes végétatives seront-elles aussi détruites (l'inverse n'est pas vrai). C'est donc la forme spore qui servira de base de contrôle de stérilité ou d'efficacité d'une méthode de stérilisation.

B. Intérêt :

Limiter les risques de contaminations bactériennes ou virales lors de l'administration de médicament ou de dispositifs médicaux :

- Préparations injectables, collyre, produits destinés à être appliqués sur certaines blessures et brûlures.
- Matériel utilisé lors des opérations chirurgicales.
- Matériels à injection : aiguilles, seringues, sondes.
- Fils à ligatures et objets de pansements.
- Tube de recueil de prélèvement.

Parfois, des locaux doivent être aussi stérilisés pour assumer par exemple, la préparation de médicaments stériles dans de bonnes conditions d'asepsie (absence de souillure microbiologique).

C. Les différentes méthodes de stérilisation

1. Les produits pouvant être stérilisés dans leur conditionnement définitif

a. Stérilisation par la chaleur

➤ Chaleur sèche

On utilise des étuves ou des fours à air chaud type POUPINEL (le nom de l'inventeur).

Ils sont pourvus d'un indicateur ou d'un enregistreur de température.

Pour obtenir une destruction des germes, il faut avoir au minimum une température de 180°C pendant 30 minutes. L'homogénéité de la température doit être assurée au sein de l'enceinte par un système de ventilation. Cette méthode est réservée aux objets métalliques ou en verre (récipients, matériel chirurgicale)

➤ Chaleur humide

Cette méthode permet d'opérer à une température plus basse que précédemment et garantit une stérilisation plus sûre. Le principe est de porter l'eau à l'ébullition à une température supérieure à 100°C grâce à des appareils qui permettent une augmentation de la pression. La destruction des germes est assurée en un temps plus court. Cette méthodes est réservés aux :

- Médicaments (dans leur conditionnement définitif ou étape intermédiaire avant le conditionnement),
- Matériels de conditionnement (avant remplissage),
- Matériel chirurgical non jetable (supportant des températures élevées).

b. Stérilisation par les rayonnements

Les rayonnements de courte longueur d'onde présentent un pouvoir microbicide plus ou moins marqué.

- Les rayonnements ionisants Bêta et Gamma :

Ils servent à stériliser le matériel chirurgical à usage unique et les articles de pansement et de suture. Il s'agit

d'articles à usage unique c'est-à-dire dont le ré-emploi est interdit. La stérilisation doit être effectuée dans l'emballage étanche définitif.

- Les rayonnements ultra—violet :

Les rayons de courte longueur d'onde sont très efficaces en théorie, mais arrêtés facilement par le moindre obstacle et notamment le verre. Non pénétrants, ils ne sont donc utilisés que pour stériliser l'air des enceintes stériles ou maintenir une stérilité en surface (en complément d'autres procédés de stérilisation). Ils peuvent provoquer des accidents oculaires très graves.

c. Stérilisation par antiseptique gazeux :

Deux substances servent à stériliser le matériel et les enceintes stériles : le formaldéhyde et l'oxyde d'éthylène, mais leur emploi est limité par leur toxicité.

➤ *Le formaldéhyde (formol)*

Il nécessite une atmosphère très humide qui demande un temps de contact de plusieurs heures pour être efficace. Il doit être ensuite éliminé par ventilation avec de l'air stérile car il est

irritant et toxique. C'est un gaz peu pénétrant, donc uniquement un désinfectant de surface qui convient bien pour stériliser du matériel et des locaux (blocs opératoire).

➤ *L'oxyde d'éthylène*

Il est utilisé pour la stérilisation de matériel qui ne supporte pas l'AUTOCLAVE tels que certaines matières plastiques, des polyéthylènes ou certains caoutchoucs ainsi que d'autres matériaux comme les cotons ou les gazes. Il présente d'avantages de pouvoir être utilisé pour des articles placés dans leur emballage définitif. Son intérêt principal par rapport aux rayonnements est de pouvoir être employé dans les établissements pharmaceutiques et les hôpitaux (à l'écart des malades).

➤ *Acide per-acétique*

Utiliser pour la stérilisation de matériel en PVC, textiles et objets non métallique. Produit dangereux à la manipulation.

2. Les produits ne pouvant pas être stérilisés dans leur conditionnement définitif

Ils sont préparés dans des enceintes où règne une asepsie aussi rigoureuse que possible. Ces enceintes sont de dimensions très diverses : vitrine, entourage d'une machine ou salle entière de fabrication.

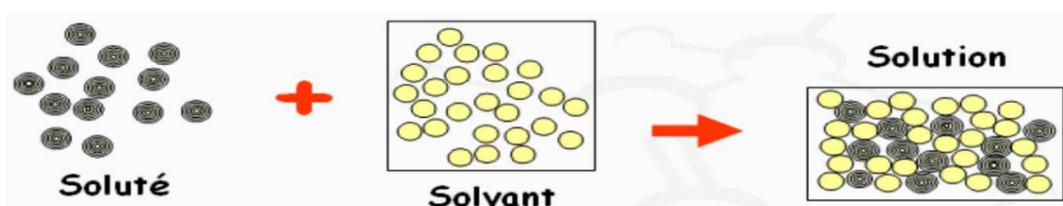
a- Stérilisation par filtration

Les produits stérilisés par filtration doivent être préparés dans des conditions aseptiques. Ce mode de stérilisation est applicable à tous les fluides : liquides et gaz, tout particulièrement, aux solutés qui ne supportent pas l'action de la chaleur.

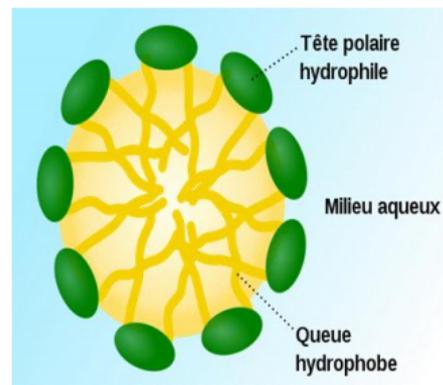
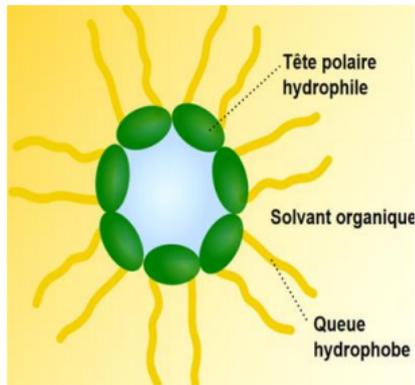
1.1.3. La Dissolution

A. Définition :

La dissolution est l'action de disperser à l'état moléculaire, une substance gazeuse, liquide ou solide dans un liquide.



- ❖ Le résultat de la dissolution est un liquide appelé solution.
- ❖ Le liquide dans lequel est disséminée la substance est le solvant.
- ❖ La substance dissoute est le soluté
 - Solution vraie: particules < 2nm
 - Solution colloïdale : micelles de dimension : 2 à 200 nm



B. Intérêts de la dissolution

- La forme solution permet de rendre les principes actifs rapidement disponibles pour l'organisme.
- Elle est utilisée pour toutes les voies d'administration, indispensable pour la voie intra artérielle.

La dissolution est obtenue par deux procédés différents suivant le principe actif:

- la dissolution simple ou complète ;
- la dissolution extractive ou partielle

C. Dissolution simple / complète

- Une dissolution est simple ou complète lorsque le solvant en proportion suffisante est capable de dissoudre entièrement la substance.
- Au final on a une seule phase liquide homogène.
- Une dissolution simple est une dissolution qui se fait sans résidu.
- Pour obtenir une dissolution simple, il faut que la substance dissoute soit en concentration inférieure à la solubilité maximale.