



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique
Université Dr. Tahar Moulay de Saida
Faculté de Technologie

Département de Génie des procédés

Procédés Pharmaceutique

Présenté par :

Dr. Abdelkader BENHELIMA

Maître de conférences « B » en Chimie

Septembre 2020

Préface

Enseigner, c'est choisir. Pour choisir il faut connaître, savoir et réfléchir. Tout ceci relève du simple bon sens et en justifie la difficulté.

Pluridisciplinaire par nécessité, la pharmacie multiplie encore les obstacles pour l'enseigner tout en réservant, ce qui est souvent oublié, à l'étudiant le temps d'apprendre !.

En contact permanent avec les nécessités de l'exercice de la profession industrielle par les responsabilités qu'il assume, il a su distinguer ce qui est l'essentiel de ce qui est accessoire ou affaire de spécialiste.

Avant-propos

La pharmacologie est la science qui étudie les médicaments. Son étude est capitale puisque les médicaments constituent l'arme principale dont disposent les médecins pour guérir ou soulager les malades. La « révolution pharmacologique » est le principal responsable, directement ou indirectement (en permettant les progrès de la chirurgie ou de l'hygiène), du recul de la morbidité et de l'allongement de la durée de la vie.

L'industrie pharmaceutique est, dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale. L'industrie pharmaceutique repose principalement sur la recherche-développement de médicaments destinés à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers. Les différents médicaments ont une action pharmacologique et des propriétés toxicologiques très variables. Les progrès scientifiques et technologiques accélèrent la découverte et la mise au point de produits pharmaceutiques plus efficaces et aux effets secondaires réduits. Les spécialistes de chimie médicale et de biologie moléculaire et les pharmaciens améliorent les effets des préparations médicamenteuses en augmentant leur puissance et leur spécificité. Ces progrès suscitent néanmoins de nouvelles préoccupations pour la sécurité et la santé des travailleurs de l'industrie considérée.

Intitulé du Licence: Génie des procédés

Intitulé de la matière: Procédés pharmaceutiques

Semestre: 05

Contenu de la matière:

Chapitre 1 : Le médicament

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

Chapitre 2 : Les opérations de synthèse

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

Chapitre 3 : Préformulation

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

Chapitre 4 : Environnement de fabrication

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

SOMMAIRE

Chapitre I : le médicament

Introduction.....	01
1. Définitions.....	01
1.1. Qu'est-ce que la pharmacologie ?.....	01
1.2. Qu'est-ce qu'un médicament ?.....	01
1.3. Les différentes catégories de médicament (selon leurs fabrication).....	02
2. Composition des médicaments.....	02
2.1. Principe actif.....	02
2.1.1. Origine.....	02
2.1.2. Forme.....	03
2.1.3. Dénomination.....	04
2.1.4. Les génériques.....	04
2.2. Excipients.....	05
2.2.1. Caractéristiques de l'excipient.....	05
2.2.2. Rôle de l'excipient.....	05
3. Articles de conditionnement des médicaments.....	06
3.1. Le conditionnement primaire.....	07
3.2. Le conditionnement secondaire.....	07
3.3. Le conditionnement tertiaire.....	07
3.4. Principaux matériaux de conditionnement.....	07
4. Classifications des médicaments.....	08
5. Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments.....	09
5.1. Introduction.....	09
5.2. Absorption d'un médicament (la pénétration du médicament dans l'organisme).....	09
5.2.1. Modalités d'absorption.....	10
5.2.1.1. La diffusion passive.....	10
5.2.1.2. Le transport actif.....	10
5.2.1.3. Les pores capillaires.....	10

5.2.1.4. La diffusion facilitée.....	10
5.2.2. Les facteurs qui influencent sur l'absorption.....	11
5.2.2.1. Les facteurs liés aux propriétés physico-chimiques des médicaments.....	11
5.2.2.2. Facteurs liés aux propriétés de la membrane et du milieu.....	11
5.2.3. La biodisponibilité.....	11
5.2.3.1. Principaux facteurs influençant la biodisponibilité.....	12
5.2.3.1.1. Facteurs liés aux médicaments.....	12
5.2.3.1.2. Facteurs liés à la voie d'administration.....	12
5.2.3.1.3. Facteurs liés au sujet.....	12
5.3. Distribution des médicaments dans l'organisme (Distribution plasmatique).....	12
5.3.1. Liaison aux protéines plasmatiques.....	12
5.3.2. Formes des protéines plasmatiques.....	12
5.3.3. Diffusion tissulaire.....	13
5.3.4. Facteurs pouvant modifier la distribution.....	13
5.4. Métabolisme des médicaments (Biotransformations).....	14
5.4.1. Définition.....	14
5.4.2. Intérêt de la biotransformation.....	14
5.4.3. Réactions de phase I ou dite de type I.....	14
5.4.4. Réactions de phase II ou dite de type II.....	14
5.5. Elimination des médicaments.....	15
5.5.1. Elimination hépatique.....	15
5.5.2. Elimination rénale.....	15
5.5.3. Autres voies d'excrétion.....	16
6. Activité et toxicité des médicaments.....	16
6.1. Les effets des médicaments.....	16
6.2. La toxicité des médicaments.....	16
6.2.1. Le seuil d'efficacité et le seuil de tolérance des médicaments.....	16
6.2.2. Les effets indésirables.....	16
6.2.3. Les interactions médicamenteuses.....	16

Chapitre II : Les opérations de synthèse

Introduction.....	18
1. Principe actif de médicament (substance active)	18
2. Les origines de principe actif (PA).....	18
2.1. Origine végétale.....	18
2.1.1. Plantes entières ou parties de plantes.....	18
2.1.2. Préparations à bases de plantes.....	18
2.1.3. Substances chimiques définies et isolées des plantes, obtenues par extraction et purification	18
2.2. Origine animale.....	19
2.3. Origine microbiologique.....	19
2.4. Origine minérale.....	19
2.5. Origine synthétique.....	20
2.5.1. Hémisynthèse.....	20
2.5.2. Synthèse d'un analogue structural.....	20
2.5.3. Synthèse d'un agent bloquant un récepteur spécifique.....	20
2.5.4. Synthèse d'un inhibiteur enzymatique.....	20
2.6. Origine biotechnologique.....	20
2.7. Origine marine.....	21
2.7.1. Compléments nutritionnels.....	21
3. Les méthodes d'obtention des substances naturelles.....	21
3.1. Espèces chimiques synthétiques ou de synthèse.....	21
3.2. De la plante au médicament (développement de l'industrie pharmaceutique).....	21
3.3. Les différentes techniques d'extraction.....	21
3.3.1. Le presage.....	22
3.3.2. La décoction.....	22
3.3.3. L'enfleurage.....	22
3.3.4. L'infusion.....	22
3.3.5. La macération.....	22
3.3.6. Extraction par solvant organique.....	22
3.3.6.1. Principe de l'extraction par solvant.....	22
3.3.7. Extraction par hydrodistillation.....	23

3.4. Facteurs influents la qualité d'extrait.....	23
3.5. Les différentes appellations d'extraits et procédés d'obtention.....	24
4. Les méthodes biotechnologiques d'obtention des substances naturelles.....	25
4.1. Introduction	25
4.2. Définitions issues de la microbiologie industrielle et du génie des procédés.....	25
4.3. Définitions issues du génie génétique.....	25

Chapitre III : Préformulation

Introduction.....	26
1. Voie d'administration des médicaments.....	26
1.1. Définition d'une voie d'administration.....	26
1.2. Classification des voies d'administration.....	26
1.2.1. Voies sans effraction de la peau et des muqueuses.....	27
1.2.1.1. Voies muqueuses.....	27
1.2.1.2. Voies cutanée et percutanée.....	31
1.2.2. Voies avec effraction de la peau et des muqueuses (voie parentérale).....	31
1.2.2.1. Voie intraveineuse ou IV.....	32
1.2.2.2. Voie sous cutané S/C.....	32
1.2.2.3. Voie intramusculaire ou IM.....	33
1.2.3. Autres voies.....	34
2. Forme galénique des médicaments.....	34
2.1. Classification selon la nature physique des médicaments.....	34
2.1.1. Les sirops.....	34
2.1.2. Potions.....	34
2.1.3. Suspensions.....	34
2.1.4. Emulsions.....	35
2.1.5. Limonades.....	35
2.1.6. Ampoules de solutés buvables.....	35
2.1.7. Les comprimés.....	35
2.1.8. Les granules.....	35
2.1.9. Les poudre.....	35

2.1.10. Les granules.....	35
2.1.11. Les microcapsules.....	36
2.1.12. Les capsules.....	36
2.1.13. Les gélules.....	36
2.1.14. Les préparations injectables.....	36
2.1.15. Les collyres.....	37
2.1.16. Les aerosols.....	37
2.1.17. Les suppositoires.....	37
2.1.18. Les pommades.....	37
2.1.19. Formes galéniques destinées à la voie vaginale.....	37
2.2. Classification selon la voie d'administration des médicaments.....	38
2.2.1. La voie rectale	38
2.2.2. Voie orale	39
2.2.3. Voie parentérale	39
2.2.4. La voie vaginale.....	39
2.2.5. La voie aérienne et ORL.....	39
2.2.6. La voie oculaire.....	39
2.2.7. Voie cutanée.....	39
2.2.8. La voie pulmonaire	40
3. Système de classification biopharmaceutique (BCS).....	40
3.1. Définition.....	40
3.2. Solubilité : premier paramètre de la classification.....	40
3.3. Perméabilité : second paramètre de la classification.....	40
3.4. Le système Libération-Dissolution-Absorption (LDA).....	41
3.4.1. Libération.....	42
3.4.2. Dissolution.....	42
3.4.3. Absorption.....	42
4. Coefficient de dissociation.....	43
4.1. La liaison aux protéines plasmatiques.....	43
4.2. Facteurs influençant la fixation protéique.....	45
4.2.1. pH sanguine.....	45

4.2.2. Concentration en protéines plasmatiques.....	45
4.2.2.1. Facteurs physiologiques.....	45
4.2.2.2. Facteurs pathologiques.....	46
4.2.3. Concentration du médicament et Saturation des sites de fixation.....	46
4.2.4. Nature du médicament.....	46
4.2.5. Interactions médicamenteuses.....	46

Chapitre IV : Environnement de fabrication

Introduction.....	47
1. Industrie pharmaceutique.....	47
1.1. Introduction.....	47
1.2. Les produits chimiques industriels et les substances médicamenteuses présentant des risques..	48
1.3. Opérations pharmaceutiques: les risques et les mesures de protection sur les lieux de travail..	48
1.4. La mise en forme pharmaceutique.....	50
2. Eau pharmaceutique.....	51
2.1. L'eau purifiée.....	51
2.1.1. La permutation.....	51
2.1.2. L'osmose inverse.....	51
2.1.3. La distillation.....	51
2.1.4. L'ultra filtration.....	52
2.2. Eaux inscrites à la pharmacopée.....	52
2.2.1. Eau purifiée.....	52
2.2.2. Eau hautement purifiée.....	52
2.2.3. Eau pour préparations injectables.....	52
3. Traitement d'air dans industrie pharmaceutique.....	52
3.1. Systèmes de traitement d'air.....	53
4. Notion de qualité dans l'industrie pharmaceutique.....	54
4.1. Bonnes pratiques de fabrication industrielle (BPF).....	54
4.2. Evolution de la gestion de la qualité.....	54
4.2.1. Gestion de la qualité.....	55

4.2.2. Personnel.....	56
4.2.3. Locaux et materiel.....	56
4.2.4. Documents.....	56
4.2.5. Production.....	57
4.2.6. Contrôle de qualité.....	57
4.2.7. Réclamations et Rappels.....	57
4.2.8. Auto-inspection.....	57
Références bibliographique.....	58

Chapitre I :

Le médicament

INTRODUCTION

Les produits pharmaceutiques et les médicaments sont des préparations médicales utilisées dans la médecine moderne et traditionnelle, qui sont indispensables pour prévenir et traiter les maladies ainsi que pour protéger la santé publique.

Un médicament est le résultat de nombreuses années de recherche de la chimie; en passant par les essais chimiques sur les animaux puis l'homme (test *in vivo*); le processus qui permet de parvenir à la commercialisation d'un nouveau traitement est long et difficile. Il existe sous formes de suspension buvable; suppositoires, comprimés; sachet, gélules...etc. Ils servent généralement à soulager les douleurs. Ils sont prescrits par le médecin traitant.

1. Définitions :

1.1. Qu'est-ce que la pharmacologie ?

La pharmacologie est la science des effets et du devenir dans l'organisme des médicaments. Elle se différencie de la pharmacie qui fabrique et dispense le médicament.

1.2. Qu'est ce qu'un médicament ?

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives (soigner) ou préventives (protéger) à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administré, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leur fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

La pharmacologie est une discipline carrefour qui touche à la pharmacie, la chimie, la biologie, la génétique, la pathologie, la thérapeutique et à bien d'autres sciences.

Elle-même se subdivise en spécialités multiples :

- Pharmacologie moléculaire ;
- Pharmacocinétique : devenir des médicaments au sein des organismes vivants ;
- Pharmacodynamie : effets des médicaments sur les systèmes biologiques ;
- Dosage des médicaments et suivi thérapeutique ;
- Usage des médicaments en médecine humaine ;
- Chronopharmacologie : médicaments et cycles biologiques ;
- Pharmacologie clinique : médicaments et êtres humains ;

- Essais thérapeutiques : expérimentation des médicaments chez l'homme ;
- Pharmacovigilance : effets indésirables des médicaments ;
- Pharmacodépendance : abus ou dépendance à une substance psycho-active ;
- Intoxications médicamenteuses : effets des surdosages ;
- Pharmaco-épidémiologie : médicaments et populations ;
- Pharmaco-économie : économie du médicament ;
- Pharmacogénétique : génome et médicament ;
- Pharmacologie sociale : société et médicament ;
- Sans compter les pharmacologies spécialisées aux classes pharmacothérapeutiques de médicaments.

1.3. Les différentes catégories de médicament : (selon leurs fabrication)

❖ Les médicaments magistraux :

C'est la prescription d'un médicament spécifique, fabriqués par le pharmacien que pour le patient.

❖ Les médicaments officinaux :

C'est l'ensemble des préparations fabriqués par le pharmacien.

❖ Les préparations hospitalières :

C'est la fabrication de médicaments pour les patients d'un hôpital.

❖ Les spécialités pharmaceutiques :

C'est l'ensemble des médicaments qui sont préparés à l'avance par un labo ; ces spécialités possèdent un nom commercial, après avoir subit des essais précliniques.

2. Composition des médicaments :

Un médicament (figure 1) comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, le principe actif, et, le plus souvent, une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients.

2.1. Principe actif :

C'est une substance qu'est responsable ou donne au médicament son action thérapeutique.

2.1.1. Origine :

Les matières premières susceptibles d'être à l'origine d'un médicament, sont des drogues (à noter au passage que la traduction de l'anglais « *drug* » est « médicament »).

Ce terme est surtout usité pour les produits traditionnels issus des règnes végétaux, animaux ou minéraux. Ces médicaments restent très employés, notamment ceux qui proviennent des plantes qui continuent à fournir des nouvelles substances.

Leurs origines peuvent être :

- Origine végétale (ex : Phytothérapie) **ex** : - eucalyptus (feuilles) : antiseptique ;
 - poudre de digitale (feuilles) : cardiotonique ;
 - essence de menthe : digestive.
- Origine minérale **ex** : - le talc.
- Origine animale (ex : Opothérapie) **ex** : - extrait de foie : stimulant la nutrition ;
 - enzymes : stimulant la digestion ;
 - insuline (composant du pancréas): antidiabétique.
- Origine humaine **ex** : - greffe ;
 - sang.
- Origine microbiologique **ex** : - pénicilline : antibiotique ;
 - levure de bière : reconstituant ;
 - vaccins : rôle protecteur.
- Origine biotechnologique **ex** : - les anti-cancéreux.
- Origine synthétique : obtenu par synthèse chimique **ex** : - les béta bloquants ;
 - les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Origine semi-synthétique : après modification de la structure chimique d'une substance d'origine naturelle **ex** : - les dérivés de la morphine.

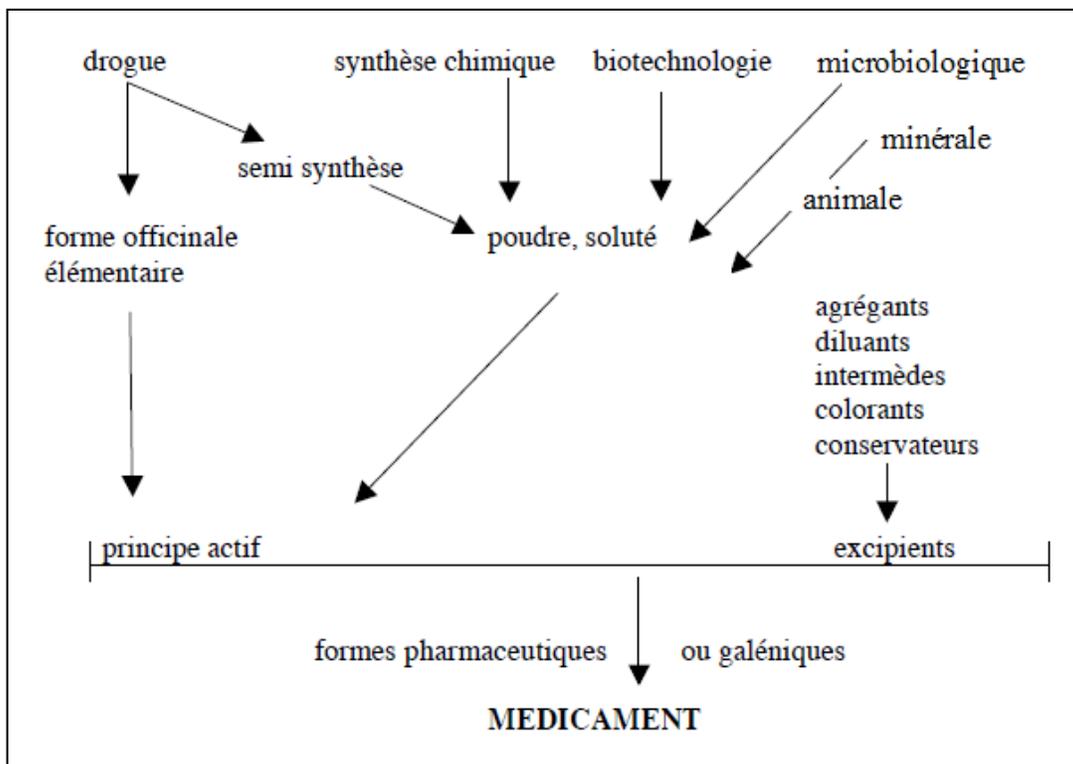


Fig. 1 : médicament - composition, origine et formes.

2.1.2. Forme :

Avant d'être intégré dans un médicament tel qu'il se présente dans une pharmacie, un principe actif doit être obtenu sous une forme standardisée, reproductible et aussi pure que possible. Les normes auxquelles ils doivent satisfaire sont fixées par la pharmacopée (recueil officiel de normes pharmaceutiques).

2.1.3. Dénomination :

Les principes actifs sont désignés par une appellation abrégée en un mot ; la dénomination commune internationale ou DCI. Celle-ci rappelle de plus ou moins loin la formule chimique. Elle est officialisée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Exemple : on distingue plusieurs noms pour un médicament :

- ❖ Le nom chimique (dénomination scientifique) qui correspond à la formule chimique (élaboré à l'aide de règle très édicté par "IUPAC" : international union of pure and applied chemistry): *ex* : acide acetyl salicylique ;
- ❖ La dénomination commune internationale (DCI) attribué par l'OMS: *ex* : Aspirine ;
- ❖ Les noms commerciaux de marque qui est suivit de ® (« r » comme « register »). (breveté, élaboré par le fabricant (laboratoire)): *ex* : Aspegic®, Kardegic®,...

2.1.4. Les génériques :

Lorsqu'un laboratoire met au point un médicament on garde l'exclusivité de sa commercialisation jusqu'à l'expiration du brevet (20 ans). Une copie du produit original peut ensuite être développée et commercialisée par un autre laboratoire. On l'appelle médicament générique.

➤ Définition générique :

Le Code de la Santé Publique définit le médicament générique comme : «...celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées...» (quantité et vitesse de passage du principe actif dans le sang). L'ANSM (agence nationale des médicaments et des produits de santé) publie régulièrement un répertoire officiel des spécialités génériques.

Les médicaments génériques peuvent être dénommés de deux manières différentes.

- DCI + nom du laboratoire (ex : Allopurinol Bayer®) ;
- Nom de fantaisie suivi de « Gé » (ex : Algoced Gé = générique du Di-Antalvic®).

La distinction entre les deux appellations est purement d'ordre économique : le premier type axe sur le nom d'un laboratoire, le deuxième type axe sur une promotion du médicament identique à celle d'un médicament original.

En conséquence, les praticiens se sont engagés à prescrire en utilisant la DCI et ne plus utiliser les noms de marque.

2.2. Excipients :

Un excipient (du latin excipere : recevoir ; l'excipient reçoit le principe actif) est une substance ou un mélange de substances dites auxiliaires (tout composant autre que le principe actif qui est utilisé pour la fabrication du médicament).

2.2.1. Caractéristiques de l'excipient :

- ❖ Inactives par elles mêmes sur la maladie ;
- ❖ Facilitent la préparation, l'emploi et la conservation du médicament ;
- ❖ Inertie vis à vis (principe actif, conditionnement, l'organisme).

2.2.2. Rôle de l'excipient :

L'excipient sert de vecteur (véhicule ou base) aux principes actifs, d'entrer dans la composition

du vecteur, ce qui contribue aux propriétés du produit :

- ❖ Stabilité du médicament ;
- ❖ L'aspect et l'acceptabilité pour le patient ;
- ❖ La facilité de fabrication.

➤ **Véhicule :**

Dans les préparations liquides, vecteur du (ou des) principe (s) actif (s). Il est composé d'un ou plusieurs excipients qui assurent une consistance liquide véhiculant les principes actifs.

➤ **Base :**

Dans les préparations solides et semi-solides, vecteur du (ou des) principes actifs, composé d'un ou plusieurs excipients.

Les excipients utilisés en pharmacie sont extrêmement nombreux, ce qui s'explique d'une part, par la diversité des caractéristiques physiques et chimiques des principes actifs, dont ils doivent être les auxiliaires, et d'autre part, par la variété des rôles qu'ils ont à jouer.

Ces rôles peuvent être de trois sortes :

1. Faciliter l'administration des principes actifs :

- ❖ Cas des solvants des solutions injectables et buvables ;
- ❖ Des excipients pour pommades et suppositoires, etc... ;
- ❖ Des aromatisants, édulcorants, colorants qui font mieux accepter le médicament par le malade.

2. Améliorer l'efficacité du principe actif :

- ❖ Le cas d'un excipient pour pommade qui facilite la pénétration d'un principe actif ;
- ❖ Ou de celui d'une forme à libération prolongée qui augmente la durée d'activité.

3. D'assurer la stabilité et la conservation jusqu'à la limite d'utilisation fixée (date d'expiration) :

- ❖ C'est le cas des conservateurs, antiseptiques, antifongiques, antioxygènes, etc... ;
- ❖ Des acides, bases et tampons qui permettent l'ajustement du pH.

Les excipients sont classés selon leur fonction en :

- ❖ Agrégants : qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés ;

- ❖ Diluants ou véhicules : phase continue qui permet la dissolution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant ;
- ❖ Intermèdes : 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.

3. Articles de conditionnement des médicaments :

Le médicament tel qu'on l'acquiert et qu'on l'utilise, est un objet. Cet objet a une forme et est présenté dans un conditionnement (figure 2).

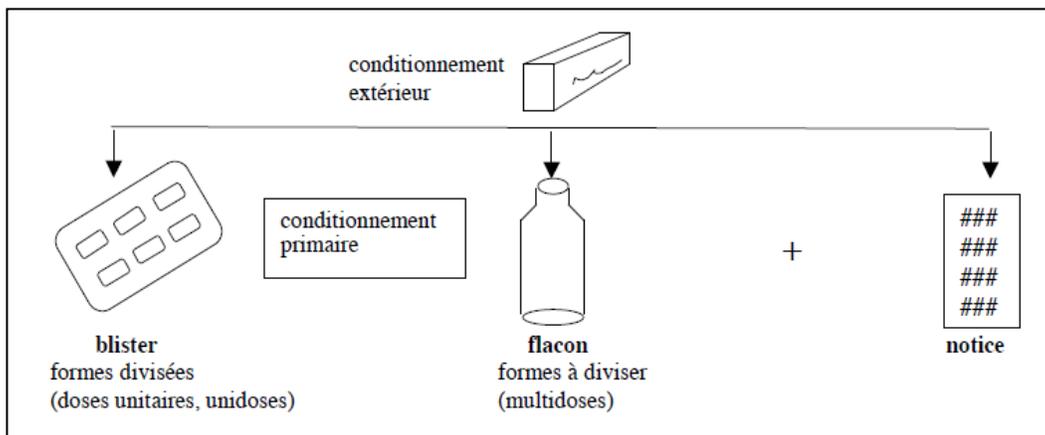


Fig. 2 : spécialités pharmaceutiques - conditionnements et contenu.

Les formes pharmaceutiques ne sont pas délivrées en vrac, mais contenues dans un conditionnement. Celui-ci est dit primaire lorsqu'il est en contact avec le médicament (flacon, blister, etc.), extérieur dans le cas inverse (boîte, emballage, etc.).

Les conditionnements portent un certain nombre de mentions obligatoires et contiennent une notice d'utilisation. Mentions et notices sont contrôlées par l'administration.

Le conditionnement d'un médicament dispensé à un patient est de différents types :

3.1. Le conditionnement primaire :

Il est constitué par un ensemble de dispositifs qui permet d'assurer la protection première de la forme galénique. Les principaux rôles sont :

- Rôle de protection : Matériaux en contact direct avec le médicament, l'emballage extérieur et les éléments de bouchage ;
- Rôle fonctionnel : Faciliter l'emploi du médicament, peut intervenir dans l'efficacité et augmenter la sécurité de son utilisation.
- Rôle d'identification et d'information : Il comporte un étiquetage et des notices avec mode d'emploi, précautions à prendre, numéro de lot de fabrication, ...etc.

Les propriétés essentielles demandées au conditionnement primaire sont :

- ✚ De posséder une résistance physique suffisante tout en étant aussi léger et aussi peu encombrant que possible ;
- ✚ D'être imperméable aux constituants du médicament et aux facteurs extérieurs qui pourraient nuire à sa conservation (air, humidité, lumière);
- ✚ D'être inerte vis-à-vis du contenu, les interactions contenant/contenu devant être minimisées;

3.2. Le conditionnement secondaire :

Est défini comme tout ce qui n'est pas en contact direct avec le médicament et qui contribue à son identification. Les matériaux utilisés sont surtout à base de papiers et dérivés (carton plat).

On retrouve les étiquettes en papiers ou thermoplastiques, les notices et les étuis.

3.3. Le conditionnement tertiaire :

Pour assurer le regroupement des étuis issus du conditionnement secondaire dans des emballages appropriés pour la logistique, on utilise des films thermoplastiques pour le regroupement des caisses cartonnées.

3.4. Principaux Matériaux de Conditionnement :

- ❖ Les Matières plastiques ;
- ❖ Le Papier ;
- ❖ Le Verre ;
- ❖ Les Métaux.

4. Classifications des médicaments :

On peut définir des classes de médicaments de différentes manières : classes selon

- Leurs origines ;
- Leurs compositions ;
- Leurs structures chimiques.

Ou classes pharmacologiques selon :

- Leurs actions sur l'organisme.

Ou classes thérapeutiques selon :

- Les pathologies traitées.

Ex : Classes thérapeutiques telles qu'elles sont présentées dans le Vidal :

- Antalgiques ;
- Anti-inflammatoires ;
- Cancérologie ;
- Cardiologie et angiologie ;
- Dermatologie ;
- Endocrinologie ;
- Gastro-entérologie-hépatologie ;
- Gynécologie ;
- Hématologie et hémostase ;
- Immunologie ;
- Infectiologie ;
- Métabolisme et nutrition ;
- Neurologie-psychiatrie ;
- Ophtalmologie ;
- Oto-Rhino-Laryngologie ;
- Pneumologie ;
- Psychiatrie ;
- Rhumatologie ;
- Stomatologie ;
- Toxicologie ;
- Urologie - Néphrologie.

A l'intérieur de chaque classe thérapeutique, plusieurs classes pharmacologiques : par exemple parmi les anti-infectieux, on distingue :

- Les antibiotiques ;
- Les anti-parasitaires ;
- Les anti-fongiques ;
- Les anti-viraux ;
- Les antiseptiques.

5. Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments :

5.1. Introduction :

La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme. La détermination des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament apporte les informations qui permettent de choisir les voies d'administration et d'adapter les posologies pour son utilisation future. On peut distinguer schématiquement 4 étapes (figure 3) dans la pharmacocinétique d'un médicament (système ADME):

- ❖ Absorption ;
- ❖ Diffusion ;
- ❖ Métabolisme ;
- ❖ Elimination.

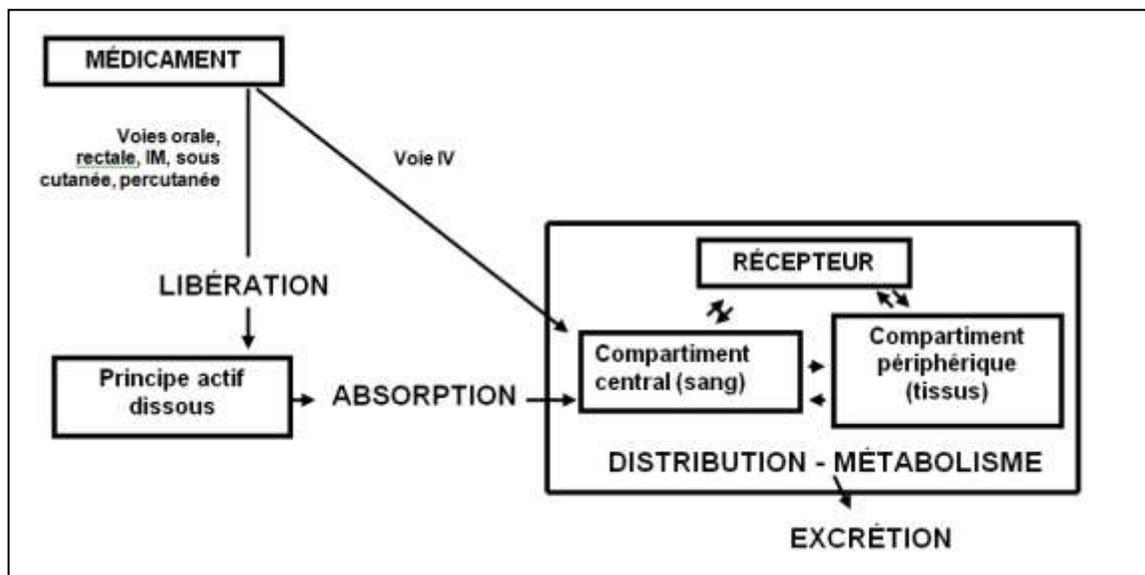


Fig. 3 : Pharmacocinétique.

5.2. Absorption d'un médicament (la pénétration du médicament dans l'organisme) :

L'absorption est le processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale. La voie d'administration du médicament influence cette première phase : la voie intraveineuse (IV) est la voie de référence puisque par définition, à la différence des autres voies toute la dose administrée atteint la circulation générale. Pour qu'il ait le passage possible du médicament dans les organes, on a le franchissement des barrières telles que les membranes cellulaires.

5.2.1. Modalités d'absorption :

Le médicament doit passer une barrière qui le sépare de la circulation générale (l'épithélium digestif lors d'une administration orale par exemple). Parmi les différents mécanismes on cite (figure 4) :

5.2.1.1. La diffusion passive :

C'est le mécanisme le plus important car il est le plus efficace et le plus rapide, c'est-à-dire :

- ❖ La diffusion passive ne consomme pas d'énergie et est facilitée par la liposolubilité ;
- ❖ Les molécules médicamenteuses pour pouvoir traverser les membranes doivent avoir un certain hydrosolubilité (transport dans plasma) mais aussi une certaine liposolubilité (passage de la membrane cellulaire), dont un certain nombre de médicaments possèdent ces deux particularités ;
- ❖ Peut se faire suivant le gradient de concentration.

5.2.1.2. Le transport actif :

- ❖ Au niveau des membranes cellulaires existe des protéines particulières capables de transporter des molécules endogène.
- ❖ C'est un système de transport qui peut se faire contre le gradient de concentration.
- ❖ Pour des raisons de structure chimique certaines molécules exogènes peuvent être reconnues par les protéines de transport et bénéficier de se transport actif.
- ❖ Il y a des possibilités de saturation et de compétition.

5.2.1.3. Les pores capillaires :

- ❖ C'est un moyen pour l'organisme d'effectuer des échanges (de solutés et des molécules ionisées) entre le milieu plasmatique et le milieu interstitiel ;

- ❖ Ce système de pore existe aussi au niveau des capillaires lymphatiques. C'est un moyen de retour du médicament vers le système sanguin.

5.2.1.4. La diffusion facilitée :

- ❖ Se fait dans le sens du gradient de concentration, à l'aide d'un transporteur ;
- ❖ Ne nécessite pas d'énergie ;
- ❖ Saturation ; spécificité et compétition.

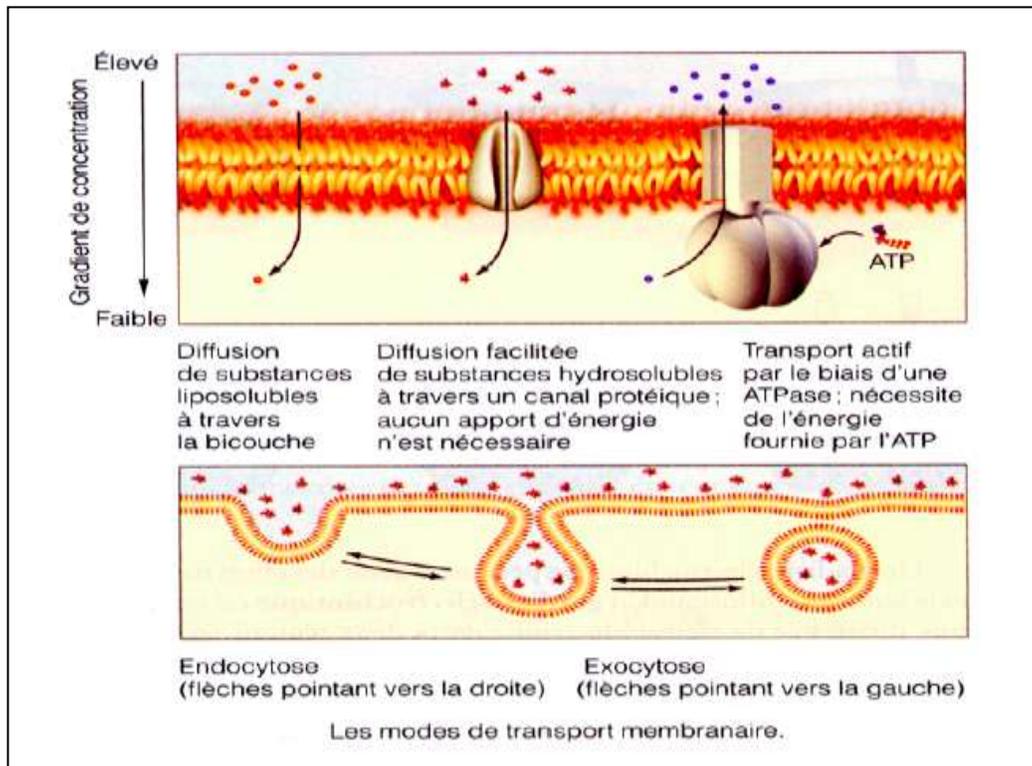


Fig. 4 : Modalités d'absorption

5.2.2. Les facteurs qui influencent sur l'absorption :

5.2.2.1. Les facteurs liés aux propriétés physico-chimiques des médicaments :

- ❖ Caractère de solubilité : hydrosolubilité, liposolubilité ;
- ❖ Taille de la molécule ;
- ❖ Etat d'ionisation.

5.2.2.2. Facteurs liés aux propriétés de la membrane et du milieu :

- ❖ Surface de contact ;
- ❖ Épaisseur de la membrane ;

- ❖ Fixation sur les protéines.

5.2.3. La biodisponibilité :

La biodisponibilité se définit comme étant la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint.

L'approche de cette quantité disponible au niveau systémique se fait donc de manière indirecte à partir de la quantité de médicament dans le plasma prélevé au niveau périphérique, c'est à dire après le foie.

5.2.3.1. Principaux facteurs influençant la biodisponibilité :

5.2.3.1.1. Facteurs liés aux médicaments :

- ❖ Structure moléculaire du principe actif ;
- ❖ La forme galénique.

5.2.3.1.2. Facteurs liés à la voie d'administration :

- ❖ Le milieu biologique en contact avec le médicament, variable d'un site à l'autre (voie orale/voie rectale) influence ça vitesses de libération et de dissolution et, par ses propriétés physicochimiques ;
- ❖ La présence ou l'absence dans la barrière biologique de transporteurs spécifiques détermine le type de transfert (passif ou actif) et sa vitesse.

5.2.3.1.3. Facteurs liés au sujet :

- ❖ Présence ou non d'un aliment : influence sur le pH et la vidange gastrique ;
- ❖ Age : le flux sanguin local varient et entraînant une variation plus ou moins importante de la résorption.

5.3. Distribution des médicaments dans l'organisme (distribution plasmatique) :

Une fois la circulation sanguine atteinte, les médicaments vont se distribuer dans l'organisme. Les caractéristiques physico-chimiques du médicament conditionnent son affinité pour les différents tissus mais d'autres facteurs vont influencer la distribution.

5.3.1. Liaison aux protéines plasmatiques :

➤ Nature :

Tous les médicaments se fixent aux protéines plasmatiques, d'une manière réversible, par l'intermédiaire de liaisons de type ioniques, hydrogènes, hydrophobes et de Van der Waals. Certaines molécules peuvent également se lier de manière covalente aux protéines plasmatiques.

5.3.2. Formes des protéines plasmatiques :

Dans le plasma coexistent deux formes (figure 5):

- Libre : active, diffusible.
- Liée : non active, non-diffusible. Forme de stockage du principe actif qui va être libéré progressivement.

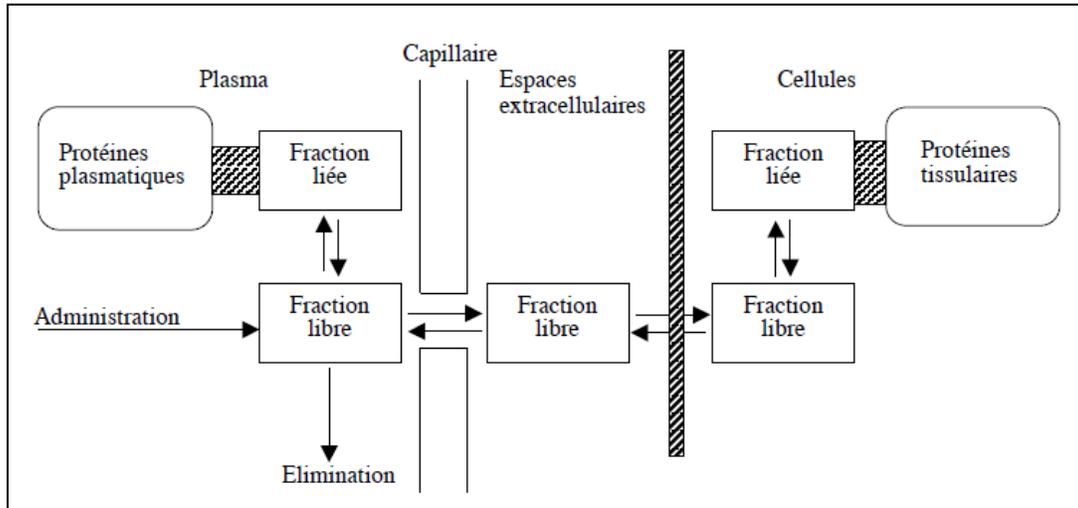


Fig. 5 : Formes des protéines plasmatiques

Dans la circulation générale, le médicament (PA) peut se lier aux protéines plasmatiques, présentes en grande quantité, pour former des complexes. Il s'agit le plus souvent d'une liaison réversible et en équilibre tel que : **Seul le médicament libre est actif.**

Différentes protéines plasmatiques et structures cellulaires sont impliquées, dont les plus importants :

- ❖ Albumine (⁺⁺) ;
- ❖ Lipoprotéines.

5.3.3. Diffusion tissulaire :

Généralement, la distribution se fait dans l'espace extracellulaire (volume plasmatique + volume interstitiel). Pour diffuser, les médicaments doivent passer les membranes tissulaires.

Les mécanismes du passage trans-membranaire du médicament sont identiques à ceux exposés pour l'absorption digestive.

- Notion de ligand : C'est la forme libre qui diffuse, elle est proportionnelle à l'irrigation des tissus ;

- ❖ **Ligand** = substance qui se lie avec un ou plusieurs récepteur et qui exerce ainsi les effets pharmacologiques.

5.3.4. Facteurs pouvant modifier la distribution :

- Etat physiologique du patient (ex : prématuré, personne âgée) → augmentation de la forme libre → augmentation de l'activité du médicament ;
- Compétition entre plusieurs médicaments (2 traitements se fixe sur la même protéine = interaction médicamenteuse).

5.4. Métabolisme des médicaments (Biotransformations) :

5.4.1. Définition :

Le terme de métabolisme fait référence à la transformation, par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs. De nombreux tissus peuvent réaliser cette transformation (peau, poumon, rein, intestin...). Néanmoins le principal site de biotransformation est situé au niveau hépatique, dans les enzymes des microsomes.

5.4.2. Intérêt de la biotransformation :

Diminution de la liposolubilité et augmentation de la polarité des substances métabolisées, dans le but de faciliter leur excrétion hors de l'organisme (urines, bile..) (figure 6).

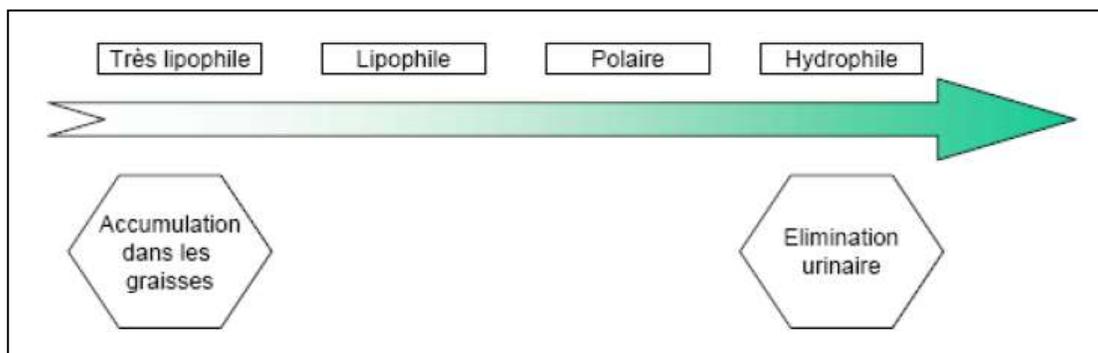


Fig 6 : Intérêt de la biotransformation

Schématiquement on distingue 2 phases de métabolisme (figure 7) selon les processus de transformation induits par ces enzymes : les réactions de phase I et celles de phase II.

5.4.3. Réactions de phase I ou dite de type I :

- ❖ Les réactions d'oxydation sont majoritairement localisées dans les microsomes hépatiques ;

- ❖ Les réactions de réduction sont beaucoup moins fréquentes et moins bien explorées. La réduction n'intervient pas exclusivement au niveau hépatique mais également dans l'intestin via la flore bactérienne ;
- ❖ L'hydrolyse enfin est une voie métabolique banale, qui intervient dans le foie, dans différents tissus et même dans le plasma.

L'oxydation, la réduction et l'hydrolyse sont des biotransformations regroupées sous le terme de « métabolismes de phase I » qui conduit à des dérivés dont les groupements fonctionnels sont le plus souvent des hydroxyles (-OH), des amines (-NH₂) ou des carboxyles (-COOH).

5.4.4. Réactions de phase II ou dite de type II :

Les groupements fonctionnels issus des réactions de phase I peuvent être ensuite conjugués. Les mécanismes de conjugaison chez l'homme font généralement appel à l'acide glucuronique, au glycofolle, au sulfate ou à l'acétyl.

Glucuroconjugaison : La conjugaison avec l'acide glucuronique est la plus fréquente des conjugaisons, elle est catalysée par le système enzymatique de la glucuronyltransférase et concerne les molécules possédant un groupement hydroxylé, carboxylé ou aminé.

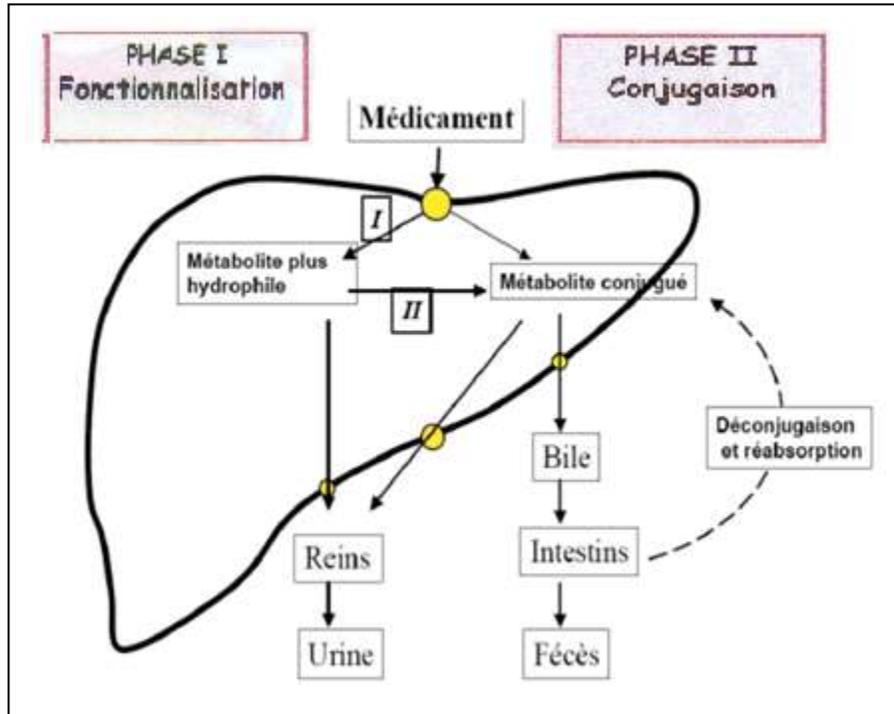


Fig. 7 : Phases de métabolisme

5.5. Elimination des médicaments :

On va s'intéresser à l'ensemble des mécanismes par lesquels un médicament quitte la circulation générale. Il existe plusieurs mécanismes d'élimination :

- ❖ rénal, biliaire, lactée, salive, poumon, digestive, ...etc.

5.5.1. Elimination hépatique :

Outre ses capacités métaboliques, le foie participe à 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 où il peut être réabsorbé.

5.5.2. Elimination rénale :

La plupart des molécules sont éliminées dans les urines, soit sous forme inchangée, soit sous forme de produits de dégradation. Le plus souvent les médicaments ou leurs métabolites ont une masse moléculaire bien inférieure à 5000 et sont de ce fait filtrés par le glomérule. Seule la partie non fixée est filtrée. La réabsorption tubulaire intervient tout au long du néphron. Il s'agit le plus souvent d'un processus passif qui est influencé par le degré d'ionisation du médicament.

5.5.3. Autres voies d'excrétion :

Les autres voies (salivaires, pulmonaire...) sont usuellement négligeables par rapport aux voies rénale et hépatique. Néanmoins on soulignera l'importance de la voie lactée pouvant donner des risques d'intoxications du nourrisson lors de l'allaitement.

6. Activité et toxicité des médicaments :

6.1. Les effets des médicaments :

Les médicaments ont une action substitutive, symptomatique, curative ou préventive.

Les modes d'action :

- ❖ Mimétique (ils reproduisent un effet) ;
- ❖ Lytique (ils bloquent un récepteur) ;
- ❖ Mécanique (ils protègent) ;
- ❖ Activité sur un processus physiologique (ils modifient un processus physiologique).

6.2. La toxicité des médicaments :

6.2.1. Le seuil d'efficacité et le seuil de tolérance des médicaments :

Les médicaments ont plusieurs inconvénients :

- Toxicité aiguë : surdosage à manifestation rapide ;
- Toxicité chronique : longue administration ;

- Risque tératogène : administration à la femme enceinte pouvant entraîner des malformations du bébé ;
- Risque mutagène : risque de mutation ;
- Risque cancérigène : risque de cancer.

Tolérance :

Nécessité d'augmenter la dose pour une même douleur.

6.2.2. Les effets indésirables :

Ils ne sont pas liés à une mauvaise utilisation du médicament ; ils appartiennent à l'activité du médicament. En effet, chaque médicament a une certaine action pharmacologique qui entraîne des effets pharmacologiques indésirables et indissociables.

6.2.3. Les interactions médicamenteuses :

- ❖ **Synergie** : effets ajoutés pour une activité semblable ;
- ❖ **Potentialisation** : effet majoré de l'un des deux médicaments, avec une activité propre à chacun ;
- ❖ **Antagonisme** : effets annulés car opposés.

Une interaction médicamenteuse peut agir au niveau :

- ❖ De l'absorption (les pansements digestifs empêchent l'absorption d'autre médicament)
- ❖ De la diffusion (on parle de défixation) ;
- ❖ De l'élimination (on parle de compétition) ;
- ❖ Des récepteurs ;
- ❖ Du métabolisme (certains médicaments sont inhibiteurs ou stimulateurs des enzymes du foie).

Chapitre II :
Les opérations
de synthèse

INTRODUCTION

Les principes actifs sont transformés en médicaments avant d'être distribués ou administrés à l'humain ou à l'animal. Ils sont mélangés à des adjuvants appropriés: liants, supports, aromatisants, diluants, conservateurs, colorants, antioxydants, ...etc. Les constituants des présentations pharmaceutiques sont séchés, broyés, mélangés ou granulés en vue d'obtenir la forme désirée.

1. Principe actif de médicament (substance active) :

Une substance active ou principe actif désigne une substance chimique qui entre dans la composition d'un médicament parce qu'elle possède un effet thérapeutique. Cependant, une substance active, en soi, peut être bénéfique ou nocive. La pharmacologie a pour objectif de sélectionner les substances actives bénéfiques et de déterminer les doses appropriées. Le principe actif est généralement en très faible proportion par rapport aux excipients. Ce peut être une substance pure dont on connaît la structure chimique et qui est obtenue par des méthodes de synthèse chimique ; dans ce cas, on la désigne aussi par le terme « molécule » quand on veut mettre en avant sa structure. Cela peut aussi être un mélange de plusieurs substances chimiquement proches (par exemple des isomères).

2. Les origines de principe actif (PA) :

2.1. Origine végétale :

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

2.1.1. Plantes entières ou parties de plantes :

- Utilisation en nature, en tisane, comme par exemple les fleurs de tilleuls ;
- Une drogue, dans la phytothérapie, est la matière première active pour la préparation des médicaments.

2.1.2. Préparations à bases de plantes :

- Poudre de plantes ;
- Préparations extractives comme les teintures, extraits d'hydrolats ou d'alcoolats ;
- Produits d'expression : suc obtenu par pression d'un végétal frais.

2.1.3. Substances chimiques définies et isolées des plantes, obtenues par extraction et purification :

Vu la persistance d'impuretés ou de substances inutiles dans les préparations extractives (ex. chlorophylle) et évolution vers l'obtention de principe actif purs à partir des teintures ou des extraits, la mise en œuvre des techniques phytochimiques de séparation tel que les méthodes de fractionnement bioguidé sont rendues possibles par les progrès de la chimie.

2.2. Origine animale :

Thérapie ancienne, appelée opothérapie, utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques tel que :

- Foie : pour traiter les anémies ;
- Moelle osseuse fraîche : pour les asthénies.

Exemples de produits opothérapiques :

- ❖ Le sang humain frais total est un produit non traité ;
- ❖ Poudres d'organes, tissus *ex* : plasma humain desséché, sérum thérapeutique ;
- ❖ Constituants actifs purs obtenus par extraction et purification *ex* : Insuline (pancréas) pour les diabètes de type 1 (insulinodépendants) ;
- ❖ L'héparine (poumon) : est anticoagulante ;
- ❖ La cortine, extraite des glandes surrénales : a des propriétés anti-inflammatoires ;
- ❖ Venins de serpent : action rapide sur le système nerveux et sanguin. Par exemple, le Jararacussu (serpent du Brésil) possède dans son venin du captopril qui est antihypertenseur ;
- ❖ Venins de batraciens : contiennent de la dermaseptine antiseptique.

2.3. Origine microbiologique :

On a :

- ❖ Levures ;
- ❖ Bactéries ;
- ❖ Virus.

Beaucoup de produits élaborés par les micro-organismes cultivés en milieu liquide tel que:

- ❖ Pénicilline (découverte par Fleming en 1929) : antibiotique (Pénicilline) ;
- ❖ Streptomycine : traitement de la tuberculose (isolée en 1947) ;
- ❖ Chloramphénicol : traitement des infections urinaires ;
- ❖ Ciclosporine : immunodépresseur isolé en 1970 et utilisé depuis 1983 lors de greffes pour éviter un rejet chez le receveur.

2.4. Origine minérale :

Emploi très ancien et actuellement limité, on a par exemple :

- ❖ Bicarbonate de sodium : correcteur de pH pour l'acidité gastrique ;
- ❖ Silicate d'aluminium et de magnésium : pansement gastro-intestinal ;
- ❖ Sulfates de sodium et de magnésium : purgatifs ;
- ❖ Oxyde de zinc et sulfate de cuivre : antiseptiques ;
- ❖ Chlorure de zinc : anti-inflammatoire dans le traitement de l'acné.

2.5. Origine synthétique :

Sont très nombreux et obtenus par héli-synthèse ou synthèse :

2.5.1. Hémissynthèse :

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

- ❖ augmentation de l'absorption par l'organisme ;
- ❖ diminution des effets secondaires néfastes ;
- ❖ modification de la lipophilie pour favoriser le passage transmembranaire ;
- ❖ modification d'une interaction chimique avec un agent pathogène.

Exemple : les pénicillines ont toutes un noyau beta-lactame. On effectue des modifications chimiques autour de ce noyau, donnant des pénicillines plus efficaces.

2.5.2. Synthèse d'un analogue structural :

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

Exemple : antispasmodique de synthèse analogue de l'atropine. Action sélective, moins d'effets secondaires.

2.5.3. Synthèse d'un agent bloquant un récepteur spécifique :

Le produit (B) se fixe sur un récepteur cellulaire (R) à la place d'une substance (S), inhibant ainsi l'apparition d'un effet dû à S.

$S+R\text{-cellule} \Rightarrow S\text{-R-cellule}$, effet physiologique caractéristique. $S+B+R\text{-cellule} \Rightarrow B\text{-R-cellule} + S$, donc absence d'effet.

Exemple : Traitement de l'hyper tension artérielle (HTA) par des bêtabloquants (B) comme le propranol qui se fixent sur des récepteurs beta-adrénergiques (R) à la place de substances sympathomimétiques (adrénaline) (S).

2.5.4. Synthèse d'un inhibiteur enzymatique :

Une substance (I) réagit avec l'enzyme nécessaire à la transformation d'une substance A en B responsable d'un effet physiologique.

$A + \text{enzyme} \Rightarrow B$ effet physiologique caractéristique. $A + I + \text{enzyme} \Rightarrow A + I + \text{enzyme}$, donc absence d'effet.

Exemple : Traitement de l'HTA par un inhibiteur comme le Captopril® de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II (vasopressive). L'absence d'angiotensine II se traduit par une disparition d'effet vasopressif, ce qui diminue la résistance périphérique et la rétention du sodium.

2.6. Origine biotechnologique :

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

- ❖ Identification du gène humain codant par la protéine X \Rightarrow Culture : clones synthétisant la protéine X ;
- ❖ Reproduction du fragment d'ADN \Rightarrow Introduction du fragment d'ADN dans la bactérie.

2.7. Origine marine :

2.7.1. Compléments nutritionnels :

- ❖ Iode :

Sources : laminaires, fucus \Rightarrow Antiseptique (Bétadine®) KI et NaI apport en iode.

- ❖ Ichtyol, Ichtyolammonium :

Source : poisson fossile \Rightarrow Topique cutané : eczéma, psoriasis.

- ❖ Vitamines A et D :

Source : huile de foie de poisson \Rightarrow Reconstituant Cicatrisant.

3. Les méthodes d'obtention des substances naturelles :

3.1. Espèces chimiques synthétiques ou de synthèse :

Les espèces chimiques de synthèse sont issues de la chimie industrielle. Elles sont fabriquées (synthétisées) par l'Homme. Il s'agit pour la plupart de matières difficiles à trouver à la surface de la Terre ou tout simplement moins coûteuses à produire qu'à extraire.

Elles sont absolument identiques à celles présentes dans la nature car elles partagent les mêmes caractéristiques et composition chimiques. C'est le cas par exemple de l'acide citrique présent naturellement dans le citron. On le synthétise car c'est beaucoup plus simple et moins coûteux que de l'extraire des citrons eux-mêmes. C'est aussi souvent le cas pour les médicaments. Le

paracétamol, l'acide acétylsalicylique ou encore l'acide salicylique sont produits dans l'industrie pharmaceutique alors qu'ils sont présents dans la nature.

3.2. De la plante au médicament (développement de l'industrie pharmaceutique) :

Actuellement, les molécules utilisées pour la fabrication de médicaments peuvent être issues de la synthèse chimique permettant d'obtenir des composés plus actifs ou présentant moins d'effets secondaires que la molécule naturelle de départ, ou par extraction dans des cas plus rares.

3.3. Les différentes techniques d'extraction :

L'extraction végétale est un procédé visant à extraire certains constituants présents dans les plantes. C'est une opération de séparation solide/liquide : un corps solide (le végétal) est mis en contact d'un fluide (le solvant). Les composés d'intérêts végétaux sont alors solubilisés et contenus dans le solvant. La solution ainsi obtenue est l'extrait recherché. Le solvant sera ensuite éventuellement éliminé afin d'isoler l'extrait végétal (figure 8).

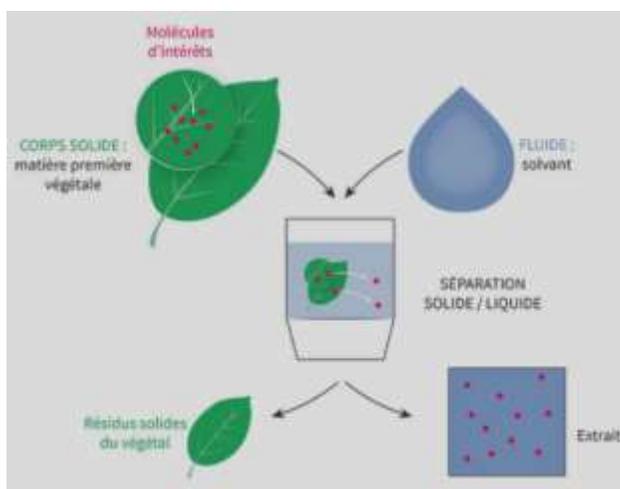


Fig. 8 : Schéma générale d'une extraction végétale

On a :

3.3.1. Le pressage :

Par exemple, il s'agit d'exercer une pression sur une orange pour obtenir le jus, ou d'écraser des fleurs pour extraire les arômes.

3.3.2. La décoction :

On place la racine ou l'écorce d'une plante dans de l'eau froide ; le tout est porté à ébullition et les constituants se dissolvent dans l'eau.

3.3.3. L'enfleurage :

Les fleurs fragiles (violette ou jasmin) sont posées sur des châssis enduits de graisse animale très pure et inodore qui absorbe le parfum des fleurs au contact ; en fin de séchage, les graisses sont imprégnées de substances odorantes que l'on extrait avec de l'alcool.

3.3.4. L'infusion :

On verse de l'eau bouillante sur les feuilles ou les fleurs finement hachées puis on les laisse tremper pour dissoudre les principes actifs.

3.3.5. La macération :

Une substance séjourne à froid dans un solvant organique ou aqueux pour en extraire les constituants solubles dans ce solvant.

3.3.6. Extraction par solvant organique :

C'est un procédé qui permet d'extraire des composés qui ne peuvent pas l'être avec de l'eau.

3.3.6.1. Principe de l'extraction par solvant :

On peut extraire une substance grâce à un solvant lorsque l'espèce chimique à extraire est solubilisée préférentiellement dans ce solvant. Pour choisir un solvant dans lequel l'espèce chimique à extraire y soit le plus soluble possible, il faut tenir compte de la solubilité de l'espèce dans ce solvant et qui doit être la plus grande possible, on a :

➤ Extraction solide-liquide :

La macération de plantes broyées ou entières dans un solvant froid ou chaud permet d'en extraire les espèces solubles dans le solvant utilisé.

➤ Extraction liquide-liquide :

L'extraction d'une substance chimique d'un solvant vers un autre solvant, dit extracteur, est basée sur la plus grande solubilité de la substance à extraire dans le solvant (extracteur), en utilisant une ampoule à décanter.

Une autre condition est nécessaire. Il doit exister une différence de densité entre les deux solvants pour qu'ils ne soient pas miscibles.

3.3.7. Extraction par hydrodistillation :

L'hydrodistillation consiste à porter à ébullition un liquide dont les vapeurs vont entraîner des substances volatiles qui ne sont pourtant pas solubles dans ce liquide. On parle d'hydrodistillation lorsque le liquide entraîneur est l'eau. On utilise souvent cette technique pour extraire les huiles essentielles des fleurs.

Ainsi, on récupère dans l'erenmeyer, après le réfrigérant, un mélange d'eau et du liquide. Ces deux liquides, alors non miscibles, constituent le distillat.

Cependant, pour augmenter la différence de densité entre les deux phases et faciliter l'extraction, on effectue l'opération de relargage. Ceci consiste à ajouter du chlorure de sodium (NaCl) pour rendre les produits organiques moins solubles dans l'eau salée car celle-ci est plus dense.

3.4. Facteurs influents la qualité d'extrait :

De nombreux facteurs influents sur la qualité d'un extrait végétal (figure 9), et leurs combinaisons permettent d'obtenir une quasi-infinité d'extraits différents :

- ❖ La matière est l'un des paramètres les plus importants mais aussi le plus difficile à maîtriser. En effet, une même variété de plantes est souvent de qualité variable selon les conditions climatiques, les pratiques culturales, l'origine géographique...etc. Il est donc d'autant plus complexe de garantir la qualité constante des extraits ;
- ❖ Qualité du solvant ;
- ❖ Choix de l'équipement ;
- ❖ Propriétés liées aux procédés.

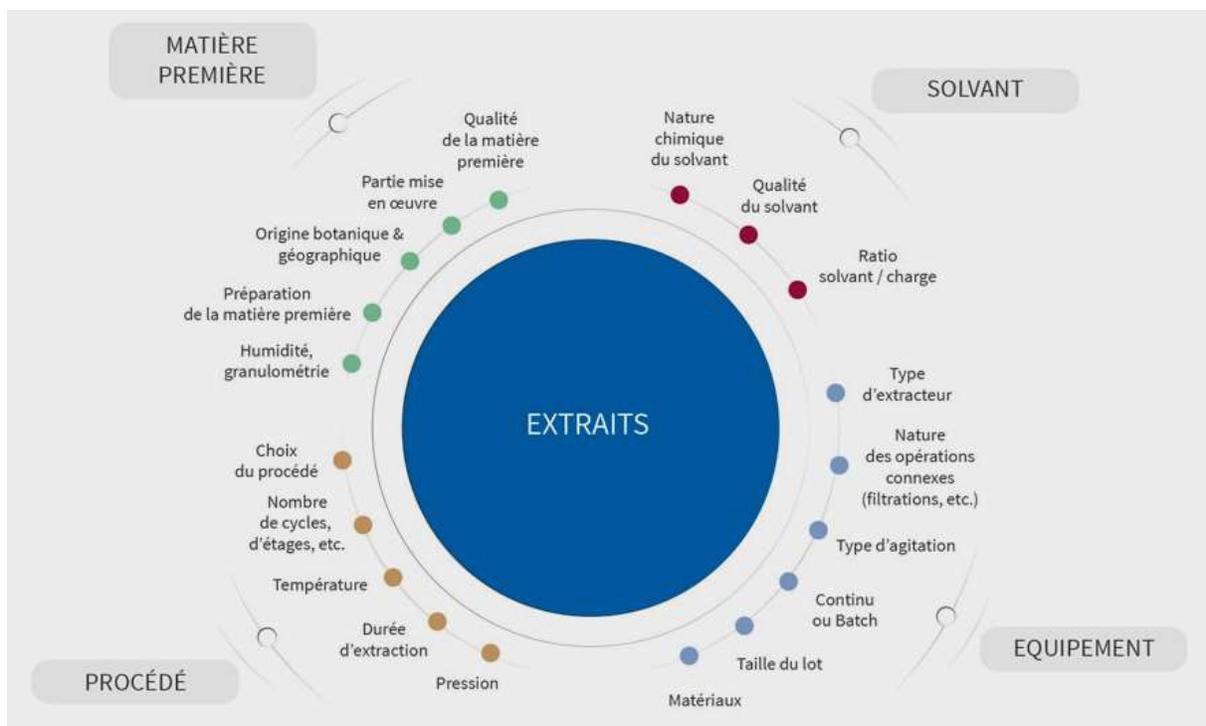


Fig. 9 : Schéma des paramètres influençant la qualité des extraits

3.5. Les différentes appellations d'extraits et procédés d'obtention :

Un même procédé d'extraction n'aboutit pas toujours à une même appellation de l'extrait (figure 10).

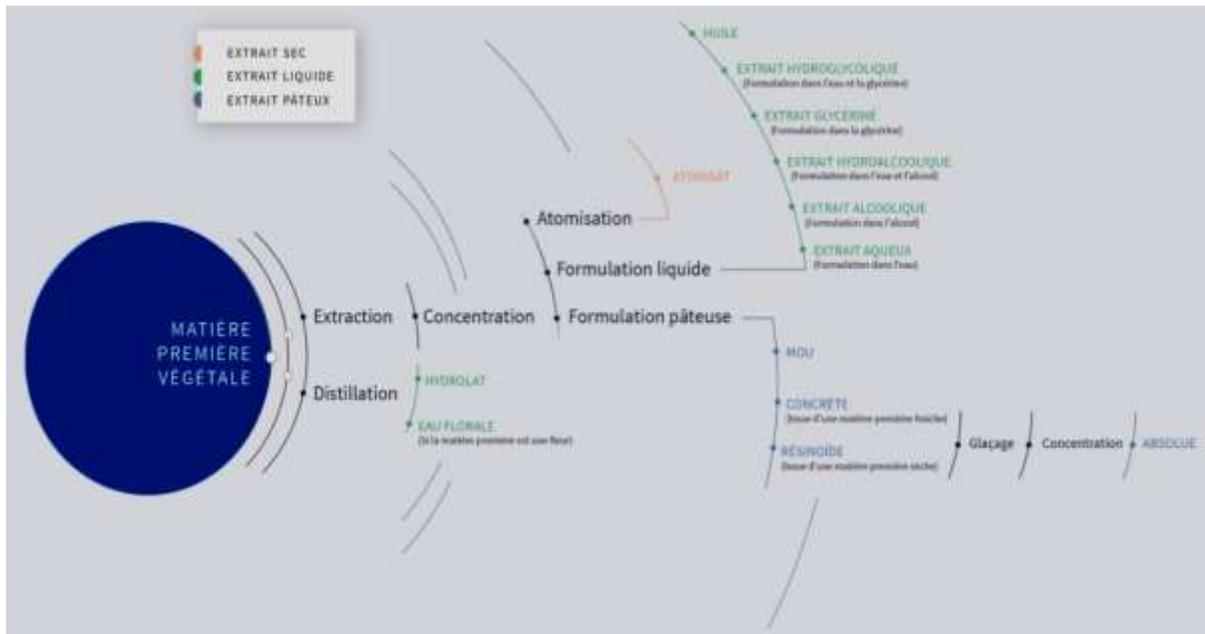


Fig. 10 : Schéma des appellations d'extraits et procédés d'obtention

En effet, ces appellations diffèrent selon le procédé mis en œuvre et la filière industrielle concernée. Il existe également sur le marché de nombreuses appellations technico-commerciales en fonction des propriétés biologiques, de la composition, des solvants utilisés, de l'origine botanique ou en combinaison.

4. Les méthodes biotechnologiques d'obtention des substances naturelles :

4.1. Introduction :

Il est important de sauvegarder la diversité biologique pour pouvoir assurer la viabilité, la résilience et la durabilité des ressources phytogénétiques. Les biotechnologies dont relève le génie génétique, constituent un outil puissant non seulement pour améliorer la productivité des essences végétales mais également pour améliorer leurs systèmes de défense contre les agents pathogènes et leur résistance contre les facteurs climatiques défavorables.

4.2. Définitions issues de la microbiologie industrielle et du génie des procédés :

- ❖ Transformation par le moyen d'organismes vivants ;

- ❖ Production industrielle par des procédés faisant appel à des organismes biologiques, et fondée sur des expertises dans les domaines de la microbiologie, la biochimie et l'ingénierie chimique.

4.3. Définitions issues du génie génétique :

- ❖ Utilisation des techniques de l'ADN recombinant (biotechnologie moderne) pour la production de protéines recombinantes ou l'amélioration de certains caractères chez des organismes génétiquement modifiés dans une optique de production.

Chapitre III :

Préformulation

INTRODUCTION

L'administration par une voie quelconque d'une dose unique ou de doses répétées d'une substance active (PA) contenue dans une forme galénique a pour but d'obtenir un effet thérapeutique chez un malade. Cet effet thérapeutique recherché dépend de la concentration en molécule active au niveau du récepteur ou du site d'action.

Par ailleurs, entre le moment de l'administration de la forme pharmaceutique et celui de l'obtention de l'effet pharmacologique, le PA doit franchir plusieurs étapes groupées en trois phases appelées phases biopharmaceutique, pharmacocinétique et pharmacodynamique.

1. Voie d'administration des médicaments :

1.1. Définition d'une voie d'administration :

Une voie d'administration est l'ensemble des endroits du corps permettant l'introduction d'un médicament dans l'organisme afin de générer ses effets pharmacologiques (guérir d'une pathologie, diagnostiquer une maladie ou la prévenir).

Le choix de la voie d'administration dépend :

- ❖ de la biodisponibilité du principe actif ;
- ❖ de la vitesse d'action désirée ;
- ❖ de la durée du traitement ;
- ❖ du nombre de prises par jour ;
- ❖ du type de malade, c'est-à-dire de son âge (nourrisson, enfant, adulte, vieillard) ;
- ❖ de sa situation (debout ou alité, à domicile ou hospitalisé, traitement ambulatoire ou non, état de conscience).

1.2. Classification des voies d'administration :

Selon la destinée ou visée du médicament administré : on distingue

- **Voies locales** : le médicament est introduit directement au niveau du site d'action pour exercer directement son action, il ne nécessite pas un passage systémique afin d'agir, exemples : la voie nasale, oculaire...etc.
- **Voies systémiques (générales)** : afin de générer ses effets pharmacologiques ; le médicament doit passer à la circulation systémique. Exemples : voie orale, voie pulmonaire, voie intra veineuse...etc.

Selon le maintien de l'intégrité de la barrière cutané-muqueuse : on distingue

- Les voies avec effraction de la peau et des muqueuses ;
- Les voies sans effraction de la peau et des muqueuses.

1.2.1. Voies sans effraction de la peau et des muqueuses :

1.2.1.1. Voies muqueuses :

A. Voies digestives :

Regroupent les voies suivantes : sublinguale/perlinguale, orale et rectale.

➤ Voie sublinguale/perlinguale :

Le médicament est mis en contact avec la muqueuse sublinguale (voie sublinguale) (figure 11) ou la muqueuse de la cavité buccale (voie perlinguale) (figure 12) qui est richement vascularisée.



Fig. 11 : Voies sublinguale



Fig. 12 : Voies perlinguale

Avantages et inconvénients de la voie sublinguale : sont

Avantages :

- ❖ Pas de dégradation digestive ;
- ❖ Effet rapide (muqueuse richement vascularisée).

Inconvénients :

- ❖ Gout désagréable ;
- ❖ Surface d'absorption limitée.

➤ Voie orale (per os) :

Un médicament administré par voie orale (figure 13) est avalé pour être en contact avec les muqueuses digestives (en particulier la muqueuse gastro-intestinale) puis la circulation générale pour exercer son activité thérapeutique.

Avantages et inconvénients de la voie orale : sont

Avantages :

- ❖ Traitement en ambulatoire ;

- ❖ Plusieurs formes pharmaceutiques sont destinées.

Inconvénients :

- ❖ PA non absorbables (sauf si action locale) ;
- ❖ Instabilité du PA au pH gastro-intestinal ;
- ❖ Médicament à action irritante sur la muqueuse gastrique ;
- ❖ Non adaptée aux situations d'urgences ;
- ❖ Non adapté à certains PA inactivés par les enzymes digestives ex protéines ...

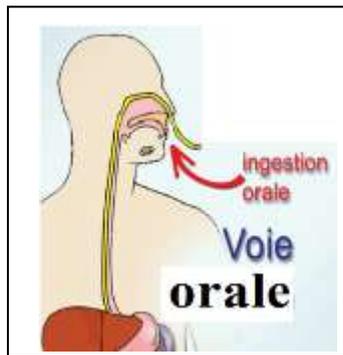


Fig. 13 : Voies orale (per os)

➤ **Voies rectale :**

L'introduction du médicament dans le rectum (figure 14) définit la voie rectale (absorption par la muqueuse rectale qu'est riche en vaisseaux sanguins).

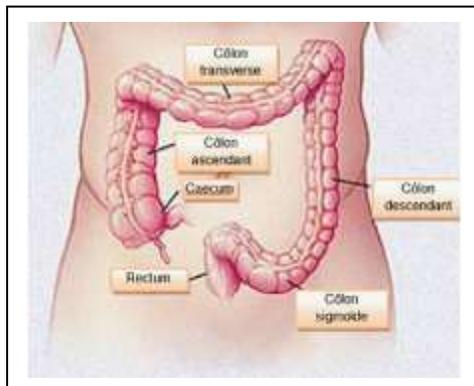


Fig. 14 : Voies rectale

Avantages et inconvénients de la voie rectale : sont

Avantages :

- ❖ Forte irrigation de la muqueuse : bonne résorption ;

- ❖ Pas de dégradation digestive.

Inconvénients :

- ❖ Réservée uniquement pour les principes actifs non irritant.

B. Voies broncho-pulmonaire :

La mise d'un médicament en contact avec les bronches et les poumons après son introduction à travers la cavité nasale correspond à une administration par voie broncho-pulmonaire (figure 15).

Les médicaments administrés sont des gaz ou des substances volatiles (tel que les anesthésiques inhalés) ou à conditionnement particulier (les nébuliseurs, aérosols...).

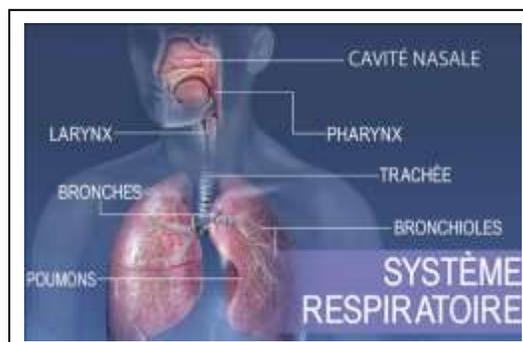


Fig. 15 : Voies broncho-pulmonaire.

Avantages et inconvénients de la voie broncho-pulmonaire : sont

Avantages :

- ❖ Bonne absorption ;
- ❖ Médicaments décomposé par le tractus digestif peuvent être administré par cette voie ;

Inconvénients :

- ❖ Absorption limitée par la taille des particules.

C. La muqueuse oculaire (voie oculaire) :



Fig. 16 : Voies oculaire.

D. La muqueuse nasale (voie nasale) :

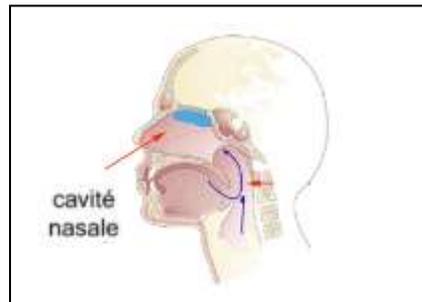


Fig. 17 : Voies auriculaire.

E. La muqueuse auriculaire (voie auriculaire) :



Fig. 18 : Voies auriculaire.

F. Voie vaginale :

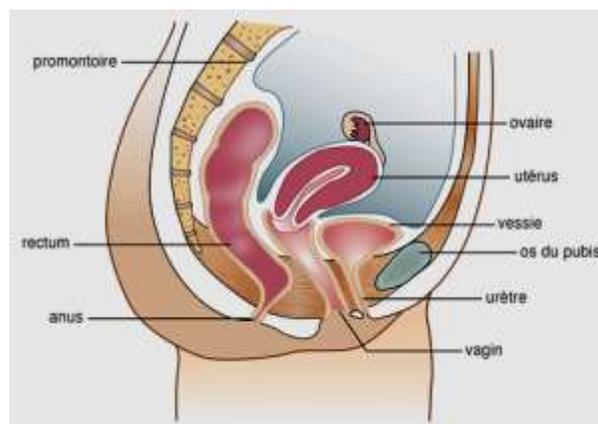


Figure 19 : Voies vaginale.

1.2.1.2. Voies cutanée et percutanée :

La voie cutanée consiste en l'application des médicaments sur la peau, pour avoir une action locale ou pour avoir une action systémique après pénétration à travers les différentes couches cellulaires (figure 20).

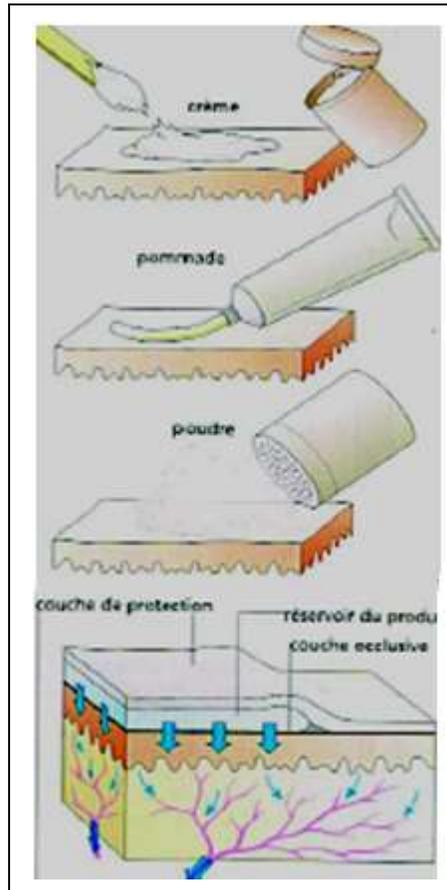


Fig. 20 : Voies cutanée et percutanée.

Avantages et inconvénients de la voie cutanée : sont

Avantages :

- ❖ Pas de dégradation digestive ;
- ❖ Simple et pratique en ambulatoire.

Inconvénients :

- ❖ Réactions indésirables locales (irritations).

1.2.2. Voies avec effraction de la peau et des muqueuses (voie parentérale) :

Regroupent l'ensemble des voies qui permettent la mise du médicament en contact direct avec le sang (voies vasculaires) ou les liquides interstitiels et tissus conjonctifs (voies extra vasculaires).

Les voies vasculaires représentées essentiellement par la voie intraveineuse (IV) sont à visée systémique uniquement ; contrairement aux voies extra vasculaires qui sont à effet local (ex intra rachidienne, intra articulaire) et/ou général (intra musculaire, sous cutanée...).

1.2.2.1. Voie intraveineuse ou IV :

C'est l'injection du médicament directement dans une veine (figure 21) qui supprime ainsi la phase d'absorption.

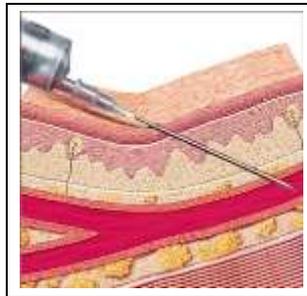


Fig. 21 : Voies intraveineuse ou IV.

Avantages et inconvénients de la voie IV : sont

Avantages :

- ❖ Effet rapide (voie d'urgence) ;
- ❖ Bonne biodisponibilité (la quantité déposée sera exactement la quantité disponible pour l'organisme) ;
- ❖ Résorption complète et immédiate ;
- ❖ Compatible avec les malades inconscients.

Inconvénients :

- ❖ Douloureuse ;
- ❖ Dangereuses (risque d'irritation, de surdosage, d'infection...) ;
- ❖ Danger en cas d'injection trop rapide ;
- ❖ Les préparations injectées doivent être isotoniques au plasma.

1.2.2.2. Voie sous cutané S/C :

C'est l'injection du médicament sous la peau, c.-à-d. sous l'hypoderme (figure 22).



Fig. 22 : Voies sous cutané S/C.

Avantages et inconvénients de la voie sous cutanée : sont

Avantages :

- ❖ Effet rapide à partir d'une solution aqueuse ;
- ❖ Effet lent et prolongé à partir de solutions huileuses ou formes dépôts : préparations retards possibles.

Inconvénients :

- ❖ Impossible d'injecter des volumes importants qui se répartissent mal dans les tissus ;
- ❖ Assez douloureuse.

1.2.2.3.Voie intramusculaire ou IM :

C'est l'injection du liquide médicamenteux directement dans un muscle (figure 23).

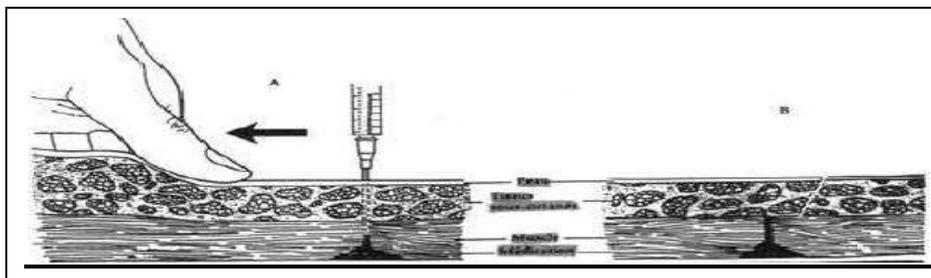


Fig. 23 : Voies intramusculaire ou IM.

Avantages et inconvénients de la voie intramusculaire: sont

Avantages :

- ❖ Muscle très vascularisé : bonne résorption ;
- ❖ Volumes importants qui se distribuent très vite dans les éléments conjonctifs du muscle ;
- ❖ Possibilité d'injecter des suspensions.

Inconvénients :

- ❖ Plus délicate que la sous-cutanée ;
- ❖ Risque d'infection liée à l'injection ;
- ❖ Parfois douloureux ;

1.2.3. Autres voies :

- **Voie intradermique :** Injection du PA dans le derme.
- **Voie sous arachnoïdienne :** C'est l'injection dans l'espace sous arachnoïdien.
- **Voie épidurale ou périurale :** Les injections sont effectuées au niveau de la région lombosacrée en S4 dans l'espace épidural ou périurale.

2. Forme galénique des médicaments :

Un médicament correspond à l'association d'un principe actif et d'excipients inertes et dépourvus d'action pharmacologique.

2.1. Classification selon la nature physique des médicaments : (figure 24)

2.1.1. Les sirops :

C'est la principale forme liquide utilisée, ce sont des préparations aqueuses contenant une forte proportion en sucre (2/3 en poids). Celui-ci est généralement du saccharose, plus rarement du glucose (pour les diabétiques, on utilise de l'aspartam).

2.1.2. Potions :

Préparations aqueuses sucrées contenant une ou plusieurs substances médicamenteuses et que l'on administre généralement par cuillerées.

2.1.3. Suspensions :

Elles sont formées de très petites particules solides insolubles dispersées dans un liquide dans lequel elles sont insolubles. Il est nécessaire d'agiter avant l'emploi pour homogénéiser le contenu.

Avantages et inconvénients: sont

Avantages :

- Forme intéressante pour les PA insolubles et instables en solution ;
- L'absorption du PA est généralement plus rapide par rapport à la forme solide.

Inconvénients :

- Formulation difficile à réaliser ;
- Obligations d'agitation avant l'emploi.

2.1.4. Emulsions :

Système dispersé caractérisé par la présence d'au moins d'un liquide dispersés dans un autre liquide non miscible.

2.1.5. Limonades :

Préparations aqueuses acides constituant soit des boissons acidulées soit des boissons purgatives (exemple : limonade citro-magnésienne à base d'acide citrique et d'hydrocarbonate de magnésie).

2.1.6. Ampoules de solutés buvables :

Elles sont intéressantes lorsqu'on a affaire à des liquides altérables tels que ceux à base d'extraits d'organes ou de vitamines car elles en permettent la conservation.

2.1.7. Les comprimés :

Les comprimés sont des préparations de consistance solide, de forme variée, obtenues en agglomérant par compression des substances médicamenteuses sèches, avec ou sans adjuvant.

Avantages et inconvénients: sont

Avantages :

- Emploi facile ;
- Dosage précis par unité de prise ;
- Milieu sec et condensé favorable à une bonne conservation.

Inconvénients :

- Le comprimé constitue une forme concentrée, ce qui, si le délitement n'est pas rapidement assuré, peut être irritant pour le tube digestif.

2.1.8. Les granulés :

Sont des préparations constituées par des grains solides et secs, formant chacun un agglomérat de particules de poudre d'une solidité suffisante pour permettre les diverses manipulations.

2.1.9. Les poudre :

Ce sont des préparations constituées par des particules solides, libres, sèches et plus ou moins fines.

2.1.10. Les granules :

Ce sont de petites pilules, c'est-à-dire des préparations de consistance solide, de forme sphérique de masse comprise entre 0,05 et 0,06 g renfermant des substances très actives et toxiques.

2.1.11. Les microcapsules :

Ce sont des produits solides constitués d'une enveloppe elle-même solide contenant un solide, un liquide ou une substance pâteuse.

2.1.12. Les capsules :

Ce sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, généralement à base de gélatine, destinées à l'administration par voie orale.

Il existe deux catégories de capsules :

- ❖ Les capsules à enveloppe dure ou gélule ;
- ❖ Les capsules à enveloppe molle.

Avantages et inconvénients sont :

Avantages :

- Mise au point de la forme plus simple ;
- Libération plus facile des principes actifs dans le tube digestif.

Inconvénients :

- Revient plus cher que le comprimé non enrobé et même que le comprimé enrobé ;
- Se colle plus facilement à la paroi de l'œsophage, ce qui peut entraîner une altération de celui-ci dans le cas d'un principe actif agressif.

2.1.13. Les gélules :

Les gélules sont constituées de deux demi-capsules, cylindriques, de fond hémisphérique, de diamètres légèrement différents s'emboîtant l'une dans l'autre.

2.1.14. Les préparations injectables :

Ce sont des solutions, des émulsions et des suspensions stériles, destinées à être introduites dans l'organisme par voie transcutanée.

Les différentes catégories de préparations parentérales :

- ❖ Les préparations injectables ;
- ❖ Les préparations pour perfusion ;
- ❖ Les préparations à diluer pour injection ou pour perfusion ;
- ❖ Les poudres pour injection ou pour perfusion.

Avantages et inconvénients: sont

Avantages :

- Rapidité d'action : surtout par voie IV ;

- Pas d'effets nuisibles de certains médicaments sur le tube digestif ;
- Pas de destruction de certains médicaments par les sucs digestifs ;
- Utilisation chez les malades inconscients.

Inconvénients :

- Administration au moyen d'appareillage adéquat par un personnel qualifié ;
- Effet douloureux.

2.1.15. Les collyres :

Les collyres sont des solutions ou des suspensions stériles, aqueuses ou huileuses, destinées à la voie oculaire.

2.1.16. Les aérosols :

On désigne sous le nom d'aérosols des suspensions dans un gaz (en général l'air) de très fines particules liquides ou solides.

2.1.17. Les suppositoires :

Ce sont des préparations de consistance solide contenant chacune une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives administrées par voie rectale en vue d'une action locale ou le plus souvent générale.

2.1.18. Les pommades :

Ce sont des préparations de consistance semi solide destinées à être appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses en vue, le plus souvent, de réaliser une action locale, rarement pour permettre une pénétration percutanée de principes actifs.

Plusieurs catégories de préparations peuvent être distinguées :

- ❖ Pommades ;
- ❖ Crèmes ;
- ❖ Gels ;
- ❖ Pâtes dermiques : pommades renfermant une forte proportion de poudres.

2.1.19. Formes galéniques destinées à la voie vaginale :

Elles sont destinées à la voie vaginale pour exercer une action locale, elles comprennent :

A. Les ovules :

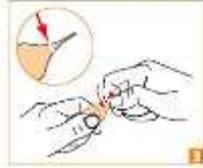
De forme ovoïde, lisses, pesant de 1g à 15g, leur préparation ressemble à celle des suppositoires.

B. Les capsules vaginales :

Elles se présentent comme des capsules à enveloppe molle, de forme ovoïde, lisses.

C. Les comprimés vaginaux :

Ce sont des comprimés non enrobés de dimensions et de masse plus élevées que les comprimés destinés à la voie orale. Ils doivent être formulés pour se déliter dans une très petite quantité d'eau.

 <p>Les sirops</p>	 <p>Potions</p>	 <p>Limonades</p>	 <p>Ampoules de solutés buvables</p>
 <p>Les comprimés</p>	 <p>Les granulés</p>	 <p>Les poudres</p>	 <p>Les granules</p>
 <p>Les gélules</p>	 <p>Les préparations injectables</p>	 <p>Les collyres</p>	 <p>Les aérosols</p>
 <p>Les suppositoires</p>	 <p>Les pommades</p>	 <p>Les ovules</p>	 <p>capsules vaginales</p>

**Fig. 24: Quelques images de forme galénique des médicaments
selon la nature physique des médicaments**

2.2. Classification selon la voie d'administration des médicaments :

2.2.1. La voie rectale :

- ❖ Suppositoire ;
- ❖ Pommade.

2.2.2. Voie orale :

Les solides :

- ❖ Capsule ;
- ❖ Comprimé ;
- ❖ Gélule ;
- ❖ Granule ;
- ❖ Pâte ;
- ❖ Pilule.

Les liquides :

- ❖ Soluté buvable ;
- ❖ Suspension ;
- ❖ Emulsion ;
- ❖ Gouttes buvables ;
- ❖ Potion ;
- ❖ Sirop.

2.2.3. Voie parentérale :

- ❖ Solution ;
- ❖ Emulsion ;
- ❖ Suspension ;

2.2.4. La voie vaginale :

- ❖ Capsule vaginale.
- ❖ Comprimé vaginal.
- ❖ Crème.

2.2.5. La voie aérienne et ORL :

- ❖ Bain de bouche ;
- ❖ Gouttes nasales ;
- ❖ Gouttes auriculaires ;
- ❖ Pommade nasale.

2.2.6. La voie oculaire :

- ❖ Collyre ;
- ❖ Pommade ;
- ❖ Solution pour bain oculaire.

2.2.7. Voie cutanée :

Les solides :

- ❖ Crème ;
- ❖ Pommade;
- ❖ Poudre.

Les liquides :

- ❖ Lotion ;
- ❖ Solution;

2.2.8. La voie pulmonaire :

- ❖ Aérosol.

3. Système de classification biopharmaceutique (BCS) :

3.1. Définition :

Ce système permet de classer les composés pharmaceutiques selon leur solubilité aqueuse et leur perméabilité intestinale. En combinant le BCS avec la dissolution du composé on prend en compte les deux facteurs majeurs gouvernant le taux et l'ampleur de l'absorption d'une molécule candidate : la dissolution et la perméabilité intestinale.

Un troisième facteur clé (l'effet de premier passage hépato-gastrointestinal) a été ajouté, le système de classification est alors appelé "Biopharmaceutical Drug Disposition Classification System" (BDDCS). En effet, connaissant ceux ci, on augmente les capacités de prédictions des effets de certaines variables, telles que la formulation, la nourriture et les maladies, qui altèrent l'absorption par voie orale des molécules. Actuellement, les composés pharmaceutiques sont regroupés selon les quatre catégories suivantes (figure 25):

- BCS classe I : solubilité élevée, perméabilité élevée : ces composés sont très bien absorbés.
- BCS classe II : faible solubilité, perméabilité élevée : ces composés présentent en général une absorption dépendant du taux de dissolution.
- BCS classe III : solubilité élevée, faible perméabilité : ces composés présentent en général une absorption dépendant du taux de perméabilité. Pour ces composés on essaie de modifier légèrement la structure chimique.
- BCS classe IV : faible solubilité et faible perméabilité.

3.2. Solubilité : premier paramètre de la classification :

On classe les molécules en fonction de la solubilité de la dose la plus élevée (prévue pour administration) dans 250 ml ou moins du milieu adéquat dans une gamme de pH allant de 1 à 7,5 à 37°C sans aucune émergence de problème de stabilité. Le volume de 250 ml provient des protocoles typiques des études de bioéquivalence qui préconisent l'administration du composé pharmaceutique aux volontaires sains à jeun avec un verre d'eau.

3.3. Perméabilité : second paramètre de la classification :

On classe les molécules en fonction de l'ampleur de l'absorption (fraction de dose absorbée et non biodisponibilité systémique) d'une substance pharmaceutique chez l'homme et directement sur des mesures du taux de transfert de masse à travers la membrane intestinale humaine. En l'absence de preuve suggérant l'instabilité dans l'appareil gastro-intestinal, un composé est considéré comme fortement perméable quand l'ampleur de l'absorption chez

l'homme est égale à 85% ou plus d'une dose administrée. Cette mesure est basée sur une détermination d'équilibre de masse ou par rapport à une dose intraveineuse (IV) de référence.

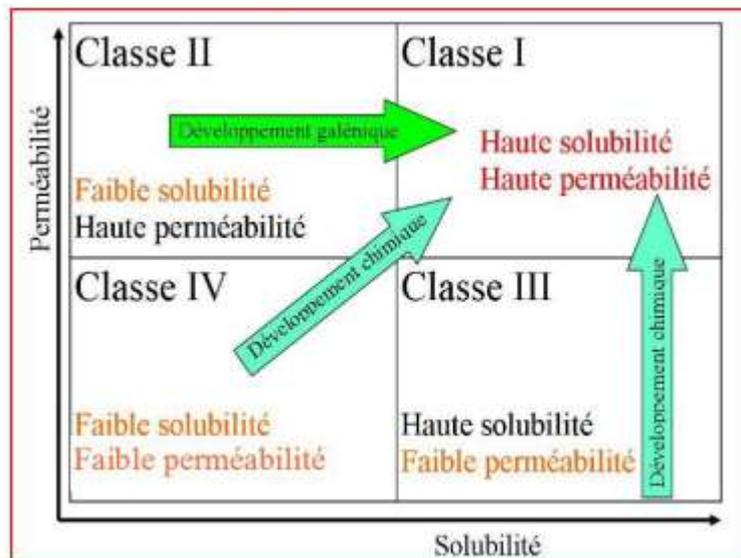


Figure 25: Représentation du système de classification biopharmaceutique montrant que l'absorption d'un composé de classe II peut être améliorée grâce à la formulation galénique. Les composés de classe III et IV peuvent voir leur absorption augmentée après modification chimique.

3.4. Le système Libération-Dissolution-Absorption (LDA) :

Ce système est basé sur les trois étapes limitant l'absorption orale (figure 26):

- **Libération :** du principe actif de la formulation pharmaceutique ;

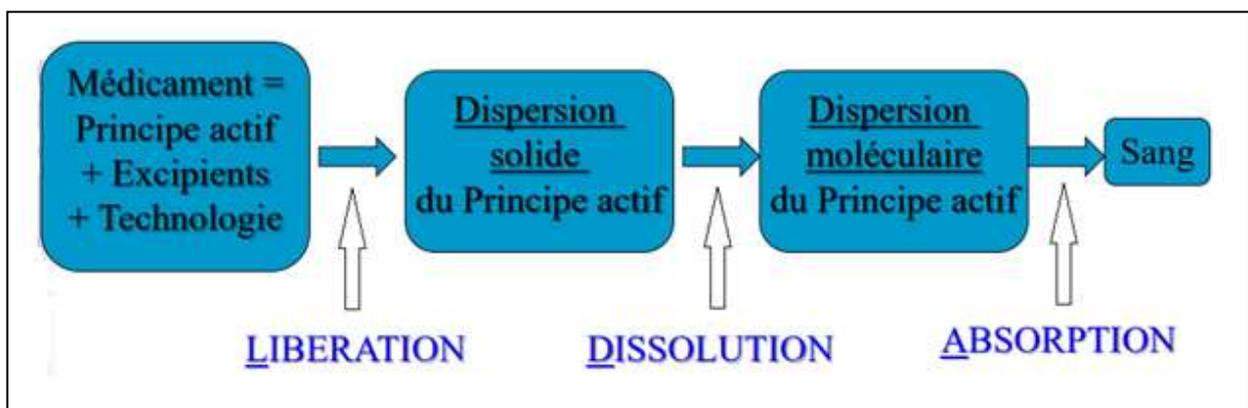


Fig. 26: Phase Biopharmaceutique du devenir in vivo d'un médicament: système LDA

- **Dissolution** : maintien de l'état dissous du principe actif tout au long de son passage dans le tractus gastro-intestinal ;
- **Absorption** : perméabilité du principe actif à travers la membrane gastro-intestinale vers la circulation systémique.

3.4.1. Libération :

- Elle dépend de la voie d'administration et de la forme pharmaceutique: elle concerne les voies extravasculaires ;
- Elle peut être plus ou moins complexe, plus ou moins rapide et complète.
Exemples : libération rapide: solutions (formes à libération accélérée).
libération ralentie: formes à libération prolongée.
- Elle s'effectue sous l'influence du milieu biologique, des conditions mécaniques du site d'administration.

3.4.2. Dissolution :

Dispersion du principe actif à l'état moléculaire, en milieu aqueux, au niveau du site d'action.

La vitesse de dissolution est en fonction de :

- Caractéristiques physico-chimiques du principe actif : granulométrie, solubilité, pKa ;
- pH du milieu d'absorption ;
- Formes ionisées hydrosolubles non absorbables ;
- Formes non ionisées liposolubles absorbables ;

Exemples : pour les médicaments (Acides faible) :

- 1- Si $PKa < 2,5$ et si $2,5 < pH < 8$ donc : forme non ionisé faible (peu de passage).
- 2- Si $PKa < 7,5$ quel que soit le pH donc : forme non ionisé prédomine (passage).
- 3- Si $2,5 < PKa < 7,5$ variation importante de la forme ionisé avec pH.

pour les médicaments (Bases faible) :

- 1- Si $PKa < 5$ insensible aux variations de pH.
- 2- Si $5 < PKa < 11$ variation importante de la forme non ionisé avec pH.

3.4.3. Absorption :

C'est le passage de la substance active dans la circulation générale à partir de son lieu d'administration. Elle est influencée par plusieurs facteurs :

- Voie d'administration ;
- Forme pharmaceutique ;
- Nature du médicament, ses propriétés de dissolution ;

➤ Etat du site d'absorption.

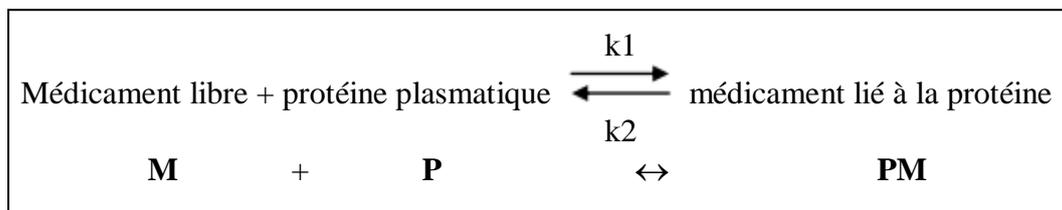
4. Coefficient de dissociation :

La distribution du médicament correspond au processus de répartition dans l'ensemble des tissus et organes. Après avoir été absorbé, le médicament gagne le sang qui occupe une position centrale dans l'organisme, le sang est un tissu comme un autre, ce qui fait son originalité, c'est son rôle de transport et de distribution aux autres tissus.

4.1. La liaison aux protéines plasmatiques :

Certaines protéines plasmatiques possèdent la propriété de fixer des substances endogènes mais également les produits exogènes comme les médicaments. Il en résulte la formation d'un complexe [Médicament-Protéine] [MP] menant à la distinction du médicament sous une forme libre et sous forme liée.

La liaison Médicament-Protéine est réversible. Elle répond à la loi d'action de masse :



k1 : constante de vitesse d'association

k2 : constante de vitesse de dissociation

$$K_a = \frac{[PM]}{[M] \cdot [P]}$$

K_a : constante d'association

K_a : exprime l'affinité du médicament pour la protéine, plus **K_a** est grand, plus la liaison est stable.

$$K_d = 1 / K_a$$

K_d : constante de dissociation

- ❖ C'est la concentration de médicament permettant d'occuper 50% des sites. Qui traduit l'affinité de plusieurs médicaments pour une même cible.
- ❖ Plus **K_d** est faible, plus l'affinité est importante.
- ❖ Donc, c'est une évaluation sélective (doses de médicaments à utiliser par l'affinité).

La fixation protéique peut être exprimée par la fraction libre **Fu** et la fraction liée **Fb**.

$$\mathbf{Fu} = [\mathbf{M}] / \mathbf{C}$$

$$\mathbf{Fb} = [\mathbf{PM}] / \mathbf{C}$$

C : concentration totale du médicament.

$$\mathbf{Fu} = 1 - \mathbf{Fb}$$

$$[\mathbf{M}] = \mathbf{Fu} \cdot \mathbf{C}$$

$$\begin{aligned} \mathbf{K}_a &= [\mathbf{PM}] / [\mathbf{P}] \cdot [\mathbf{M}] = (1 - \mathbf{Fu}) \cdot \mathbf{C} / [\mathbf{P}] \cdot \mathbf{Fu} \cdot \mathbf{C} \\ &= 1 - \mathbf{Fu} / [\mathbf{P}] \cdot \mathbf{Fu} \Rightarrow \mathbf{K}_a \cdot [\mathbf{P}] = (1 / \mathbf{Fu}) - 1 \\ &\Rightarrow \mathbf{Fu} = 1 / 1 + (\mathbf{K}_a \cdot [\mathbf{P}]) \end{aligned}$$

- ❖ Donc la valeur de la fraction libre dépend de **Ka** et **[P]**.
- ❖ Seule la forme libre du médicament est active pharmacologiquement.
- ❖ La forme liée est inactive pharmacologiquement et ne peut diffuser pour atteindre son lieu d'action. Cette inactivité n'est que temporaire car les formes liée et libre sont en équilibre réversible. Au fur et à mesure de la disparition de la forme libre (par diffusion vers les tissus ou élimination), il y a passage de la forme liée vers la forme libre.

Principales protéines circulantes :

- **L'albumine**, la plus abondante des protéines, fixe surtout les médicaments acides ;
- **L'orosomucoïde** ou **α_1 -glycoprotéine acide**. Elle fixe surtout les molécules basiques
- **Les globulines (α , β , γ)** ;
- **Les lipoprotéines (HDL, LDL, VLDL)**.

L'albumine et l' α_1 glycoprotéine acide sont les deux principales protéines impliquées dans la fixation des médicaments.

La fixation aux protéines plasmatiques dépend des caractéristiques acido-basiques des médicaments.

Le phénomène de fixation ou liaison aux protéines plasmatiques est surtout le fait de médicaments acides liposolubles qui se fixent à des sites spécifiques de l'albumine. Ces sites

sont peu nombreux. Il s'en suit une compétition entre les médicaments pour ces sites d'où possibilité d'interactions médicamenteuses.

D'autres protéines plasmatiques, tel que les α_1 glycoprotéines fixent les médicaments basiques mais avec moins de spécificité et un plus grand nombre de sites, ce qui diminue le risque d'interaction.

Une forte fixation aux protéines plasmatiques a pour conséquence de limiter la diffusion du médicament en dehors du compartiment plasmatique. Des interactions médicamenteuses sont une autre conséquence de la fixation aux protéines plasmatiques. L'interaction se produit si deux médicaments entrent en compétition pour le même site de fixation sur l'albumine plasmatique (tableau 1).

Tableau 1 : caractéristiques de fixation ou liaison des médicaments aux protéines plasmatiques

	Médicament acide faible	Médicament base faible
Protéines impliquées dans la fixation	Albumine	α_1 glycoprotéine acide ++ albumine +
Affinité	Forte	Faible
Nombre de sites de fixation	Peu de sites	Beaucoup de sites
Possibilité d'interaction médicamenteuse	Possible	Peu probable

La fixation aux protéines plasmatiques dépend de trois facteurs :

- ❖ Le nombre de sites de fixation sur la protéine.
- ❖ Concentration molaires de ces protéines.
- ❖ La constante d'association K_a .

4.2. Facteurs influençant la fixation protéique :

4.2.1. pH sanguin :

La majeure partie des médicaments sont ionisés au pH physiologique. Seule la fraction non ionisée diffuse à travers la membrane vers le milieu intracellulaire.

4.2.2. Concentration en protéines plasmatiques :

C'est l'influence des états pathologiques et physiopathologiques sur la quantité et la qualité des protéines plasmatiques.

4.2.2.1. Facteurs physiologiques :

- ❖ L'âge :

1. Nouveau-né : Modification structurale de l'albumine ⁺ => \uparrow bilirubine et acides gras.

2. Personne âgé : Hypoalbuminémie.

❖ **Femme enceinte :**

1- Hypoprotéinémie (de dilution).

4.2.2.2.Facteurs pathologiques :

1. Insuffisance hépatique, Insuffisance rénale, brûlures : hypo albuminémie ;
2. Hyper albuminémie.

4.2.3. Concentration du médicament et Saturation des sites de fixation :

Observé lorsque le nombre de site est restreint et la concentration molaire de la protéine liante est égale à celle du médicament.

4.2.4. Nature du médicament :

La fixation protéique dépend :

- De la liposolubilité : plus un médicament est liposoluble et plus il est fixé ;
- Des caractéristiques acido-basiques des médicaments :

1- Fixation des médicaments acides faibles :

- ❖ L'albumine est presque la seule protéine porteuse ;
- ❖ L'affinité est élevée, le nombre de sites est faible => risque d'interactions et phénomène de saturation.

2- Fixation des médicaments bases faibles :

Ils se fixent à toute les protéines circulantes (essentiellement α_1 glycoprotéine acide), vis-à-vis de l'albumine, l'affinité est faible et le nombre de sites est élevé => le phénomène de saturation est peu probable et les interactions sont rares.

3- Fixation des médicaments à caractère amphotères :

À pH physiologique, ils sont non ionisés et se fixent sur l'albumine avec une cinétique non saturable et une faible affinité.

4.2.5. Interactions médicamenteuses :

Surviennent lors de l'administration simultanée de deux médicaments fortement liés, dont l'un est en mesure de modifier la fixation de l'autre de manière :

- **Compétitive** : compétition entre les deux médicaments pour un même site, l'un peut déplacer l'autre ;
- **Non compétitive** : la fixation de l'un entraîne un changement de conformation de la protéine liante empêchant la fixation de l'autre médicament.

Chapitre IV :

Environnement

de fabrication

INTRODUCTION

Le médicament n'est pas qu'un agent de santé et une marchandise ; c'est aussi un bien industriel. Il existe donc un marché du médicament au sens économique du terme. Le pharmacien s'est toujours efforcé de fabriquer des médicaments de la meilleure qualité possible, mais c'est aux environs de la Seconde Guerre mondiale qu'il a réellement commencé à abandonner l'empirisme pour aborder la formulation scientifique. Les composantes de la qualité d'un médicament sont très nombreuses.

Tout au long de la mise au point d'un médicament nouveau, il y a des choix à faire en ce qui concerne la voie d'administration, la forme galénique, les excipients et les matériaux de conditionnement, le procédé de fabrication, les contrôles et les conditions de conservation. Ces choix ne peuvent être faits sans une connaissance aussi complète que possible du principe actif. Dans l'industrie pharmaceutique, les travaux de formulation sont effectués dans les services de recherche et de développement galéniques en étroite relation avec les laboratoires de contrôle.

1. Industrie pharmaceutique :

1.1. Introduction :

L'industrie pharmaceutique est, dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale. L'industrie pharmaceutique repose principalement sur la recherche-développement (R-D) de médicaments destinés à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers. Les progrès scientifiques et technologiques accélèrent la découverte et la mise au point de produits pharmaceutiques plus efficaces et aux effets secondaires réduits.

L'industrie pharmaceutique a pour moteur principal la R-D, à laquelle s'ajoutent les connaissances toxicologiques et l'expérience clinique ([figure 27](#)). Des accords de collaboration sont souvent conclus entre des centres de recherche ou des hôpitaux et de grands groupes pharmaceutiques pour explorer et tester le potentiel de médicaments nouveaux.

L'industrie pharmaceutique doit consentir des investissements massifs en raison des dépenses élevées liées au secteur de la R-D, aux autorisations réglementaires, à la fabrication, à l'assurance et au contrôle de la qualité, à la commercialisation et à la vente. Beaucoup de pays ont des règlements très détaillés régissant la mise au point et l'homologation des médicaments destinés à la vente et fixent des exigences rigoureuses pour les opérations de fabrication ainsi que pour la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits.

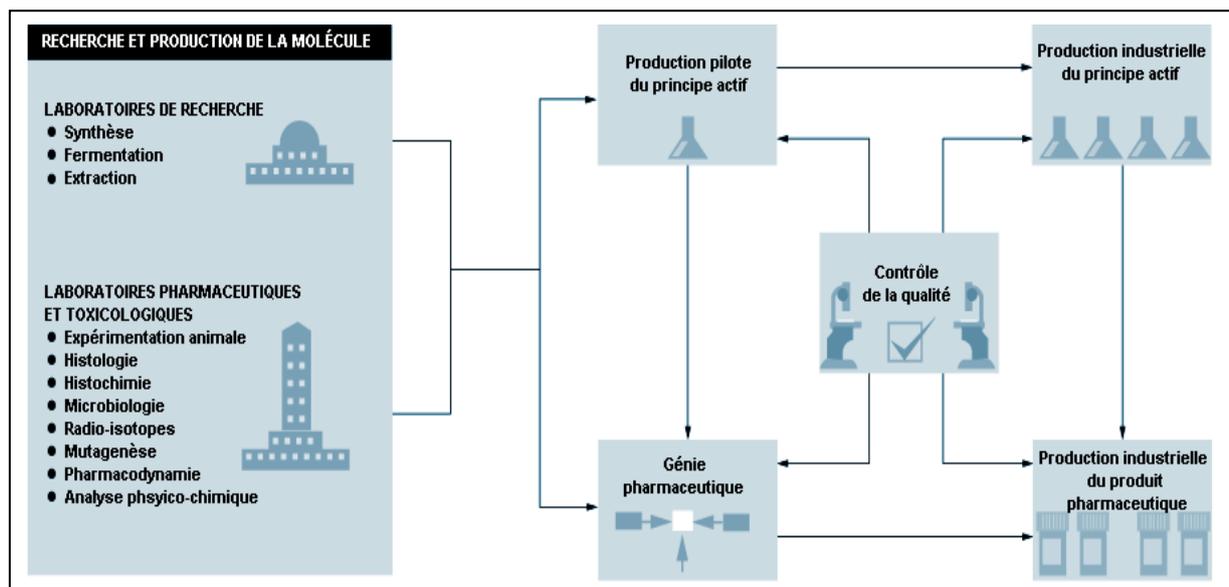


Fig. 27 : Représentation schématique d'une usine pharmaceutique.

1.2. Les produits chimiques industriels et les substances médicamenteuses présentant des risques :

L'industrie pharmaceutique découvre, met au point et utilise de nombreux agents biologiques et chimiques. Si certains de ses procédés de fabrication sont analogues à ceux de la biochimie et de la chimie organique de synthèse, ils s'en distinguent cependant par leur plus grande diversité, leur échelle plus réduite et la spécificité de leurs applications. Etant donné que l'objectif principal est la production de substances médicinales ayant une activité pharmacologique, de nombreux produits utilisés par l'industrie pharmaceutique dans le secteur de la R-D et dans la production comportent des risques pour les opérateurs. Il convient donc de prendre des mesures efficaces pour assurer leur protection contre les produits chimiques et les substances médicamenteuses utilisés dans de nombreuses opérations dans les secteurs de la R-D, de la fabrication et du contrôle de la qualité.

L'industrie pharmaceutique utilise des agents biologiques (comme les bactéries et les virus) dans de nombreuses applications spéciales, telles que la production de vaccins et les processus de fermentation. Du fait de leurs applications particulières, les agents biologiques ne sont pas traités ici, mais de nombreuses études leur ont été consacrées.

1.3. Opérations pharmaceutiques: les risques et les mesures de protection sur les lieux de travail :

Les opérations de fabrication pharmaceutique se subdivisent en production des principes actifs et en mise en forme pharmaceutique (figure 28).

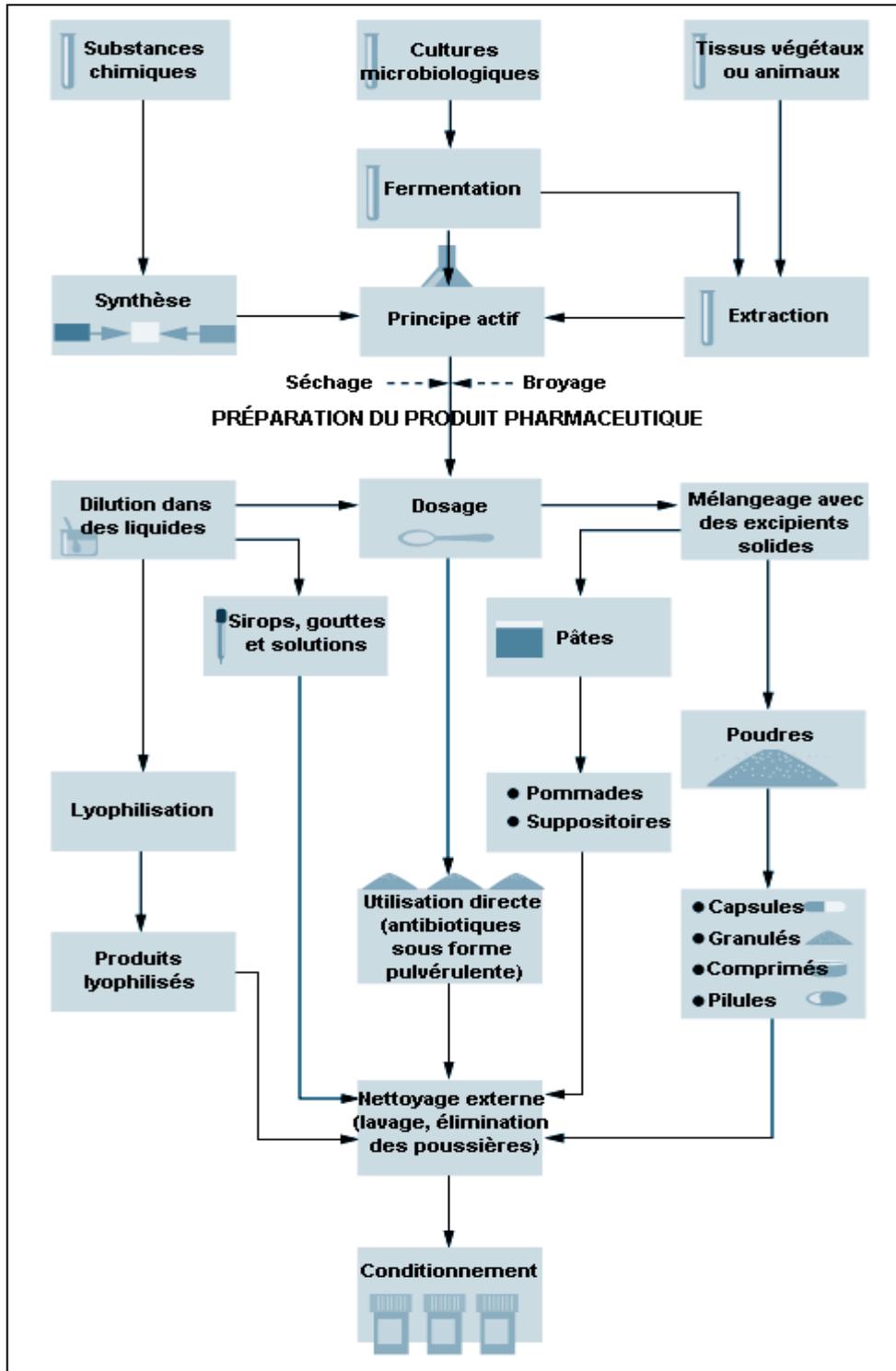


Fig. 28 : Schéma de fabrication d'une entité médicamenteuse.

La production des principes actifs fait appel à trois grands types de procédés: la fermentation, la synthèse chimique organique et l'extraction biologique et naturelle. Ces procédés peuvent s'effectuer par lots ou en continu, ou en mode mixte. Les antibiotiques et les vitamines sont obtenus par fermentation, alors que de nombreux médicaments nouveaux sont préparés par

synthèse organique. Dans le passé, la plupart des médicaments étaient issus de sources naturelles (plantes, animaux, champignons et autres organismes).

Les médicaments naturels sont pharmacologiquement très divers et difficiles à produire à l'échelle industrielle, en raison de leur composition chimique complexe et de leur activité limitée.

1.4. La mise en forme pharmaceutique :

Les principes actifs sont transformés en médicaments avant d'être distribués ou administrés à l'humain ou à l'animal. Ils sont mélangés à des adjuvants appropriés: liants, supports, aromatisants, diluants, conservateurs, colorants, antioxydants, ...etc. (figure 29).

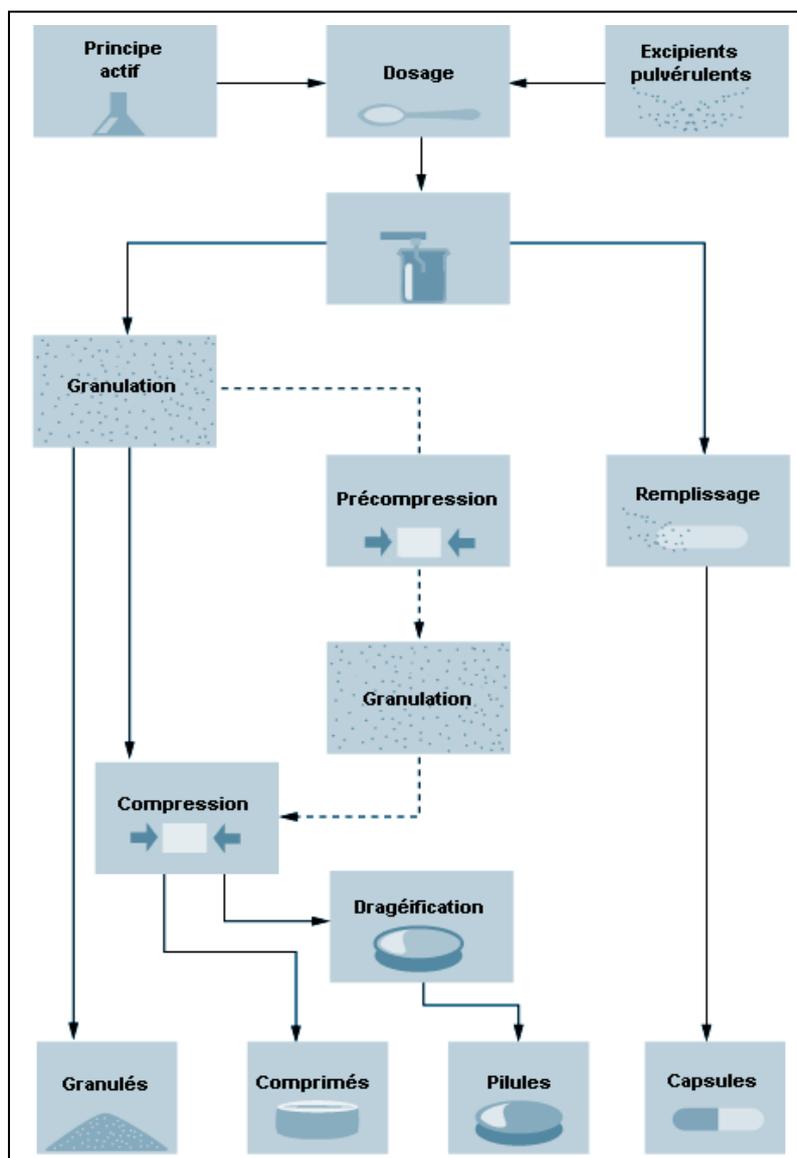


Fig. 29 : Fabrication de présentations pharmaceutiques.

Les constituants des présentations pharmaceutiques sont séchés, broyés, mélangés ou granulés en vue d'obtenir la forme désirée.

2. Eau pharmaceutique :

L'eau est l'excipient ou le véhicule le plus utilisé en pharmacie, il s'agit de élaborer une substance ou de préparer un médicament, l'eau apparaît soit :

- ❖ comme agent externe de fabrication ;
- ❖ comme composant interne de formulation.

Les eaux destinées à l'usage pharmaceutique doivent répondre à des définitions précises et présenter des caractéristiques bien codifiées.

On distingue trois catégories d'eau en fonction de leur utilisation et de leur degré de pureté chimique et biologique :

- L'eau purifiée ;
- L'eau hautement purifiée ;
- L'eau pour préparation injectable ;

2.1. L'eau purifiée :

Elle est obtenue à partir de l'eau potable par permutation, osmose inverse ou distillation.

2.1.1. La permutation :

Elle résulte d'un passage de l'eau brute sur un lit de petites particules sphériques (les grains de résine échangeuse d'ions) qui entraînent l'échange des cations par des ions hydrogène (H^+) et des anions par des ions hydroxydes (OH^-). On parle de déminéralisation. Les ions hydrogènes et hydroxydes se combinent pour former des molécules d'eau.

2.1.2. L'osmose inverse :

L'osmose est un phénomène naturel qui se produit lorsque l'on sépare une solution diluée d'une solution concentrée par une membrane semi perméable. L'eau, sous l'action d'une force générée par le gradient de concentration, passe à travers la membrane, la solution la moins concentrée vers la solution la plus concentrée. Ce passage se fait jusqu'à ce que la solution concentrée soit diluée.

Si une pression supérieure à la pression osmotique est appliquée du côté de la solution concentrée, le sens normal du flux osmotique est inversé, l'eau pure passe à travers la membrane, de la solution la plus concentrée vers la solution la moins concentrée. Elle est ainsi séparée de ses contaminants : c'est le principe de l'osmose inverse.

2.1.3. La distillation :

La distillation est un processus par lequel l'eau est chauffée jusqu'à évaporation, la vapeur est ensuite condensée sur un réfrigérant puis collectée.

2.1.4. L'ultra filtration:

L'ultrafiltration est une technique qui utilise les membranes poreuses dont la taille des pores est choisie pour éliminer les contaminants organiques de l'eau d'une certaine taille : les particules non dissoutes, particulaires et bactériens. D'une manière générale, les ultrafiltres n'éliminent pas les sels minéraux.

2.2. Eaux inscrites à la pharmacopée :

2.2.1. Eau purifiée :

L'eau purifiée est une eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles, sauf exception justifiée et autorisée.

La pharmacopée précise que, tout au long de la production et de la conservation de cette eau, toutes les mesures nécessaires doivent être prises pour que :

- Le nombre de germes aérobies viables soit < 100 micronorganisme / ml ;
- Les taux limites de carbone organique total est de 0,5 mg/l ;
- La conductivité est également suivie ($1,1 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ à 20°C).

C'est un liquide limpide, incolore, inodore et insipide qui doit être conservé et distribué de façon à empêcher la croissance des microorganismes et à éviter toute autre contamination.

2.2.2. Eau hautement purifiée :

En plus des caractéristiques précédemment décrites, cette eau doit présenter une qualité biologique élevée. Elle peut être préparée par osmose inverse à double passage, combinée à d'autres techniques, telle que l'ultrafiltration et la déionisation.

2.2.3. Eau pour préparations injectables :

Eau pour préparations injectables. Elle est obtenue soit à partir d'une eau destinée à la consommation humaine, soit à partir d'une eau purifiée, par distillation dans un appareil dont les surfaces en contact avec l'eau sont constituées de verre neutre, de quartz ou d'un métal approprié, dont les caractéristiques sont :

- La teneur limite en carbone organique total est de 0,5 mg/l ;
- La conductivité ($< 0,1 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ à 20°C) ;
- Les essais sont les mêmes que pour l'eau purifiée en vrac avec en plus un dosage de endotoxines bactériennes ($< 0,25$ UI par ml).

3. Traitement d'air dans industrie pharmaceutique :

Au cours de la fabrication de médicaments, les règles d'hygiène les plus importantes doivent être observées pour les conditions de production. Pour cette raison, il est important que la production ait lieu dans un environnement exempt de tout germe, toute particule et de toute bactérie. Par conséquent, des exigences rigoureuses sont également applicables pour l'air

comprimé, car dans le processus de production dans l'industrie pharmaceutique, il entre fréquemment en contact direct avec le produit lui-même. En fonction de son utilisation, l'air comprimé doit par ex. être stérile. Il existe différentes réglementations, telles que les bonnes pratiques de fabrication BPF. Ainsi, chaque entreprise pharmaceutique doit définir elle-même la qualité d'air comprimé requise pour son processus de production, conformément aux normes ISO.

3.1. Systèmes de traitement d'air :

Le système de traitement d'air doit être correctement conçu, installé et maintenu pour assurer la protection du produit, du personnel et de l'environnement.

Les installations et les locaux où sont manipulées des substances dangereuses doivent avoir les caractéristiques suivantes de traitement de l'air :

- ❖ il ne doit y avoir aucune extraction d'air directement rejetée à l'extérieur ;
- ❖ la climatisation ou la ventilation doit résulter en une pression négative par rapport à l'extérieur.
- ❖ des systèmes d'alarme de pression appropriés doivent être mis en place pour avertir de toute inversion de cascade de pression ou de toute perte des pressions de conception.
- ❖ le démarrage et l'arrêt du soufflage et de l'extraction d'air doivent être synchronisés de manière à ce que les locaux restent en pression négative pendant le démarrage et l'arrêt.
- ❖ une indication visuelle du statut de pression de local doit être fournie dans chaque pièce. L'air extrait doit être rejeté à l'extérieur au travers de filtres.
- ❖ l'air extrait ou l'air recirculé doit être filtré au travers d'un système de filtres à remplacement sécurisé.
- ❖ si l'installation fournit un confinement insuffisant, et si les tenues des opérateurs sont contaminées par la poussière, les opérateurs quittant la zone de confinement doivent passer par un système de décontamination, par exemple de douches d'air dans le but d'aider à éliminer ou à contrôler les particules de poussière sur leurs vêtements.

Si nécessaire, des mesures appropriées doivent être prises pour empêcher le flux d'air de la zone de conditionnement primaire de sortir vers la zone de conditionnement secondaire.

Dans certains cas, il peut être envisagé d'utiliser des postes de sécurité microbiologique, des isolateurs ou des boîtes à gants comme un moyen de confinement et de protection de l'opérateur.

4. Notion de qualité dans l'industrie pharmaceutique :

Les procédés de fabrication doivent être choisis en fonction des objectifs à atteindre mais aussi du matériel utilisable. Chaque étape, les paramètres critiques, c'est-à-dire ceux dont les variations peuvent avoir une influence sur la qualité du médicament terminé, doivent être contrôlés par des moyens appropriés.

Chaque option dans les procédés de fabrication et de contrôle est à fixer en tenant compte des répercussions éventuelles sur l'homogénéité des lots, sur la stabilité du médicament et sur la biodisponibilité du principe actif.

4.1. Bonnes pratiques de fabrication industrielle (BPF) :

Les BPF sont un ensemble des règles et des directives dont l'application permet de s'assurer, avec un haut niveau de certitude, que la fabrication de médicaments est réalisée avec les plus grandes garanties de qualité, sécurité et efficacité du produit.

Elles constituent un élément de l'Assurance de la Qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon homogène pour atteindre les niveaux de qualité adaptés à leur emploi. Elles incluent la production et le contrôle de la qualité.

4.2. Evolution de la gestion de la qualité :

De nombreuses industries ont eu recours à des pratiques issues de la tradition artisanale. L'assurance de la qualité dont l'objectif est de ne plus laisser la moindre place à l'erreur est devenue un élément essentiel de la concurrence sur les marchés internationaux.

Ce qu'il est important à noter, c'est que, en fabrication, l'assurance de la qualité n'a pas pour objectif d'augmenter la qualité. Le niveau de la qualité est établi une fois pour toutes, c'est celle du prototype qui est fixée dans la période de conception. Cette qualité du prototype n'est pas une qualité minimale. Si la mise en place d'un système d'assurance de la qualité réalise un progrès, c'est en garantissant une plus grande régularité et, par conséquent, une plus grande fiabilité.

Une usine de fabrication pharmaceutique peut être considérée schématiquement comme une enceinte dans laquelle il entre des matières premières : principes actifs, excipients et articles de conditionnement et d'où il sort des produits de qualité définie et... des déchets (figure 30).

Des guides de bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments donnent les lignes directrices à suivre pour la maîtrise des cinq éléments essentiels, les «5M» qui interviennent dans l'assurance de la qualité du produit-médicament :

- Main-d'œuvre (ensemble du personnel : direction, encadrement et exécution) ;
- Matériel (locaux et équipements) ;
- Milieu (environnement intérieur et extérieur) ;

- Méthode (procédés et procédures) ;
- Matière (matières premières, articles de conditionnement et autres fournitures)

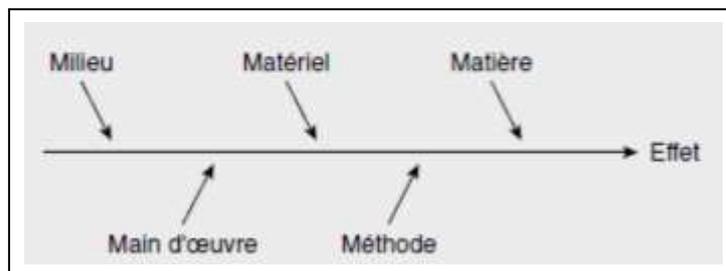


Figure 30 : Représentation schématique d'une usine pharmaceutique.

Les BPF sont à considérer comme un ensemble de directives ou recommandations à utiliser au mieux dans chaque situation particulière selon l'ordre suivant :

- ❖ gestion de la qualité ;
- ❖ personnel ;
- ❖ locaux et matériel ;
- ❖ documentation ;
- ❖ production ;
- ❖ contrôle de la qualité ;
- ❖ fabrication et analyse en sous-traitance ;
- ❖ réclamations et rappel de médicaments ;
- ❖ auto-inspection.

4.2.1. Gestion de la qualité :

Le mot « qualité » n'étant pas défini dans les BPF, on peut se référer à la définition donnée par l'ISO (International Standard Organisation) : « C'est l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites ».

Dans l'esprit des directives européennes, il va de soi que lorsqu'on parle dans les BPF de la « qualité du médicament », il s'agit de la qualité à réaliser pour répondre aux besoins des malades. Cette description sert de référence pour la fabrication car elle a été établie en fonction des données scientifiques de l'étude des paramètres de la qualité pouvant intervenir dans l'efficacité, l'innocuité et la stabilité du médicament.

La gestion de la qualité, se définit :

« L'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures

prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés ». Pour de la qualité, il existe des normes ISO dont surtout les normes ISO 9000.

4.2.2. Personnel :

Dans un système d'assurance de la qualité, toute repose sur la compétence et la disponibilité du personnel. Ceci suppose :

- ❖ une répartition rigoureuse des responsabilités individuelles ;
- ❖ une définition des tâches, qui ne doivent pas être excessives ;
- ❖ une formation appropriée aux tâches attribuées ;
- ❖ une motivation entretenue par l'information et la communication dans l'entreprise.

4.2.3. Locaux et matériel :

Selon les BPF, « les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer ».

Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre d'une part à minimiser les risques d'erreurs et d'autre part à permettre un nettoyage et un entretien faciles, en vue d'éliminer les sources de contaminations de toutes sortes, contaminations croisées entre médicaments comprises.

Pour répondre à ces deux préoccupations, l'adaptation aux objectifs de productivité et la prévention des atteintes à la qualité des produits, les moyens sont :

- ❖ une conception des locaux telle qu'elle permette une maîtrise aisée du flux matière ;
- ❖ la qualification des équipements, préalable indispensable à la validation des procédés ;
- ❖ un nettoyage et un entretien du matériel parfaitement maîtrisés.

4.2.4. Documents :

Un système d'assurance de la qualité ne peut se concevoir sans le support d'une documentation rigoureusement gérée.

Les documents écrits suppriment les risques de la transmission orale car ils demeurent, même après les changements de personnel. Ils permettent de reconstituer l'historique des lots. Ils sont indispensables pour éviter les contestations, a posteriori, de la répartition des responsabilités dans l'entreprise et, à l'extérieur, dans les relations clients-fournisseurs.

On distingue deux types de documents écrits :

- ❖ les instructions écrites ou procédures dont le rôle est de donner des instructions précises pour produire et pour contrôler ;

- ❖ les recueils de données (relevés, comptes rendus, documents dits de suivi, enregistrements, ...etc.) dont le but est de recueillir toutes les informations sur les opérations en cours de production et de contrôle.

Schématiquement, on peut dire que les premières sont destinées à faire descendre les informations du haut de la hiérarchie vers les exécutants, tandis que les seconds vont les faire remonter de la base vers la direction pour lui fournir des éléments de décision.

4.2.5. Production :

Les opérations de production doivent suivre des instructions et des procédures bien définies ; elles doivent répondre aux principes de bonnes pratiques de fabrication en vue d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant à leurs autorisations de fabrication et de mise sur le marché. Les BPF mettent l'accent sur les contrôles en cours de fabrication qui sont des données essentielles pour assurer un suivi « en temps réel » de la qualité. Des précautions sont prises pour éviter les contaminations croisées.

4.2.6. Contrôle de qualité :

Le mot « contrôle » peut être utilisé dans le sens de vérification. On peut alors dire que le contrôle consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies.

Pour les produits, il s'agit souvent de la vérification de la conformité à des exigences figurant dans la pharmacopée, la vérification étant généralement suivie d'un tri entre entités conformes et non conformes.

4.2.7. Réclamations et rappels :

Les réclamations et rappels sont placés sous la responsabilité du responsable (en Algérie le pharmacien directeur technique). Elles doivent se faire selon des procédures écrites, vérifiées et mises à jour qui permettent le rappel rapide et à tout moment de lots de médicaments défectueux ou suspecté de l'être ou tout médicament a un risque pour la santé publique.

4.2.8. Auto-inspection :

L'auto-inspection fait partie du système d'assurance qualité et doit être réalisée de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des BPF et proposer les mesures correctives nécessaires. L'auto-inspection et toute mesure corrective subséquente doivent faire l'objet de comptes rendus.

Des auto-inspections doivent être conduites de façon indépendante et approfondie par des personnes compétentes et désignées à cet effet.

Références bibliographiques

Références bibliographiques :

- [1] Jacques DANGOUMAU, Nicholas MOORE, Mathieu MOLIMARD, Annie FOURRIER-REGLAT, Karin LATRY, Françoise HARAMBURU, Ghada MIREMONT-SALAME, Karine TITIER. Pharmacologie générale. Département de pharmacologie - Université Victor Segalen Bordeaux 2. Edition 2006.
- [2] Philippe Lechat. Pharmacologie. Service de pharmacologie clinique. Université Pierre et Marie Curie. Edition 2006.
- [3] Audrey GIERDEN. Administration par voie orale des composés BCS classe II : réponses galéniques au problème de la faible solubilité aqueuse. Thèse doctorat. Université de LORRAINE. 2016.
- [4] A. Le Hir, J-C. Chaumeil, D. Brossard. Pharmacie galénique, Bonne pratiques de fabrication des médicaments. 9^{ème} édition Masson. Edition 2009.
- [5] J. Vercauteren. Plan, Schémas, Formules du cours de pharmacognosie. Université de Montpellier. Edition 2007.
- [6] Heinz Lüllmann, Klaus Mohr, Albrecht Ziegler. Atlas de poche de Pharmacologie. 2^{ème} édition. Edition 2001.
- [7] J.M. Gazeugel et A.M. Orecchioni. Le préparateur en pharmacie. Edition Lavoisier. Edition 2013.
- [8] V. Preat, N. Marcelle, B. Van Den Abeele. Histoire de la pharmacie galénique. Edition Presses universitaires de Louvain, Belgique. Edition 2007.
- [9] P. Wherlé. Pharmacie galénique : Formulation et technologie pharmaceutique. Edition Maloine. Edition 2012.
- [10] Y. Cohen, C. Jacquot. Pharmacologie. Edition Masson, France. Edition 2008.