



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université Echahid Hamma Lakdhar-EL-Oeud
Faculté de la Technologie
Département de Génie des Procédés et Pétrochimie

procédes pharmaceutique

Polycopier de cours: 3eme annee licence genie des procédés

Presente par:

Dr FODIL HANANE

2020/2021

Table de matière

Introduction.....	01
Chapitre I: généralité sur les médicaments	
I.les médicaments.....	04
I.1. Définition du médicament.....	04
I.2.Les catégories de médicaments :.....	04
I.3.Composition du médicament :.....	04
I.3.1. Un principe actif :.....	04
I.3.2. Les excipients :.....	05
I.3.3. Récipient :.....	05
I.4. L'origines des médicaments :.....	06
I.4.1. Origine biologique :.....	06
I.4.2. Origine minérale :.....	08
I.4.3. Origine synthétique :.....	08
I.4.4. Origine biotechnologique :.....	09
I.5.Conditionnement des médicaments :.....	09
I.5.1-le conditionnement primaire :.....	09
I.5. 2-Le conditionnement secondaire :.....	10
I.5. 3-Le conditionnement tertiaire :.....	10
I.6. Dénomination des médicaments :.....	10
I.6.1. La dénomination scientifique ou chimique :.....	10
I.6.2. La Dénomination Commune Internationale (DCI):.....	10
I.6.3.La dénomination commerciale ou spéciale (spécialité pharmaceutique):.....	11
I.7.Les voies d'administration d'un médicament :.....	11

I.7.1. Voie orale ou voie buccale (per os) :.....	12
I.7.2. Voie parentérale ou voie injectable :.....	12
I.7.3. Voies transmuqueuses :.....	14
I.7. 4. Voie pulmonaire :.....	15
I.7.5. Voies cutanée et percutanée :.....	15
I.8. Les formes pharmaceutiques :.....	15
I.8.1. Formes pharmaceutiques destinées à la voie orale :.....	15
I.8.2. Formes pharmaceutiques destinées à la voie parentérale :.....	18
I.8.3. Formes pharmaceutiques destinées à la voie cutanée :.....	19
I.8.4. Formes pharmaceutiques destinées à la voir rectale :.....	20
I.8.5. Formes pharmaceutiques destinées à la voie vaginale :.....	20
I.8.6. Formes pharmaceutiques destinées à la voie oculaire :.....	20
I.8.7. Formes pharmaceutiques destinées à la voie respiratoire :.....	21
I.9.Pharmacocinétique :.....	21
I. 9. 1. Absorption :.....	22
I.9.2. Distribution :.....	22
I.9. 3. Métabolisation :.....	23
I.9.4. Elimination :.....	23
I.10.Effets pharmacodynamiques :.....	23
I.10.1. Notion d'effet pharmacodynamique :.....	23
I.10.2. Mécanismes d'action :.....	23
I.10.2.1. Action par fixation spécifique :.....	24
I.10.2.1.1. Fixation sur une protéine :.....	24
I.10.2.1.2. Fixation sur le génome :.....	25
I.10.2.1.3. Autres sites de fixation :.....	25

I.10.2.2. Sans fixation dans l'organisme :	25
I.10.2.3. Action sur des organismes étrangers :	25
I.11.Effets nocifs :	25
I .11.1. Erreurs et accidents :	25
I.11.2. Effets toxiques :	26
I.11.2.1. Toxicité aiguë :	26
I.11.2.2. Surdosages :	26
I.11.2.3. Thésaurismoses :	26
I.11.2.4. Toxicité chronique :	27
I.11.2.5. Toxicité cumulative :	27
I.11.3. Effets indésirables :	27
I.11.3.1. Effets indésirables pharmacodynamiques :	28
Chapitre II : formulation et contrôle qualité des médicaments	
II. formulation et contrôle qualité :	32
II. 1 Préformulation :	32
II .1.a Objectif :	32
II.1.b Méthodologie :	32
II.2 Formulation :	32
II.2.b Méthodologie :	32
II.3. Contrôle qualité des médicaments :	33
II.3.1 Définition de qualité :	33
II.3.2 Contrôle de qualité :	33
II.3.3 Assurance de qualité :	33
II.3.3.1 Bonnes Pratiques de Fabrication :	33

II.3.3.2 Les bonnes pratiques de laboratoire BPL :	34
II.3.4. Les référentiels :	34
II.3.5 L'autorisation de la mise sur marché AMM :	35
II.3.6 Niveau de contrôle :	35
II.3.6.1 Contrôle physico-chimique :	35
II.3.6.2 Contrôle microbiologique :	35

Chapitre .III. la production dans l'industrie pharmaceutique

III. Méthodes de production de comprimés :	40
III .1 Fabrication des grains :	40
III.1.1 Procédés de granulation :	40
III.1.1.1 Les différentes voies de granulation :	40
III .1.1.1.b Description du phénomène de granulation humide :	40
III.1.1.1.c Séchage et calibration :	42
III.1.1.2. Equipements ;	42
III.1.1.2.a Le mélangeur-granulateur à fort taux de cisaillement (high shear) :	43
III.1.1.2.b L'extrudeuse :	43
III .1.1.3 Caractérisation des grains :	45
III.1.1.3.a L'écoulement :	45
III .1.1.3.b La distribution granulométrique :	46
III.1.1.3.c L'humidité résiduelle :	46
III .1.2 Fabrication des comprimés :	46
III.1.2.1 Procédé de compression :	47
III.1.2.2 Equipements :	50
III.1.2.2 a Machines alternatives :	50
III.1.2. 2 b Machines rotatives :	50

III.1.2. 3 Caractérisation de comprimés non enrobés :.....	51
III .1.2. 3 a Uniformité des préparations unidoses (2.9.40) :.....	51
III.1.2.3. b Uniformité de masse (2.9.5) :.....	51
III.1.2.3. c Friabilité (2.9.7) :.....	51
III.1.2.3. d Résistance à la rupture (2.9.8) :.....	52
III.1.2.3. e Désagrégation (2.9.1) :.....	52
III.1.2.3. f Dissolution(2.9.3) :.....	52

INTRODUCTION

Le développement d'un médicament est un procédé long, impliquant la découverte de la molécule active, les essais laboratoires, les études sur l'animal, les essais cliniques et les enregistrements réglementaires. Afin d'améliorer l'efficacité et la sécurité du médicament après sa mise sur le marché, les agences réglementaires exigent que le médicament soit testé sur son identité, son dosage, sa qualité, sa pureté et sa stabilité avant libération. Les fabricants de médicaments sont donc dans l'obligation de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Pour cette raison, la validation pharmaceutique et les contrôles de procédé sont importants. Mais la validation n'est pas seulement un exercice réglementaire, elle représente également un des principaux outils de l'assurance qualité, permettant de construire la qualité du produit et d'en conserver les standards, depuis sa conception jusqu'à la fin de sa commercialisation. C'est aussi une démarche de progrès qui, par une meilleure connaissance et une meilleure maîtrise des procédés, permet une diminution des coûts de production et de contrôle. [1]

Il est important de noter que le principe actif ne peut pas être absorbé plus rapidement, ni plus complètement, qu'il ne s'est préalablement libéré de son support galénique puis dissous dans le milieu biologique du site d'administration [2-4]. L'intensité et la vitesse de libération ainsi que l'intensité et la vitesse de dissolution peuvent constituer à eux, des facteurs limitant de l'intensité et de la vitesse d'absorption. Donc pour que la molécule atteigne la circulation générale et qu'elle y développe son activité, il faut qu'elle franchisse deux étapes importantes correspondant à deux facteurs limitant : - l'absorption et - la dissolution, Pour qu'il y ait absorption, la molécule doit se trouver à l'état dissous et doit présenter des propriétés physico-chimiques notamment de solubilité, mais aussi de conformation, de polarité, etc... , c'est-à-dire des propriétés qui dépendent essentiellement des caractéristiques propres à la molécule [3, 5]. La vitesse de dissolution dépend elle bien sûr des caractéristiques propres de la molécule mais en plus des propriétés technologiques et de la mise en forme galénique[6]. C'est un aspect fondamental qui doit être pris en compte en formulation d'une forme galénique pour aboutir à l'objectif de libération recherché.

Objectifs d'enseignée se module est d'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.

INTRODUCTION

References

- [1] Melle Marianne Raynaud, " validation du procede de fabrication dans l'industrie pharmaceutique, appliquee aux formes solides orales" thèse de doctorat en pharmacie universite de limoges faculte de pharmacie France 2010/2011
- [2]. J. M. Aiache, J.P.D., A. M. Guyot-Hermann, Galenica 2 : Biopharmacie. 1982, Paris: Tech et DOC.
- [3]. P. Buri, J.G.B., P. P. Leblanc, J. M. Aiache., TRAITE DE BIOPHARMACIE ET PHARMACOCINETIQUE. 3ème édition. 1997, Paris: Vigot (Editions).
- [4]. R. BASTIDE, J.J.T., A. PORTES, Les formes galéniques solides à action prolongée destinées à la voie orale, in La Pharmacie Hospitalière Française. 1981, Vigot (Editions): Paris.
- [5]. Shargel, L. and B.C. Yu Andrew, Biopharmaceutics, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition. p. 208-227.
- [6]. A. Le HIR, J.-C. CHAUMEIL, and D. BROSSARD, Biodisponibilité des formes orales, in Pharmacie galénique: Bonne pratique de fabrication des médicaments. 2009, MASSON: PARIS. p. 275-288



**Chapitre I:
généralité sur les
médicaments**

I. Les médicaments

I.1. Définition du médicament

Selon la définition du dictionnaire pharmaceutique de l'OMS un médicament est « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques » Le médicament est défini par la loi Algérienne relative à la protection et à la promotion de la santé dans l'article 170 de la loi n°85-05 du 16 février 1985 comme étant ; «Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologique en exerçant action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, modifier leurs fonctions organiques ».

I.2. Les catégories de médicaments :

Il existe plusieurs catégories de médicaments, parmi lesquelles figurent notamment :

► **Les spécialités pharmaceutiques** : qui sont les médicaments fabriqués industriellement et exploités par les entreprises pharmaceutiques. Pour pouvoir être délivrées aux patients, elles doivent obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Une même spécialité peut avoir un nom de marque différent selon les pays. La **dénomination commune internationale** (DCI) permet de désigner de manière unique la substance active qu'il contient.

► **les préparations magistrales, hospitalières ou officinales**, qui sont le plus souvent réalisées par une pharmacie pour les besoins spécifiques d'un ou plusieurs patients (officine de ville pour les préparations magistrales et officinales ou pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé pour les préparations magistrales et hospitalières) ;

Ces préparations et spécialités pharmaceutiques peuvent se présenter sous différentes **formes pharmaceutiques** : comprimé, solution buvable, solution injectable...[1]

I.3. Composition du médicament :

Un médicament se compose d'un ou de plusieurs principe actifs et d'excipients. L'ensemble étant contenu dans un récipient.

I.3.1. Un principe actif :

qui est l'élément porteur de la capacité de traitement ou de prévention recherchée. « Le principe actif est une substance d'origine chimique ou d'origine naturelle, caractérisée par un mécanisme d'action précis dans l'organisme. » Exemple : le paracétamol. [2]

I.3.2. Les excipients :

L'excipient est une substance d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au principe actif ou d'entrer dans la composition du vecteur contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient et la facilité de fabrication.

Les excipients sont classés selon leur fonction en :

- **Agrégants** : excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés
- **Diluants ou véhicules** : phase continue qui permet la solution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant
- **Intermédiaires** : substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité (par exemple, émulsionnant)
- **Colorants** : substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini
- **Edulcorants ou Correctifs** : modificateurs du goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif
- **Conservateurs** : substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament.

I.3.3. Récipient : Le récipient est destiné au conditionnement, le protégeant ainsi de l'environnement extérieur. L'ensemble est regroupé dans un emballage accompagné d'une notice explicative. [3]

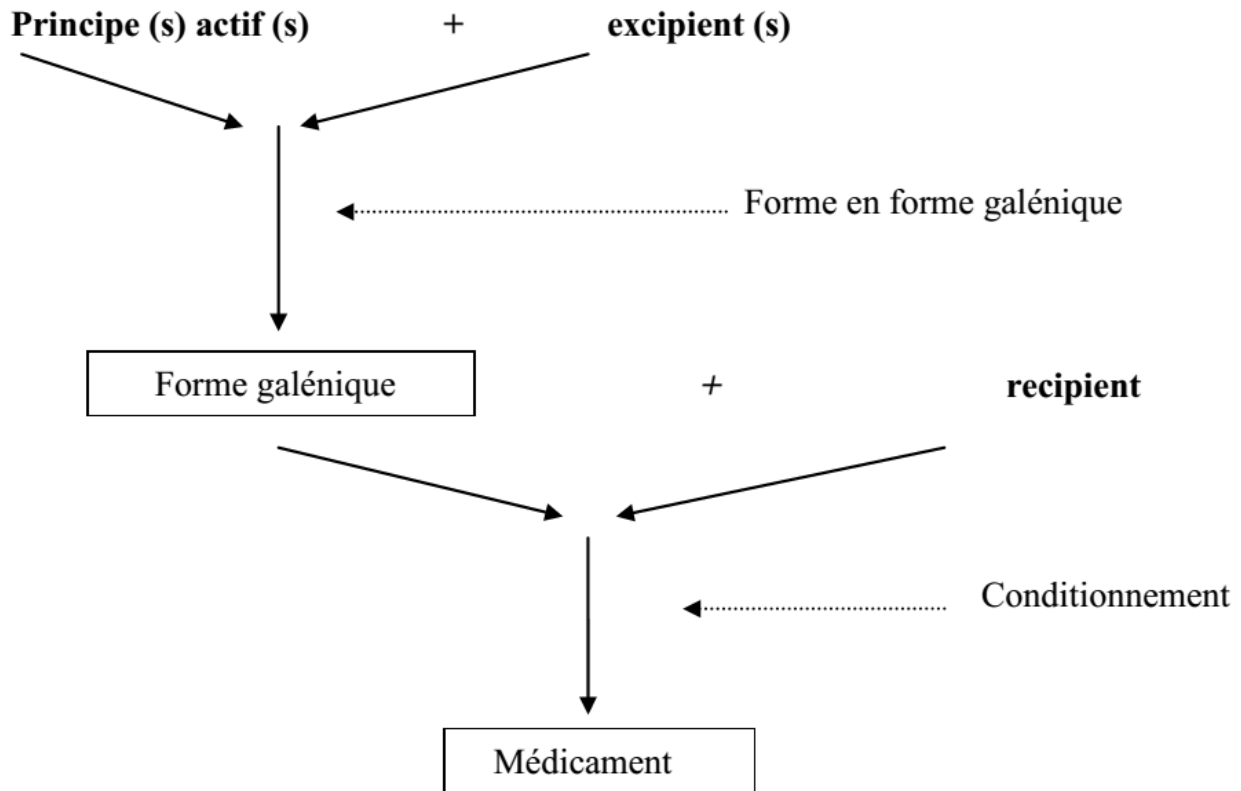


Figure 1 : Mise en forme d'un médicament. [3]

I.4. L'origines des médicaments :

Les principes actifs des médicaments peuvent avoir des origines diverses (origines biologique, minérale, synthétique, biotechnologique) :

I.4.1. Origine biologique

a) Origine végétale :

L'utilisation des plantes en thérapeutique s'appelle la phytothérapie. C'est la source la plus ancienne, mais qui reste d'actualité. A l'heure actuelle, 80% des médicaments sont soit d'origine entièrement végétale, soit le sont en partie.

La partie d'un végétal récolté à des fins thérapeutiques s'appelle drogue végétale (bulbe, racine, tige, pétales, feuilles, fruit, écorce, etc.). Celle-ci peut être utilisée en l'état (par exemple sous forme de plante médicinale servant à la préparation de tisanes), comme elle peut constituer le principe actif d'un médicament vendu sous différentes formes galéniques (gélules, comprimés, pommades...). Il est indispensable de préciser sur l'étiquetage du médicament à base de plantes, le lieu, le moment de récolte ainsi que l'état de la plante utilisée (frais ou sec).

On distingue parmi les substances actives contenues dans les drogues végétales :

* **les alcaloïdes** : substances azotées, le plus souvent hétérocycliques, telles que :

- la quinine (antipyrétique, analgésique et antipaludique) : alcaloïde naturel extrait de l'écorce du quinquina (arbuste originaire de l'Equateur)

- la morphine (antalgique fort, psychotrope et sédatif) : alcaloïde constituant l'opium (opium : latex exsudé par les capsules du pavot lorsqu'elles sont incisées; pavot : plante à fleurs originaire d'Europe et d'Afrique du nord).

* **les hétérosides (ou glycosides)** : substances formées par la condensation d'un sucre

(ose ou glycone) avec une partie non sucrée (génine ou aglycone), telles que :

- la salicine (antipyrétique et antirhumatismale), présent dans l'écorce et les feuilles de certains arbres (saule blanc et peuplier blanc). Après son absorption sous forme de tisane d'écorce de saule blanc, la salicine est métabolisée par le foie en acide salicylique, efficace contre les douleurs rhumatismales. Les feuilles sont aussi utilisées comme cataplasme pour usage local externe.

- la digitaline (substance cardiotonique utilisée en cas d'insuffisance cardiaque) est extraite de la digitale (plante à fleurs pourpres originaire d'Europe, d'Asie et d'Afrique du nord).

b) Origine animale :

L'utilisation de tissus humains ou animaux, d'organes, de glandes ou de leurs extraits (hormones ou enzymes) en thérapeutique s'appelle opothérapie (ou organothérapie).

Les produits opothérapeutiques peuvent provenir de toutes sortes d'animaux, exemples :

- L'insuline (hormone hypoglycémisante) est extraite de pancréas de porcs,

- Le venin de certains serpents du Brésil contient du captopril (antihypertenseur),

- Les venins de certaines grenouilles d'Amérique du sud contiennent de la dermaseptine (antiseptique : désinfectant corporel éliminant les microorganismes).

- Les sangsues sucent le sang et secrètent dans la plaie près de 30 substances (tels l'hirudine et l'hémentine) à effets décongestionnants, anticoagulants, antalgiques, anti-inflammatoires, cicatrisants,..., contenues dans leur salive.

- Un grand nombre de produits opothérapeutiques est d'origine humaine. C'est le cas de nombreuses protéines extraites du sang, tels le fibrinogène (facteur de coagulation), ainsi que de nombreux vaccins et sérum (gamma-globulines antitétaniques, immunoglobulines contre les hépatites A et B,...). [4]

c) Origine microbiologique :

Certains principes actifs sont d'origine microbiologique (proviennent de microorganismes). C'est le cas, par exemple :

* **De certains antibiotiques** : Pénicilline (produite par le champignon *Penicillium notatum* ; Streptomycine (produite par les bactéries *Streptomyces griseus* ; traitement de la tuberculose) ; Chloramphénicol (produit par les bactéries *Streptomyces venezuelae* ; traitement des infections urinaires, de la méningite, la peste, le choléra,...).

* **De certains vaccins** : Vaccins antitétanique, contre l'hépatite B, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la fièvre jaune, la varicelle, la tuberculose (vaccin BCG), etc.

I.4.2. Origine minérale

L'utilisation des minéraux en thérapeutique (actuellement limitée) est très ancienne et est apparue avant l'existence de la chimie moderne. On distingue des :

* Produits naturels purifiés :

- **Soufre** : produit minéral possédant plusieurs vertus : il agit sur l'acné (permet de synthétiser des acides aminés nécessaires pour désinfecter la peau), sur l'arthrose (permet de fabriquer le glutathion, tripeptide nécessaire à la restauration du cartilage), s'utilise dans le traitement des affections respiratoires (facilite la respiration en désencombrant les voies respiratoires)...

- **Argile** : matière rocheuse naturelle à base de silicates et/ou d'aluminosilicates hydratés, à vertus antiseptiques,

- **Talc** : produit minéral hydrophobe constitué d'oxyde de magnésium (MgO), de silice (SiO_2) et d'eau, il est utilisé comme lubrifiant dans de nombreux médicaments.

* Produits obtenus par des réactions de chimie minérale :

- Bicarbonate de sodium (ou bicarbonate de soude : $NaHCO_3$): fabriqué à partir de deux composés naturels, le calcaire ($CaCO_3$) et le sel gemme ($NaCl$), servant de correcteur de pH pour l'acidité gastrique (Gaviscon).

- **Silicates d'aluminium et de magnésium** : argiles utilisées comme traitement antidiarrhéique et contre les douleurs de l'œsophage, l'estomac et l'intestin (Smecta : pansement gastrique). [4]

I.4.3. Origine synthétique

La plupart des médicaments actuellement commercialisés sont d'origine synthétique, obtenus par :

* **Hémisynthèse** : telles que certaines pénicillines (ampicilline, oxacilline, amoxicilline,...), initialement produites par des champignons, mais modifiées chimiquement pour augmenter leur activité et diminuer leurs effets secondaires.

* **Synthèse totale** : principes actifs entièrement synthétique, car inexistant à l'état naturel (sulfamides : Sulfaguanidine pour diarrhée aiguë ; Rufol pour infections urinaires,...).

I.4.4. Origine biotechnologique

*Médicaments du futur :

la biotechnologie est une technique très élaborée, basée sur le génie génétique. Elle consiste à isoler des cellules vivantes (microorganismes, cellules animales ou humaines) et à leurs donner des ordres, en manipulant leurs gènes, pour qu'elles produisent des substances thérapeutiques identiques à celles produites par l'homme ou l'animal (insuline, hormones de croissance,...). Ceci permet de s'affranchir des matières premières produites par l'homme et l'animal et donc d'éviter des maladies transmissibles entre hommes ou de l'animal à l'homme (sida, tuberculose, hépatite virale,...). [5]

I.5. Conditionnement des médicaments :

Le conditionnement ou emballage d'un médicament se compose de différents éléments dont les principaux rôles sont les suivants :

- **Rôle de protection :** le conditionnement doit assurer la conservation du médicament jusqu'au moment de l'utilisation. L'élément essentiel de cette protection est évidemment le récipient qui se trouve en contact direct avec le médicament, mais l'emballage extérieur et les éléments de bouchage et de calage interviennent aussi :
- **Rôle fonctionnel :** il doit être conçu pour faciliter l'emploi du médicament. il peut intervenir aussi dans son efficacité et augmenter la sécurité de son utilisation.
- **Rôle d'identification et d'information :** il comporte pour cela un étiquetage et des notices avec mode d'emploi, précautions à prendre, numéro de lot de fabrication, etc.....

Le conditionnement d'un médicament dispensé à un patient est essentiellement de deux types qui sont le plus souvent associés l'un à l'autre.

On distingue :

I.5.1-le conditionnement primaire :

C'est « le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct », il s'agit par exemple de l'emballage (blister) employé fréquemment pour le conditionnement de comprimés, dont on extrait aisément une unité de prise en pressant une des comprimés à travers une alvéole en matière plastique de façon à déchirer l'opercule formé par une feuille métallique.

Les propriétés essentielles demandées au conditionnement primaire sont les suivantes :

- *de posséder une résistance physique suffisante
- * être imperméable aux constituants du médicament d'isoler le médicament des facteurs extérieurs qui pourraient nuire à sa conservation (air, humidité, lumière)
- *être inerte vis-à-vis du contenu :les échanges (dissolution ou réaction chimiques) entre le contenant et le contenu doivent être aussi faibles que possible.
- *d'être d'une innocuité absolue.

I.5. 2-Le conditionnement secondaire :

Contient le conditionnement primaire, il renferme la notice et peut contenir des accessoires tel que cuillère en matière plastique ou pipette graduée par exemple, il est constitué le plus souvent d'un boîte cartonnée. Il permet de communiquer la marque et comporte un étiquetage lisible indiquant notamment les mentions légales telles que forme galénique, dosage, volume ou nombre d'unité de prise qui le protège et sur les quels figurant les renseignements obligatoires. Il contient à l'intérieur : Le primaire et la notice, et à l'extérieur la vignette.

I.5. 3-Le conditionnement tertiaire

Est généralement en carton ou en matière plastique, il contient plusieurs unités de médicament. [5]

I.6. Dénomination des médicaments

Chaque médicament fait l'objet d'une dénomination, on peut distinguer :

I.6.1. La dénomination scientifique ou chimique:

Répondant à la nomenclature Internationale mais qui est souvent trop compliquée pour être utilisée en pratique exemple : Acide acétyl- salicylique.

I.6.2. La Dénomination Commune Internationale (DCI):

C'est la carte d'identité officielle propre à chaque médicament. Ce nom chimique simplifié, basé sur la substance active, est commun à tous les pays et figure bien en vue sur les boîtes, quelque soit le nom commercial utilisé. Exemple : Aspirine

Ce système a été mis en place dans les années 50 au niveau mondial, et il est géré par l'OMS. Lorsqu'une nouvelle molécule est identifiée et jugée d'un intérêt, elle perd son nom de code utilisé lors des premières phases de recherche et se voit attribuer un nom en DCI. Le laboratoire découvreur, s'appuyant sur une liste de préfixes et de suffixes caractéristiques des principales familles chimiques, propose plusieurs DCI. Une commission de l'OMS étudie les différentes propositions et la proposition retenue est publiée dans la Revue « WHO Drug information » de l'OMS. Avant même d'avoir un nom de marque, un médicament est donc connu d'abord sous son nom de DCI. Ce n'est qu'au moment de la commercialisation, que le laboratoire utilise un nom commercial qui lui appartient en cohérence avec la période d'exclusivité que lui confère son brevet sur la molécule. [3]

Exemple : NISIS appartient à la famille des antagonistes de l'angiotensine II qui aident à contrôler l'hypertension artérielle, en relâchant les vaisseaux sanguins et en diminuant la pression artérielle. Sa substance active est le valsartan (DCI : valsartan).Figure 1 .



Figure n°1 : La dénomination d'un médicament (OMS, 2003).

Pour les médicaments génériques, il existe plusieurs façons pour les nommer. Selon la législation, le nom d'un générique peut être exprimé soit sous la forme d'une dénomination commune suivie du nom du laboratoire, soit avec un nom de marque suivi du suffixe Gé (pour Générique).

La DCI liés au nom du producteur : C'est les médicaments identifiés par le nom scientifique de la ou des substances actives qu'ils contiennent suivi du nom du laboratoire producteur. Par exemples : Ampicilline DAKOTA®, Métronidazole QUALIMED®, Fluor uracile ®, Héparine DAKOTA®, Gentamycine PANPHARMA®.

I.6.3.La dénomination commerciale ou spéciale (spécialité pharmaceutique):

C'est le nom de marque déposée par le fabricant. Ce nom est court et facile à mémoriser, afin d'encourager les gens à demander ce produit par son nom .Ces médicaments sont généralement rédigés en lettres majuscules .Exemple : CATALGINE®. Le même producteur peut disposer de plusieurs noms de marque pour un même médicament¹⁸ .Par exemples pour le paracétamol : EFFERALGAN®, DOLIPRANE®, DAFALGAN®, MALGIS®.[14]

I.7.Les voies d'administration d'un médicament

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

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

- Elle est directe quand le médicament pénètre directement dans l'organisme (voies intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, etc.) ;
- Elle est indirecte quand le médicament doit traverser une barrière avant de passer dans la circulation générale (voie orale, application sur la peau). [14]

I.7.1. Voie orale ou voie buccale (per os)

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

Avantages

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

Inconvénients

- Les médicaments empruntent la veine porte et passent par le foie où ils peuvent être dégradés par diverses enzymes ou être excrétés par voie biliaire
- Il y a irritation du tube digestif par certains médicaments (anti-inflammatoires, corticostéroïdes...). La voie orale devra donc être évitée en cas d'ulcère gastroduodéal ou de gastrite.
- Elle ne peut pas être utilisée pour les médicaments détruits par le tube digestif (hormones peptidiques comme l'insuline).
- L'action n'apparaît qu'après un temps de latence correspondant au temps d'absorption (l'absorption est plus rapide à jeun).
- Parfois l'absorption est incomplète, voire nulle (certains sulfamides, les sels métalliques).
- L'odeur et le goût des médicaments sont parfois désagréables (d'où l'emploi d'aromatisants).
- La voie orale est difficile d'utilisation en cas de nausées et de vomissements.
- Elle ne peut pas être utilisée chez un patient inconscient...[9]

I.7.2. 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 en fin dans les traitements d'urgence (lorsqu'il faut agir vite).

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

b) Voie intramusculaire (IM)

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

La vitesse de résorption des médicaments administrés en intramusculaire et en sous-cutané est très voisine. [9]

c) Voie sous-cutanée (SC)

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

d) Voies intrarachidienne et épidurale

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

La voie péridurale (administration dans la dure-mère) permet de réaliser l'anesthésie de la région du petit bassin et des membres inférieurs. [10]

I.7.3. 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). [10]

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).

I.7. 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.

I.7.5. 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. [11]

I.8. Les formes pharmaceutiques

La mise en forme pharmaceutique de l'ensemble principe actif et excipient est le domaine de la pharmacie galénique.

On appelle « formes pharmaceutiques » ou « formes galéniques », les présentations pratiques des médicaments qui permettent leur administration. La nature de ces formes dépend de la voie d'administration possible ou choisie, mais plusieurs formes sont utilisables par la même voie.

Un principe actif (un médicament) peut être présenté sous diverses formes

I.8.1. Formes pharmaceutiques destinées à la voie orale

A) Les formes solides

Principales avantages : la conservation du principe actif est la meilleure possible dans les produits secs. Les formes solides constitue 55 % des médicaments. [6]

1) Poudres orales

Ce sont des préparations constituées de particules solides, libres, sèches et +/- fines. Elles peuvent être effervescentes. Elles sont absorbées parfois à la cuillère et parfois après suspension dans l'eau. Boîte multi dose où l'on prélève avec une cuillère à café.

Inconvénients : quantité de poudre prélevée varie selon que la cuillère est +/- à raser.

2) Formes obtenues par répartition des poudres dans des enveloppes

Bonne sécurité d'emploi puisque l'on connaît exactement la quantité de principe actif administré à chaque fois que le patient absorbe une unité de prise.

a) Les sachets

Petit sac dont les bords sont soudés ou collés qui renferme une unité de prise médicamenteuse, la poudre sert à la préparation de solution en suspension orale. Cette forme est très utilisée en pédiatrie.

b) Les gélules ou capsules dures

Constituée d'une enveloppe de forme cylindrique à base hémisphérique renfermant une unité de prise du médicament. L'enveloppe est constituée de deux capsules à emboîtement dont la paroi à base de gélatine est dure et mince. Le contenu peut être pulvérulent ou granuleux.

Elle se conserve à l'abri de la chaleur (température inférieure à 30°C). Formes industrielles très utilisées.

Avantages :

- fabrication simple et rapide, principe actif très vite libéré dans le tube digestif par destruction de l'enveloppe, en pédiatrie on peut vider la gélule dans les aliments.
- Il est possible de fabriquer des gélules gastrorésistantes ou à libération modifiée, elles ne doivent pas être ouvertes.

3) Formes obtenues par traitement des poudres

a) Comprimés

Forme pharmaceutique la plus répandue, uniquement industrielle.

Définition :

préparation de consistance solide obtenue en agglomérant par compression des particules de poudres renfermant une unité de prise du médicament avalé, croqué ou dissout dans l'eau.

Avantages :

solidité suffisante pour résister aux manipulations, conservation facile, possibilité de fabriquer de nombreuses variétés.

Comprimés non enrobés : plus simple et plus répandue

Comprimés effervescents : renferment dans leur composition des produits acides et bicarbonate qui réagissent rapidement avec l'eau – libération de gaz carbonique. Dissolution rapide.

Comprimés solubles ou dispersibles : comme les effervescents mais sans effervescence, enrobés ou non, facilement mis en solution ou en suspension dans l'eau avant absorption.

Comprimés enrobés : recouvert d'une ou plusieurs couches constituant l'enrobage, lorsque l'enrobage est très mince : comprimé pelliculé.

Avantages : déglutition facilitée, paroi lisse (pas de collage), protection des principes actifs avec l'humidité.

Comprimés gastorésistants : destiné à résister aux sucs gastriques et à libérer leur principe actif dans l'intestin. Ils sont utilisés pour les principes actifs détruits par l'acidité gastrique.

Comprimés à libération modifiée: enrobés ou non dont les excipients spéciaux et les procédés de fabrication particulier permettent de modifier la vitesse ou le lieu de libération du principe actif.

Comprimé à libération prolongé (LP) dont le principe actif est libéré durant un temps assez long. Cela réduit le nombre de prise journalière, ils ne doivent pas être écrasés. [7]

Comprimés à utiliser dans la cavité buccale: destinés à se dissoudre dans la bouche.

application : comprimé à sucer avec action locale du principe actif, comprimé sublinguaux avec absorption de principe actif par la muqueuse buccale qui permet un effet général.

b) Granulés

Ce sont des préparations constituées par des grains solides et secs formés par agrégation de particules de poudre. Avalés tels quels, croqués, dissout ou désagrégés dans l'eau, effervescent. Présentés soit dans une boîte multidoses où l'on prélève à la cuillère soit en dose unitaire. Fabrication industrielle.

4) Capsules molles

Constituées d'une enveloppe épaisse, d'un seul blocet de forme variable renfermant une unité de prise de médicament. Enveloppe = gélatine élastique, contenu pâteux ou liquide, conservé à l'abri de la chaleur. Fabrication industrielle.

B) Les formes liquides

Avantage : forme d'action rapide, car elle ne nécessite pas de dissolution dans le tube digestif (environ 12 % des médicaments).

1) Formes multidoses

a) Sirops

Préparation aqueuse de saveur sucré et de consistance visqueuse. Un sirop renferme 550 g de sucre / L. La forte teneur en sucre assure une protection antimicrobienne. Se conserve dans une bouteille bien close. (cuillère à café : 5 ml, cuillère à dessert: 10 ml, cuillère à soupe : 15 ml). Fabrication officinale et industrielle.

b) Liquides pour admission orale

Solution, émulsion ou suspension contenant un ou plusieurs principes actifs dans un solvant approprié : eau, alcool et les huiles. Administration à la cuillère ou par goutte diluée dans de l'eau. Fabrication officinale et industrielle.

2) Formes unitaires

a) Ampoules buvables

Répartition d'un soluté buvable dans des ampoules (en verre jaune ; ampoule injectable : verre incolore). Fabrication industrielle.

I.8.2. Formes pharmaceutiques destinées à la voie parentérale

1) Définition

Il existe 3 catégories principales de préparation destinées à être injectée, perfusée ou implanté.

- **Préparations injectables:** ce sont des solutions, des émulsions ou des suspensions stériles dans l'eau pour préparation injectable ou un liquide stérile non aqueux ou un mélange de ces deux liquides. Elles doivent être apyrogènes.
- **Préparations pour perfusions I.V:** ce sont des solutions aqueuses ou des émulsions en phase aqueuse stériles et apyrogènes. Elles sont destinées à être administrée en grand volume, ce sont les solutés massifs.
- **Poudres pour injection ou perfusion I.V:** ce sont des substances solides et stériles répartie dans leur récipient définitif, elles forment rapidement une solution ou une suspension après agitation avec le volume prescrit d'un liquide approprié et stérile.

2) Qualité des préparations injectables

a) Qualités obligatoires

- **Stérilité:** une préparation injectable ne doit pas contenir de microorganisme vivant qui provoquerait une infection lors de l'injection.
- **Absence de pyrogène:** une préparation injectable ne doit pas contenir de substance pyrogène qui provoquerait des excès de fièvre.
- **Aspect macroscopique correct:** les solutions doivent être limpide et ne pas renfermer de particules visibles à l'œil nu. Les émulsions doivent avoir un aspect homogène et ne pas présenter de séparation des phases. Les suspensions peuvent présenter une sédimentation mais une légère agitation doit redonner une suspension suffisamment stable pour permettre des prélèvements homogènes.

b) Qualités facultatives

Isotonie: une préparation injectable doit avoir une pression osmotique aussi proche que possible de celle du sang afin de ne pas risquer de détruire les hématies. La pression osmotique dépend de la quantité de produit dissout dans l'eau. L'isotonie est surtout importante pour les solutés massifs. En cas d'hypertonie, il faudra faire une injection lente, en cas d'hypotonie il faudra faire une injection très très lente.

3) Récipients utilisés

a) En verre

Les ampoules et flacons doivent être en verre incolore afin d'éviter une confusion avec les ampoules buvables en verre jaune. Avantages : transparence, résistance à la chaleur, inertie chimique et imperméabilité aux gaz.

b) En matières plastiques

Les flacons, poches et seringues préremplis doivent être en matière plastique transparente.

Avantages : légèreté et résistance aux chocs.

4) Avantages et inconvénients

- **Avantages:** rapidité d'action, cette voie évite la destruction du principe actif par les sucs digestifs, possibilité d'une action locale, garantit d'absorption de la dose totale du médicament.
- **Inconvénients:** risque d'infection, effet douloureux, nécessité d'un personnel compétent, obligation d'un appareillage approprié.

I.8.3. Formes pharmaceutiques destinées à la voie cutanée

Elles sont appliquées sur la peau ou certaines muqueuses afin d'exercer une action locale ou de réaliser la pénétration percutanée des principes actifs.

1) Pommades

Ce sont de préparations composées d'un excipient mono phase hydrophile ou lipophile dans lequel sont dispersé des substances liquides ou solides, leur consistance est semi solide.

2) Crèmes

Ce sont des préparations composée d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse, le tout ayant une consistance fluide.

3) Gels

Ce sont des liquides gélifiés à l'aide d'agent approprié, la consistance est visqueuse. [8]

I.8.4. Formes pharmaceutiques destinées à la voie rectale

Elles permettent une action locale ou systémique du principe actif.

1) Les suppositoires

Ce sont des préparations solides qu'il faut garder dans le réfrigérateur, contenant une unité de prise du principe actif. Leurs formes, volumes et consistances sont adaptées à l'administration par voie rectale.

2) Suspensions et solutions à usage rectales

Ce sont des préparations liquides contenant une unité de prise de médicament. Le principe actif est dissout ou dispersé dans un excipient comme l'eau ou la glycérine. Leur volume varie de 2.5 à 2000 ml. Le récipient est de forme adapté à l'administration dans le rectum.

I.8.5. Formes pharmaceutiques destinées à la voie vaginale

1) Ovules

Ce sont des préparations solides de forme ovoïde contenant une unité de prise du médicament. Leurs volumes et leur consistance sont adaptés à l'administration par voie vaginale.

2) Capsules vaginales

Ce sont des capsules molles de formes ovoïdes à paroi lisse et contenant une unité de prise de médicament.

I.8.6. Formes pharmaceutiques destinées à la voie oculaire

Ce sont des préparations destinées à être appliquées sur le globe oculaire et les conjonctives ou à être introduite dans le cul de sac conjonctif de l'œil.

1) Collyres

Ce sont des solutions ou suspensions stériles, aqueuse ou huileuses contenant un ou plusieurs

principes actifs et destinés à l'instillation oculaire. Les flacons sont multidoses : un conservateur anti microbiens et leurs volumes est limité à 10 ml. L'étiquette doit indiquer la durée limite d'utilisation après ouverture (maximum 4 semaines). Il existe des récipients unidose notamment pour la chirurgie ophtalmologique.

2) Les solutions pour lavage ophtalmologique

Ce sont des solutions aqueuses, stériles destinées à rincer ou à baigner les yeux ou encore) imbiber des compresses oculaires. Elles ont les mêmes caractéristiques que les collyres sauf que les flacons multidoses contiennent au max 200 ml.

I.8.7. Formes pharmaceutiques destinées à la voie respiratoire

Ce sont des préparations solides ou liquides destinées à être administrées sous forme de vapeur, d'aérosol ou de poudre dans la partie inférieure des voies respiratoires en vue d'une action locale ou systémique.

1) Liquides pour nébulisation

Ce sont des solutions, des suspensions ou des émulsions aqueuses destinées à être convertit en aérosol au moyen de nébuliseur. Les aérosols sont constitués par une dispersion de particules liquides dans un gaz. Il y a les nébuliseurs pneumatiques et ultrasons. La performance de l'appareil réside dans la finesse des micro gouttelettes qu'il génère.

2) Inhalateurs pressurisés à valve doseuse

Ils sont constitués d'une solution, suspension ou émulsion conditionnée dans un récipient comportant une valve doseuse et maintenu sous pression avec un gaz propulseur liquéfié.

L'ouverture de la valve permet l'injection d'une quantité déterminé de médicaments, sous forme d'aérosol quelque soit la durée d'ouverture. Les gaz utilisés sont le butane ou le propane.

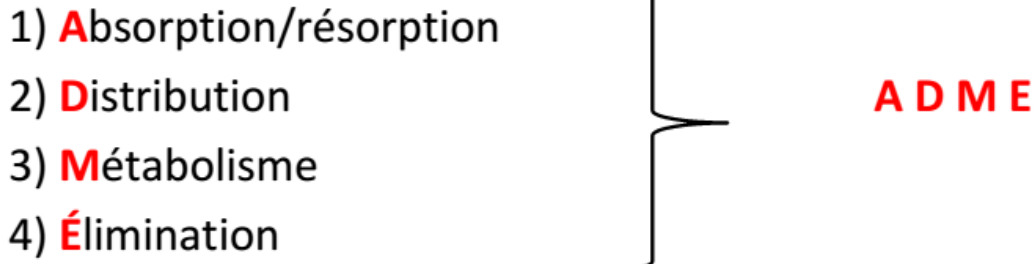
3) Inhalateurs à poudre sèche

Ce sont des dispositifs permettant l'inhalation d'une poudre médicamenteuses sous l'effet d'une profonde inspiration. Formes multidoses, la quantité de poudres est mesuré à chaque utilisation par un système doseur intégré dans l'inhalateur ou des formes uni doses dans un cupule porté par un disque qui est introduit dans l'inhalateur. [14]

I.9.Pharmacocinétique

La pharmacocinétique est l'ensemble des phénomènes et réactions qui se produisent après l'introduction d'un médicament dans l'organisme. Elle étudie le devenir des médicaments et de leurs métabolites dans les divers tissus et liquides biologiques du corps (sang, urines, fèces, liquide céphalorachidien, organes...). Elle tend à relier une dose à sa concentration puis à un effet pharmacologique par l'étude de relations pharmacocinétiques - pharmacodynamiques. Elle est divisée en quatre grandes phases : l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'excrétion. [9]

Les différentes étapes



I.9.1. Absorption

L'absorption est le passage du médicament de son site d'administration jusqu'au plasma. Elle est influencée par plusieurs facteurs dont les principaux sont la voie d'administration, la forme pharmaceutique, la nature du médicament, ses propriétés de dissolution et l'état du site d'absorption. Les facteurs qui influencent l'absorption influencent également et directement la biodisponibilité du médicament, c'est à dire la quantité de principe actif qui parvient à son site d'action et la vitesse avec laquelle elle y accède. Elle dépend directement de la voie d'administration et de la forme du médicament. La biodisponibilité varie plus lorsque le médicament est administré par voie orale. En effet, en plus des multiples formes pharmaceutiques disponibles, le principe actif doit subir l'effet de « premier passage » hépatique avant d'atteindre la circulation sanguine. De plus, pour certains médicaments administrés par voie orale, la présence ou l'absence de nourriture peut faire varier la biodisponibilité de façon importante. Les voies d'administration sont multiples (orale, intra-veineuse, rectale, cutanée, etc...) [10]

I.9.2. Distribution

La distribution est la répartition du médicament véhiculé par le sang dans les différents organes et tissus de l'organisme. Le principe actif est présent sous deux formes dans le plasma : une forme libre active et une forme liée aux protéines plasmatiques. Seule la forme libre pourra passer les membranes biologiques et exercer ultérieurement un effet pharmacodynamique. La forme liée est une forme de stockage et de transport progressivement utilisée au fur et à mesure que des fractions libres du médicament quittent la circulation générale pour être éliminées.

La vitesse de distribution varie à la fois suivant le taux de fixation protéique et la facilité de diffusion tissulaire. Le taux de fixation protéique dépend de la concentration du médicament, de son affinité pour les sites de liaisons sur les protéines plasmatiques et du nombre total de sites de liaison. La diffusion ou distribution tissulaire est le processus de répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes. Elle présente les mêmes mécanismes que la diffusion au niveau sanguin. [11]

I.9. 3. Métabolisation

La métabolisation fait référence à la transformation, par une réaction enzymatique, d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs sur le plan pharmacologique. De nombreux tissus peuvent réaliser cette transformation (peau, poumon, rein, intestin...). Néanmoins, le principal site de biotransformation est situé au niveau hépatique, le foie étant un organe très vascularisé et riche en enzymes. [12]

I.9.4. Elimination

L'élimination consiste en l'excrétion de la substance médicamenteuse hors de l'organisme. Elle est assurée majoritairement par le rein mais aussi par le foie et les poumons. On peut aussi retrouver une partie des médicaments dans la salive, la sueur ou le lait maternel. Ce phénomène d'élimination est très important car en effet, toute insuffisance d'un ou plusieurs organes responsables de celui-ci se traduit par un ralentissement de l'excrétion et un risque d'accumulation du produit pouvant entraîner des effets toxiques.

L'élimination rénale est le résultat de phénomènes complexes se produisant dans le néphron, unité fonctionnelle du rein. La vitesse de l'excrétion est déterminée par la vitesse de la filtration glomérulaire, et celles de la sécrétion et de la réabsorption tubulaires. Certains médicaments sont excrétés en presque totalité sous forme inchangée ; la fonction rénale doit alors être intacte pour les éliminer sans risque d'effets toxiques.

L'élimination hépatique est l'excrétion des médicaments hors de l'organisme par le biais du système biliaire. Après excrétion dans la bile, le médicament se retrouve dans la lumière intestinale ou il peut être réabsorbé : c'est le cycle entéro-hépatique. Ce qui n'est pas résorbé se retrouve dans les selles. [9]

I.10.Effets pharmacodynamiques

I.10.1. Notion d'effet pharmacodynamique

On appelle effet pharmacodynamique une modification mesurable et reproductible, fonctionnelle ou organique, provoquée par un médicament dans un système biologique appelé « effecteur ». Un médicament provoque un ou plusieurs effets pharmacodynamiques, pour des doses qui peuvent être différentes.

Un médicament possède :

- un effet principal, utilisé en thérapeutique- des effets secondaires (latéraux), qui sont utiles ou indifférents ou gênants ou nuisibles.

I.10.2. Mécanismes d'action

Les structures sur lesquelles les médicaments agissent sont appelées « cibles ».

I.10.2.1. Action par fixation spécifique

Les médicaments agissent en général par fixation dans l'organisme : corporal non agunt nisi fixata (EHRLICH). Cette fixation est spécifique du médicament et de son effet. Elle dépend étroitement de sa structure et de ses propriétés chimiques.

La structure moléculaire sur laquelle se fixe le médicament est appelée « récepteur ». Remarque : le terme de récepteur est ambigu. Il est pris ici dans une acception large, celle d'une molécule qui fixe un médicament, quelle qu'elle soit chimiquement ou fonctionnellement.

I.10.2.1.1. Fixation sur une protéine

Dans la plupart des cas, la fixation s'effectue sur une protéine. Il peut s'agir de :

- **récepteurs** : les récepteurs sont des protéines particulières qui font partie des systèmes physiologiques de communication intercellulaire (transmission de l'information).

Remarque : le terme récepteur est pris ici dans son sens restrictif

- **enzymes** : les médicaments peuvent :

- activer ou inhiber le fonctionnement de l'enzyme (activateurs enzymatiques et inhibiteurs enzymatiques). Leur action peut être réversible ou irréversible
- détourner l'activité enzymatique. C'est le cas des anti-métabolites, faux substrats qui ressemblent au substrat physiologique et qui prennent sa place, mais les produits de la réaction sont inactifs.

- **transporteurs** : les transporteurs sont des protéines qui font passer les ions et les petites molécules physiologiques à travers les membranes cellulaires. On distingue :

- des transports passifs (transporteurs, pour un ion ou une molécule dans un sens ; symporteurs, pour plusieurs ions ou molécules ; antiporteurs, pour des échanges d'ions ou de molécules)
- des transports actifs, avec dépense d'énergie (pompes). C'est la cible de médicaments

qui activent ou inhibent leur fonctionnement

- **canaux ioniques** : les canaux sont des protéines transmembranaires permettant le passage sélectif de certains ions (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^-) suivant le gradient électrochimique. Ils peuvent être ouverts ou fermés. Leur ouverture peut être provoquée par un ligand (excitation) ou par un potentiel d'action. Les effets peuvent être la naissance d'un potentiel d'action, une contraction, une sécrétion ou inversement une inexcitabilité cellulaire.

- **protéines de la structure cellulaire** : comme la tubuline, rarement. [13]

I.10.2.1.2. Fixation sur le génome

Des médicaments peuvent se fixer sur le génome (ADN, ARN, protéines associées).

Ils peuvent moduler l'expression génétique. Certains peuvent empêcher la prolifération cellulaire. Cette fixation peut être aussi responsable de l'effet mutagène ou cancérogène de certains d'entre eux.

I.10.2.1.3. Autres sites de fixation

Certains rares médicaments se fixeraient ailleurs que sur des protéines ou des nucléotides, par exemple sur les lipides membranaires ou les sels de calcium de la trame osseuse.

I.10.2.2. Sans fixation dans l'organisme

Ces médicaments agissent grâce à leurs propriétés physiques (volume, pouvoir couvrant, etc.) ou en modifiant celles du milieu extra cellulaire (pouvoir osmotique, équilibre acido-basique, équilibre électrolytique, etc.). Les structures chimiques peuvent être très différentes pour un même effet.

I.10.2.3. Action sur des organismes étrangers

Certains médicaments agissent sur des organismes pathogènes (bactéries, virus, parasites, champignons). Les mécanismes d'action sont semblables à ceux énumérés ci-dessus. [14]

I.11. Effets nocifs

Pathologie iatrogène médicamenteuse La prise de tout médicament comporte un risque (seules les substances inefficaces sont sans risques et encore !). On cherche à le réduire (par les études avant et après commercialisation, les précautions d'emploi, le dépistage, l'information, etc.), mais on ne peut pas le supprimer :

le risque zéro n'existe pas. Les mécanismes conduisant à un effet nocif sont nombreux, d'où l'aspect catalogue de ce chapitre. En clinique, le problème est abordé par organe ou par syndrome (diagnostic d'une hépatite, d'une fièvre, etc.). [14]

I .11. 1 Erreurs et accidents

Les erreurs de fabrication doivent être prévenues par le respect des « bonnes pratiques de fabrication » et par les contrôles. Les erreurs graves sont devenues exceptionnelles. Tout défaut, même sans conséquence sérieuse, interdit la commercialisation du lot ou entraîne son retrait s'il a été mis sur le marché.

La malveillance et les actes criminels restent toujours possibles, mais sont heureusement exceptionnels.

Les erreurs d'administration sont certainement fréquentes. Elles ne sont pas forcément repérées, car la plupart n'ont aucune conséquence immédiatement visible. Il en est ainsi en règle des oublis ponctuels, du non-respect de la posologie ou des écarts dans les horaires de prise.

Cependant d'autres peuvent avoir des suites sérieuses, voire dramatiques, comme des erreurs portant sur l'identité du patient, le produit à administrer ou la voie d'administration.

I.11.2. Effets toxiques

On appelle effets toxiques les manifestations nocives résultant d'un excès de médicament .

Un poison (on dit plutôt un toxique) est une substance étrangère à l'organisme, une préparation, une plante, etc. susceptible de provoquer des effets toxiques, voire mortels. Tout médicament se transforme en poison lorsqu'il est absorbé en quantité excessive : « la dose fait le poison ». La toxicologie étudie les accidents dus aux poisons.

I.11.2.1. Toxicité aiguë

La toxicité aiguë résulte de l'absorption en une seule fois, d'une quantité excessive de toxiques. Ce sont les « intoxications médicamenteuses aiguës » qui nous concernent seules ici

I.11.2.2. Surdosages

On parle de surdosage lorsque la répétition des administrations conduit à la présence dans l'organisme de quantités de médicament suffisantes pour provoquer des effets toxiques, d'ailleurs semblables à ceux de l'intoxication aiguë. Les processus y conduisant sont multiples :

- une intolérance relative. Dans une population, certains sujets, situés dans

les premiers déciles de la courbe de GAUSS, présentent des effets plus importants que la moyenne pour la même dose.

- une posologie mal adaptée, excessive

- **l'accumulation** : le rythme d'administration est plus rapide que le rythme d'élimination.

Ceci intéresse surtout les produits à forte affinité tissulaire ou à élimination lente ou à cinétique non linéaire. C'est donc prévisible et demande l'ajustement de la posologie. Dans certains cas, il faut interrompre périodiquement le traitement (« fenêtres thérapeutiques ») - chez certains malades, le surdosage vient d'un déficit d'élimination ou de transformation du principe actif, soit qu'il résulte de troubles pathologiques (insuffisance rénale), soit de caractéristiques individuelles innées (pharmacogénétique) ou acquises (âge), soit d'une interaction. [15]

I.11.2.3. Thésaurismoses

On désigne sous le nom de thésaurismose la fixation irréversible (ou très difficilement réversible) d'un médicament dans un tissu. Il s'agit surtout de métaux. Ce phénomène, cause de

pathologies (hémochromatoses, maladie de WILSON), se rencontre aussi avec des médicaments en contenant (argent, thorium, cuivre, fer).

I.11.2.4. Toxicité chronique

On parle de toxicité chronique lorsque la répétition des administrations pendant un temps suffisant, est suivie de lésions tissulaires caractéristiques du produit.

La toxicité chronique est donc dose dépendante et sa fréquence croît avec la durée du traitement. Elle est prévisible et sa survenue peut parfois être décelée précocement par la surveillance du traitement. Les lésions régressent en principe plus ou moins vite à l'arrêt du traitement. Il arrive cependant que la régression soit incomplète.

I.11.2.5. Toxicité cumulative

On réserve le nom de toxicité cumulative au cas où chaque administration provoque une lésion élémentaire irréversible. Les manifestations cliniques surviennent lorsqu'une dose seuil est atteinte, en additionnant la totalité des quantités reçues tout au long de la vie.

I.11.3. Effets indésirables

Les effets indésirables sont les effets nocifs des médicaments survenant dans les conditions usuelles d'emploi. [16]

a. Définitions réglementaires :

***Effet indésirable** : réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le traitement, ou le diagnostic d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou du produit.

***Effet indésirable grave** : effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.

***Effet indésirable inattendu** : effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit.

Le mésusage est défini comme « une utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit ».

La survenue d'une manifestation morbide au cours d'un traitement constitue un événement.

Un événement ne devient un effet indésirable que lorsque l'on peut mettre en évidence une relation de cause à effet (imputabilité). Cette relation est une probabilité beaucoup plus souvent qu'une certitude.

En pratique clinique, le problème des effets indésirables des médicaments est majeur et justifie l'existence d'une activité de dépistage et de conseil, la pharmacovigilance .

I.11.3.1. Effets indésirables pharmacodynamiques

Ce sont les conséquences nuisibles des effets pharmacodynamiques propres à la molécule. Ils sont donc constants à une dose donnée :


- ceux dus à l'effet principal sont inévitables
- ceux dus aux effets secondaires peuvent être minimisés en changeant de forme galénique

ou en modifiant la molécule. [17]

Références

- [1]<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>
- [2] : Talbert M.- Willoquet G. et Labayle D. 2001, Guide pharmaco, Edition Lamare, France, pp : 25-44.
- [3] Jacques Dangoumau Université VICTOR SEGALEN - BORDEAUX 2 »PHARMACOLOGIE GENERALE » edition 2006
- [4]<https://fsnv.univ-setif.dz/images/telecharger/BPA/S1%20chapitre%201%20%20pharmacologie%20Bourouba%20M1%20Physio.pdf>
- [5]https://www.pedagogie.ac-nantes.fr/medias/fichier/conference_medicaments_collet_1308724012505.pdf
- [6]https://www.infirmiers.com/pdf/formes_pharmaceutiques.pdf
- [7] : Pharmacopée Européenne.2014, 8^{ème} Edition, Version électronique (CD-ROM).
- [8] : Pacificchristophe, les formes pharmaceutiques, 2006
- [9]Bocquet Capucine, pharmacocinétique des médicaments chez l'enfant : cas particulier de la codéine) Université de Lille, thèse de doctorat 2017/2018
- [10]Cecile prouchandy,these de doctorat en pharmacie « les medicament generique et biosimilaires » universite de picardie jules verne France 2018
- [11]Karine FELICE, radiopharmacienne CH Pontoise karine.felice@ch-pontoise.fr Février 2013
- [12]. P. Buri, J.G.B., P. P. Leblanc, J. M. Aiache., TRAITE DE BIOPHARMACIE ET PHARMACOCINETIQUE. 3^{ème} édition. 1997, Paris: Vigot (Editions).
- [13] RANG HP, DALE MM, RITTER JM. Pharmacology. Churchill Livingstone, 5^{eme} édition,2000
- [14]Sofiane fatmi « cour procedes pharmaceutique universite a. mira .bejaia 2015/2016
- [15]<https://www.msmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/effets-ind%C3%A9sirables-des-m%C3%A9dicaments/effets-ind%C3%A9sirables-des-m%C3%A9dicaments>
- [16]https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/4EFFETS_INDESIRABLES_MEDICAMENTS.pdf

[17]Dr BOUDENDOUNA. A. Pharmacie galénique ;Département de Pharmacie, Faculté de Médecine, université d'Alger12016.



**Chapitre II :
formulation et
contrôle qualité des
médicaments**

II. 1 Préformulation

II .1.a Objectif :

les activités de préformulation visent à préparer le travail du développement pharmaceutique. Traditionnellement, ces activités sont conduites sur des candidats médicaments déjà identifiés. L'objectif est alors d'identifier tout type de propriété du composé pouvant affecté la complexité du développement pharmaceutique (il est ici utile de rappeler que le terme de « développement pharmaceutique » recouvre usuellement les activités de développement galénique, bien entendu, mais aussi de développement analytique et de développement chimique). [1] Ainsi, en préformulation au début du développement préclinique, seront mises au point ou étudiées :

- les techniques analytiques précoces nécessaires aux études de préformulation,
- les propriétés physicochimiques d'utilité d'un candidat médicament (propriétés de solubilité par exemple),
- ses caractéristiques physiques intrinsèques (celles de la forme physique retenue pour le développement) ou liées à la texture de la poudre (densité tassée, coulabilité, surface spécifique...),
- la compatibilité du principe actif avec divers excipients d'intérêt pour le type de formulation devant être développé...
- les questions relatives au choix des formulations nécessaires à la conduite de l'expérimentation animale. [2]

II.1.b Méthodologie :

La stabilité de la molécule sera testée par sa mise en contact avec les solvants et les excipients susceptibles d'être utilisés dans la formulation finale. L'influence des paramètres physiques de la formulation seront aussi pris en compte (température, agitation, pression, etc.). [3] En fonction de la formulation (forme orale ou injectable), d'autres critères propres à la molécule devront également être pris en compte, comme la solubilité, la compressibilité, etc.

A noter :

L'étape de préformulation est particulièrement importante pour les molécules et macromolécules issues des biotechnologies (ex. peptides, protéines, acides nucléiques) dont les stabilités et conformation moléculaires sont très dépendantes des conditions de formulation. [4]

II.2 Formulation

II.2.a Objectif :

La formulation vise à permettre l'administration de la molécule thérapeutique à l'animal (phase préclinique) et à l'Homme (phase clinique).

II.2.b Méthodologie :

Le choix et la mise en œuvre de la formulation tiennent compte de la voie d'administration : voie orale (comprimés, gélules,...), voie pulmonaire (aérosols), voie topique (crème, patch, collyres,...) ou voie injectable (perfusion, injectable,...) Outre la mise en œuvre des procédés de préparation proprement dits, certaines voies d'administration nécessitent l'obtention de formes stériles (injectables, collyres oculaires). [5] L'étude de la cinétique de libération du médicament à partir de la forme galénique fait partie intégrante de l'étude de formulation.

A prendre en compte, la nécessité d'élaborer la forme galénique avec les meilleurs outils scientifiques et techniques. En effet, lorsqu'une formulation, développée de manière trop précipitée, doit être modifiée, il est généralement impératif de recommencer les essais cliniques en cours, voire certains essais précliniques.

A noter :

Enfin, que la formulation occupe une place importante dans le développement des génériques.

[6]

II.3. Contrôle qualité des médicaments :

II.3.1 Définition de qualité :

La qualité est définie comme étant l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent la capacité à satisfaire des besoins exprimés et implicites. [7] La qualité était jadis contrôlée, elle est de nos jours conçue et assurée en même temps que le produit lui-même. [8].

II.3.2 Contrôle de qualité :

Ensemble des contrôles réalisés tout le long de la chaîne de fabrication d'un médicament. Il est sous la responsabilité de pharmacien responsable du laboratoire fabricant [9]. Les objectifs du contrôle de la qualité (CQ) sont de garantir à ce que les propriétés des matières premières et des produits finaux répondent en tout temps à des normes préalablement définie [10]. Le contrôle de qualité est une des étapes de l'assurance de qualité. [11]

II.3.3 Assurance de qualité :

Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les préparations sont de la qualité voulue pour l'usage auquel elles sont destinées. Elle est acquise par la mise en œuvre d'un ensemble adapté à des activités préétablies et systématiques, destinées à donner confiance en l'obtention de la qualité requise. [12] Le but de l'assurance de qualité des produits pharmaceutiques est à la fois de garantir immédiatement la qualité des médicaments et de garantir la qualité de toutes les activités et prestations pharmaceutiques professionnelles qui influent sur la qualité des médicaments [13]. Elle regroupe :

II.3.3.1 Bonnes Pratiques de Fabrication :

Elle se présente sous la forme d'un guide comprenant neuf chapitres indiquant les différents moyens à mettre en œuvre pour garantir la qualité des produits mis sur le marché [14] Il concerne les spécifications et le contrôle, l'échantillonnage, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées sont tangiblement effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, pour la vente ou l'approvisionnement, sans que leur qualité n'ait été jugée acceptable. Des guides de bonnes pratiques de fabrication des médicaments donnent les lignes directrices à suivre pour la maîtrise des cinq éléments essentiels, les « 5M » Figure:II.1 qui interviennent dans l'assurance de la qualité du produit-médicament. [15]

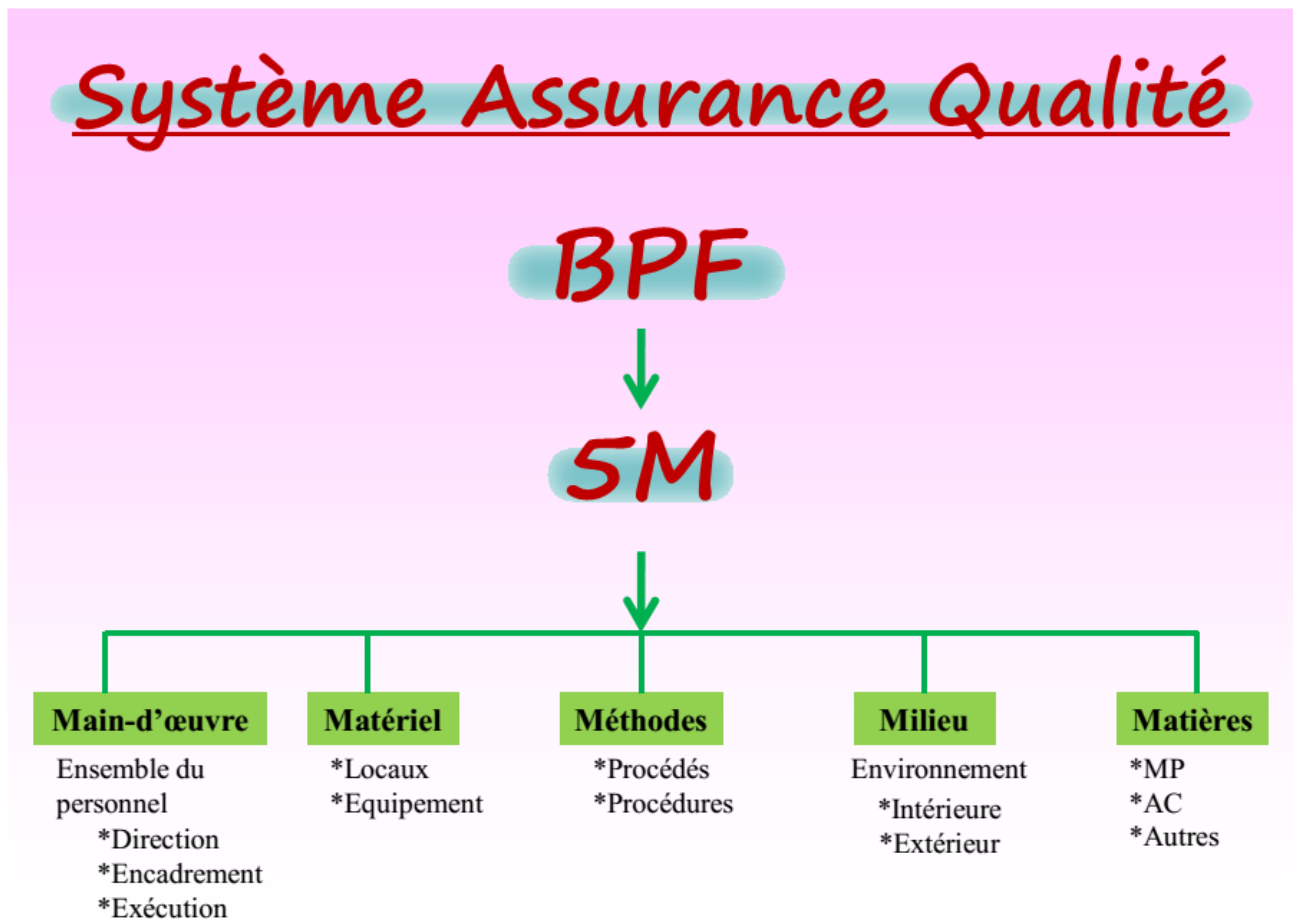


Figure II.1 : Système assurance qualité, [15]

Main-d'œuvre : ensemble du personnel qualifié et formé de façon appropriée.

Matériel : équipements et les locaux convenables et suffisamment spacieux.

Milieu : environnement intérieur et extérieur.

Méthode : procédés et procédures approuvées.

Matière : matières premières, articles de conditionnement et autres fournitures.

II.3.3.2 Les bonnes pratiques de laboratoire BPL :

Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) se définissent comme un ensemble de règles et de recommandations relatives aux essais non cliniques destinés à évaluer les propriétés et l'innocuité des médicaments à usage humain et s'imposant aux différentes activités des laboratoires de développement des médicaments. Les BPL basés sur des principes visant à assurer une qualité optimale au sein du laboratoire et l'intégrité des résultats des essais. Elles concernent l'organisation du laboratoire et les conditions dans lesquelles ces essais sont prévus et réalisés.

II.3.4. Les référentiels :

Les méthodes de contrôle qualité des médicaments et leurs spécifications sont contenues dans les pharmacopées en vigueur dans les pays fabricants et/ou importateurs. Ces pharmacopées traitent de différentes substances chimiques, formes pharmaceutiques et préparations. Mais lorsqu'il s'agit du contrôle qualité d'une spécialité pharmaceutique bien déterminée, on peut se référer à la partie pharmaceutique du dossier d'AMM. [16]

* La Pharmacopée

- La pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit notamment :

-Les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments.

-Les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle.

-Les formes pharmaceutiques (ou galéniques) avec leurs critères de qualité et les essais à réaliser pour vérifier ces critères de qualité.

-L'ensemble des critères, permettant d'assurer une qualité optimale des matières premières pharmaceutiques ou des formes pharmaceutiques, est regroupé et publié sous forme de monographies spécifiques ou générales. Ces textes font autorité pour toute substance ou forme galénique figurant dans la pharmacopée qui constitue un référentiel scientifique régulièrement mis à jour.

- Selon l'état qui publie la pharmacopée il existe plusieurs éditions: Pharmacopée Américaine (ou USP), Pharmacopée Japonaise(ou JP), Pharmacopée Européenne ainsi que la Pharmacopée Britannique (BP), Brésilienne, Indienne, ...etc. [17]

II.3.5 L'autorisation de la mise sur marché AMM :

Ce document officiel émis par l'autorité compétente de réglementation pharmaceutique est destiné à autoriser la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit après évaluation de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité. Sur ce document, ils doivent figurer entre autres : le nom du produit, la forme galénique, la formule (avec les excipients) donnant les quantités par dose unitaire (en se servant des dénominations communes internationales ou des noms génériques dans le pays lorsqu'ils existent), la durée de vie, les conditions de stockage et les caractéristiques du conditionnement. Cette autorisation comporte également des informations agréées destinées aux professionnels de la santé et au public, la catégorie de vente, le nom et l'adresse du détenteur de l'autorisation et la durée de validité de celle-ci. [18]

II.3.6 Niveau de contrôle :

II.3.6.1 Contrôle physico-chimique :

Parmi les propriétés physico-chimiques, la connaissance de la solubilité dans l'eau, dans des milieux aux degrés d'acidité (pH) variés, qui miment les conditions retrouvées dans l'estomac et dans l'intestin, est indispensable. La résistance aux changements de la température et d'humidité [19].

II.3.6.2 Contrôle microbiologique :

La recherche des micro-organismes dans tous les produits destinés à l'homme est vitale [20]. L'analyse des critères microbiologiques s'appuie sur des techniques de dénombrements, principalement des bactéries, les levures et moisissures. Le but est en fait d'inspecter l'état sanitaire du produit avant la commercialisation.

* En Conclusion :

L'Assurance de la qualité est un système et une organisation qui permettent la fabrication de médicaments :

*De qualité contrôlée;

*Dans le respect du cadre réglementaire;

*Dans des bâtiments de dimension suffisante, conçus et maintenus en état;

CHAPITRE II: FORMILATION ET CONTROLE QUALITE DES MEDICAMENTS

*En utilisant du matériel qualifié;

*En faisant appel à des procédés validés;

Et en utilisant une documentation préétablie et approuvée.

L'OMS et l'ISO ont fait le même constat, que la vérification de conformité des spécifications sur échantillon, n'as de sens que pour des lots homogènes donc bien fabriqués. Ils ont suivi la même démarche, de passer du concept des spécifications des produits au concept de gestion de la qualité. Comme le montre la Figure III.2 qui explique et compare l'approche qualité OMS et ISO.

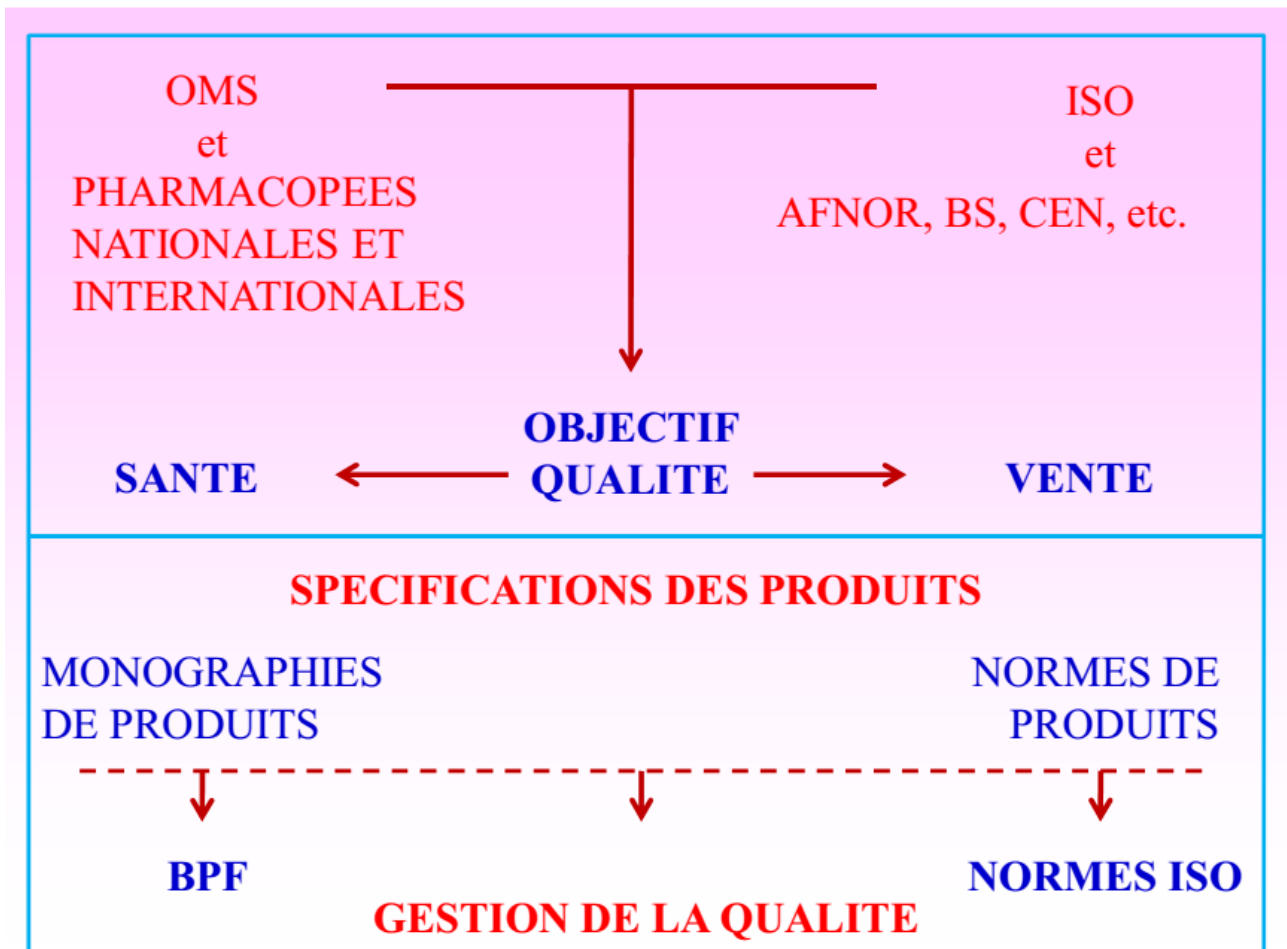


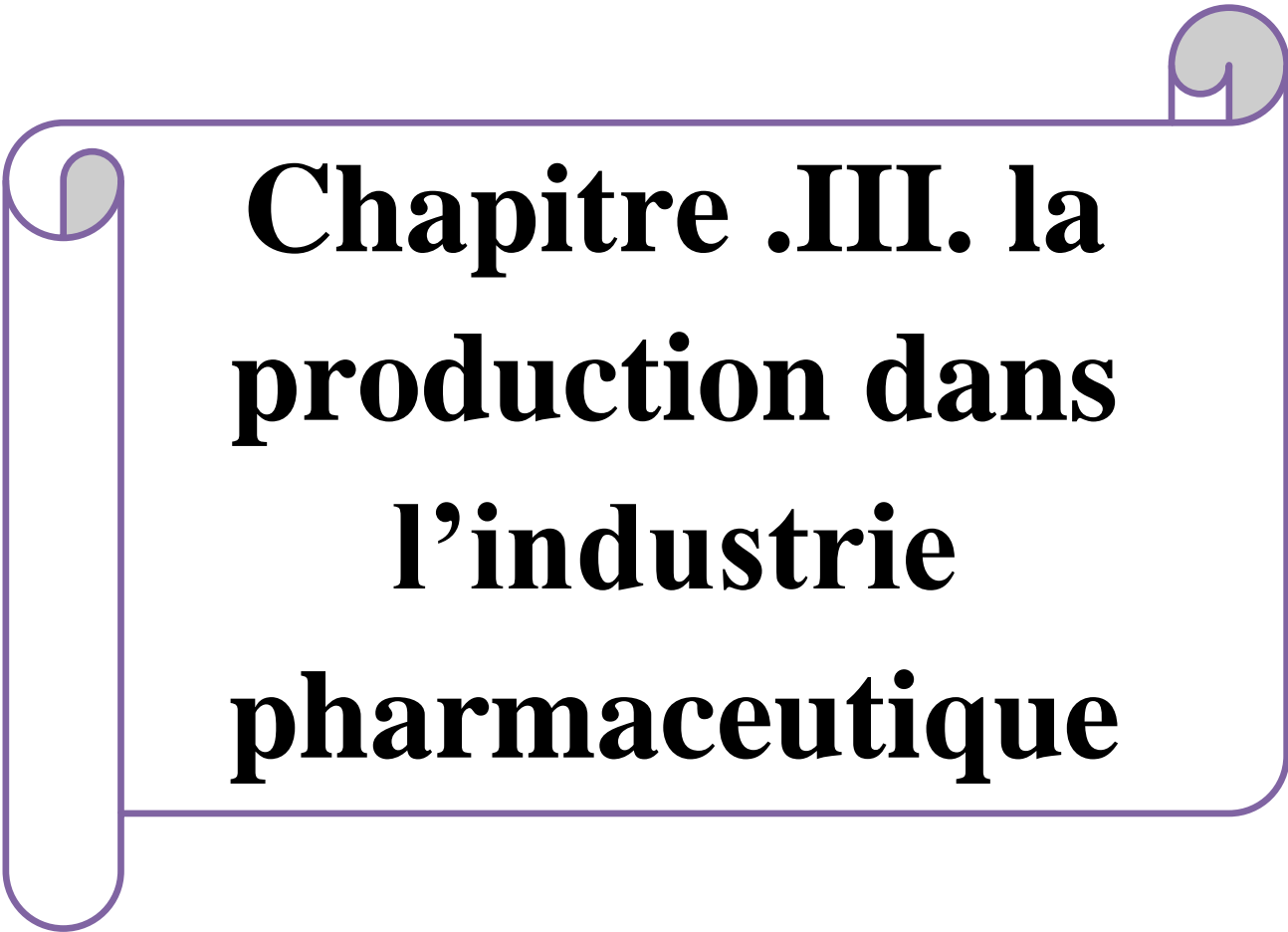
Figure II.2 : Approches qualité de l'OMS et de l'ISO[15]

References

- [1] Bertin Pharma www.bertinpharma.com (Ile de France)
- [2] Boudendouna Abdel Hakim « Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée. » Thèse de doctorat Novembre 2010
- [3] Aditya, S.T. and W.H. Stephen, Microenvironmental pH modulation based release enhancement of a weakly basic drug from hydrophilic matrices. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2006. 95(7): p. 1459-1468.
- [4] Fu, X.C., et al., Prediction of drug release from HPMC matrices: effect of physicochemical properties of drug and polymer concentration. *Journal of Controlled Release*, 2004. 95(2): p. 209-216.
- [5] Heng, P.W.S., et al., Investigation of the influence of mean HPMC particle size and number of polymer particles on the release of aspirin from swellable hydrophilic matrix tablets. *Journal of Controlled Release*, 2001. 76(1-2): p. 39-49.
- [6] Velasco, M.V., et al., Influence of drug:hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets. *Journal of Controlled Release*, 1999. 57(1): p. 75-85.
- [7] : Raiffaud C. 2001, Produits « bio » De quelle qualité parle-t-on Educagri éditions.,p183.
- [8] : Bonnefoy C., Guillet F., Leyral G. et Verne-Bourdais E., 2002, Microbiologie et qualité dans les industries agroalimentaires. Edition Doin., p248.
- [9] : Pebret F. 2005, Dictionnaire de pharmacologie générale suivi de Dictionnaire de statistique médicale. Heures de France., p83.
- [10] : Hulse J.H. 2008, Développement durable, un avenir incertain. Les presses de l'Université Laval., p379.
- [11] : Gentilini M., Caumes E., Danis M., Richard-Lenoble D., Bégué P., Touze J.E. et Kerouédan D. 2012, Médecine Tropicale. 6ème Edition Lavoisier, Paris., p1279.
- [12] : Fonteneau J.M et Klusiewicz P. 2008, Cahiers du préparateur en pharmacie, Travaux pratiques de préparation et de conditionnement des médicaments. Edition Wolters Kluwer, France., p264.
- [13] : Alexandre P. 2014, El kouri, la qualité et ses outils applicatif, Université de Nantes, Faculté de Pharmacie.
- [14] : Branger A., Richer M.M. et Roustel S. 2007, Alimentation et processus technologiques. Educagri éditions, Dijon., p295.
- [15] : Le Hir.2009, Vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication: Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9ème édition, Masson, pp: 4-8.
- [16] : Koissi joel. 2008, Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline, Thèse doctorat, Université Mohamed V, Rabat.
- [17] : Pharmacopée Européenne.2014, 8ème Edition, Version électronique (CD-ROM).
- [18] : Organisation Mondiale de la Santé. 2000, Guide pour l'élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits, Genève.
- [19] : Dessaigne A. 2004, Maîtrisez la fiche posologique d'un médicament. Editions heures de France., p71

CHAPITRE II: FORMULATION ET CONTROLE QUALITE DES MEDICAMENTS

[20] : Delarras C. 2014, Pratique en microbiologie de laboratoire, recherche de bactéries et levuresmoisissures. Edition Lavoisier, Paris., p757.



**Chapitre .III. la
production dans
l'industrie
pharmaceutique**

III. Methodes de production de comprimés :

La fabrication de comprimés se déroule en plusieurs étapes distinctes. Chacune de ces étapes est déterminante afin d'assurer la qualité du produit final. Lors de la fabrication d'un comprimé, il est nécessaire dans un premier temps de former des grains qui seront ensuite séchés puis compactés pour former des comprimés.

III .1 Fabrication des grains

III.1.1 Procédés de granulation

III.1.1.1 Les différentes voies de granulation :

Avant de réaliser une granulation, un mélange des matières premières selon les proportions de la formule est nécessaire. L'introduction des poudres se réalise de manière décroissante de la quantité la plus importante vers la quantité la plus faible ce qui favorise l'homogénéité du mélange. Les mélangeurs de poudres généralement utilisés à cette étape sont des cuves tournantes sans pales de mélange. Il existe 3 types de granulation dans l'industrie pharmaceutique, la granulation par voie sèche, par voie humide et par fusion. Il est également possible de réaliser une compression directe pour des poudres aux propriétés de compressibilité adaptées mais ce cas reste relativement rare dans l'industrie bien qu'il présente le grand avantage d'être le processus le moins énergivore.

La granulation sèche est réalisée lorsque le principe actif se dégrade sous l'effet de l'humidité ou de la chaleur, on utilise alors un compacteur qui permet de comprimer la matière pour ensuite la broyer afin d'atteindre des caractéristiques granulométriques souhaitées. Lorsque le principe actif est sensible à l'humidité mais supporte la chaleur, il est possible d'opter pour la technique de granulation par fusion. Le liant de fusion se liquéfie à la suite de l'augmentation de la température amorçant ainsi le processus de granulation.

Dans le cadre de cette étude nous nous intéresserons principalement à la granulation humide qui consiste à mettre en mouvement les particules d'un lit de poudres en ajoutant progressivement un liquide de mouillage ou solution liante, afin de favoriser leur mise en contact et leur agglomération. Cette solution liante est pulvérisée sous forme de fines gouttelettes afin d'assurer une répartition homogène au sein du lit de poudre. Les grains obtenus sont ensuite contrôlés pour satisfaire une qualité d'écoulement, une densité et une distribution de taille afin d'obtenir une compression optimale tout en réduisant un empoussièrement des presses. [1]

III .1.1.1.b Description du phénomène de granulation humide

Ce procédé se distingue par 4 phases successives permettant la formation de grain humide :

1. Nucléation –Etat pendulaire :

Les poudres étant à l'état pulvérulent, elles sont mises en contact avec une faible quantité de liquide de mouillage permettant la création des premiers ponts liants, l'état est alors dit pendulaire. Ces ponts ont un profil lenticulaire lié à la mouillabilité des particules et à la présence

d'un fin film entourant les particules. Les liens formés sont fragiles, les noyaux sont alors de nature triphasique (air/liquide/solide) et ces liens seront continuellement rompus et reformés du fait du mélange généré par le procédé.

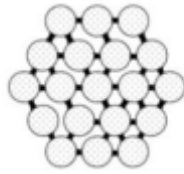


Figure III.3 : Schéma de l'état pendulaire [2]

2. Transition –Etat funiculaire :

L'augmentation progressive de la quantité de liquide de mouillage va permettre la formation de nouveaux ponts liants, ce qui va renforcer à terme la cohésion des particules au sein des noyaux encore triphasiques. A cette étape, les granules obtenus sont de petites tailles et la distribution granulométrique est hétérogène.

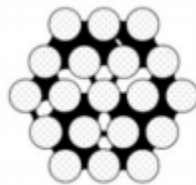


Figure III.4 : Schéma de l'état funiculaire [2]

3. Grossissement –Etat capillaire :

Les noyaux sont biphasiques, l'augmentation de la quantité de solution liante et l'agitation vont permettre progressivement de remplacer l'air présent dans le noyau et renforcer encore la cohésion. Les ponts liquides fusionnent pour former une phase continue dans laquelle seront dispersées les particules.

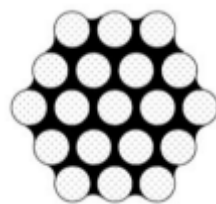


Figure III. 5 : Schéma de l'état capillaire [2]

4. Coalescence et enrobage –Etat dispersé :

En augmentant encore la quantité de liant au sein du granulateur les noyaux vont grossir par 2 mécanismes :

* La croissance par coalescence résulte des collisions aléatoires des noyaux formés. Dans le cas où les forces de liaison sont supérieures aux forces de séparation les noyaux qui entreront en collision formeront un granule plus gros.

* La croissance par enrobage est liée au dépôt successif de particules provenant de l'éclatement des noyaux formés (par l'émetteur par exemple) sur d'autres noyaux circulants. Ces particules forment alors une couche sur le noyau primaire, on parle alors de layering. Cet état est à éviter lors de la granulation humide. On parle de surgranulation.

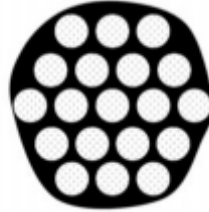


Figure.III. 6 : Schéma de l'état dispersé [2]

A noter que si les forces de collisions sont trop importantes, le phénomène inverse se produit, les grains sont alors fragmentés, on parle alors d'attrition [2].

III.1.1.1.c Séchage et calibration

*La calibration avant séchage :

Cette étape n'est pas obligatoire. Elle consiste à rompre les mottes de grains formées à la suite de la granulation. Cela entraîne une augmentation de la surface spécifique des grains qui seront en contact avec l'air chaud lors de la phase de séchage. La calibration se réalise grâce à trois types de granulateurs : les granulateurs rotatifs, oscillant, ou les extrudeurs équipés de filières.

*Le séchage :

Cette étape permet d'évaporer le solvant et de consolider les ponts liants des particules entre elles afin de donner aux grains leur cohésion finale.

Il existe différents types de séchage : à l'air libre, en lit d'air fluidisé ou à l'étuve à plateaux. Une autre méthode est le séchage in situ qui permet de réaliser de manière successive le mélange, la granulation et le séchage au sein d'un même équipement. Le séchage est régulièrement contrôlé par la mesure de la teneur en eau du grain, jusqu'à obtenir l'humidité résiduelle souhaitée.

*La calibration après séchage :

Cette étape se réalise grâce à un granulateur oscillant, rotatif ou des tamiseurs rapides, elle permet la calibration du grain en fonction de la taille de maille choisie.

III.1.1.2. Equipements

Il existe aujourd'hui différents types d'appareillages :

* Le granulateur à lit d'air fluidisé

- * Le mélangeur-granulateur à haut taux de cisaillement
- * Le plateau tournant ou assiette granulatrice
- * Le compacteur
- * Le granulateur à tambour rotatif
- * L'extrudeuse

Ce dernier appareil possède l'avantage de permettre une granulation en continu. Dans le cadre de cette étude nous confronterons deux procédés, le mélangeur-granulateur à haut taux de cisaillement et l'extrudeuse à bi-vis corotatives.

III.1.1.2.a Le mélangeur-granulateur à fort taux de cisaillement (high shear)

Cet équipement est composé de deux systèmes d'agitation permettant de réaliser un effet de cisaillement de la matière par action mécanique et d'un système de buses de géométries variables pour l'ajout du liquide de mouillage. Les poudres sèches sont placées dans le granulateur puis sont mises en mouvement au moyen des systèmes d'agitation. L'ajout de liquide de mouillage permet d'initier l'étape de granulation. L'émotteur a pour rôle de casser les gros agglomérats formés au cours du procédé afin d'homogénéiser la granulométrie, et de permettre une répartition du liquide de mouillage optimale dans le granulateur. [3]

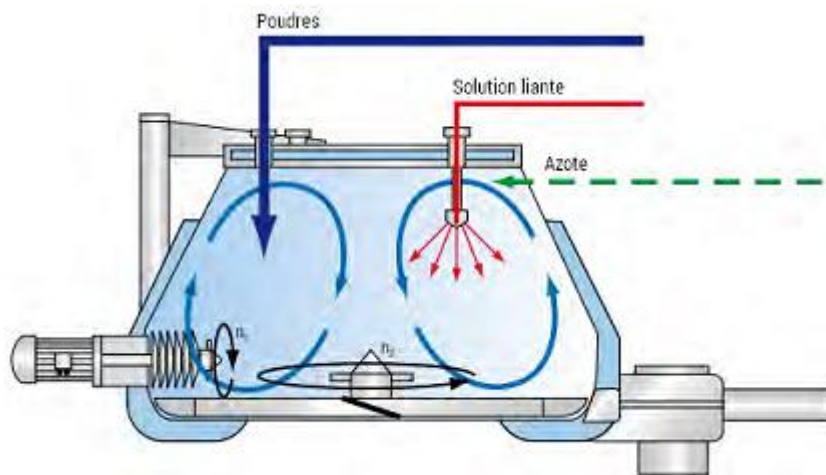


Figure III.7 : Schéma d'un high shear [3]

Les grains produits avec cette technologie sont relativement denses et sphériques.

III.1.1.2.b L'extrudeuse

L'extrusion est un processus qui consiste à transformer une matière première en un produit de forme et de densité uniforme par passage à travers un orifice ou une filière dans des conditions contrôlées.

*Une extrudeuse se compose de deux parties distinctes : un ensemble de vis qui transporte la matière et parfois donne un certain degré de mélange, et un fourreau contraignant la matière à être véhiculée dans un espace réduit et pouvant être équipé d'un système de chauffe.

* L'extrusion peut être classée en deux grandes catégories : l'extrusion en système fondus sous contrôle de température (hot-melt), et l'extrusion de milieux visqueux semi-solides.

Dans l'extrusion de systèmes fondus, la chaleur est appliquée à la matière afin de contrôler sa viscosité et lui permettre de s'écouler à travers le fourreau. Les systèmes semisolides se caractérisent comme des dispersions concentrées multiphasiques contenant une proportion élevée de solides mélangés à une phase liquide. C'est la formulation qui permet de contrôler la viscosité de la masse semi-solide pour permettre son écoulement.

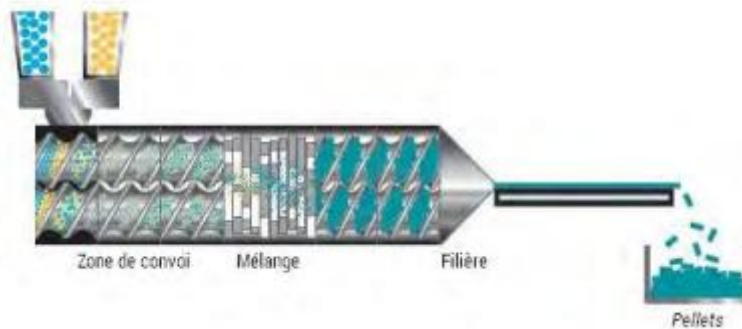


Figure III.8 : Schéma d'un procédé hot-melt [4]

L'extrusion est un procédé continu qui permet d'obtenir un produit constant à des débits élevés. Le processus a des applications diverses dans un large éventail d'industries en utilisant des équipements d'extrusion spécialement conçus ou adaptés pour former un produit particulier.

Les procédés d'extrusion sont utilisés dans l'industrie pharmaceutique pour produire une variété de formes posologiques comme les suppositoires, les implants et les granulés. La fabrication à grande échelle de suppositoires et d'ovules utilise soit la méthode hot-melt où le médicament est dispersé dans une base fondue et le mélange versé dans des moules pour se solidifier, soit la méthode de compression à froid. L'application la plus importante de l'extrusion dans l'industrie pharmaceutique est la préparation de granulés ou de pastilles de taille, de forme et de densité uniformes qui contiennent un ou plusieurs médicaments. Le procédé comprend une étape préliminaire au cours de laquelle les poudres sèches, le principe actif (PA) et les excipients, sont mélangés par des mélangeurs conventionnels, suivis de l'ajout d'une phase liquide et d'un mélange supplémentaire pour assurer une distribution homogène.

La masse de poudre humide est extrudée à travers des matrices cylindriques ou des écrans perforés à trous circulaires, généralement de 0,5 à 2,0 mm de diamètre, pour former des extrudats cylindriques appelés pellets. En sortie, des couteaux peuvent couper ces extrudats, permettant d'obtenir après séchage des granulés. Il est également possible de réaliser une opération de sphéronisation en déposant les extrudats humides sur un plateau crénelé où est appliqué un mouvement de rotation en spirale afin d'obtenir des sphéroïdes. Les sphéroïdes sont habituellement enrobés d'un polymère pour contrôler la vitesse de libération du médicament, et remplis dans des capsules de gélatine dure pour donner une forme posologique à unités multiples. [5]

III .1.1.3 Caractérisation des grains

Dans cette partie nous aborderons 3 contrôles réalisés au cours d'une production de formes sèches. Ces tests permettent d'évaluer la qualité des grains obtenus pour poursuivre le processus de fabrication.

III.1.1.3.a L'écoulement

En élaborant des lignes directrices, les organismes de la Pharmacopée Européenne ont examiné en profondeur la documentation relative à chacun des tests de fluidité des poudres et ont évalué l'incidence des variations de la méthode. Les fabricants d'équipements ont réagi en mettant au point des instruments qui fournissent des essais conformes aux réglementations.

1. Voluménaire de tassement

L'aptitude au tassement est un contrôle régulier de la Pharmacopée Européenne, il est effectué à l'aide d'un Densi-Tap®. Cet instrument permet de mesurer la masse volumique tassée des poudres qui est opposée à la masse volumique apparente pour évaluer l'aptitude au tassement, une caractéristique dynamique essentielle pour estimer l'écoulement d'un matériau granulaire. Si le grain produit s'écoule mal, il y aura des risques de défaut d'alimentation durant l'étape de compression pouvant ainsi induire des pertes plus importantes et un remplissage irrégulier des matrices de compression engendrant des nonconformités de masse.

Ces mesures permettent d'évaluer l'aptitude au tassement de la poudre afin de calculer l'indice d'Hausner tel que :

$$H = \frac{\rho_{tassée}}{\rho_{apparente}}$$

Avec un indice d'Hausner supérieur à 1,2 la réorganisation des grains sera difficile, le mélange aura un mauvais écoulement. A l'inverse s'il est inférieur à 1,2 le mélange s'écoulera bien.

2. Mesure de l'angle de repos

La littérature suggère que les formulations avec un angle de repos allant jusqu'à 40 - 50° possèdent un écoulement satisfaisant, mais au-dessus de ce niveau, l'écoulement sera problématique.

3. Test de l'entonnoir normalisé

Évaluer le passage d'une poudre à travers un orifice est également un moyen intuitif et sensible de l'étude de la fluidité et est un test populaire pour l'évaluation de base. D'après la Pharmacopée Européenne, ce test se réalise 3 fois sur 100 g de grain et l'écoulement doit durer moins de 10 secondes dans un entonnoir normalisé.

III .1.1.3.b La distribution granulométrique

Cette mesure est indispensable pour évaluer la distribution de taille des grains produits.

Pour ce contrôle on utilise une tamiseuse vibrante, on pèse chaque tamis pour évaluer les proportions massiques et définir ainsi une conformité aux spécifications attendues afin de poursuivre la fabrication. Un manque de fines peut entraîner des difficultés à l'étape de compression et induire des zones de fragilité au niveau des comprimés qui peuvent alors cliver.

Décrit dans la Pharmacopée Européenne, l'objectif de cette mesure est la caractérisation de la poudre : grossière, semi-fine, très fine et extra-fine. Pour ce faire sept tamis sont empilés les uns sur les autres dans l'ordre croissant et disposés sur un socle vibrant. 95% de la poudre doit passer à travers le premier tamis (5% de refus) et le pourcentage de passant à travers les tamis doit être inférieur à 40%. [6]

III.1.1.3.c L'humidité résiduelle

Ce contrôle régulier est effectué à l'aide d'une thermobalance en fin de séchage. En mesurant l'humidité résiduelle on s'assure de la teneur en eau pour permettre la poursuite de la fabrication du médicament. Si la teneur en eau est trop importante on aura un risque de collage accru en compression.

Habituellement, il faut autant d'humidité dans les comprimés finaux que dans la poudre de départ. Si le taux d'humidité des comprimés est supérieur à l'humidité résiduelle du mélange de poudre, ceux-ci renferment de l'eau libre. A l'inverse, si les comprimés s'avèrent plus secs que le mélange initial, ces derniers vont avoir tendance à récupérer de l'eau. Par ailleurs l'humidité résiduelle des comprimés joue un rôle crucial dans leur fabrication. Les phénomènes de grippage (Grippage : signifie que le comprimé colle à la matrice), et de collage (Collage : signifie que le comprimé colle aux poinçons) peuvent être inhérents à une trop forte teneur en eau tandis que le clivage (Clivage : correspond à une rupture du comprimé lors de son éjection ou au cours de sa relaxation. Il est possible d'observer un découpage du comprimé en feuillets ou un décollement de la partie supérieure, on parle alors de décalottage.) peut résulter de comprimés trop secs. La force de compression ainsi que la qualité de l'outillage affectent aussi ces défauts de fabrication des comprimés [7]

III .1.2 Fabrication des comprimés

Cette opération s'effectue à l'aide d'une matrice, d'un jeu de poinçons inférieurs et supérieurs ainsi que d'une trémie et d'un sabot assurant la distribution du grain à comprimer jusqu'à la chambre de compression. La compression est la résultante d'étapes successives :

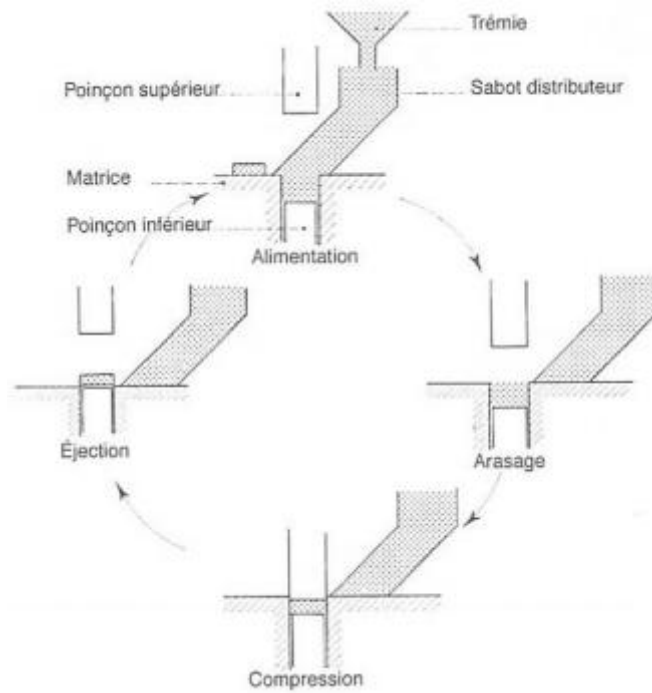


Figure.III. 9 : Schéma des étapes de compression d'un comprimé [8]

III.1.2.1 Procédé de compression :

La qualité d'un comprimé est déterminée par les caractéristiques de la machine à comprimer, les conditions opératoires ainsi que le comportement des grains en compression. Un défaut de qualité sur des comprimés peut être inhérent à l'équipement ou à la formulation. Afin que le comprimé soit conforme au cahier des charges et reproductible, les grains doivent former un ensemble compact et cohérent, qui reste intact lors de son éjection hors de la matrice. Par conséquent, les performances de la presse peuvent être limitées en raison de caractéristiques non adaptées de la machine et/ou d'un mauvais comportement des grains lors de la compression. Une distribution granulométrique non uniforme peut aussi entraîner une ségrégation des particules lors du remplissage des matrices, ce qui entraîne des problèmes d'uniformité. Pour certains mélanges de grains, il faut donc veiller à ce que le système d'alimentation de la presse ne crée pas de ségrégation du mélange. [9]

Les caractéristiques de compactage des particules varient selon leurs propriétés viscoélastiques, qui dépendent du temps de contact des poinçons avec la matière, de l'amplitude et de la force de compression, affectant ainsi la qualité du comprimé. [10]

Lors de la compression, le volume du lit de particules est réduit, ce qui entraîne le déplacement de la phase gazeuse (air). L'augmentation de la force entraîne un réarrangement et une déformation des particules.

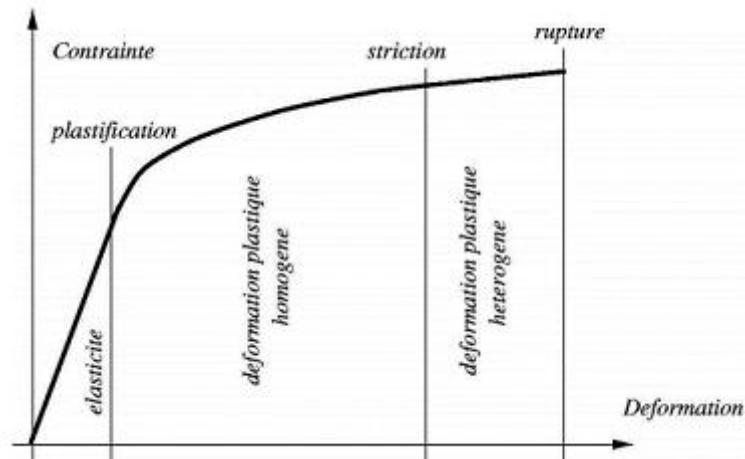


Figure.III. 10 : Evolution de la déformation de la matière en fonction de la contrainte [10]

A ce stade, les trois principaux modes de déformation sont les suivants (Figure III.10) :

* Déformation élastique : spontanément réversible lors du compactage au cours de laquelle, lors du retrait de la charge, les particules reviennent à leur forme initiale. La plupart des matériaux subissent, pour une part, une déformation élastique.

* **Déformation plastique :**

Après avoir dépassé la limite élastique, la déformation peut devenir plastique, c'est-à-dire que les particules subissent une déformation irréversible. C'est le mécanisme prédominant lorsque la résistance au cisaillement (Le cisaillement : contrainte mécanique qui s'applique de manière parallèle à une face d'un matériau) entre les particules est inférieure à la résistance à la traction (La résistance à la traction : correspond à la capacité d'un matériau à résister à des charges, à des forces sans rompre en raison d'une concentration de contrainte ou de déformation.). La déformation plastique est un processus qui dépend du temps.

* **Fracture fragile :**

En cas de dépassement de la limite élastique, les particules subissent une rupture fragile si la résistance au cisaillement entre les particules est supérieure à la résistance à la traction ou à la rupture. Dans ce cas, les particules les plus grosses sont cisailées et brisées en particules plus petites.

Le processus de compression comprend ces trois mécanismes. Comme la déformation plastique dépend du temps, les paramètres de fonctionnement de la machine peuvent avoir un effet majeur sur la qualité du comprimé. C'est donc en fonction des caractéristiques viscoélastiques du matériau formé qu'est déterminé la vitesse d'application de la force, le dwell-time (Dwell time: temps pendant lequel la tête du poinçon reste en contact avec la matière à une contrainte de force fixé par le procédé de compression.) et la vitesse de décompression. Généralement, pour les matériaux qui subissent une déformation plastique, plus la vitesse de la machine augmente, moins il y a de temps pour la relaxation. Cependant, le clivage peut être réduit en ralentissant la vitesse de la machine à comprimer, en abaissant la force ou en ayant recours à une

précompression. Les propriétés du comprimé sont également affectées par les mécanismes de liaisons des particules entre elles, influencées par leur nature chimique, la surface des points de contact et la distance entre les particules. [11]

Les différentes étapes de la compression sont représentées dans la Figure III.11:

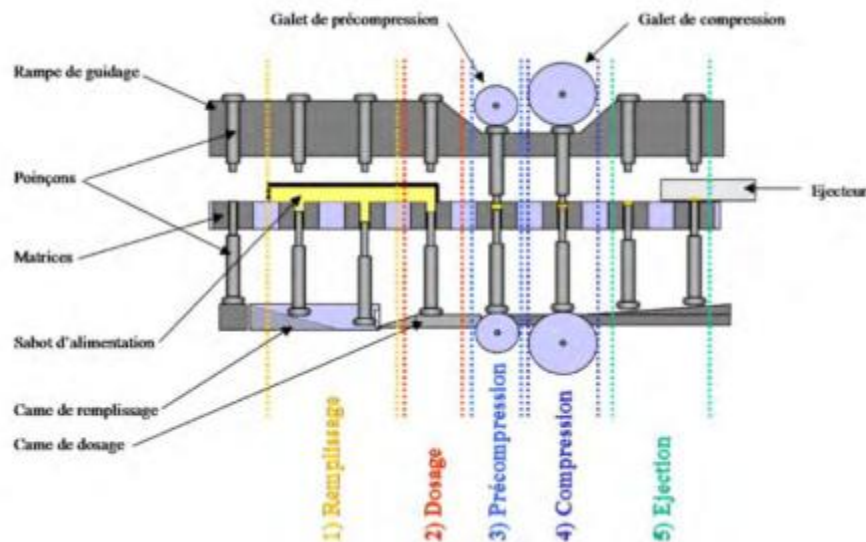


Figure III.11 : Schéma de la compression par une presse rotative [12]

1. Le remplissage :

Le grain formulé précédemment est acheminé jusqu'à la chambre de compression où le poinçon inférieur est abaissé et le poinçon supérieur est relevé. Celui-ci s'insère dans l'espace entre les deux poinçons. Cette étape détermine la masse du futur comprimé grâce au réglage de pénétration dans la matrice du poinçon inférieur.

2. Le dosage par arasage :

Cette étape consiste à éliminer l'excédent de grains par arasage. Dans le cas d'une machine à comprimer rotative, la couronne rotative comprenant le disque de matrices débute sa rotation, afin que celles-ci rencontrent la plaque d'arasage. Une cuillère de recyclage permet également de récupérer l'excédent de matière afin de la renvoyer au sabot d'alimentation pour éviter des pertes.

3. La précompression :

La précompression permet de chasser l'air inter-particulaire réduisant les risques de clivage. Le réarrangement des poudres étant ainsi amorcé avant l'étape de compression principale, on obtient des comprimés avec une plus grande dureté. Cette phase assure la consolidation initiale du comprimé et prévient des phénomènes de décalottage.

4. La compression :

Le poinçon supérieur descend jusqu'à arriver au niveau de la matrice, où sont confinés les grains. La distance séparant les deux poinçons diminue, soit par le mouvement du poinçon supérieur seul (comme dans les presses alternatives), soit par le mouvement des deux poinçons (comme dans les presses rotatives). La porosité du contenu de la matrice est progressivement réduite et les particules se rapprochent de plus en plus les unes des autres.

Ce processus est facilité par la fragmentation et/ou la déformation des particules. Une fois que les grains sont suffisamment rapprochés les uns des autres, des forces inter-particulaires provoquent l'agrégation des particules individuelles, formant un comprimé. L'amplitude de la force est régie par la variation de la hauteur de la chambre de compression. Par conséquent, les particules se lient entre elles sous l'influence d'une force de compression permettant une cohésion de la matière.

5. L'éjection:

Les deux poinçons s'élèvent, le poinçon supérieur revient à sa position initiale et le poinçon inférieur entraîne l'éjection du comprimé. Lors de cette phase du procédé de fabrication des comprimés une lubrification inadéquate peut entraîner un phénomène de grippage et endommager les matrices ainsi que les poinçons inférieurs lors de la remontée.

III.1.2.2 Equipements

Il existe deux types de machines à comprimer, la presse alternative et la presse à comprimer rotative largement utilisée en production. [8]

III.1.2.2 a Machines alternatives

Sur une machine à comprimer alternative la compression s'effectue grâce à l'abaissement du poinçon supérieur. Il en résulte un gradient de compression non uniforme de haut en bas. Les presses alternatives disposent d'une seule station de compression, leur cadence de compression est d'environ 1500 à 6000 comprimés par heure.

III.1.2.2 b Machines rotatives

Sur une machine à comprimer rotative la compression a lieu grâce à la descente du poinçon supérieur en simultané avec la montée du poinçon inférieur. Le gradient de compression est donc uniforme de haut en bas et de bas en haut. Contrairement aux presses alternatives, les presses rotatives ont la possibilité de disposer d'un galet de précompression. Sur une machine à comprimer rotative le lit de poudre (ou de grains) préalablement précomprimé, subit une deuxième force de compression grâce aux galets de compression supérieur et inférieur. Les machines à comprimer rotatives sont plus récentes que les alternatives et majoritairement employées en production pharmaceutique grâce à leur cadence élevée. En effet, elles sont capables de produire plus de 1 000 000 comprimés par heure. Cela est dû en partie au fait qu'elles présentent plusieurs stations de compression. [13]

III.1.2. 3 Caractérisation de comprimés non enrobés

Cette partie présente les tests à réaliser sur des comprimés répondant aux caractéristiques voulus dans le cadre de cette étude, c'est-à-dire des comprimés non enrobés de masse supérieure à 250 mg et de teneur inférieure à 25% en proportion massique de substance active. Les tests réalisés sont le test d'uniformité de masse, de résistance à la rupture et le test de dissolution. Ceux-ci permettent une première estimation des variations des propriétés d'usage inhérentes au choix du procédé de granulation humide employé.

III .1.2. 3 a Uniformité des préparations unidoses (2.9.40)

En pratique pour des comprimés non enrobés ayant une quantité de PA inférieure à 25mg ou 25%, un test d'uniformité de teneur doit être réalisé . Dans notre cas le comprimé contient 10mg de principe actif pour une masse théorique de 300mg soit 3.33%. D'après la Pharmacopée Européenne, cet essai s'exécute à l'aide de 10 unités. Celui-ci est satisfaisant si sur 10 unités, 1 unité au plus se situe en dehors des limites : 85% - 115% (zone acceptable) et si elle ne se situe pas en dehors de la limite : 75% - 125%. Dans le cas contraire, ce test est à refaire avec 20 unités supplémentaires. [6]

III.1.2.3. b Uniformité de masse (2.9.5)

Cet essai s'effectue sur un échantillon de 20 unités. Ce contrôle se fait à des intervalles réguliers au cours de la production à l'aide d'une balance de précision. Chaque comprimé doit contenir la dose thérapeutique souhaitée, pour cela des normes absolues de masse minimale et maximale sont évaluées lors de la validation du procédé. Selon le tableau de la Pharmacopée Européenne ci-dessous, la masse d'au maximum 2 unités parmi les 20 peut s'écarter de 5% par rapport à la masse cible. Aucune unité ne doit s'écarter de plus du double de cet écart autorisé. [6]

Tableau.III. 1 : Uniformité de masse selon la Pharmacopée Européenne (2.9.5) [6]

<i>Comprimé non enrobé</i>	<i>Masse moyenne (\bar{M})</i>	<i>Ecart limite en pourcentage de la masse moyenne (%)</i>
<i>Ecart limite en pourcentage de la masse moyenne (%)</i>	$\bar{M} \leq 80\text{mg}$	10
	$80 \text{ mg} < \bar{M} < 250\text{mg}$	7,5
	$\bar{M} \geq 250\text{mg}$	5

Dans les essais nous produirons des comprimés de masse théorique fixée à 300mg, l'écart limite est donc tel que la masse moyenne doit être de $300 \pm 15\text{mg}$. Tout comprimé produit ne respectant pas cette norme sera écarté du projet.

III.1.2.3. c Friabilité (2.9.7)

On doit s'assurer que les comprimés résistent à l'abrasion et aux chocs qu'ils subiront durant l'enrobage et au conditionnement. Ce test figure dans la Pharmacopée Européenne et consiste à disposer 10 comprimés d'une masse au moins égale à 0,65g ou 20 comprimés si leur masse est

inférieure à 0,65g. Ils doivent être tamisés et dépoussiérés avant d'être placés dans un tambour. Celui-ci réalise 100 rotations à 25 rpm. Le pourcentage de perte ne doit pas excéder 1%. Si l'essai n'est pas satisfaisant, il est indispensable de le répéter une seconde fois.

Ce test n'a pas été réalisé dans cette étude mais pourrait apporter de nouveaux éléments sur l'évolution des caractéristiques des comprimés en fonction du choix de procédé de granulation humide. [6]

III.1.2.3. d Résistance à la rupture (2.9.8)

Ce contrôle régulier est réalisé à l'aide d'un duromètre. Chaque comprimé doit être à la bonne dureté pour assurer une dissolution du principe actif dans le corps humain mais aussi résister aux étapes suivantes de fabrication. Décrit dans la Pharmacopée Européenne, ce test s'effectue sur 10 unités. La force entraînant la rupture du comprimé est à relever pour chaque comprimé. Il n'existe pas de valeur de référence dans la pharmacopée ; les résultats dépendent de la formulation. Cependant, lors de la demande d'AMM, la valeur de dureté pour la spécialité pharmaceutique développée sera fixée dans le dossier d'AMM. [6]

III.1.2.3. e Désagrégation (2.9.1)

Au début d'une campagne de production on vérifie que la désagrégation du comprimé s'effectue dans un temps imparti pour un milieu donné afin de s'assurer que la vitesse d'absorption sera atteinte pour respecter les conditions pharmacocinétiques. D'après la Pharmacopée Européenne, ce test se réalise soit sur un appareil pouvant contenir 6 unités ($\varnothing \leq 18$ mm), soit sur appareil de 3 portes tubes pour un diamètre de comprimés excédant 18 mm. Pour les comprimés à libération immédiate, la désagrégation doit s'achever en moins de 15 minutes. Toutefois, si 1 ou 2 des unités ne sont pas désagrégées, l'essai est à répéter sur 12 unités supplémentaires. Les exigences de l'essai sont satisfaites si au moins 16 des 18 unités soumises à l'essai sont désagrégées en moins de 15 minutes. [6]

III.1.2.3. f Dissolution (2.9.3)

Les formes pharmaceutiques solides orales sur le marché doivent répondre à des exigences de temps de dissolution. La solubilité du principe actif dans le tractus digestif doit être assurée afin de permettre son absorption aux niveaux des barrières biologiques que représente le tissu gastrique et entérique. Il existe plusieurs types de formulation permettant différents profils de libération du principe actif au sein du tractus digestif du patient. Le profil de libération à adopter dépend de la concentration systémique recherchée pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité, ainsi que des propriétés physico-chimiques du principe actif. Il existe plusieurs formes galéniques destinées à l'administration par voie entérale. Selon le profil de libération souhaité, la formulation ainsi que la forme galénique seront déterminées au cours de la phase de développement.

L'objectif d'une forme pharmaceutique passant par voie entérique est d'avoir une cinétique de dissolution et d'absorption suffisante pour permettre au principe actif d'atteindre sa cible. La formulation du médicament doit permettre une dissolution efficace tout en protégeant le principe actif jusqu'à son site d'absorption. Deux milieux se distinguent au sein du tractus digestif, l'estomac et les intestins. Chacun de ces milieux possède la capacité de produire de

nombreuses enzymes ainsi que du mucus participant à la digestion des aliments et la protection des tissus contre les agressions physiques ou chimiques. Les liquides biologiques présents au niveau du tractus sont appelés sucs, et sont composés de plusieurs constituants. [14]

Références :

[1] Saleh, K., & Guigon, P. (2009, Septembre 10). Mise en œuvre des poudres - Techniques de granulation humide et liants. Récupéré sur Techniques de l'ingénieur:

<https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/biomedical-pharmath15/mise-en-forme-des-medicaments-42611210/mise-en-uvre-des-poudres-j2254/>

[2] Viault, C., & Gautier, s. l. (2006). Développement galénique d'un médicament générique : de la préformulation à la formulation d'un comprimé à libération immédiate. France: Université de Nantes - Unité de Formation et de Recherche de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.

[3] Swarbrick, J. (2006). Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Third Edition. CRC Press. Consulté le 02 Février, 2019

[4] Lubrizol Company . (s.d.). Consulté le 22 février, 2019, sur Particle sciences: <https://www.particlesciences.com/news/technical-briefs/2011/hot-meltextrusion.html>

[5] Lee, S., O'Connor, T., Yang, X., Cruz, C., Chatterjee, S., & Madurawe, R. (2015). Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from Batch to Continuous Production. Journal of Pharmaceutical Innovation, 191-9.

[6] EDQM. (2016). Pharmacopée européenne 9ème édition.

[7] Plumb, K. (2005). Continuous Processing in the Pharmaceutical Industry: Changing the Mind Set. Chemical Engineering Research and Design.

[8] Gad, S. C. (2007). Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes. John Wiley & Sons, Inc.

[9] Aznareps, L., & Djeraba, S. (2019). Cours sur les comprimés à l'Université d'Alger. Consulté le 16 février, 2019, sur Academia: https://www.academia.edu/6400497/Les_comprimés

[10] Fortunier, R. (2019). Comportement Mécanique des Matériaux. Récupéré sur Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint Etienne: https://www.emse.fr/~fortunier/cours/Constitutive_Equations/poly.pdf.

[11] Rosetto Yves. (2016). Pharmacotechnie industrielle, Phi41. Institut des métiers et des technologies industries pharmaceutiques et cosmétiques. Page | 84

[12] Morin, G. (2006). Les défauts de fabrication des comprimés. Pharmaterm, Bulletin terminologique de l'industrie pharmaceutique.

CHAPITRE III: LA PRODUCTION DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

[13] Fette. (2019). Presse F75 pour production à grande échelle/ pour comprimés / à grande vitesse. Consulté le 6 Avril, 2019, sur Fette compacting : <https://www.fettecompacting.com/en/products/tablet-presses/fe-series/>

[14] Lechat, P. (2006). Université Pierre et Marie Curie. Récupéré sur Cours de Pharmacologie DCEM1: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/Pharmaco.pdf> .