



**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

**Université d'El Oued**  
**Faculté de Technologie**  
**Département de Génie des Procédés et pétrochimie**

**Polycopié du cours de Procédés pharmaceutiques**  
**Niveau : 3<sup>ème</sup> Année Licence**  
**Spécialité : Génie des Procédés**  
**Module : Procédés pharmaceutiques**

**Préparé par :**

**Dr. MENECEUR Souhaila**

**2025-2026**

## **Introduction**

L'industrie pharmaceutique occupe une place stratégique dans le domaine de la santé publique. Elle assure la conception, la fabrication, le contrôle et la mise à disposition des médicaments destinés à prévenir, soulager ou guérir les maladies. La complexité croissante des molécules actives, l'évolution des formes galéniques et l'exigence de qualité imposent une parfaite maîtrise des procédés de fabrication et de contrôle.

Dans ce cadre, l'enseignement des procédés pharmaceutiques aux étudiants en licence de Génie des Procédés vise à leur fournir les bases scientifiques et techniques nécessaires pour comprendre :

Les étapes de développement et de fabrication d'un médicament (de la matière première au produit fini), les méthodes de formulation et de conditionnement, les exigences de qualité et de conformité aux normes (BPF/GMP), ainsi que l'importance du contrôle de l'environnement de production (air, eau, salles propres).

Cette matière permettra aux étudiants de :

Acquérir une vision globale de la chaîne pharmaceutique, comprendre l'intégration des opérations unitaires (mélange, granulation, séchage, stérilisation, filtration...), et développer des compétences transférables à d'autres industries de procédés (chimique, agroalimentaire, biotechnologique).

Ainsi, ce module constitue une introduction indispensable au monde de l'industrie pharmaceutique, en reliant les notions de génie des procédés aux spécificités et aux exigences du secteur pharmaceutique.

**Contenu de la matière :****Chapitre 1 : Le médicament (5 semaines)**

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

**Chapitre 2 : Opérations de synthèse (3 semaines)**

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

**Chapitre 3 : Pré-formulation (3 semaines)**

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

**Chapitre 4 : Environnement de fabrication (3 semaines)**

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

# Table des matières

<b>Chapitre 1 : Médicaments</b> .....	<b>8</b>
<b>1.1.Introduction sur les médicaments</b> .....	<b>10</b>
<b>1.2.Définition détaillée du médicament</b> .....	<b>12</b>
1.2.1 Concept général du médicament.....	12
1.2.2 Sources des médicaments.....	12
1.2.3. Formes pharmaceutiques .....	12
1.2.4. Mécanisme d'action.....	13
1.2.5. Étapes de développement d'un médicament .....	13
1.2.6. Importance des médicaments dans la vie moderne .....	13
1.2.7. Risques liés à l'utilisation des médicaments .....	14
<b>1.3.Les étapes de développement d'un médicament</b> .....	<b>14</b>
1.3.1. La recherche et la découverte .....	14
1.3.2. Les essais précliniques .....	14
1.3.3. Les essais cliniques sur l'être humain .....	15
1.3.4. Autorisation de mise sur le marché (AMM).....	15
1.3.5. Pharmacovigilance et suivi post-commercialisation.....	15
<b>1.4.Différentes classifications des médicaments :</b> .....	<b>18</b>
1.4.1. Selon l'usage thérapeutique (indication médicale).....	18
1.4.2. Selon l'action pharmacologique.....	18
1.4.3. Selon la structure chimique .....	18
1.4.4. Selon l'origine .....	18
1.4.5. Selon le statut légal et réglementaire.....	19
1.4.6. Selon la voie d'administration .....	19
1.4.7. Selon la classification ATC de l'OMS .....	19
<b>1.5.Les principes actifs des médicaments</b> .....	<b>19</b>
1.5.1. Définition.....	19
1.5.2. Caractéristiques .....	19
1.5.3. Origine des principes actifs.....	20
1.5.4. Formes et formulations.....	20
1.5.5. Rôle dans le développement du médicament.....	20
<b>1.6.Les excipients</b> .....	<b>22</b>
1.6.1. Définition.....	22
1.6.2. Rôles des excipients .....	22
1.6.3. Types d'excipients .....	22
<b>1.7.Le conditionnement des médicaments</b> .....	<b>24</b>
1.7.1. Définition.....	24

1.7.2. Rôles principaux.....	24
1.7.3. Types de conditionnement .....	24
1.7.4. Matériaux utilisés .....	24
1.7.5. Exigences réglementaires.....	25
1.8. Activité et toxicité des médicaments.....	26
1.8.1. Activité des médicaments.....	26
1.8.2. Toxicité des médicaments .....	27
1.8.3. Relation activité–toxicité .....	27
1.9. Devenir des principes actifs dans l'organisme .....	27
1.9.1. Absorption .....	28
1.9.2. Distribution.....	28
1.9.3. Métabolisme (Biotransformation).....	28
1.9.4. Excrétion.....	29
1.9.5. Paramètres clés.....	31
Exercices : .....	32
Chapitre 2 : Opérations de synthèse.....	35
2.1 Les sources de principes actifs .....	35
2.1.1. Sources naturelles.....	35
2.1.2. Sources biotechnologiques .....	36
2.1.3. Sources de synthèse chimique .....	36
2.1.4. Sources semi-synthétiques .....	36
2.2 Les méthodes d'obtention des substances naturelles .....	37
2.2.1. Extraction .....	37
2.2.2. Distillation.....	37
2.2.3. Pressage mécanique .....	41
2.2.4. Purification chromatographique .....	42
2.2.5. Fermentation.....	42
2.2.6. Lyophilisation.....	44
2.3 Les méthodes synthétiques : .....	45
2.3.1. Synthèse chimique classique .....	45
2.3.2. Synthèse en plusieurs étapes (chimie organique avancée).....	45
2.3.3. Chimie combinatoire .....	45
2.3.4. Synthèse asymétrique et stéréospécifique .....	45
2.3.5. Synthèse totale de produits naturels complexes .....	46
2.4 Méthodes biotechnologies .....	47
2.4.1. Principe .....	47
2.4.2. Applications pharmaceutiques.....	47

Exercices.....	51
<b>Chapitre 3 :Pré-formulation</b> .....	<b>66</b>
<b>3.1 Les voies d'administration des médicaments</b> .....	<b>68</b>
3.1.1. Voies entérales (par le tube digestif) : .....	68
3.1.2. Voies parentérales (hors tube digestif, par injection) .....	70
3.1.3. Voies respiratoires (pulmonaires) .....	70
3.1.4. Voies cutanées et transdermiques .....	70
3.1.5. Voies muqueuses.....	70
3.1.6. Autres voies spécifiques .....	70
<b>3.2 Choix des formes galéniques</b> .....	<b>71</b>
3.2.1. Facteurs liés au principe actif.....	71
3.2.2. Facteurs liés au patient.....	71
3.2.3. Facteurs liés à la pathologie et à l'effet recherché .....	71
<b>3.3 La classification biopharmaceutique (BCS)</b> .....	<b>72</b>
3.3.1. Solubilité .....	72
3.3.2. Perméabilité .....	73
3.3.3. Les 4 classes du BCS : .....	73
3.3.4. Importance de la classification BCS .....	73
<b>3.4 Coefficient de dissociation, coefficient de partage</b> .....	<b>74</b>
3.4.1. Le coefficient de dissociation (pKa).....	74
3.4.2. Le coefficient de partage (log P) .....	74
3.4.3. Relation entre pKa et log P.....	75
Questions.....	76
<b>Chapitre 4 :Environnement de fabrication</b> .....	<b>80</b>
<b>4.1 Entreprise pharmaceutique</b> .....	<b>81</b>
4.1.1. Activités principales.....	81
4.1.2. Organisation interne .....	82
4.1.3. Rôle économique et social.....	82
<b>4.2 Fabrication d'eau pharmaceutique</b> .....	<b>83</b>
4.2.1. Eau purifiée (Purified Water, PW).....	83
4.2.2. Eau pour préparations injectables (Water for Injection, WFI) .....	85
4.2.3. Étapes générales de fabrication .....	86
4.2.4. Contrôles de qualité.....	88
4.2.4. Différence entre Assurance Qualité (QA) et Contrôle Qualité (QC).....	90
<b>4.3 Traitement d'air</b> : .....	<b>91</b>
4.3.1. Objectifs du traitement d'air.....	91
4.3.2. Composants d'un système de traitement d'air (HVAC – Heating, Ventilation, Air Conditioning).....	91

4.3.3. Classification des salles propres (ISO 14644 / GMP).....	93
4.3.4. Contrôles et validations .....	93
4.3.5. Exemple d'application.....	93
4.4 Notion de qualité dans l'industrie pharmaceutique .....	95
4.4.1. Définition de la qualité .....	95
4.4.2. Principes de la qualité pharmaceutique .....	95
4.4.3. Dimensions de la qualité.....	95
4.4.4. Assurance qualité (Quality Assurance – QA).....	96
4.4.5. Contrôle qualité (Quality Control – QC).....	98
4.4.6. Importance de la qualité .....	98
Questions & Réponses .....	100

# Chapitre 1 :

# Médicament



## Chapitre 1 : Médicament

### 1.1. Introduction sur les médicaments

Les médicaments sont des substances ou des préparations d'origine naturelle ou synthétique utilisées pour prévenir, traiter ou soulager les maladies et leurs symptômes. Depuis l'Antiquité, l'être humain a recours aux plantes, minéraux et extraits naturels pour se soigner. Avec le progrès scientifique, la fabrication des médicaments repose désormais sur des recherches approfondies en chimie, biologie et médecine.

- On peut classer les médicaments selon plusieurs critères :
- Forme pharmaceutique (comprimés, gélules, sirops, pommades, injections...)
- Action thérapeutique (antalgiques, antibiotiques, préventifs, curatifs...)
- Origine (naturelle, semi-synthétique, entièrement synthétique).

Le développement d'un médicament suit un processus complexe allant de la recherche fondamentale aux essais précliniques et cliniques, avant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché. Ces étapes visent à garantir que le médicament est efficace, sûr et que ses bénéfices surpassent ses risques.

Aujourd'hui, les médicaments jouent un rôle essentiel dans l'amélioration de la qualité de vie, l'augmentation de l'espérance de vie et le contrôle de nombreuses maladies autrefois incurables.



## 1.2. Définition détaillée du médicament

### 1.2.1 Concept général du médicament

Un médicament est toute substance ou association de substances utilisée dans le but de prévenir, traiter ou soulager les maladies et leurs symptômes. Il peut également être employé pour établir un diagnostic médical ou modifier une fonction physiologique de l'organisme. Les médicaments peuvent être d'origine naturelle (plantes, minéraux, micro-organismes) ou de synthèse, produits en laboratoire.



### 1.2.2 Sources des médicaments

- Sources naturelles : comprennent les plantes médicinales (comme la menthe ou la camomille), les minéraux et les produits microbiens (comme la pénicilline extraite des champignons).
- Sources semi-synthétiques : substances naturelles modifiées en laboratoire afin d'améliorer leur efficacité ou de réduire leurs effets secondaires.
- Sources synthétiques : molécules entièrement créées par synthèse chimique, sans matière première naturelle.

### 1.2.3. Formes pharmaceutiques

Selon la voie d'administration, les médicaments se présentent sous différentes formes :

- Comprimés et gélules : formes solides administrées par voie orale.
- Sirops et suspensions : formes liquides adaptées aux enfants ou aux personnes ayant des difficultés à avaler les comprimés.
- Injections : sous-cutanées, intraveineuses ou intramusculaires, utilisées pour une action rapide.
- Pommades et crèmes : application externe sur la peau.

- Gouttes : pour les yeux, les oreilles ou le nez.

#### **1.2.4. Mécanisme d'action**

L'action d'un médicament dépend de son interaction avec des récepteurs biologiques, des enzymes ou des membranes cellulaires. Il peut :

- Stimuler une fonction biologique.
- Inhiber une activité indésirable.
- Modifier une voie biochimique.

Par exemple, les antibiotiques inhibent la croissance bactérienne ou les détruisent, tandis que les antalgiques bloquent la transmission des signaux de la douleur.

#### **1.2.5. Étapes de développement d'un médicament**

1. Recherche et découverte : identification de la substance active et compréhension de son mode d'action.
2. Essais précliniques : tests sur des animaux pour évaluer l'efficacité et la sécurité.
3. Essais cliniques : réalisés sur des volontaires humains en plusieurs phases pour mesurer les effets et les risques.
4. Autorisation réglementaire : obtention de l'accord des autorités sanitaires pour la mise sur le marché.
5. Surveillance post-commercialisation : suivi de la sécurité du médicament après sa diffusion.

#### **1.2.6. Importance des médicaments dans la vie moderne**

Les médicaments jouent un rôle essentiel dans :

- L'éradication de nombreuses maladies autrefois mortelles.
- L'allongement de l'espérance de vie.
- L'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques.
- La limitation de la propagation des épidémies et la maîtrise des infections.

### 1.2.7. Risques liés à l'utilisation des médicaments

Malgré leurs bienfaits, les médicaments peuvent provoquer des effets secondaires ou des réactions indésirables, surtout en cas de mauvais dosage ou d'usage sans avis médical. Leur utilisation rationnelle est indispensable pour maximiser les bénéfices tout en réduisant les risques.

### 1.3. Etapes de développement d'un médicament

Le développement d'un médicament est un processus long, coûteux et hautement réglementé, visant à garantir que le produit final est sûr, efficace et de qualité. Ce processus peut durer 10 à 15 ans et se déroule en plusieurs étapes clés :

#### 1.3.1. La recherche et la découverte

**Objectif** : Identifier une molécule ou un composé présentant une activité biologique potentiellement thérapeutique.

**Sources possibles** : Substances naturelles, synthèse chimique, biotechnologie, criblage à haut débit.

**Durée moyenne** : 2 à 4 ans.

#### 1.3.2. Les essais précliniques

**Objectif** : Tester la molécule sur des modèles in vitro (cellules) et in vivo (animaux) pour évaluer :

- ✓ **La toxicité.**
- ✓ **L'efficacité potentielle.**
- ✓ **Le mode d'action.**

**Résultat attendu** : Données de sécurité et justification pour passer aux essais sur l'humain.

**Durée moyenne** : 1 à 2 ans.

### **1.3.3. Les essais cliniques sur l'être humain**

Ils se déroulent en plusieurs phases :

#### **Phase I :**

**Participants : 20 à 100 volontaires sains.**

**But :** Évaluer la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique (comment le corps absorbe, distribue et élimine le médicament).

**Durée :** quelques mois.

#### **Phase II :**

**Participants : 100 à 300 patients.**

**But :** Tester l'efficacité sur la maladie ciblée et ajuster les doses.

**Durée : 1 à 2 ans.**

#### **Phase III :**

**Participants : 1 000 à 3 000 patients.**

**But :** Confirmer l'efficacité et surveiller les effets secondaires à grande échelle.

**Durée : 2 à 4 ans.**

### **1.3.4. Autorisation de mise sur le marché (AMM)**

**Objectif :** Soumettre toutes les données aux autorités réglementaires (comme l'EMA en Europe ou la FDA aux États-Unis).

**But :** Obtenir l'autorisation officielle de commercialiser le médicament.

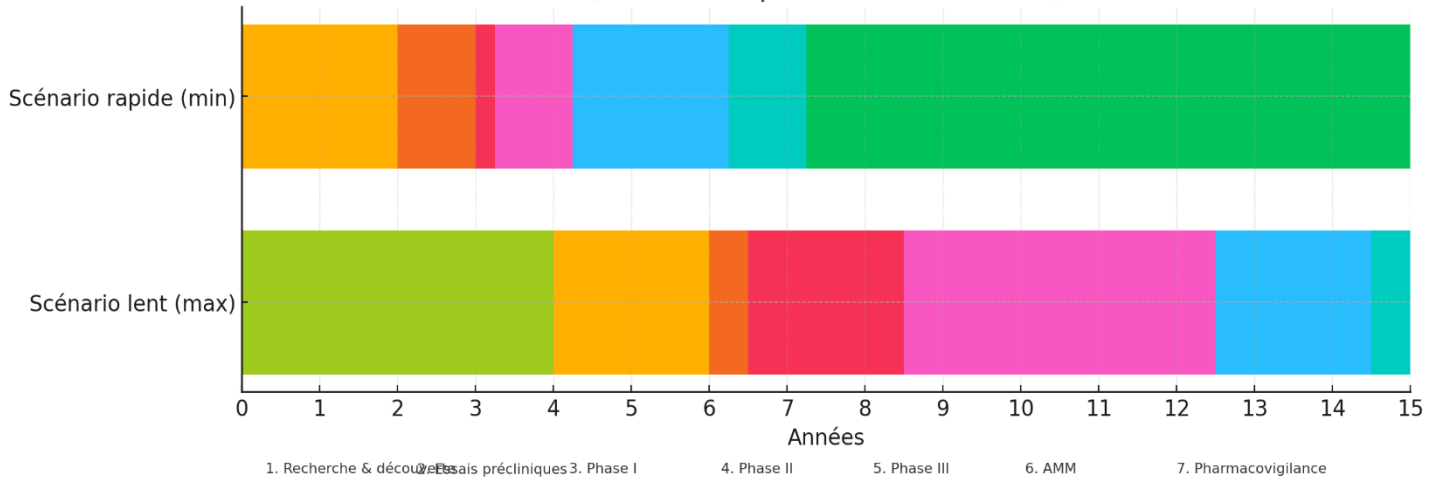
**Durée moyenne : 1 à 2 ans.**

### **1.3.5. La pharmacovigilance et suivi post-commercialisation**

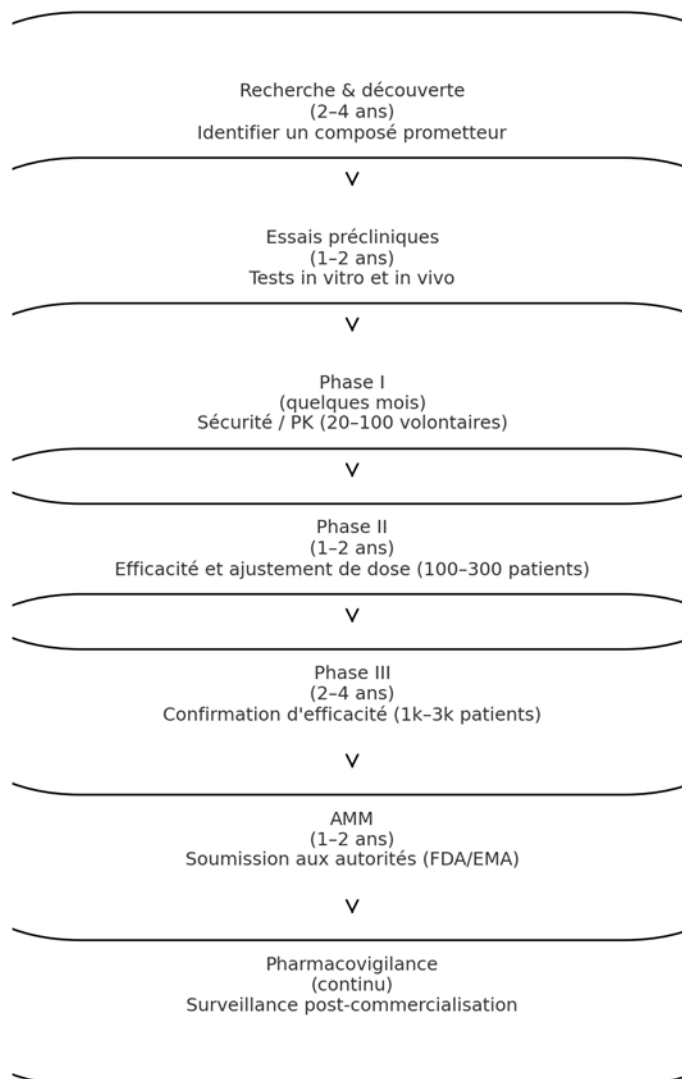
**Objectif :** Surveiller en permanence les effets indésirables rares ou à long terme après la mise en vente.

**Importance :** Permet de retirer un médicament ou de modifier ses recommandations si des risques imprévus apparaissent.

Chronogramme des étapes du développement d'un médicament  
(Scénario rapide vs Scénario lent)



## Étapes de développement d'un médicament — schéma étape par étape



#### 1.4. Différentes classifications des médicaments:

Les médicaments peuvent être classés selon plusieurs critères : thérapeutiques, pharmacologiques, chimiques, réglementaires ou selon leur origine.

##### 1.4.1. Selon l'usage thérapeutique (indication médicale)

Analgésiques → soulagement de la douleur (ex. : paracétamol, ibuprofène)

Antibiotiques → traitement des infections bactériennes (ex. : amoxicilline)

Antihypertenseurs → diminution de la tension artérielle (ex. : amlodipine)

Antidépresseurs → traitement de la dépression (ex. : fluoxétine)

Antidiabétiques → régulation de la glycémie (ex. : metformine)

##### 1.4.2. Selon l'action pharmacologique

Médicaments du système nerveux central (sédatifs, antiépileptiques, stimulants)

Médicaments cardiovasculaires (bêta-bloquants, inhibiteurs de l'ECA)

Médicaments respiratoires (bronchodilatateurs, corticostéroïdes)

Médicaments gastro-intestinaux (antiacides, inhibiteurs de la pompe à protons)

##### 1.4.3. Selon la structure chimique

Antibiotiques  $\beta$ -lactamines (pénicillines, céphalosporines)

Macrolides (érythromycine, azithromycine)

Benzodiazépines (diazépam, lorazépam)

Stéroïdes (corticostéroïdes, stéroïdes anabolisants)

##### 1.4.4. Selon l'origine

Origine naturelle :

Végétale (digoxine à partir de Digitalis)

Animale (insuline issue du pancréas animal, historiquement)

Microbienne (antibiotiques issus de champignons/bactéries)

Minérale (sulfate de magnésium)

Synthétique : entièrement fabriqué en laboratoire (paracétamol, aspirine)

Semi-synthétique : dérivé modifié d'une substance naturelle (amoxicilline à partir de la pénicilline)

Biotechnologique : produit par ADN recombinant (insuline humaine, anticorps monoclonaux)

**1.4.5. Selon le statut légal et réglementaire**

Médicaments sur ordonnance (POM) → nécessitent une prescription médicale

Médicaments en vente libre (OTC) → accessibles sans ordonnance

Substances contrôlées → réglementées pour limiter l'abus (morphine, amphétamines)

**1.4.6. Selon la voie d'administration**

Orale (comprimés, gélules, sirops)

Parentérale (injections : IV, IM, SC)

Topique (crèmes, pommades, patchs)

Inhalation (aérosols, inhalateurs)

Rectale/Vaginale (suppositoires, ovules)

**1.4.7. Selon la classification ATC de l'OMS**

La classification Anatomique, Thérapeutique, Chimique (ATC) comprend 5 niveaux :

Groupe anatomique principal (ex. : C – Système cardiovasculaire)

Groupe thérapeutique principal (ex. : C07 – Bêta-bloquants)

Sous-groupe pharmacologique

Sous-groupe chimique

Substance chimique (ex. : C07AB03 – propranolol).

**1.5. Les principes actifs des médicaments****1.5.1. Définition**

Le principe actif est la substance chimique ou biologique contenue dans un médicament qui est responsable de son effet thérapeutique.

Il agit sur l'organisme pour prévenir, soulager, traiter ou guérir une maladie.

**Exemple :**

Dans le Doliprane® → Paracétamol est le principe actif.

Dans l'Aspirine® → Acide acétylsalicylique est le principe actif.

**1.5.2. Caractéristiques**

Activité pharmacologique : agit sur des cibles biologiques spécifiques (récepteurs, enzymes, ADN...).

Dose efficace : quantité nécessaire pour obtenir l'effet recherché.

Sélectivité : capacité à agir sur une cible précise sans trop affecter d'autres systèmes.

Sécurité : profil de toxicité acceptable.

### 1.5.3. Origine des principes actifs

Naturelle :

Végétale : morphine (opium), quinine (écorce de quinquina).

Animale : insuline (historiquement extraite du pancréas animal).

Microbienne : pénicilline (Penicillium).

Minérale : sels de lithium.

Synthétique : fabriqués intégralement en laboratoire (paracétamol, ibuprofène).

Semi-synthétique : dérivés modifiés d'une molécule naturelle (amoxicilline).

Biotechnologique : produits par génie génétique (anticorps monoclonaux, hormones recombinantes).

### 1.5.4. Formes et formulations

Un médicament contient :

**Principe actif (1 ou plusieurs) → l'effet thérapeutique.**

**Excipients** → substances inactives qui facilitent la fabrication, la conservation ou l'absorption (ex. : amidon, lactose, cellulose...).

**Exemple** : Un comprimé de 500 mg de paracétamol peut contenir aussi 300 mg d'excipients.

### 1.5.5. Rôle dans le développement du médicament

Déterminer la dose optimale (efficacité / sécurité).

Étudier la pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, élimination).

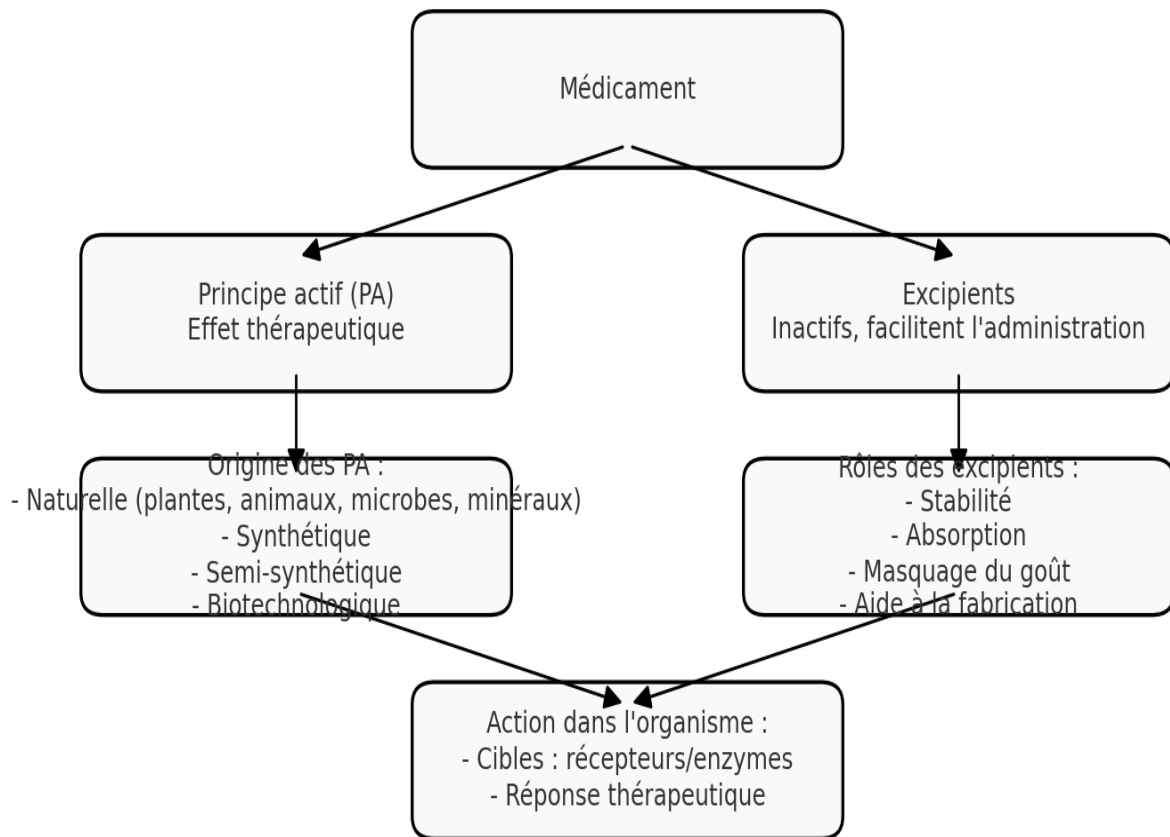
Évaluer la stabilité chimique et la biodisponibilité.

#### **Résumé visuel :**

Le principe actif = la molécule qui soigne

L'excipient = la partie qui aide à administrer la molécule, mais n'agit pas directement sur la maladie.

## Principe Actif (PA) dans les Médicaments



## 1.6. Les excipients

### 1.6.1. Définition

Les excipients sont des substances inactives sur le plan pharmacologique, ajoutées à un médicament pour faciliter sa fabrication, sa conservation, sa stabilité et son administration.

Ils n'ont pas d'action thérapeutique directe mais peuvent influencer l'efficacité et la tolérance du principe actif.

#### **Exemple :**

Dans un comprimé de paracétamol 500 mg, l'amidon, le talc ou le stéarate de magnésium sont des excipients.

### 1.6.2. Rôles des excipients

Stabilité : protéger le principe actif de la lumière, de l'humidité ou de l'oxydation.

Absorption : améliorer la biodisponibilité du médicament.

Goût et apparence : arômes, colorants, agents sucrants.

Fabrication : faciliter le moulage, le compactage ou le coulage (liants, lubrifiants).

Libération contrôlée : modifier la vitesse à laquelle le principe actif est libéré dans l'organisme.

### 1.6.3. Types d'excipients

Diluants / Agents de charge : augmentent le volume du comprimé (ex. : lactose, cellulose).

Liants : assurent la cohésion des poudres (ex. : amidon, gélatine).

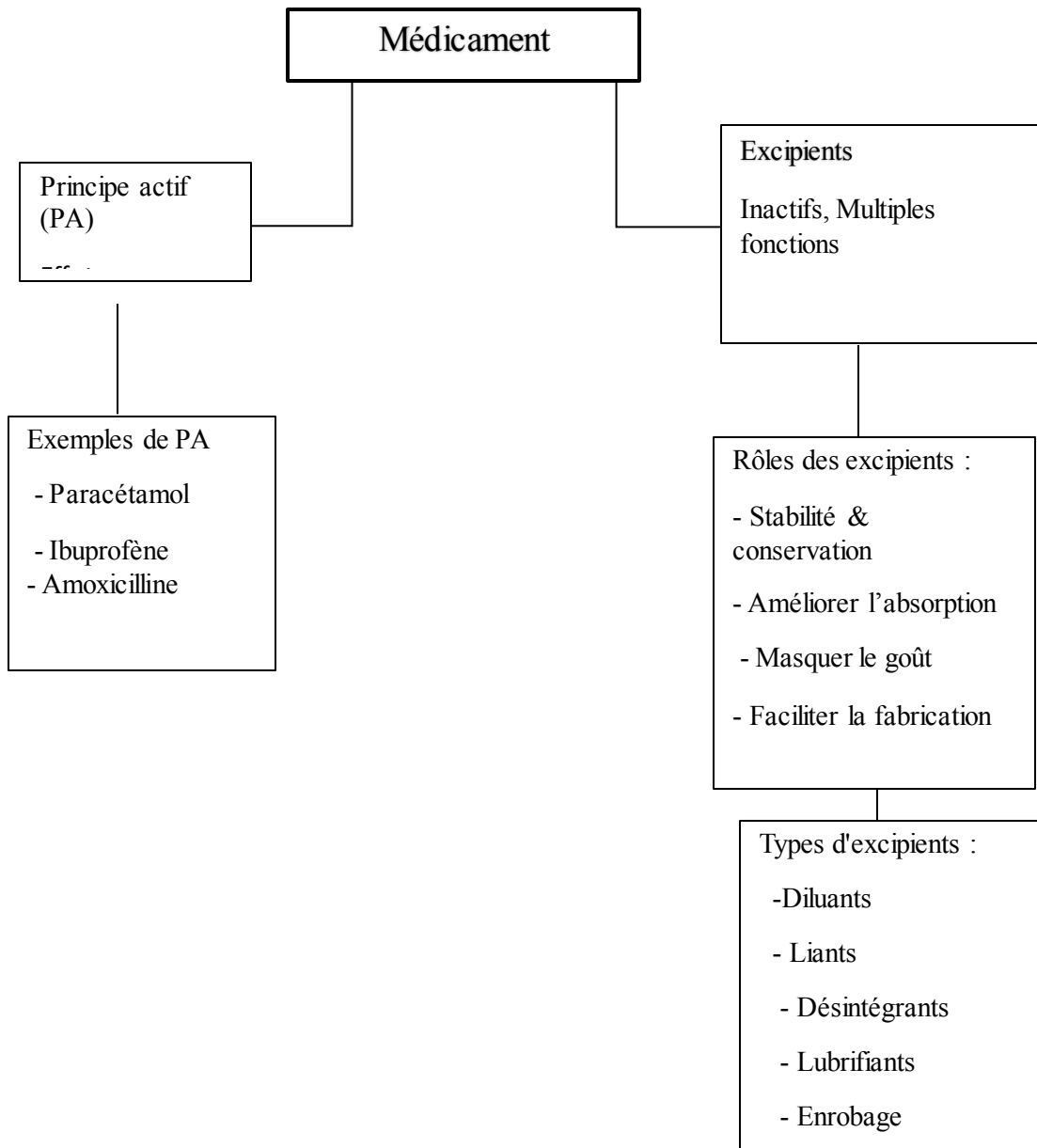
Désintégrants : permettent au comprimé de se désagréger rapidement dans le tube digestif (ex. : croscarmellose sodique).

Lubrifiants : évitent l'adhérence aux machines (ex. : stéarate de magnésium).

Agents d'enrobage : masquent le goût, facilitent la déglutition, protègent de l'humidité (ex. : hypromellose).

Colorants et arômes : améliorent l'acceptabilité par le patient.

Agents de conservation : empêchent la prolifération microbienne (ex. : parabènes).



## **1.7. Conditionnement des médicaments**

### **1.7.1. Définition**

Le conditionnement désigne l'ensemble des opérations et matériaux utilisés pour emballer, protéger et présenter un médicament.

Il joue un rôle essentiel pour la protection, la conservation, la sécurité et la traçabilité du produit.

### **1.7.2. Rôles principaux**

Protection physique et chimique : contre la lumière, l'humidité, l'oxygène, les chocs.

Conservation : maintenir la stabilité et la durée de vie du médicament (date de péremption).

Faciliter l'utilisation : permettre une administration correcte (ex. : compte-gouttes, seringues préremplies).

Information et sécurité : étiquetage clair, notice d'utilisation, numéro de lot pour le suivi.

Prévention des contrefaçons : systèmes de sécurité (hologrammes, codes QR, scellés inviolables).

### **1.7.3. Types de conditionnement**

On distingue deux grandes catégories :

#### **a) Conditionnement primaire**

En contact direct avec le médicament.

#### **Exemples :**

Comprimés/capsules : blisters (PVC/Aluminium), flacons en plastique ou verre.

Liquides : ampoules, flacons, seringues préremplies.

Pommades/Crèmes : tubes, pots.

#### **b) Conditionnement secondaire**

Enveloppe externe qui contient le conditionnement primaire.

#### **Exemples :**

- ✓ Boîte en carton.
- ✓ Emballage plastique de regroupement.
- ✓ Notice d'information.

### **1.7.4. Matériaux utilisés**

Verre : inerte, protège bien contre l'humidité et l'oxygène.

Plastiques : légers, résistants, moulables (PE, PP, PVC).

Aluminium : barrière efficace contre lumière et air (blisters).

Carton/Papier : étiquetage, notices.

### 1.7.5. Exigences réglementaires

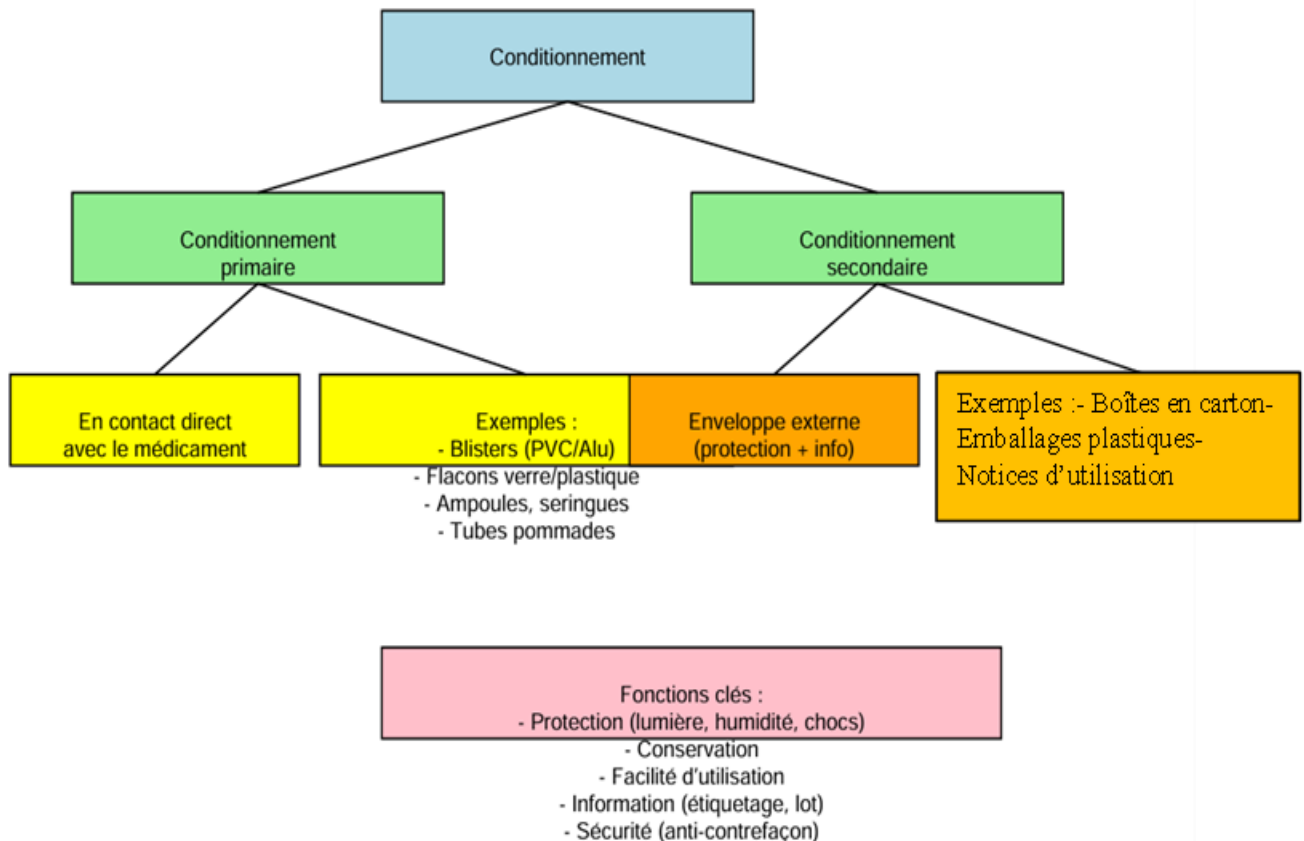
Doit répondre aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF/GMP).

Doit mentionner :

- ✓ Nom du médicament et DCI.
- ✓ Dosage et forme pharmaceutique.
- ✓ Numéro de lot.
- ✓ Date de péremption.
- ✓ Conditions de conservation.

Le conditionnement n'est pas seulement un emballage, mais un élément crucial de la sécurité et de l'efficacité du médicament. Il assure protection, conservation, traçabilité et facilite l'utilisation par le patient.

### Le Conditionnement des Médicaments



## 1.8. Activité et toxicité des médicaments

### 1.8.1. Activité des médicaments

#### Définition :

L'activité d'un médicament correspond à sa capacité à produire un effet thérapeutique en interagissant avec une cible biologique (récepteur, enzyme, canal ionique, ADN...).

#### Types d'activité :

Activité pharmacologique : effet direct sur un système ou organe (ex. : antihypertenseur, anti-inflammatoire).

- **Activité spécifique** : interaction ciblée avec un site précis (ex. : inhibiteur d'une enzyme).
- **Activité non spécifique** : effets généraux non liés à une cible moléculaire unique (ex. : certains anesthésiques).

#### Facteurs influençant l'activité :

L'activité d'un médicament dépend de plusieurs facteurs étroitement liés.

- Tout d'abord, la dose administrée joue un rôle essentiel, car il existe une relation directe entre la dose et la réponse biologique observée (relation dose-réponse).
- Ensuite, la biodisponibilité détermine la quantité réelle de substance active qui atteint la circulation sanguine et, par conséquent, le site d'action.
- De plus, l'affinité du médicament pour sa cible biologique (récepteur, enzyme ou canal ionique) influence fortement son efficacité thérapeutique.

Enfin, la stabilité chimique du médicament et son métabolisme dans l'organisme conditionnent la durée et l'intensité de son effet pharmacologique.

### 1.8.2. Toxicité des médicaments

#### Définition :

La toxicité désigne l'ensemble des effets indésirables ou nocifs qu'un médicament peut produire, dépendant de la dose, de la durée et de la sensibilité individuelle.

#### Types de toxicité :

**Toxicité aiguë** : survient rapidement après une dose unique élevée (ex. : surdosage en paracétamol).

**Toxicité chronique** : due à une exposition prolongée (ex. : atteinte hépatique après traitement long).

**Toxicité spécifique** : liée à un organe ou système précis (hépatotoxicité, néphrotoxicité, cardiotoxicité...).

**Toxicité génotoxique** : altération de l'ADN (mutations, cancers).

**Tératogénicité** : effets sur le fœtus en développement.

### 1.8.3. Relation activité–toxicité

- Un médicament actif peut aussi être toxique si la dose dépasse la marge thérapeutique (dose efficace vs dose toxique).

- Index thérapeutique : rapport entre la dose toxique et la dose efficace. Plus il est élevé, plus le médicament est sûr.

- Les essais cliniques visent à optimiser l'efficacité tout en minimisant la toxicité.

### 1.9. Devenir des principes actifs dans l'organisme :

(Pharmacocinétique)

La pharmacocinétique décrit le cheminement d'un principe actif (PA) dans l'organisme à travers quatre étapes principales : ADME

(Absorption – Distribution – Métabolisme – Excrétion).

**1.9.1. Absorption :**

**Définition :** Passage du principe actif depuis le site d'administration (ex. : voie orale, intraveineuse, cutanée) vers la circulation sanguine.

**Facteurs influençant :** solubilité, forme galénique, pH, interactions alimentaires, état physiologique.

**Exemple :** un comprimé d'ibuprofène est absorbé dans l'intestin grêle.

**1.9.2. Distribution**

**Définition :** Répartition du principe actif dans les tissus et organes via la circulation sanguine.

**Facteurs influençant :** flux sanguin, affinité pour certains tissus, liaison aux protéines plasmatiques.

**Exemple :** certains médicaments lipophiles s'accumulent dans le tissu adipeux.

**1.9.3. Métabolisme (Biotransformation)**

**Définition :** Transformation chimique du principe actif, principalement dans le foie, par des enzymes (cytochromes P450).

**But :** rendre la molécule plus hydrosoluble pour faciliter son élimination.

**Types :**

Activation (pro-drogue → forme active).

Inactivation (forme active → métabolite inactif).

Exemple : codéine transformée en morphine dans le foie.

**Schéma simplifié :**

**Explication des étapes :**

**1. Médicament (xénobiotique)**

Substance étrangère à l'organisme (principe actif). Elle doit subir des modifications chimiques afin d'être éliminée efficacement.

**2. Phase I : Réactions de fonctionnalisation**

Ces réactions introduisent ou exposent un groupement fonctionnel sur la molécule.

Exemples : oxydation (CYP450), réduction, hydrolyse.

Résultat : formation d'un métabolite plus polaire mais parfois encore actif.

### **3. Métabolite intermédiaire**

Molécule transformée après la Phase I, généralement plus réactive et prête pour la conjugaison.

### **4. Phase II : Réactions de conjugaison**

Association du métabolite avec une molécule endogène hydrophile (ex : acide glucuronique, sulfate, glutathion).

Résultat : métabolites fortement hydrosolubles, inactifs et non toxiques (dans la majorité des cas).

### **5. Métabolite hydrosoluble**

Produit final de la biotransformation, très soluble dans l'eau et prêt à être éliminé.

### **6. Élimination**

Le métabolite hydrosoluble est éliminé principalement par les reins (urine) ou par la bile (féces).

#### **1.9.4. Excrétion**

**Définition** : Élimination du principe actif et de ses métabolites, principalement par les reins (urine), mais aussi par la bile, la sueur, ou l'air expiré.

**Exemple** : élimination rénale de l'amoxicilline.

Excrétion des médicaments

L'excrétion est le processus par lequel l'organisme élimine les médicaments et leurs métabolites.

Elle joue un rôle clé dans la durée d'action et la concentration plasmatique d'un principe actif.

#### **1. Principaux organes d'excrétion**

Reins (excrétion urinaire) → voie principale pour la majorité des médicaments hydrosolubles.

**Processus rénal :**

- ✓ Filtration glomérulaire.
- ✓ Sécrétion tubulaire active.
- ✓ Réabsorption tubulaire passive.

**Exemple** : élimination de la pénicilline.

Foie (excrétion biliaire) → pour les molécules liposolubles transformées en métabolites.

Peut impliquer une circulation entéro-hépatique (réabsorption intestinale après sécrétion biliaire).

Poumons → élimination des gaz anesthésiques et des vapeurs volatiles (ex. : protoxyde d'azote).

**Autres voies** : sueur, salive, lait maternel, larmes.

## 2. Facteurs influençant l'excrétion :

Caractéristiques physico-chimiques du médicament (liposolubilité, poids moléculaire, pKa).

Fonction rénale ou hépatique.

Interactions médicamenteuses (compétition pour la sécrétion tubulaire).

Âge, état physiologique, pathologies.

## 2. Importance clinique :

- Déterminer la dose et la fréquence d'administration.

L'importance clinique de la détermination de la posologie et du suivi thérapeutique est primordiale pour garantir l'efficacité et la sécurité des traitements pharmacologiques. Premièrement, déterminer la dose et la fréquence d'administration de manière individualisée est essentiel pour atteindre et maintenir une concentration plasmatique optimale du médicament dans la fenêtre thérapeutique, où l'effet désiré est maximal et les effets indésirables sont minimisés. Cette étape est la pierre angulaire d'un traitement réussi.

- Adapter le traitement chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Deuxièmement, adapter le traitement chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique est une exigence clinique critique. Le rein et le foie étant les principaux organes d'élimination et de métabolisme de la plupart des médicaments, leur dysfonctionnement peut altérer considérablement la pharmacocinétique. Une dose non ajustée chez ces patients

vulnérables conduit inévitablement à une surexposition au principe actif, augmentant drastiquement le risque de toxicité et d'effets secondaires graves.

- Prévenir l'accumulation toxique.

Enfin, l'objectif ultime de cette démarche est de prévenir l'accumulation toxique. Un suivi rigoureux, incluant éventuellement des dosages sanguins (suivi thérapeutique pharmacologique), permet de détecter précocement toute tendance à l'accumulation du médicament. Cette vigilance proactive offre la possibilité de réajuster le schéma posologique avant l'apparition d'événements indésirables, assurant ainsi un équilibre délicat entre l'efficacité thérapeutique et la sécurité du patient, particulièrement dans les traitements à marge thérapeutique étroite.

#### **1.9.5. Paramètres clés:**

- Biodisponibilité (**F**) : fraction du médicament atteignant la circulation systémique.
- Demi-vie ( $t_{1/2}$ ) : temps nécessaire pour réduire de moitié la concentration plasmatique.
- Aire sous la courbe (**ASC**) : mesure globale de l'exposition au médicament.

**Exercices :****1. Activité et toxicité des médicaments**

**Q1 :** Qu'est-ce que l'activité d'un médicament ?

**Réponse :** C'est la capacité d'un médicament à produire un effet thérapeutique en interagissant avec une cible biologique.

**Q2 :** Citez deux facteurs influençant l'activité pharmacologique d'un médicament.

**Réponse :** La dose administrée et la biodisponibilité.

**Q3 :** Donnez un exemple de toxicité aiguë et un exemple de toxicité chronique.

**Réponse :**

**Aiguë :** surdosage en paracétamol → atteinte hépatique rapide.

**Chronique :** toxicité rénale après utilisation prolongée d'anti-inflammatoires.

**Q4 :** Qu'est-ce que l'index thérapeutique ?

**Réponse :** C'est le rapport entre la dose toxique et la dose efficace ; il indique la marge de sécurité du médicament.

**2. Devenir des principes actifs (ADME)**

**Q5 :** Que signifie l'acronyme ADME ?

**Réponse :** Absorption – Distribution – Métabolisme – Excrétion.

**Q6 :** Donnez un exemple de médicament lipophile qui s'accumule dans les tissus adipeux.

**Réponse :** Les anesthésiques généraux (ex. : thiopental).

**Q7 :** Quel organe est principalement responsable du métabolisme des médicaments ?

**Réponse :** Le foie.

**Q8 :** Qu'est-ce qu'une pro-drogue ?

**Réponse :** C'est un médicament inactif qui est transformé dans l'organisme en forme active.

**3. Excrétion**

**Q9 :** Quelle est la voie principale d'élimination des médicaments hydrosolubles ?

**Réponse** : L'excrétion rénale (urinaire).

**Q10** : Citez deux autres voies d'excrétion que l'urine.

**Réponse** : Excrétion biliaire et pulmonaire.

**Q11** : Qu'est-ce que la circulation entéro-hépatique ?

**Réponse** : C'est le processus par lequel un médicament sécrété dans la bile est réabsorbé dans l'intestin.

**Q12** : Pourquoi faut-il adapter la posologie chez un patient insuffisant rénal ?

**Réponse** : Pour éviter l'accumulation toxique due à une excrétion réduite.

# Chapitre 2 :

# Opérations de synthèse

## 2 Opérations de synthèse

### 2.1 Les sources de principes actifs

Les principes actifs sont les substances responsables de l'action thérapeutique d'un médicament. Ils peuvent provenir de différentes sources, classées principalement en quatre catégories :

#### 2.1.1. Sources naturelles

Ces principes actifs sont extraits directement de la nature, sans modification chimique majeure.

- Origine végétale : par exemple, la morphine extraite du pavot somnifère (*Papaver somniferum*), la quinine de l'écorce de quinquina, ou encore la digoxine de la digitale.
- Origine animale : comme l'insuline extraite du pancréas de porc ou de bœuf (avant l'avènement de l'insuline recombinante).
- Origine minérale : par exemple, certains sels de lithium utilisés dans le traitement des troubles bipolaires.

#### a) Origine végétale

Les plantes médicinales sont utilisées depuis l'Antiquité pour traiter diverses maladies. Elles contiennent des composés chimiques (alcaloïdes, flavonoïdes, terpènes, glycosides...) qui peuvent être extraits et utilisés comme principes actifs.

#### Exemples :

Morphine : extraite du pavot somnifère (*Papaver somniferum*), utilisée comme analgésique puissant.

- Quinine : issue de l'écorce de quinquina, utilisée contre le paludisme.
- Digoxine : extraite de la digitale pourpre (*Digitalis purpurea*), utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque.

#### b) Origine animale

Certains principes actifs sont obtenus à partir de tissus ou de sécrétions animales.

#### Exemples :

Insuline : autrefois extraite du pancréas de porc ou de bœuf avant la production biotechnologique.

Héparine : anticoagulant issu des muqueuses intestinales de porc ou de bœuf.

### c) Origine minérale

Des substances minérales peuvent être utilisées directement ou transformées en principes actifs.

#### Exemples :

Sels de lithium : utilisés dans le traitement des troubles bipolaires.

Oxyde de magnésium : utilisé comme antiacide ou laxatif.

### 2.1.2. Sources biotechnologiques

Issues des techniques de génie génétique ou de biologie moléculaire.

**Exemples** : l'insuline humaine recombinante, les anticorps monoclonaux, l'hormone de croissance humaine.

Avantage : grande pureté et possibilité de produire des molécules complexes impossibles à obtenir par synthèse chimique classique.

### 2.1.3. Sources de synthèse chimique

Ces principes actifs sont fabriqués entièrement en laboratoire par des réactions chimiques contrôlées.

**Exemples** : l'aspirine, les benzodiazépines, la plupart des antibiotiques modernes.

Avantage : production en grande quantité, coût souvent plus bas, stabilité chimique.

### 2.1.4. Sources semi-synthétiques

Ils sont obtenus à partir d'une molécule naturelle, ensuite modifiée chimiquement pour améliorer ses propriétés.

**Exemples** : l'amoxicilline dérivée de la pénicilline naturelle, certains corticoïdes.

Avantage : combinaison des bénéfices des sources naturelles et de la flexibilité de la chimie de synthèse.

## 2.2 Les méthodes d'obtention des substances naturelles

Les substances naturelles d'intérêt pharmaceutique (principes actifs) peuvent être isolées à partir de plantes, d'animaux ou de minéraux en utilisant différentes méthodes adaptées à la nature chimique du composé et à sa source.

### 2.2.1. Extraction

Procédé permettant de séparer le principe actif des autres constituants de la matière première à l'aide d'un solvant approprié.

**Méthodes courantes :**

**Macération :** immersion de la matière végétale dans un solvant à température ambiante pendant une durée déterminée.

**Infusion :** similaire à la préparation du thé, utilisant de l'eau chaude.

**Décoction :** ébullition prolongée pour extraire les composés plus résistants.

Extraction par solvants organiques : utilisation de solvants comme l'éthanol, le méthanol ou l'hexane.

**Exemple :** Extraction de la morphine à partir du latex de pavot.

### 2.2.2. Distillation

Procédé basé sur la différence de volatilité des composants.

**Types :**

Distillation à la vapeur d'eau : utilisée pour obtenir des huiles essentielles (menthe, eucalyptus, lavande).

**Distillation fractionnée :** pour séparer des mélanges complexes.

**Exemple :** Production d'huile essentielle de menthe poivrée.

#### 1. Principe :

Un mélange liquide est chauffé dans un ballon de distillation.

Les vapeurs montent dans une colonne de distillation (colonne à plateaux ou colonne à garnissage), où elles subissent une série de condensations et vaporisations partielles.

Les composants les plus volatils (point d'ébullition bas) montent plus haut dans la colonne et sont récupérés en premier.

Les composants moins volatils (point d'ébullition élevé) restent plus bas et sont récupérés ensuite.

## 2. Applications

**Industrie pharmaceutique** : purification de solvants, séparation de composés actifs.

**Industrie pharmaceutique** : Elle est le secteur qui englobe la recherche, le développement, la fabrication et la commercialisation des médicaments destinés à la prévention, au traitement ou à la guérison des maladies. Elle joue un rôle essentiel dans la santé publique et constitue l'un des domaines les plus réglementés au monde.

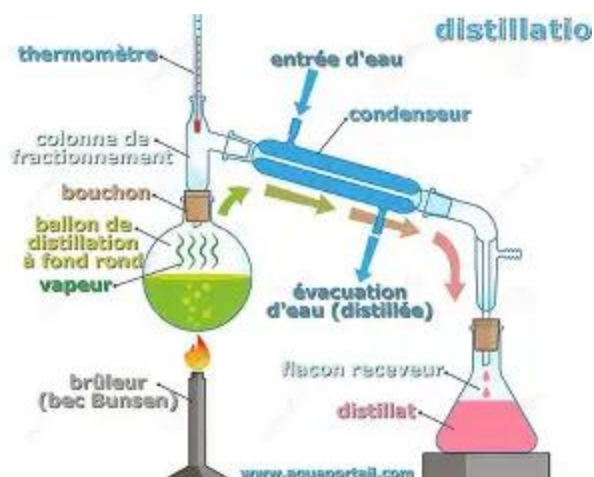
### 1. Activités principales

- **Recherche et développement (R&D)** : découverte de nouvelles molécules et amélioration des molécules existantes.
- **Production** : fabrication des principes actifs (API – *Active Pharmaceutical Ingredients*) et des formes pharmaceutiques finies (comprimés, gélules, sirops...).
- **Contrôle qualité** : vérification de la pureté, de la stabilité et de l'efficacité des produits.
- **Réglementation et autorisation** : conformité avec les normes internationales (EMA, FDA, OMS...).
- **Distribution et commercialisation** : mise à disposition des médicaments dans les hôpitaux, pharmacies et centres de soins.

### 2. Importance dans la distillation fractionnée

Dans l'industrie pharmaceutique, la **distillation fractionnée** est utilisée pour :

- Purifier les solvants utilisés dans la synthèse chimique.
- Séparer et purifier des principes actifs ou des intermédiaires de synthèse.
- Produire des excipients spécifiques à partir de matières premières naturelles.



### 3. Exemples concrets

- Purification d'éthanol pharmaceutique à partir d'un mélange eau/alcool.
- Raffinage de solvants organiques comme l'acétone ou le méthanol pour obtenir une qualité « pharmaceutique » ( $\geq 99,9\%$ ).
- Séparation de composés aromatiques dans la fabrication d'huiles essentielles médicinales.

**Industrie pétrochimique** : raffinage du pétrole brut en essence, kérosène, gazole...

**Industrie pétrochimique** : Elle est un secteur industriel qui transforme le pétrole brut et le gaz naturel en produits chimiques et en carburants. Elle utilise de nombreux procédés physiques et chimiques, dont la distillation fractionnée, qui est l'une des étapes clés du raffinage.

#### 1. Rôle de la distillation fractionnée dans la pétrochimie

- **Objectif** : Séparer le pétrole brut en différentes fractions selon leur **point d'ébullition**.
- **Principe** : Le pétrole est chauffé à haute température (environ 350–400 °C) dans une colonne de distillation fractionnée.
- **Résultat** : Les vapeurs se condensent à différents niveaux de la colonne, donnant naissance à plusieurs produits.

## 2. Principales fractions obtenues

- **Gaz de raffinerie** (C1–C4) : utilisés comme combustibles ou matières premières pour la pétrochimie.
- **Essence** (C5–C12) : carburant pour les véhicules.
- **Kérosène** : carburant pour l'aviation.
- **Gazole/Diesel** : carburant pour véhicules lourds.
- **Fioul lourd** : utilisé dans les centrales électriques et navires.
- **Résidus lourds** : destinés à la fabrication de bitume ou à un craquage ultérieur.

## 3. Produits pétrochimiques dérivés

Après distillation, certaines fractions servent de matières premières pour produire :

- Plastiques (polyéthylène, polypropylène, PVC).
- Fibres synthétiques (nylon, polyester).
- Produits pharmaceutiques (solvants, intermédiaires chimiques).
- Détergents et cosmétiques.

## 4. Lien avec l'industrie pharmaceutique

La pétrochimie fournit à l'industrie pharmaceutique :

- Des **solvants** de haute pureté (éthanol, acétone, méthanol).
- Des **intermédiaires chimiques** pour la synthèse des médicaments.
- Des **excipients** comme certaines huiles minérales.

Production d'alcool : séparation de l'éthanol de l'eau.

### Exemple pharmaceutique

Lors de l'extraction d'huiles essentielles, certaines plantes peuvent libérer plusieurs composés volatils ayant des points d'ébullition différents. La distillation fractionnée permet de séparer ces fractions pour obtenir des produits plus purs ou spécifiques à un usage thérapeutique.

### 2.2.3. Pressage mécanique

Méthode physique utilisée principalement pour les substances huileuses.

**Exemple** : Extraction d'huiles végétales (huile d'olive, huile d'argan) par pression à froid.

Le pressage mécanique est une méthode physique d'extraction qui consiste à appliquer une force mécanique afin de libérer les substances contenues dans une matière première, généralement solide. Cette technique est surtout utilisée pour obtenir des huiles ou des sucres à partir de graines, de fruits ou d'autres produits naturels.

#### 1. Principe

La matière première est d'abord nettoyée et parfois broyée pour faciliter l'extraction.

Elle est ensuite soumise à une pression élevée grâce à une presse (hydraulique ou à vis).

Les liquides (huile, jus, extrait) sont séparés de la partie solide appelée tourteau ou résidu.

#### 2. Types de pressage

Pressage à froid (pression à température ambiante) :

Permet de conserver les propriétés nutritionnelles et thérapeutiques.

Utilisé pour les huiles vierges (huile d'olive extra vierge, huile d'argan).

#### Pressage à chaud :

La matière première est chauffée avant pressage pour augmenter le rendement.

Peut altérer certaines propriétés sensibles à la chaleur.

#### 3. Applications pharmaceutiques et cosmétiques

Production d'huiles végétales médicinales (huile de ricin, huile de nigelle).

Extraction de beurres (beurre de cacao, beurre de karité) utilisés comme excipients.

Fabrication de macérats huileux pour les préparations dermatologiques.

#### 4. Avantages

Méthode naturelle sans ajout de solvants chimiques.

Idéale pour les produits biologiques et pharmaceutiques.

## 5. Limites

Rendement parfois plus faible que l'extraction par solvants.

Non adaptée aux matières premières très sèches ou pauvres en huiles.

### 2.2.4. Purification chromatographique

Utilisée pour isoler et purifier les principes actifs après extraction brute.

**Techniques** : chromatographie sur colonne, chromatographie liquide haute performance (HPLC).

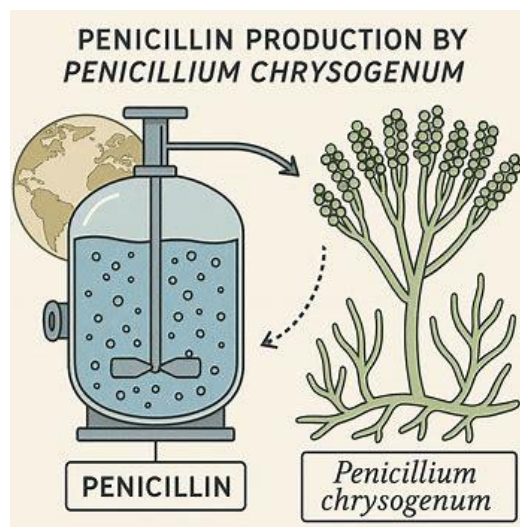
**Exemple** : Purification d'alcaloïdes végétaux.

### 2.2.5. Fermentation

La fermentation est un procédé biologique au cours duquel des micro-organismes (bactéries, levures, champignons) transforment des substrats organiques en produits spécifiques grâce à leur métabolisme enzymatique. C'est une méthode largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique, alimentaire et biotechnologique.

**Exemple** : Production de la pénicilline par *Penicillium chrysogenum*.

Utilisation de micro-organismes pour produire des substances naturelles ou semi-naturelles.



### **1. Principe**

Les micro-organismes sont cultivés dans un milieu nutritif contenant des sucres, des acides aminés, des minéraux et parfois des vitamines.

En fonction des conditions (température, pH, oxygène), ils produisent des métabolites primaires ou secondaires.

Les produits sont ensuite séparés, purifiés et concentrés pour un usage pharmaceutique.

### **2. Types de fermentation**

Fermentation aérobie : réalisée en présence d'oxygène (ex. production d'antibiotiques comme la pénicilline).

Fermentation anaérobie : réalisée en absence d'oxygène (ex. production d'éthanol par levures).

### **3. Applications pharmaceutiques**

Production d'antibiotiques :

*Penicillium chrysogenum* → pénicilline.

*Streptomyces* spp. → streptomycine, érythromycine.

Fabrication de vitamines : vitamine B12 par fermentation bactérienne.

Production d'enzymes thérapeutiques : streptokinase, asparaginase.

Synthèse d'acides organiques : acide citrique, acide lactique.

### **4. Avantages**

Méthode écologique et basée sur des processus naturels.

Permet la production de molécules complexes impossibles à obtenir par synthèse chimique pure.

Possibilité de production en grande échelle dans des bioréacteurs.

### **5. Limites**

Sensibilité aux contaminations microbiennes.

Nécessité de conditions de culture strictement contrôlées.

### 2.2.6. Lyophilisation

La lyophilisation, ou séchage par congélation (freeze-drying en anglais), est une technique de déshydratation qui consiste à éliminer l'eau contenue dans un produit après l'avoir congelé, en la faisant passer directement de l'état solide (glace) à l'état gazeux (vapeur) par sublimation.

C'est une méthode largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique et alimentaire pour préserver les produits sensibles à la chaleur.

Procédé de séchage à froid pour conserver l'intégrité des principes actifs thermosensibles.

**Exemple** : Conservation d'extraits de plantes médicinales ou de produits d'origine animale.

#### 1. Principe

Congélation : le produit est refroidi rapidement à une température très basse (généralement -40 à -80 °C).

Sublimation primaire : sous vide, l'eau gelée s'évapore directement sans passer par l'état liquide.

Séchage secondaire : élimination de l'eau résiduelle liée aux molécules du produit.

#### 2. Applications pharmaceutiques

Stabilisation des médicaments injectables (antibiotiques, vaccins, hormones).

Conservation des produits biologiques (enzymes, anticorps monoclonaux).

Préparation de comprimés orodispersibles (qui se dissolvent rapidement dans la bouche).

Conservation à long terme des extraits de plantes médicinales.

#### 3. Avantages

Préserve la structure chimique et biologique des produits thermosensibles.

Permet une longue durée de conservation sans perte d'efficacité.

Produit final facile à reconstituer avec de l'eau stérile.

#### 4. Inconvénients

Coût élevé des équipements et de l'énergie.

Processus plus long que le séchage classique.

### 2.3 Méthodes synthétiques :

Les méthodes synthétiques consistent à fabriquer les principes actifs de manière artificielle en laboratoire ou en industrie, à partir de matières premières chimiques simples. Ces techniques permettent de produire en grande quantité, avec un haut degré de pureté et une meilleure maîtrise des propriétés pharmacologiques.

#### 2.3.1. Synthèse chimique classique

Basée sur des réactions chimiques (addition, substitution, condensation, oxydation, réduction...).

Permet d'obtenir des molécules nouvelles ou d'imiter celles présentes dans la nature.

**Exemple** : la synthèse de l'aspirine à partir de l'acide salicylique et de l'anhydride acétique.

#### 2.3.2. Synthèse en plusieurs étapes (chimie organique avancée)

Production de molécules complexes en réalisant une suite de réactions successives.

Utilisation de catalyseurs pour améliorer le rendement et la sélectivité.

**Exemple** : production de nombreux anticancéreux et antiviraux.

#### 2.3.3. Chimie combinatoire

Méthode moderne permettant de créer rapidement une bibliothèque de milliers de molécules en variant systématiquement les groupements chimiques.

Utilisée pour identifier de nouvelles molécules candidates lors du criblage à haut débit (high-throughput screening).

#### 2.3.4. Synthèse asymétrique et stéréospécifique

Vise à produire une molécule sous une forme énantiomérique spécifique (car certains isomères peuvent être actifs, d'autres toxiques).

**Exemple** : synthèse d'énantiomères purs d'anesthésiques locaux ou de certains antidépresseurs.

### 2.3.5. Synthèse totale de produits naturels complexes

Reproduction en laboratoire de molécules naturellement présentes dans des plantes, mais difficiles à extraire en grandes quantités.

**Exemple** : synthèse totale de la vitamine C ou de l'artémisinine (antipaludique).

La synthèse totale consiste à reproduire en laboratoire, par une suite de réactions chimiques organisées, une molécule naturelle complexe identique à celle présente dans la nature.

C'est une discipline de la chimie organique qui vise à obtenir des composés d'origine végétale, animale ou microbienne, souvent difficiles à extraire en quantités suffisantes ou trop coûteux à isoler.

#### 1. Principe

Décomposer la molécule cible (naturelle) en une série d'unités plus simples appelées synthons.

Réaliser étape par étape des réactions chimiques précises (condensation, cyclisation, oxydation, réduction...) jusqu'à reconstituer la structure complète.

Parfois, plusieurs voies de synthèse sont explorées pour déterminer la plus efficace.

#### 2. Objectifs

Produire en laboratoire des molécules rares ou présentes en très faible quantité dans la nature.

Garantir une disponibilité stable pour un usage pharmaceutique.

Étudier la relation structure–activité et permettre la création d'analogues plus efficaces.

#### 3. Exemples de produits obtenus

Vitamine C (acide ascorbique) : synthèse industrielle par le procédé de Reichstein.

Artémisinine : antipaludique issu de la plante *Artemisia annua*, reproduit par synthèse totale et semi-synthèse.

**Taxol (paclitaxel)** : anticancéreux extrait initialement de l'if du Pacifique, aujourd'hui produit par semi-synthèse et synthèse totale.



**Morphine** : objet de nombreuses études en synthèse totale pour réduire la dépendance à l'extraction du pavot.



#### 4. Avantages

- Indépendance vis-à-vis des ressources naturelles rares.
- Possibilité de produire des quantités industrielles.
- Contrôle total sur la qualité et la pureté du produit.

#### 5. Limites

- Procédés longs et coûteux, nécessitant souvent des dizaines d'étapes.
- Rendement parfois faible par rapport aux méthodes d'extraction ou semi-synthèse.
- Complexité technique exigeant des laboratoires spécialisés.

#### 2.4 Méthodes biotechnologies

Les méthodes assistées par biotechnologie représentent une approche moderne dans la production des principes actifs pharmaceutiques. Elles consistent à utiliser des systèmes biologiques (enzymes, levures, bactéries, cellules animales ou végétales) en combinaison avec la chimie de synthèse pour obtenir des molécules thérapeutiques.

##### 2.4.1. Principe

Utilisation de biocatalyseurs (enzymes ou micro-organismes) pour réaliser des réactions chimiques spécifiques.

Combinaison avec la chimie organique classique afin d'améliorer le rendement et la sélectivité.

Approche intégrée appelée parfois biotechnologie blanche ou green chemistry car elle réduit l'impact environnemental.

##### 2.4.2. Applications pharmaceutiques

Production d'insuline recombinante par génie génétique (E. coli modifiée).

Fabrication d'anticorps monoclonaux utilisés contre certains cancers et maladies auto-immunes.

Synthèse de vaccins à base d'ADN ou d'ARN messager.

Biotransformations enzymatiques : conversion sélective d'une molécule en un produit actif (ex. hydroxylation, estérification).

### 3. Avantages

Haute spécificité des réactions (moins de sous-produits indésirables).

- Production possible de molécules complexes impossibles à obtenir par synthèse chimique seule.
- Réduction de la consommation de solvants toxiques et meilleure durabilité
- Combinaison de la chimie organique et des biocatalyseurs (enzymes, micro-organismes).
- Permet une synthèse plus respectueuse de l'environnement (green chemistry).

### Avantages

- Production en masse, contrôlée et standardisée.
- Possibilité de créer des molécules nouvelles non présentes dans la nature.
- Réduction du coût par rapport à l'extraction naturelle.

### Limites

Procédés parfois longs et coûteux en recherche.

Risque de sous-produits indésirables nécessitant des étapes de purification.

Tableau comparatif : Sources naturelles vs Méthodes synthétiques

Critères	Sources naturelles	Méthodes synthétiques
<b>Origine</b>	Plantes, animaux, minéraux	Synthèse chimique en laboratoire/industrie
<b>Exemples</b>	Morphine (pavot), Quinine (quinquina), Insuline animale, Sels de lithium	Aspirine, antibiotiques de synthèse, vitamine C, anticancéreux modernes
<b>Avantages</b>	Disponibilité naturelle, ancienneté d'usage, efficacité prouvée	Production en masse, grande pureté, création de nouvelles molécules, coût réduit à long terme
<b>Limites</b>	Variabilité de la qualité, rendements faibles, dépendance aux ressources naturelles	Processus complexes, besoin d'équipements coûteux, génération de sous-produits à purifier

### 2.4.3 Les opérations pharmaceutiques :

#### 2.4.3.1 La dessiccation

##### a. Définition

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

##### b. Principe

L'eau à éliminer peut-être de trois types :

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

#### 2.4.3.2 Les procédés de séchage

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

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

##### 2) Par la chaleur

###### a) Par convection

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

###### Pour les solides

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

###### Pour les liquides

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

###### b) Par conduction

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

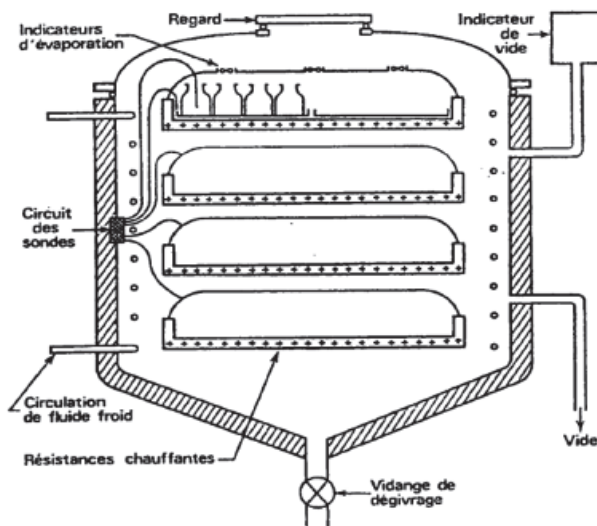
### c) Par rayonnement

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

### 3) Par le froid

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

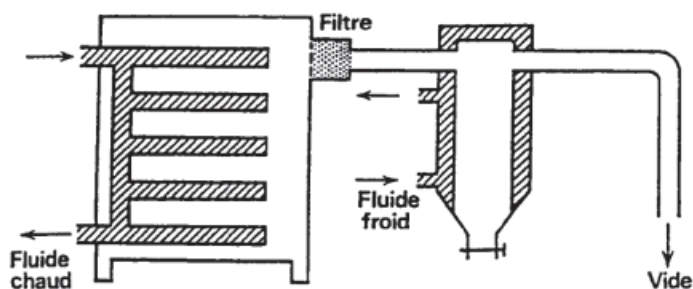
Cette méthode est utilisée pour des substances médicamenteuses fragiles (plasma et sérum), ou pour la conservation des substances vivantes (levures et vaccins).



### Appareil à lyophiliser pour flacons ou ampoules

#### Sous vide

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



## Armoire de séchage sous vide

### Utilisation des déshydratants

Ils assurent la stabilité des substances peu riches en eau ainsi que les extraits de végétaux secs.

Le plus efficace est l'anhydride phosphorique ou le gel de silice.

### 2.4.3.3 La pulvérisation

#### 1. Définition

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

#### 2. Intérêts

La pulvérisation permet :

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

#### 3. Méthodes et matériels

##### 1) Mécanisme de la pulvérisation

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

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

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

##### 3) Les appareils de pulvérisation

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

- Le mortier et le pilon : Le plus souvent en porcelaine ou en verre, ce sont les plus utilisés pour les petites quantités.

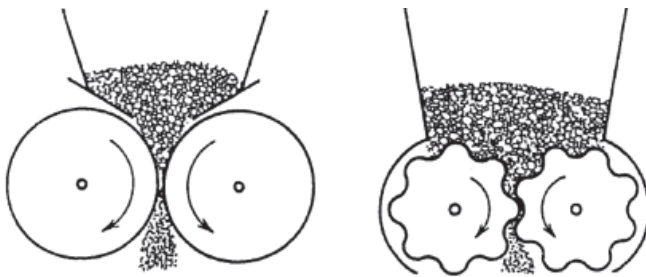
- Le porphyre : Plaque en verre dépolie, en marbre, ou en porphyre sur laquelle on frotte une sorte de pilon avec une surface intérieure plane en verre, marbre ou porphyre permettant d'obtenir des poudres très fines
- Le broyeur à hélices ou à couteaux : L'exemple type est le mixer, le broyage est effectué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

b) Le matériel utilisé en industrie

**- Les broyeurs à écrasement**

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

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



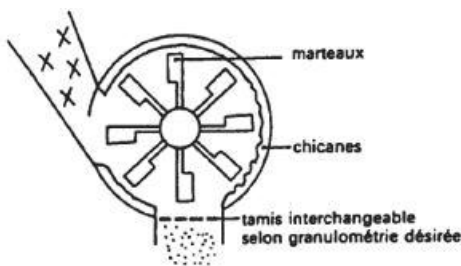
**Broyeurs à cylindres**

Les broyeurs à cisaillement

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

- Les broyeurs à percussion

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

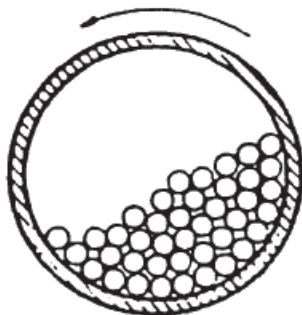


### Broyeur à marteaux

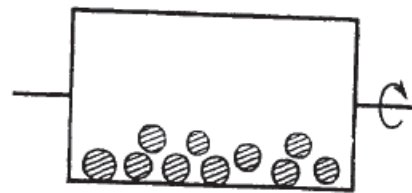
- Les broyeurs à boulet

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

#### Les broyeurs à boulets



- Schéma d'un broyeur à boulets



— Broyeur à boulets.

### Contrôle granulométrique des poudres

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

#### 2.4.3.4 Mélange, agitation et dispersion

##### Définition

Le mélange est une opération qui intervient dans la fabrication de toutes les formes

Pharmaceutiques. La finalité du mélange est d'obtenir une association homogène de constituants qui est indispensable pour assurer un dosage constant en principe actif dans chaque unité de prise.

##### Mélange de poudres

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

##### Agitation

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

### 2.4.3.5 Les dispersions

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

On peut obtenir ainsi :

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

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

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

#### Le matériel utilisé

1) Le matériel utilisé en officine

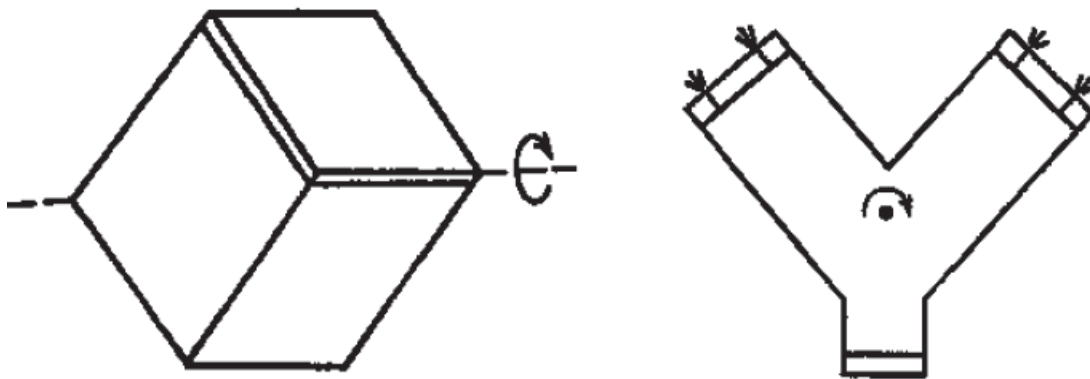
Le mélangeur le plus utilisé est le mortier classique ou de forme haute conique.

2) Le matériel utilisé en industrie

a) Les mélangeurs à cuves mobiles

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

Mélangeurs

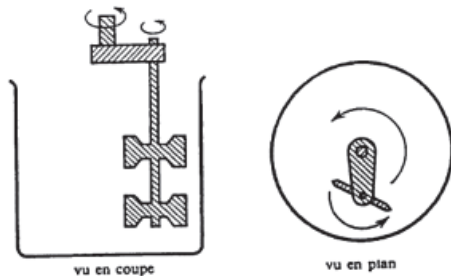


**Mélangeur cubique et en V**

b) Les mélangeurs à cuves fixes

Avec système d'agitation vertical

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



**Mélangeur planétaire**

Avec système d'agitation horizontal

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



- Mélangeur à vis hélicoïdale.

**Contrôle de l'homogénéité****1) A l'officine**

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

**2) Dans l'industrie**

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

**La granulation****1. Définition**

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

**2. Objectifs**

Préparation de granulés ou granulés pour suspensions extemporanées (poudre qui est dans un sachet que l'on ne peut pas solubiliser et que l'on disperse dans l'eau de façon instantané).

Granulés destinés à fabrication des comprimés (On cherche donc à transformer des particules très petites et qui s'écoulent mal en particules utilisables ; compressible).

**La granulation permet d'obtenir :**

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

- Une compression facilitée (poids uniforme)

### **Exemple de granulation : Granulation humide**

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

### **Phases de granulation humide**

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

B. Transition : phase de croissance contrôlée du grain

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

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

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

### 2.4.3.5 La compression

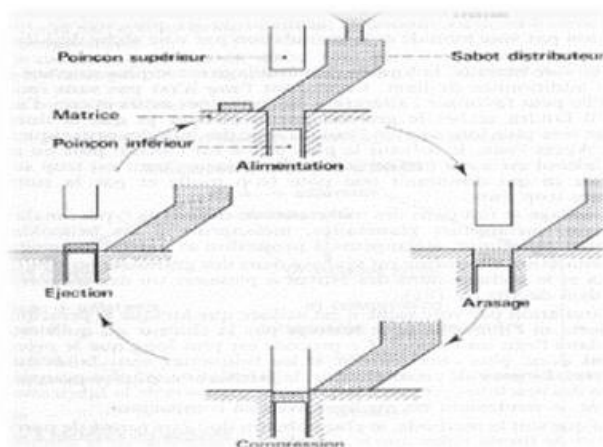
Il est nécessaire de préparer la substance à comprimer pour lui donner les caractéristiques d'écoulement et de compressibilité tel que les comprimés (Cp) obtenus soient réguliers, ce que l'on obtient par l'utilisation d'adjuvants de compression et par la granulation. La fabrication des Cp comprend donc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

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

#### 1. La compression alternative et rotative

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

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



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

**Opérations annexes à la fabrication**

- ✓ Dépoussiérage : A la sortie des machines de compression alternatives et rotatives, les Cp non enrobés sont en général poussiéreux. Il faut les débarrasser de la poudre qui les accompagne par passage dans des systèmes à brosses ou sur des tamis vibrants ou encore par aspiration.
- ✓ Conditionnement : Les Cp non enrobés sont couramment conditionnés dans des boîtes, des tubes ou des flacons en verre, en métal ou en matière plastique. Ils y sont mobilisés par un tampon de coton ou un ressort en matière plastique pour éviter qu'ils s'entrechoquent et s'effritent au cours des transports. Dans certains cas, il y a intérêt à les protéger de l'humidité (conditionnement étanche et cartouche de déshydratant) ou de la lumière (conditionnement opaque).

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

#### **2.4.3.6 La dissolution**

##### **1. Introduction**

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

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

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

##### **2. Facteurs intervenant lors de la dissolution**

###### **a) Solubilité**

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

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

**b) Température**

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

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

**c) pH**

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

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

**d) Polymorphisme**

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

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

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

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

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

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

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

**Exercices :** sur les Sources et méthodes d'obtention des principes actifs

**Q1:** Qu'est-ce qu'un principe actif ?

**R1:** C'est la substance responsable de l'effet thérapeutique d'un médicament.

**Q2:** Donnez un exemple de principe actif d'origine végétale.

**R2:** La morphine extraite du pavot somnifère (*Papaver somniferum*).

**Q3:** Quelle méthode est utilisée pour obtenir les huiles essentielles de la menthe ou de l'eucalyptus ?

**R3:** La distillation à la vapeur d'eau.

**Q4:** En quoi consiste le pressage mécanique ?

**R4:** À appliquer une forte pression pour extraire des huiles (exemple : huile d'olive, huile d'argan).

**Q5:** Quelle est la différence entre la fermentation aérobie et anaérobie ?

**R5:** Aérobie = avec oxygène (ex. pénicilline), Anaérobie = sans oxygène (ex. éthanol).

**Q6:** Quel est le principe de la lyophilisation ?

**R6:** Éliminer l'eau par sublimation après congélation, pour conserver les produits sensibles à la chaleur.

**Q7:** Donnez un exemple de produit pharmaceutique obtenu par fermentation.

**R7:** La pénicilline produite par *Penicillium chrysogenum*.

**Q8:** Quelle est la méthode de synthèse utilisée pour reproduire des molécules naturelles complexes en laboratoire ?

**R8:** La synthèse totale.

**Q9:** Pourquoi utilise-t-on la biotechnologie dans la production pharmaceutique ?

**R9:** Pour produire des molécules complexes comme l'insuline recombinante ou les anticorps monoclonaux.

# Chapitre 3 :

## Pré-formulation



## **2 : Pré-formulation**

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

### **Formulation**

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

Trois cas peuvent se présenter :

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

### **La Pré-formulation**

La pré-formulation est une étape essentielle du développement pharmaceutique qui précède la formulation d'un médicament.

Elle consiste à étudier les propriétés physico-chimiques, pharmaco-techniques et biopharmaceutiques du principe actif (API – Active Pharmaceutical Ingrédient) et de ses excipients potentiels.

L'objectif est de déterminer la forme pharmaceutique la plus adaptée, d'optimiser la stabilité, la biodisponibilité et l'efficacité thérapeutique du médicament.

### 1. Objectifs de la pré-formulation

Connaître les propriétés fondamentales du principe actif.

Sélectionner les excipients compatibles.

Déterminer les conditions optimales de fabrication et de conservation.

Prévoir la meilleure voie d'administration (orale, injectable, topique...).

### 2. Études réalisées en pré-formulation

Études physico-chimiques

- Solubilité dans l'eau et solvants organiques.
- pKa et profil d'ionisation.
- Hygroscopicité (capacité à absorber l'humidité).
- Point de fusion et stabilité thermique.
- Études pharmacotechniques
- Taille et distribution des particules.
- Densité apparente et réelle.
- Compressibilité et écoulement des poudres (important pour les comprimés).
- Études de stabilité
- Dégradation en fonction de la lumière, de la chaleur, du pH, de l'oxygène.
- Détermination de la durée de conservation (date de péremption prévisionnelle).
- Études de compatibilité
- Interactions entre le principe actif et différents excipients (ex. lactose, amidon, cellulose...).

### 3. Importance

Réduit les risques d'échec lors de la formulation.

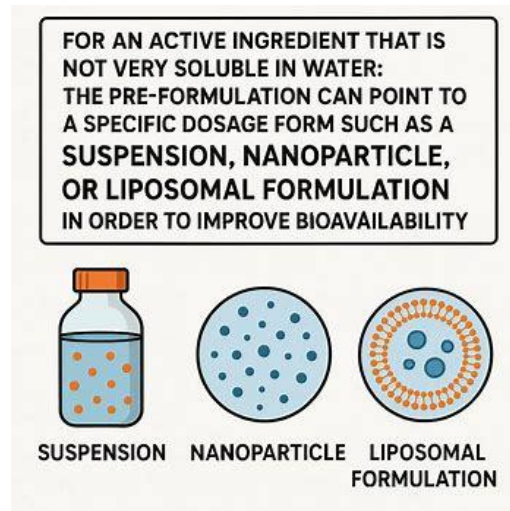
Permet de choisir la bonne forme galénique (comprimés, gélules, sirops, solutions injectables).

Garantit l'efficacité thérapeutique et la sécurité pour le patient.

### 4. Exemple

Pour un principe actif peu soluble dans l'eau :

La pré-formulation peut orienter vers une forme galénique spécifique comme une suspension, une nanoparticule ou une formulation liposome afin d'améliorer la biodisponibilité.



### 3.1 Les voies d'administration des médicaments

L'administration d'un médicament correspond à la manière dont le produit est introduit dans l'organisme pour exercer son action thérapeutique. Le choix de la voie dépend des propriétés du principe actif, de la rapidité d'action souhaitée et de l'état du patient.

#### 3.1.1. Voies entérales (par le tube digestif) :

Les voies entérales désignent l'administration des médicaments par le tube digestif. C'est la voie la plus naturelle et la plus utilisée en thérapeutique. Elle comprend principalement trois sous-voies : orale, sublinguale et rectale.

##### Voie orale :

**Description** : Le médicament est avalé (comprimés, gélules, solutions buvables, sirops, poudres).

**Absorption** : Elle a lieu surtout au niveau de l'intestin grêle.

##### Caractéristiques :

Simple, pratique, indolore.

Convient au traitement chronique.

Soumise à l'effet de premier passage hépatique (le foie métabolise une partie du principe actif avant son passage dans la circulation générale).

La plus courante (comprimés, gélules, sirops).

Passage par le foie → effet de premier passage.

**Exemple** : paracétamol en comprimés.

**Voie sublinguale :**

**Description** : Le médicament est placé sous la langue, où il se dissout et est absorbé directement par la muqueuse buccale.

**Caractéristiques :**

Absorption rapide → effet quasi immédiat.

Évite le premier passage hépatique.

Adaptée aux situations d'urgence.

**Exemple** : Trinitrine (utilisée dans l'angine de poitrine).

Absorption rapide sous la langue.

Évite l'effet de premier passage hépatique.

**Exemple** : trinitrine (angine de poitrine).

**Voie rectale :**

Description : Administration par le rectum sous forme de suppositoires, solutions ou gels.

**Caractéristiques :**

Utile si la voie orale est impossible (vomissements, patients inconscients, enfants).

Une partie du médicament échappe au premier passage hépatique.

Absorption variable selon la présence de selles et l'irrigation rectale.

Suppositoires, solutions rectales.

Utile chez l'enfant ou en cas de vomissements.

**Exemple** : suppositoires de paracétamol.

### 3.1.2. Voies parentérales (hors tube digestif, par injection)

Les voies parentérales regroupent toutes les méthodes d'administration d'un médicament en dehors du tube digestif.

Elles nécessitent généralement une injection et permettent d'obtenir une action rapide et efficace, avec une biodisponibilité souvent proche de 100 %.

Intraveineuse (IV) : action immédiate, biodisponibilité à 100 %.

**Exemple** : antibiotiques, perfusions.

Intramusculaire (IM) : absorption plus lente que IV.

**Exemple** : vaccins.

Sous-cutanée (SC) : injection sous la peau, effet prolongé.

**Exemple** : insuline.

### 3.1.3. Voies respiratoires (pulmonaires)

Administration par inhalation → action locale ou systémique.

**Exemple** : aérosols pour l'asthme (salbutamol).

### 3.1.4. Voies cutanées et transdermiques

Cutanée (topique) : action locale sur la peau (crèmes, pommades).

**Transdermique** : diffusion progressive à travers la peau, effet systémique.

**Exemple** : patchs de nicotine, patchs de fentanyl.

### 3.1.5. Voies muqueuses

Nasale : sprays nasaux (décongestionnants, vaccins nasaux).

Oculaire : collyres, pommades ophtalmiques.

Auriculaire : gouttes auriculaires.

### 3.1.6. Autres voies spécifiques

Intrathécale : injection dans le liquide céphalorachidien (anesthésiques, chimiothérapie).

Intra-articulaire : injection dans une articulation (corticoïdes).

### 3.2 Choix des formes galéniques

Le choix de la forme galénique correspond à la sélection de la présentation pharmaceutique la plus adaptée (comprimé, gélule, sirop, solution injectable, pommade, patch, etc.) pour un principe actif donné.

Ce choix est déterminé par plusieurs facteurs liés au médicament, au patient et à l'effet thérapeutique recherché.

#### 3.2.1. Facteurs liés au principe actif

Propriétés physico-chimiques : solubilité, stabilité, goût, odeur.

**Exemple** : une molécule peu soluble dans l'eau peut être formulée en suspension.

Stabilité : certaines substances instables à la chaleur ou à la lumière nécessitent une forme lyophilisée ou protégée (ampoules, gélules opaques).

Vitesse de libération souhaitée :

Libération immédiate (antidouleur en comprimés effervescents).

Libération prolongée (formes à enrobage spécial).

#### 3.2.2. Facteurs liés au patient

Âge :

Enfants → sirops, suspensions.

Personnes âgées → comprimés dispersibles ou formes liquides.

État physiologique :

Patients inconscients ou vomissements → suppositoires, injections.

Maladies chroniques → patchs transdermiques, stylos injecteurs (insuline).

Compliance (observance) : formes simples à utiliser, peu contraignantes.

#### 3.2.3. Facteurs liés à la pathologie et à l'effet recherché

Rapidité d'action :

Urgence → voie intraveineuse.

Action locale immédiate → aérosols (asthme).

Durée d'action :

Traitement court → comprimé simple.

Traitement long → forme à libération prolongée.

Site d'action :

Local → collyres, crèmes, suppositoires.

Systémique → comprimés, injections, patchs.

#### 4. Exemples de correspondance principe actif / forme galénique

Paracétamol → comprimés, sirop, suppositoires.

Insuline → solution injectable (SC), stylos préremplis.

Nitroglycérine (trinitrine) → comprimés sublinguaux, sprays, patchs transdermiques.

Vaccins → solutions injectables (IM, SC).

### Résumé :

Le choix de la forme galénique dépend de :

Principe actif (solubilité, stabilité), du patient (âge, état de santé, confort), de la pathologie et de la rapidité/durée de l'effet thérapeutique recherché.

#### 3.3 Classification biopharmaceutique (BCS)

La classification biopharmaceutique (Biopharmaceutics Classification System – BCS) est un système développé par la FDA (Food and Drug Administration) qui classe les médicaments selon deux propriétés fondamentales du principe actif :

La solubilité dans l'eau.

La perméabilité à travers les membranes biologiques (intestin).

##### 3.3.1. Solubilité

Mesure la capacité du principe actif à se dissoudre dans un liquide biologique (généralement les fluides gastro-intestinaux).

Une molécule est dite à haute solubilité si la dose maximale est soluble dans 250 mL d'eau sur une gamme de pH de 1 à 7,5.

**Exemple** : paracétamol → haute solubilité.

### 3.3.2. Perméabilité

Reflète la capacité d'une molécule à traverser les membranes biologiques (intestin → circulation sanguine).

Une molécule est dite à haute perméabilité si  $\geq 90$  % de la dose est absorbée après administration orale.

**Exemple** : propranolol → haute perméabilité.

### 3.3.3. Les 4 classes du BCS :

Classe	Solubilité	Perméabilité	Exemple	Caractéristiques
I	Haute	Haute	Paracétamol	Bonne biodisponibilité orale
II	Faible	Haute	Ibuprofène	Limité par la dissolution
III	Haute	Faible	Cimetidine	Limité par la perméabilité
IV	Faible	Faible	Hydrochlorothiazide	Mauvaise biodisponibilité, difficile à formuler

### 3.3.4. Importance de la classification BCS

- Permet d'anticiper la **biodisponibilité orale** d'un médicament.
- Aide au **choix de la forme galénique** :
  - Classe II → améliorer la dissolution (nanoparticules, sels).
  - Classe III → améliorer la perméabilité (excipients, vecteurs).
- Facilite la **réglementation** : certains médicaments de Classe I peuvent être approuvés plus rapidement (biowaiver).

#### Résumé :

- **Classe I** = idéale (haute solubilité + haute perméabilité).
- **Classe II** = problème de solubilité.

- **Classe III** = problème de perméabilité.
- **Classe IV** = problème majeur (faible solubilité + faible perméabilité).

### 3.4 Coefficient de dissociation, coefficient de partage

#### 3.4.1. Le coefficient de dissociation (pKa)

##### Définition :

Le pKa est le pH auquel 50 % de la molécule est sous forme ionisée et 50 % sous forme non ionisée.

Il caractérise la force d'un acide ou d'une base faible.

##### Importance en pharmacie :

La forme non ionisée est généralement liposoluble → meilleure perméabilité à travers les membranes biologiques.

La forme ionisée est plutôt hydrosoluble → favorise la dissolution dans les fluides biologiques.

Le pKa permet donc de prédire le comportement d'un médicament selon le pH du tractus gastro-intestinal.

##### Exemple :

L'aspirine (acide acétylsalicylique) a un pKa  $\approx 3,5$  → elle est surtout non ionisée dans l'estomac acide (pH  $\approx 1-2$ ), favorisant son absorption.

#### 3.4.2. Le coefficient de partage (log P)

##### Définition :

Le coefficient de partage (P) exprime la répartition d'un médicament entre un solvant lipophile (souvent l'octanol) et un solvant hydrophile (eau).

**Log P = [médicament] octanol / [médicament] eau .**

On utilise généralement son logarithme log P.

**Importance en pharmacie :**

Si  $\log P$  élevé  $\rightarrow$  molécule lipophile, bonne pénétration membranaire, mais faible solubilité aqueuse.

Si  $\log P$  faible (ou négatif)  $\rightarrow$  molécule hydrophile, bonne solubilité aqueuse, mais passage membranaire limité.

Un  $\log P$  optimal (entre 1 et 3) est souvent recherché pour une bonne biodisponibilité orale.

**Exemple :**

Le diazépam a un  $\log P \approx 2,8 \rightarrow$  lipophile, traverse facilement la barrière hémato-encéphalique (effet sur le système nerveux central).

La metformine a un  $\log P \approx -1,4 \rightarrow$  très hydrophile, donc absorption limitée par diffusion passive.

**3.4.3. Relation entre pKa et log P**

Le pKa détermine la fraction ionisée/non ionisée selon le pH.

Le  $\log P$  décrit la capacité du médicament non ionisé à franchir les membranes lipidiques.

Ensemble, ces paramètres sont essentiels pour prédire la solubilité, la perméabilité et la biodisponibilité orale d'un médicament.

**Questions – Préformulation**

**Q1** : Qu'est-ce que la préformulation en pharmacie ?

**R2** : C'est l'étude des propriétés physico-chimiques, pharmacotechniques et biopharmaceutiques du principe actif avant la formulation.

**Q2** : Quels sont les objectifs principaux de la préformulation ?

**R2** : Déterminer la forme galénique la plus adaptée, garantir la stabilité, la biodisponibilité et la sécurité du médicament.

**Q3** : Citez deux propriétés physico-chimiques étudiées en préformulation.

**R3** : La solubilité et le point de fusion.

**Q4** : Pourquoi étudier la solubilité d'un principe actif ?

**R4** : Pour choisir la voie d'administration et prévoir la biodisponibilité orale.

**Q5** : Qu'est-ce que le coefficient de partage (log P) ?

**R5** : C'est le rapport de concentration du médicament entre une phase lipophile (octanol) et une phase aqueuse (eau).

**Q6** : Que signifie un log P élevé (>3) ?

**R6** : La molécule est lipophile, bonne perméabilité mais faible solubilité aqueuse.

**Q7** : Pourquoi le coefficient de dissociation (pKa) est-il important ?

**R7** : Il permet de prédire la fraction ionisée/non ionisée selon le pH, et donc l'absorption.

**Q8** : Donnez un exemple de principe actif dont le pKa influence l'absorption.

**R8** : L'aspirine (pKa  $\approx$  3,5) est absorbée dans l'estomac acide.

**Q9** : Quels sont les tests de compatibilité réalisés en pré-formulation ?

**R9** : Étudier les interactions entre principe actif et excipients.

**Q10** : Quelle est l'importance des études de stabilité en pré-formulation ?

**R10** : Elles permettent de définir les conditions de conservation et la durée de vie du médicament.

# Chapitre 4 :

## Environnement De Fabrication



**4 : Environnement de fabrication**

La fabrication des médicaments doit se faire dans un environnement contrôlé et réglementé, afin de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits.

Cet environnement concerne les locaux, les équipements, l'air, l'eau, le personnel et les procédés de nettoyage.

**Locaux de production**

- Conçus pour éviter la contamination croisée entre les produits.
- Surfaces lisses, lavables et résistantes aux produits chimiques.
- Organisation en zones séparées (pesée, mélange, granulation, compression, conditionnement).

**Air et atmosphère contrôlés**

- Utilisation de salles propres (clean rooms) avec classification selon le nombre de particules (ISO 5 à 8).
- - Systèmes HVAC (Heating, Ventilation, Air Conditioning) pour contrôler :
  - ✓ la température,
  - ✓ - l'humidité,
  - ✓ - la pression différentielle,
  - ✓ - la filtration de l'air (HEPA filters).

**Eau pharmaceutique**

L'eau utilisée doit répondre aux normes de qualité :

- ✓ Eau purifiée : pour la préparation des formes orales et topiques.
- ✓ Eau pour préparations injectables (EPI) : pour les solutions stériles.

**Personnel**

Formation continue aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF ou GMP – Good Manufacturing Practices).

Port obligatoire de vêtements de protection (blouses, gants, masques, surchaussures).

Accès restreint aux zones sensibles.

**Nettoyage et désinfection**

- Procédures validées pour le nettoyage des locaux et équipements.
- Produits désinfectants adaptés pour éviter les contaminations microbiennes.

**Contrôle de l'environnement**

Surveillance régulière de :

- La contamination particulaire (poussières),
- La contamination microbiologique (air, surfaces, eau),
- La pression et l'humidité.

Un environnement de fabrication pharmaceutique doit être propre, contrôlé et validé, conformément aux normes GMP / BPF, afin de garantir des médicaments sûrs et de qualité.

**4.1 Entreprise pharmaceutique**

Une entreprise pharmaceutique est une organisation qui a pour mission la recherche, le développement, la fabrication et la commercialisation des médicaments destinés à la prévention, au traitement et au diagnostic des maladies.

Elle constitue un acteur essentiel de la santé publique et obéit à une réglementation stricte.

**4.1.1. Activités principales**

Recherche et développement (R&D)

Découverte de nouvelles molécules (naturelles, synthétiques, biotechnologiques).

Études précliniques et cliniques pour évaluer la sécurité et l'efficacité.

**• Production**

Fabrication des principes actifs (API – Active Pharmaceutical ingredients).

Formulation en formes galéniques adaptées (comprimés, gélules, sirops, injectables, patches).

**• Contrôle qualité**

Vérification de la conformité aux normes pharmaceutiques (pureté, stabilité, dosage).

Validation des procédés et traçabilité.

- **Affaires réglementaires**

Obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès des autorités (EMA, FDA, OMS).

Respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF / GMP).

- **Commercialisation et distribution**

Mise à disposition des médicaments dans les pharmacies, hôpitaux et centres de soins.

Promotion auprès des professionnels de santé.

### 4.1.2. Organisation interne

Département R&D : chercheurs, chimistes, biologistes.

Département de production : ingénieurs de procédés, techniciens.

Contrôle qualité : pharmaciens, analystes.

Services réglementaires : juristes, pharmaciens experts.

Marketing et distribution : responsables commerciaux, logistique.

### 4.1.3. Rôle économique et social

Contribution à la santé publique par l'innovation thérapeutique.

Création d'emplois hautement qualifiés.

Partenariats avec les universités et centres de recherche.

Participation à la lutte mondiale contre les pandémies et maladies chroniques.

### Exemple

- Pfizer : développement du vaccin à ARN messager contre la COVID-19.



- Sanofi : production d'insuline et de vaccins.

- Novartis : spécialisée en oncologie et thérapies innovantes.



Une entreprise pharmaceutique est une entité scientifique, industrielle et économique, qui agit sous une réglementation stricte pour assurer la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments.

### 4.2 Fabrication d'eau pharmaceutique

L'eau pharmaceutique est une matière première essentielle dans la production de médicaments.

Elle est utilisée pour :

- La préparation des solutions orales, injectables, ophtalmiques,
- Le nettoyage des équipements et des locaux,
- La fabrication des excipients.

Selon l'usage, on distingue plusieurs types : eau purifiée (Purified Water, PW) et eau pour préparations injectables (Water for Injection, WFI).

#### 4.2.1. Eau purifiée (Purified Water, PW)

##### Définition

L'eau purifiée (*Purified Water; PW*) est une eau obtenue à partir d'eau potable, mais qui subit des procédés supplémentaires de purification pour répondre aux exigences strictes des pharmacopées (Ph. Eur., USP, JP).

Elle est dépourvue de contaminants chimiques et microbiologiques au-delà des limites acceptées, mais **elle n'est pas stérile**.

Usage : préparation des formes orales, topiques (crèmes, sirops) et nettoyage du matériel.

##### Usages principaux

Préparation des formes pharmaceutiques non stériles : sirops, solutions orales, suspensions, crèmes, pommades.

Nettoyage des équipements et ustensiles de fabrication.

Fabrication des excipients aqueux.

### **Méthodes de fabrication**

À partir d'une eau potable conforme, on applique une ou plusieurs techniques :

Osmose inverse (Reverse Osmosis, RO)

Passage de l'eau à travers une membrane semi-perméable.

Retient sels, métaux lourds, bactéries et endotoxines.

Échange d'ions

Utilisation de résines échangeuses d'ions pour éliminer les cations et anions ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ).

#### **1- Distillation**

Élimine sels et microorganismes.

#### **2- Ultrafiltration**

Retire les particules et certaines macromolécules organiques.

### **Stockage et distribution**

Stockée dans des réservoirs en acier inoxydable (AISI 316L).

Maintenue en circulation continue à température contrôlée (70–80 °C) pour éviter la contamination microbienne.

Réseau fermé en boucle (loop system) pour limiter les dépôts et biofilms.

Contrôles de qualité

**Physico-chimiques** : pH, conductivité, carbone organique total (TOC).

**Microbiologiques** : absence de germes pathogènes, numération bactérienne totale < 100 UFC/mL (selon pharmacopée européenne).

Exigences : absence de contaminants chimiques et microbiologiques au-delà des limites fixées par les pharmacopées (Ph. Eur., USP).

### **4.2.2. Eau pour préparations injectables (Water for Injection, WFI)**

#### **Définition**

L'Eau pour préparations injectables (WFI) est une eau de qualité pharmaceutique très pure, destinée à la fabrication des médicaments stériles (solutions injectables, ophtalmiques, perfusions, hémodialyse, etc.).

Elle doit être stérile et exempte de pyrogènes (endotoxines bactériennes).

Usage : fabrication de solutions injectables, ophtalmiques, dialyse.

#### **Usages principaux**

Préparation des solutions injectables (IV, IM, SC).

Fabrication des solutions ophtalmiques et des vaccins.

Nettoyage et rinçage final des équipements utilisés dans la production stérile.

#### **Méthodes de fabrication**

À partir d'eau purifiée (PW), plusieurs procédés peuvent être utilisés :

Distillation multiple (la méthode classique)

Ébullition puis condensation de l'eau → élimination des sels, micro-organismes et pyrogènes.

Garantit un très haut niveau de pureté.

Osmose inverse + ultrafiltration (technologie moderne)

Acceptée par la Pharmacopée européenne et l'EMA.

Plus économique en énergie que la distillation.

#### **Stockage et distribution**

Réservoirs en acier inoxydable (316L), parfaitement polis.

Maintien en circulation continue à 70–80 °C (pour éviter la contamination).

Réseau fermé en boucle avec pression positive.

Contrôles de qualité (selon Ph. Eur. et USP)

Physico-chimiques : pH, conductivité, carbone organique total (TOC).

Microbiologiques : absence totale de germes.

Endotoxines bactériennes : test LAL (Limulus Amebocyte Lysate), généralement  $\leq 0,25$  UI/mL.

Stérilité : doit être garantie avant usage.

**Tableau : Différence avec l'Eau purifiée (PW)**

Caractéristique	Eau purifiée (PW)	Eau pour préparations injectables (WFI)
Pureté	Haute	Très haute
Stérilité	Non requise	Obligatoire
Endotoxines (pyrogènes)	Non spécifiées strictement	Très faibles ( $\leq 0,25$ UI/mL)
Usage	Formes orales, topiques, nettoyage	Formes injectables, ophtalmiques, vaccins
Fabrication	Osmose inverse, échange d'ions, distillation	Distillation multiple ou RO + UF validée

#### 4.2.3. Étapes générales de fabrication

Prélèvement d'eau potable répondant aux normes.

Prétraitement (filtration, adoucissement, déchloration).

Procédé de purification adapté (distillation, osmose inverse).

Stockage dans des cuves en acier inoxydable 316L avec circulation continue à 70–80 °C pour éviter la contamination.

Distribution par un réseau bouclé, avec contrôle permanent (pression, température, conductivité, contamination microbienne).

#### 1. Réception et contrôle des matières premières

Vérification de la conformité des matières premières (principe actif + excipients).

Analyses de qualité : identité, pureté, humidité, etc.

Stockage dans des conditions appropriées.

## **2. Préparation / pesée**

Pesée précise des matières premières selon la formule.

Réalisée en salle dédiée avec contrôle de la propreté et de l'humidité.

Assure la reproductibilité du procédé.

## **3. Mélange (homogénéisation)**

Homogénéisation du principe actif avec les excipients.

Objectif : obtenir une répartition uniforme des composants.

Utilisation de mélangeurs adaptés (poudres, liquides, suspensions).

## **4. Fabrication de la forme galénique**

Selon le type de médicament :

Comprimés : granulation → compression.

Capsules : remplissage → fermeture.

Solutions / sirops : dissolution → filtration.

Injectables : dissolution → stérilisation → remplissage aseptique.

## **5. Contrôles en cours de production (In-Process Controls – IPC)**

Vérification régulière : poids, dureté des comprimés, pH, viscosité, homogénéité.

Permet de détecter rapidement toute non-conformité.

## **6. Conditionnement primaire**

Mise en blister, flacons, ampoules, seringues pré-remplies...

Protège le produit de l'humidité, de la lumière, de l'oxydation.

## **7. Conditionnement secondaire**

Mise en boîtes, étiquetage, notices.

Traçabilité et information pour le patient.

### 8. Contrôle qualité final

Vérification complète du produit fini :

- ✓ Conformité au dosage, pureté, stérilité (si nécessaire), stabilité.
- ✓ Lot libéré uniquement après validation par le responsable assurance qualité (QA).

### 9. Stockage et distribution

Stockage dans des conditions validées (température, hygrométrie).

Distribution selon les normes de traçabilité et de pharmacovigilance.

#### 4.2.4. Contrôles de qualité

- Paramètres physico-chimiques : pH, conductivité, carbone organique total (TOC).
  - Contrôles microbiologiques : absence de germes pathogènes.
  - Contrôle des endotoxines (pour WFI).

Eau purifiée (PW) : formes orales/topiques.

Eau pour préparations injectables (WFI) : usage stérile, solutions injectables, haute exigence de pureté.

Fabrication = traitement successif (prétraitement → purification → stockage → distribution).

Contrôles de qualité dans l'industrie pharmaceutique

Le contrôle qualité (Quality Control, QC) est une étape essentielle qui permet de garantir que le médicament fabriqué est sûr, efficace et conforme aux normes pharmaceutiques et réglementaires.

#### 1. Définition

Le contrôle qualité regroupe l'ensemble des analyses, inspections et tests effectués sur :

Les matières premières, les produits intermédiaires, les produits finis, pour vérifier leur conformité aux spécifications définies dans les pharmacopées (Ph. Eur., USP, JP).

#### 2. Objectifs du contrôle qualité

Garantir la sécurité et l'efficacité du médicament.

Détecter toute non-conformité ou contamination.

Assurer la traçabilité et la libération des lots uniquement conformes.

### 3. Types de contrôles

#### a) Contrôles physico-chimiques

Identification du principe actif.

Dosage (quantité exacte d'API).

Pureté (impuretés, solvants résiduels, métaux lourds).

Propriétés physiques (pH, viscosité, densité, dureté des comprimés, désagrégation, dissolution).

#### b) Contrôles microbiologiques

Recherche de germes pathogènes (E. coli, Salmonella, Staphylococcus aureus).

Numération microbienne totale.

Test de stérilité (pour les injectables, collyres, solutions stériles).

Test des endotoxines bactériennes (méthode LAL).

#### c) Contrôles galéniques

Vérification des caractéristiques liées à la forme galénique :

- ✓ Uniformité de masse des comprimés,
- ✓ Temps de désagrégation,
- ✓ Vitesse de dissolution,
- ✓ Stabilité (température, humidité, lumière).

#### d) Contrôles en cours de fabrication (IPC – In-Process Control)

Contrôles rapides effectués pendant la production.

**Exemples** : poids moyen, dureté des comprimés, homogénéité des solutions.

#### e) Contrôles du conditionnement

Vérification de l'intégrité des blisters/flacons.

- ✓ Contrôle de l'étiquetage et des notices.
- ✓ Conformité à la traçabilité et aux exigences légales.

**4.2.4. Différence entre Assurance Qualité (QA) et Contrôle Qualité (QC)**

**QA (Quality Assurance)** est une approche préventive visant à garantir que l'ensemble des processus, procédures et méthodes de travail mis en œuvre dans une organisation permettent d'obtenir un produit ou un service conforme aux exigences spécifiées.

Elle s'intéresse principalement au "comment faire" : elle définit et surveille les systèmes de management de la qualité, la formation du personnel, la documentation technique, et la traçabilité des opérations.

L'objectif de la QA est de prévenir les non-conformités avant qu'elles ne se produisent, en s'assurant que toutes les étapes de conception, de fabrication et de contrôle suivent les standards établis (normes ISO, procédures internes, bonnes pratiques, etc.).

**QC (Quality Control)** : Le QC intervient généralement à la fin d'un processus ou d'une étape clé de production. Il repose sur des activités telles que :

- L'échantillonnage et les essais de laboratoire,
- La vérification dimensionnelle ou visuelle,
- Le contrôle documentaire,
- La validation des résultats par rapport aux spécifications.

Aspect	QA – Quality Assurance	QC – Quality Control
<b>Nature</b>	Préventive	Détective / Analytique
<b>Objectif</b>	Assurer la qualité du processus	Vérifier la qualité du produit
<b>Moment d'application</b>	Pendant la planification et l'exécution	Après ou pendant la production
<b>Responsabilité</b>	Équipe Qualité / Management	Techniciens, Inspecteurs, Laboratoires
<b>Résultat attendu</b>	Conformité du système	Conformité du produit

En cas de non-conformité détectée, le QC permet d'identifier les écarts, d'analyser les causes et de proposer des actions correctives.

### **4.3 Traitement d'air :**

Le traitement d'air est une étape essentielle dans la production pharmaceutique, surtout pour les zones à atmosphère contrôlée (salles propres).

Il permet de maintenir un environnement conforme aux normes de qualité (GMP, ISO 14644, Pharmacopée européenne) afin d'éviter toute contamination particulaire ou microbologique.

#### **4.3.1. Objectifs du traitement d'air**

Assurer une propreté particulaire (limiter les poussières et particules en suspension).

Maintenir une qualité microbologique adaptée.

Contrôler la température et l'humidité relative.

Garantir des pressions différentielles entre zones pour éviter les flux d'air contaminés.

#### **4.3.2. Composants d'un système de traitement d'air (HVAC – Heating, Ventilation, Air Conditioning)**

Composants d'un système de traitement d'air (HVAC)

Un système HVAC (Heating, Ventilation, and Air Conditioning) en industrie pharmaceutique a pour rôle de contrôler la température, l'humidité, la qualité de l'air et la pression dans les zones de fabrication (salles propres).

##### **1. Prise d'air extérieur**

Capte l'air ambiant.

Protégée par des grilles et filtres grossiers pour éviter l'entrée de poussières, insectes et grosses particules.

##### **2. Pré-filtration**

Filtres primaires (G1 à G4) : retiennent les grosses particules (>10 µm).

Protègent les étages suivants de filtration.

##### **3. Système de conditionnement**

Chauffage : serpentins ou résistances électriques pour ajuster la température.

Refroidissement : échangeurs froids reliés à un circuit de réfrigération ou d'eau glacée.

Humidification / déshumidification : pour maintenir une humidité relative (40–60 %) adaptée aux procédés et au confort.

**4. Filtres fins**

Filtres intermédiaires (F5 à F9) : éliminent les particules moyennes.

Servent d'étape avant la filtration terminale.

**5. Filtres HEPA (High Efficiency Particulate Air)**

Étape finale de purification de l'air.

Efficacité  $\geq 99,97\%$  pour les particules  $\geq 0,3\ \mu\text{m}$ .

Essentiels pour les salles propres (clean rooms).

**6. Ventilateurs et réseaux de distribution**

Assurent la circulation et la mise en pression de l'air.

Canalisations en acier inoxydable ou aluminium, revêtues pour éviter la contamination.

**7. Diffuseurs et grilles de soufflage/reprise**

Diffusion contrôlée de l'air :

Flux laminaire (unidirectionnel) : en zones stériles, fabrication d'injectables.

Flux turbulent : en zones moins critiques.

Grilles de reprise aspirent l'air vicié vers le système de traitement.

**8. Systèmes de contrôle**

Capteurs et sondes : température, humidité, pression différentielle, particules.

Automates (BMS – Building Management System) : pilotent l'ensemble du système HVAC.

**9. Système d'extraction**

Rejette l'air usé à l'extérieur après filtration.

Maintient une pression différentielle entre les zones (ex. surpression en zone stérile).

**Résumé visuel des composants :**

Prise d'air extérieur → Pré-filtres → Chauffage/refroidissement/humidification → Filtres fins  
→ Filtres HEPA → Ventilateurs & conduits → Diffuseurs/reprises (flux laminaire/turbulent) →  
Contrôles & capteurs → Extraction & rejets.

**4.3.3. Classification des salles propres (ISO 14644 / GMP)**

Classe ISO 5 (Grade A GMP) : environnement stérile, utilisé pour remplissage aseptique.

Classe ISO 7–8 (Grades C et D GMP) : zones moins critiques (préparation des matières premières, conditionnement).

**4.3.4. Contrôles et validations :**

Tests particuliers : comptage des particules en suspension.

Contrôles microbiologiques : air (impaction, sédimentation) et surfaces.

Surveillance en continu : pression, température, humidité.

**4.3.5. Exemple d'application:**

La nécessité du contrôle de la qualité de l'air dans les zones de production pharmaceutique varie considérablement en fonction de la voie d'administration du médicament, directement liée aux risques pour le patient.

En fabrication d'ampoules injectables, le produit final étant stérile et destiné à contourner toutes les barrières de défense de l'organisme, le risque est maximal. C'est pourquoi les opérations critiques de remplissage et de scellement doivent impérativement avoir lieu sous une hotte à flux d'air laminaire (de classe ISO 5 / Grade A). Cet air, ultrapur et s'écoulant de manière unidirectionnelle, garantit l'absence de particules et de micro-organismes viables qui pourraient contaminer le produit et présenter un danger vital pour le patient.

En revanche, en production de comprimés (voie orale), le risque est moindre. L'objectif principal est de contrôler la charge microbienne et particulaire pour assurer la qualité pharmaceutique et prévenir la dégradation du produit. Un environnement à air filtré, mais moins strict (classe ISO 8 / Grade D), est généralement suffisant pour ces opérations. Cette différence illustre parfaitement le principe de l'approche basée sur le risque dans la fabrication des médicaments.

En fabrication d'ampoules injectables → nécessité d'un flux d'air laminaire (ISO 5 / Grade A).

En production de comprimés → air filtré mais moins strict (ISO 8 / Grade D).

Tableau explicatif des composants du système HVAC

<b>Composant</b>	<b>Rôle</b>
Prise d'air extérieur	Capte l'air ambiant et élimine les grosses impuretés initiales
Pré-filtres (grossiers)	Retiennent les grosses particules (>10 $\mu\text{m}$ ) pour protéger les étapes suivantes
Chauffage / Refroidissement / Humidification	Régulent la température et l'humidité relative de l'air
Filtres fins	Éliminent les particules de taille moyenne (poussières, pollens)
Filtres HEPA	Suppriment $\geq 99,97\%$ des particules $\geq 0,3 \mu\text{m}$ , garantissent l'air stérile
Ventilateurs & Réseau de distribution	Assurent la circulation de l'air dans tout le réseau
Diffuseurs (flux laminaire / turbulent)	Diffusent l'air purifié (flux laminaire pour zones stériles, turbulent pour zones moins critiques)
Capteurs & Automates (BMS)	Surveillent en continu température, humidité, pression et particules
Reprise & Extraction de l'air vicié	Évacuent l'air vicié vers l'extérieur et maintiennent les pressions différentielles

## 4.4 Notion de qualité dans l'industrie pharmaceutique

### 4.4.1. Définition de la qualité

Dans l'industrie pharmaceutique, la qualité revêt une définition précise et exigeante. Elle signifie garantir qu'un médicament est sûr, efficace, pur et conforme aux exigences réglementaires, de sa conception jusqu'à sa mise sur le marché. Il ne s'agit pas simplement d'un contrôle final, mais d'un engagement continu et intégré à chaque étape du cycle de vie du produit.

Cette conception de la qualité repose sur deux piliers indissociables. Premièrement, elle englobe la sécurité absolue des patients, en s'assurant que le médicament présente un rapport bénéfice/risque favorable et n'est porteur d'aucun danger évitable. Deuxièmement, elle implique une conformité rigoureuse aux normes internationales, telles que celles établies par l'OMS, l'EMA (Agence Européenne des Médicaments), la FDA (Food and Drug Administration américaine), ainsi que les spécifications des pharmacopées de référence comme la Pharmacopée européenne et américaine (USP). Ainsi, la qualité est la promesse d'un produit qui répond systématiquement et de manière fiable aux plus hauts critères de santé publique.

### 4.4.2. Principes de la qualité pharmaceutique

1. **Conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF / GMP – Good Manufacturing Practices).**
2. **Traçabilité** de toutes les étapes (matières premières → produit fini).
3. **Validation des procédés** de fabrication et de contrôle.
4. **Formation continue** du personnel.
5. **Surveillance environnementale** (eau, air, locaux, équipements).

### 4.4.3. Dimensions de la qualité

La notion de qualité dans le secteur pharmaceutique est multidimensionnelle, dépassant la simple conformité technique pour englober l'impact clinique et la confiance qu'inspire le médicament.

La qualité pharmaceutique constitue la base technique et scientifique. Elle se réfère à la conformité aux spécifications précises établies pour le produit, telles que la pureté du principe

actif, la précision du dosage dans chaque unité, et la stabilité garantissant l'intégrité du produit tout au long de sa durée de conservation. Cette dimension est vérifiée par le Contrôle Qualité (QC) et garantie par les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

La qualité thérapeutique représente l'objectif clinique ultime du médicament. Elle évalue son efficacité clinique (capacité à produire l'effet thérapeutique désiré chez les patients) et sa sécurité (son profil d'effets indésirables acceptable). Cette dimension est démontrée grâce aux essais cliniques rigoureux et au suivi post-commercialisation.

La qualité perçue est la dimension subjective, mais cruciale, qui repose sur la confiance des patients et des professionnels de santé envers le médicament et le laboratoire qui le produit. Cette confiance, bâtie sur la réputation, la transparence et l'expérience d'utilisation, est un pilier essentiel de l'observance thérapeutique et de la réussite du traitement.

Ensemble, ces trois dimensions forment un tout indissociable : un médicament ne peut être considéré comme véritablement "de qualité" que s'il allie une excellence technique (qualité pharmaceutique), un bénéfice clinique démontré (qualité thérapeutique) et la confiance de ceux qui le prescrivent et le consomment (qualité perçue).

#### **4.4.4. Assurance qualité (Quality Assurance – QA)**

L'Assurance Qualité (QA) représente un système complet et proactif qui englobe l'ensemble des actions planifiées et systématiques mises en place pour garantir que les produits fabriqués sont constamment conformes aux spécifications et aux normes requises. Contrairement au Contrôle Qualité (QC) qui se concentre sur le testing des échantillons, la QA vise à prévenir les défauts en établissant un cadre de travail robuste et en s'assurant que tous les processus sont correctement définis, suivis et maîtrisés.

Ce système structuré comprend plusieurs activités fondamentales :

**La rédaction des procédures (SOP) :** Établir des instructions de travail détaillées et standardisées pour garantir que toutes les opérations critiques sont réalisées de manière uniforme et contrôlée.

**La gestion documentaire** : Assurer le contrôle, la conservation et l'archivage de tous les documents relatifs à la qualité (procédures, enregistrements, spécifications), garantissant ainsi l'intégrité et la traçabilité des données.

**Les audits internes et externes** : Évaluer de manière indépendante l'efficacité du système qualité et la conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) grâce à des inspections programmées.

**La gestion des risques qualité** : Identifier, analyser et maîtriser de manière préventive les risques potentiels qui pourraient affecter la qualité du produit tout au long de son cycle de vie.

- **Ensemble des actions planifiées pour garantir la qualité.**
- **Comprend :**
  - **La rédaction des procédures (SOP),**
  - **La gestion documentaire,**
  - **Les audits internes et externes,**
  - **La gestion des risques qualité.**

#### **4.4.5. Contrôle qualité (Quality Control – QC)**

Le Contrôle Qualité (QC) représente l'ensemble des activités de laboratoire qui consistent à réaliser des tests analytiques sur les échantillons prélevés à différentes étapes de la fabrication. Son rôle est de vérifier, par des mesures scientifiques, que chaque produit respecte les spécifications prédéfinies avant sa libération.

Ces tests sont systématiquement appliqués aux matières premières, aux intermédiaires de fabrication et au produit fini. Les principaux paramètres vérifiés incluent :

**L'Identité** : S'assurer que le composant ou la substance active est bien celui qui est déclaré, généralement par des techniques spectrales comme l'IR ou la HPLC.

**La Pureté** : Détecter et quantifier la présence d'impuretés ou de contaminants qui pourraient affecter l'innocuité ou l'efficacité du produit.

**Le Dosage** : Vérifier que la teneur en substance active est exacte, uniforme et comprise dans les limites spécifiées pour garantir une dose thérapeutique correcte.

**La Stabilité** : Contrôler l'intégrité du produit dans son conditionnement final au cours du temps, sous l'influence de divers facteurs (température, humidité, lumière), pour définir sa durée de péremption.

**La Stérilité (si nécessaire)** : Pour les produits injectables ou ophtalmiques, ce test critique confirme l'absence de micro-organismes viables.

En résumé, le QC est le gardien final de la qualité, fournissant les données objectives qui permettent de libérer en toute confiance chaque lot de médicament vers le patient.

#### 4.4.6. Importance de la qualité :

Dans l'industrie pharmaceutique, la qualité n'est pas une simple exigence technique, mais un engagement éthique et une responsabilité fondamentale envers les patients. Son importance se manifeste à plusieurs niveaux. Premièrement, elle vise à garantir la sécurité et la santé des patients en leur fournissant des médicaments dont l'innocuité, l'efficacité et la qualité sont constantes. Cette mission première est indissociable du respect des normes légales et éthiques les plus strictes, imposées par les autorités de santé pour protéger le public.

Sur le plan commercial, une culture de la qualité solide est indispensable pour maintenir la crédibilité et la réputation de l'entreprise pharmaceutique. La confiance des professionnels de santé et des patients est un capital immatériel qui se construit sur la fiabilité inébranlable des produits. Par ailleurs, la qualité est la clé pour favoriser l'accès aux marchés internationaux (exportation), car elle permet de se conformer aux différentes réglementations et de réussir les inspections des agences étrangères.

Concrètement, cet impératif de qualité repose sur un pilier structurant : l'application rigoureuse des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF/GMP), soutenue par un système intégré comprenant l'assurance qualité, le contrôle qualité et la traçabilité complète. Cet ensemble est essentiel pour fournir systématiquement aux patients des médicaments sûrs, efficaces et conformes aux normes réglementaires, transformant ainsi un principe fondamental en une réalité tangible.

- Garantir la **sécurité et la santé des patients**.
- Respecter les **normes légales et éthiques**.
- Maintenir la **crédibilité et la réputation** de l'entreprise pharmaceutique.
- Favoriser l'accès aux marchés internationaux (exportation).

### Questions & Réponses

**Q1-** Qu'est-ce que l'environnement de fabrication en industrie pharmaceutique ?

**R1-** C'est l'ensemble des conditions (locaux, air, eau, personnel, équipements) contrôlées pour assurer la qualité des médicaments.

**Q2 -** Pourquoi contrôle-t-on l'environnement de fabrication ?

**R2-** Pour éviter la contamination croisée, garantir la sécurité et respecter les normes GMP.

**Q3-** Quels sont les principaux éléments de l'environnement de fabrication ?

**R3-** Locaux, air, eau, personnel, nettoyage/désinfection, contrôle environnemental.

**Q4-** Comment doivent être conçus les locaux de production ?

**R4-** Avec des surfaces lisses, lavables, résistantes aux produits chimiques et séparées par zones.

**Q5-** Qu'est-ce qu'une salle propre (clean room) ?

**R5-** C'est une zone à atmosphère contrôlée où la concentration en particules et microbes est limitée.

**Q6-** Quel rôle joue le système HVAC ?

**R6-** Il contrôle la température, l'humidité, la pression et filtre l'air avec des filtres HEPA.

**Q7-** Quels types d'eau pharmaceutique sont utilisés ?

**R7-** Eau purifiée (PW) et Eau pour préparations injectables (WFI).

**Q8-** Pourquoi le personnel doit-il porter des vêtements de protection ?

**R8-** Pour limiter les risques de contamination microbologique et particulaire.

**Q9-** Comment prévient-on la contamination microbienne dans les locaux ?

**R9-** Par des procédures de nettoyage/désinfection validées et un contrôle régulier.

**Q10-** Quels paramètres sont surveillés en contrôle environnemental ?

**R10-** Poussières, contamination microbiologique, température, humidité, pression.

**Références bibliographiques :**

1. K. Peter C. Vollhardt, Neil E. Schore, « Traité de chimie organique », 5ème édition, De boeck, 2009.
2. Graham L. Patrick, « Chimie pharmaceutique », De Boeck, 2002.
3. WEHRLE P. – PharmacieGalénique, Formulation et technologiepharmaceutique, janvier 2008. MALOINE
4. LE HIR A. – PharmacieGalénique, Bonnespratiques de fabrication des médicaments, 8ème édition, avril 2001. Abrégés chez MASSON.
5. EudraLex – Volume 4: Bonnes pratiques de fabrication (BPF). Commission Européenne, dernière version 2023.
6. WHO Technical Report Series (TRS) – Annex 2: WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products. Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 2022.

**Résumé:**

Le médicament est une substance active destinée à prévenir, diagnostiquer ou traiter une maladie. Il est composé d'un principe actif (PA) et d'excipients qui facilitent sa fabrication, sa stabilité et son administration.

Le développement d'un médicament passe par plusieurs étapes : découverte, études précliniques, essais cliniques (Phase I, II, III), obtention de l'AMM, puis pharmacovigilance.

Les principes actifs peuvent provenir de sources naturelles, semi-synthétiques, synthétiques ou biotechnologiques. Leur obtention repose sur des opérations comme l'extraction, la distillation, la chromatographie, la fermentation ou la synthèse chimique.

La pré-formulation vise à étudier les propriétés physico-chimiques du PA (solubilité, perméabilité, pKa, logP) pour choisir la forme galénique idéale. Le système BCS classe les médicaments en quatre groupes selon leur solubilité et perméabilité.

La fabrication pharmaceutique exige un environnement contrôlé répondant aux normes GMP : utilisation d'eau pharmaceutique (PW, WFI), salles propres (ISO), systèmes HVAC, et un système qualité rigoureux incluant QA et QC.

Dans l'organisme, le médicament suit le processus ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion.

**Mots-clés:**

Médicament, Principe actif, Excipients, Synthèse chimique, Biodisponibilité.

**Keywords :**

Drug, Active ingredient, Excipients, Chemical synthesis, Bioavailability.

