

# Cours

## Procédés Pharmaceutiques



## **Introduction Générale**

### **Chapitre I : Les Médicaments**

#### **I-1 Introduction**

#### **I-2 Définitions**

**I-3** Les étapes de développement d'un médicament d'un médicament ; la mise en œuvre d'une fabrication d'un médicament.

#### **I-4 Le conditionnement**

### **Chapitre II : Les opérations de synthèse du PA (Sources et techniques)**

#### **II-1 Les sources de principes actifs**

#### **II-2 Les méthodes d'obtention des substances naturelles**

#### **II-3 Les méthodes synthétiques**

#### **II-4 Les méthodes biotechnologiques**

#### **II-5 Exemple de production-la fermentation**

### **Chapitre III : La pharmacie galénique (Voies d'administration et formes galéniques)**

#### **III-1 Voies d'administration**

#### **III-2 Formes galéniques**

#### **III-3 Excipients**

#### **III-4 Fabrication et qualité (Bonne Pratique de Fabrication)**

### **Chapitre IV : Production des médicaments –Formes solides-**

#### **IV -1 Utilisation de l'eau dans l'industrie Pharmaceutique**

#### **IV -2 La mise en forme des particules fine**

#### **IV -3 Fabrication des comprimés**

#### **IV -4 Schéma représentatif de fabrication des comprimés**

## Chapitre I : Les Médicaments

- 1- Introduction
- 2- Définitions
- 3- Les étapes de développement d'un médicament d'un médicament ; la mise en œuvre d'une fabrication d'un médicament.
- 4- Le conditionnement

## I-1 Introduction

L'industrie pharmaceutique a pour principale objectif ; la mise en œuvre des techniques plus performantes de fabrication, de stockage et de contrôle de qualité de nouvelles formes pharmaceutiques dont **les médicaments sont les plus importants de ses produits génériques ou originaux.**

L'industrie pharmaceutique est installée par des structures étatiques ou privés destinés à :

- La fabrication des médicaments pour l'homme ou l'animal.
- Le conditionnement et le contrôle de qualité des médicaments.
- La fabrication des produits pharmaceutiques nécessaires à la médecine en général tel les pansements les réactifs biologiques... ;
- La commercialisation

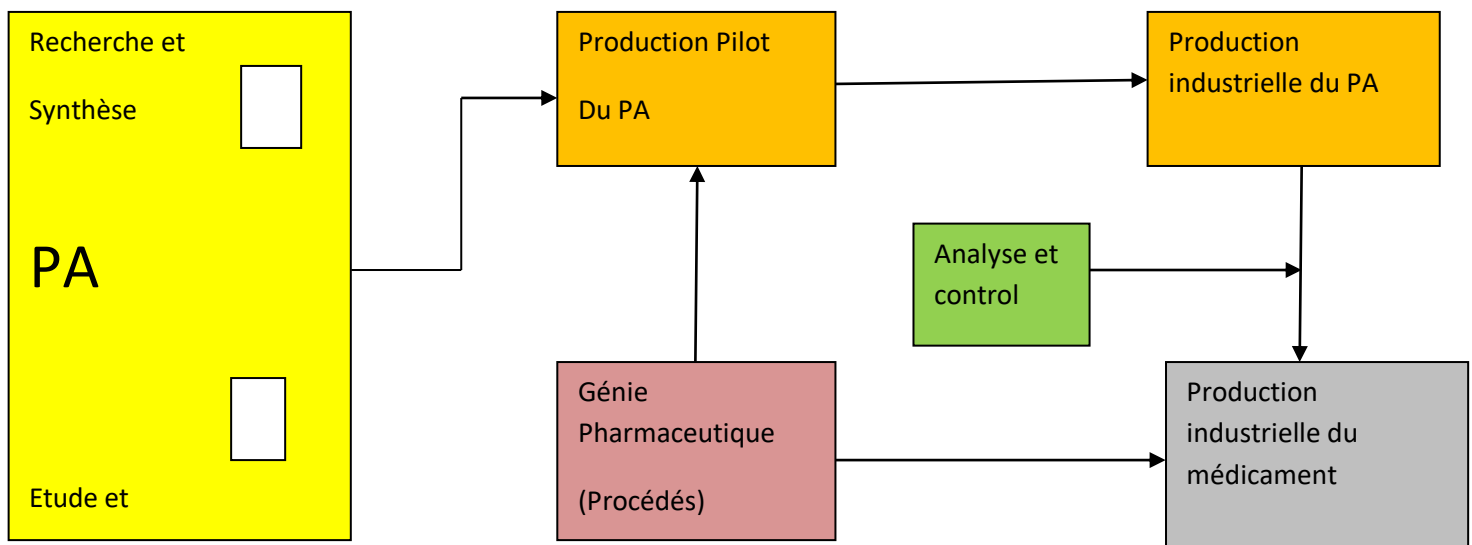
Quelques soit la nature du médicament ; sa forme pharmaceutiques (galénique) ; son utilisation et sa fabrication doit répondre aux normes de qualité nationales et internationales très strictes dans le but est de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments produits.

## I-2 Définitions

- Un médicament est toute substance possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies chroniques ou temporaires ; humaines ou animales.
- Il est utilisé pour établir un diagnostic médical ; corriger ou modifier des fonctions organiques ou physiologiques.
- Tout médicament est composé d'un Principe actif et des excipients de nature et proportion différentes.
- La forme pharmaceutique d'un médicament appelé \*forme galénique\* est sa présentation physique peut être :
  - \*liquide : sirop ; injection gouttes ..... ;
  - \* solide : comprimé ; gélules.....
  - \*gel ou pâte : pommade..... ;

- **La galénique** est une science et étude de la présentation d'un médicament de manière la plus adaptée à leur mode d'administration permettant l'utilisation simple et atteindre l'effet souhaité.

➤ **La Mise au point d'un médicament dans l'industrie pharmaceutique / Génie Pharmaceutique**



### I-3 Etapes de Développement d'un médicament

- 1- Recherche de molécule active : recherche du PA (screening ou criblage)
- 2- Découvert de la molécule : établir un brevet
- 3- Essais précliniques
- 4- Pré-formulation : recherche d'excipient compatible avec le PA -Formulation
- 5- Essais cliniques
- 6- Enregistrement AMM-Autorisation et mise sur le marché
- 7- Pharmacovigilance

**A noter :**

- Tout médicament découvert ou synthétisé par un laboratoire est la propriété de celui-ci. Cette propriété est protégée par un brevet qui confère le monopole d'exploitation pendant un certain nombre d'années en donnant un nom commercial et son conditionnement. On parle donc du **princeps ou médicament** d'origine.

Une fois le brevet s'expira ; tout laboratoire peut produire ce médicament qui devient **générique**

- Un médicament générique contient la PA que le médicament original sauf son aspect ou sa présentation peuvent changer ainsi que les excipients. Son coût est moins cher car les coûts de la recherche et développement ne sont pas inclus dans leurs prix
- Un médicament peut être nommé par :
  - ✓ Un **nom chimique** correspond au nom de la substance qui constitue le médicament qui attribué selon les règles de l'IUPAC (non mentionné sur l'emballage)
  - ✓ **Dénomination Commun Internationale DCI** attribuée par l'organisation mondiale de la santé (OMS), donc c'est une dénomination unique reconnue au niveau mondial
  - ✓ **Nom Commercial** : choisi par le laboratoire producteur du médicament et peut donc différer d'un pays à l'autre

**I-4- La mise en forme pharmaceutique-Conditionnement et péremption-**

Tout fabricant doit disposer d'un système de documentation, comportant les spécifications, les formules de fabrication, les instructions de fabrication et de conditionnement à fin d'assurer une autorisation de mise sur le marché AMM

**I-4-1 Définition : Le conditionnement** est un Ensemble des articles entourant la forme pharmaceutique depuis sa fabrication jusqu'à son utilisation : la boîte, dispositif doseur, la notice, flacon, plaquette .... pour une utilisation en toute sécurité

**La boîte d'un médicament** est le premier support d'information de :

- ✓ les substances contenues, nommées par leur dénomination commune internationale (DCI) (PA et excipients)
- ✓ leur dosage,
- ✓ la voie d'administration,
- ✓ les modalités de conservation, etc..

À l'intérieur de la boîte, le médicament est conditionné par des plaquettes, des flacons, des sachets doivent rappeler certaines mentions telles que le nom de la substance et le dosage.

Les notices ont pour rôle de contribuer à éviter les erreurs d'utilisation, à informer des effets indésirables, des interactions médicamenteuses, des conditions de conservation, etc...

#### **I-4-2 Types de conditionnement : Il existe deux types**

**A- Conditionnement primaire :** emballage en contact direct avec le médicament qu'il contient Exemples: Blistères, ampoules, flacons..

Ce type de conditionnement doit figurer impérativement la DCI , dosage et la date de péremption.

**B- Conditionnement secondaire :** le médicament ; dans son conditionnement primaire est introduit ; dans le conditionnement externe qui est le plus souvent la boîte en carton contenir des fois des accessoires tels des cuillères, des compte gouttes... ; plus la notice

#### **I-4-3 Rôles de conditionnement :**

- **RÔLE DE PROTECTION:** Protéger le médicament jusqu'au moment de l'utilisation contre les facteurs agressifs qui peuvent diminuer sa qualité : l'Humidité ,la lumière, l'air, les écarts de température la Contaminations biologiques. Ou Dommages physiques.. ;
- **RÔLE FONCTIONNEL:** Faciliter l'emploi et augmente la sécurité de l'utilisation
  - Seringue graduée en unité de masse corporelle •Calendrier. •Stylos injecteurs d'insuline. Intervenir dans son efficacité: ]
  - Masque naso- buccal Augmenter la sécurité de son utilisation.]
  - « Conditionnement à sécurité enfant »( presser et tourner) • Dispositifs de fermeture inviolable.
- **RÔLE D'IDENTIFICATION ET D'INFORMATION:** Etiquetage : Notice

#### **I-4-4 – Critères de qualité des matériaux d’emballage:**

- Résistance physique suffisante.— dilatation fragilité transparence
- Imperméabilité aux constituants du médicament.
- Imperméabilité aux agents extérieurs.
- Inertie chimique vis-à-vis du contenu.



## **Chapitre 2 : Les opérations de synthèse du PA (Sources et techniques)**

- 1-** Les sources de principes actifs
- 2-** Les méthodes d'obtention des substances naturelles
- 3-** Les méthodes synthétiques
- 4-** Les méthodes biotechnologiques
- 5-** Exemple de production-la fermentation

## II.1. Les sources du principe Actif :

Les Principes Actifs sont d'origines diverses ; leur classification peut se faire selon leurs sources:

- P.A. d'origine végétale
- P.A. d'origine animale
- P.A. d'origine microbiologique et biotechnologique
- P.A. d'origine synthétique

Les procédés associés aux quatre principaux moyens d'obtention d'un principe actif pharmaceutique :

- **Extraction** de molécules, précurseurs de principe actif à partir des végétaux.
- **Synthèse** chimique à partir de ces précurseurs (hémi synthèse) en une ou plusieurs étapes.
- **Fermentation** à partir d'une souche de levure, microorganisme à la frontière d'une bactérie et d'une cellule animale. Processus d'augmentation d'échelle du tube à essais au réacteur de plusieurs centaines de m<sup>3</sup>. Les levures sont nourries et expulsent le principe actif
- **Cultures** de cellules animales et obtention d'anticorps monoclonaux par amplification cellulaire, en maîtrisant les risques de contamination.

## II. 2. Les méthodes d'obtention des substances naturelles

Le principe de ces méthodes est l'extraction et la purification.

### II.2.1. Composition des plantes :

Les plantes (plantes médicinales) présente une source importante :

- ✓ Des composés actifs d'actions pharmacologiques
- ✓ Des composés utiles peuvent moduler l'effet des composés actifs et améliorer l'assimilation.

Cette association de molécules constitue **le totum**; confère à la plante des propriétés médicinales parfois différentes de celles obtenus séparément par une **extraction sélective**.

L'extraction partielle permet d'isoler des composés actifs d'autres composants toxiques de la plante. Cette pratique débouche sur une « **phytothérapie moléculaire** » se rapprochant de l'allopathie basée sur l'utilisation de molécules de synthèse.

### II.2.2. Exploitation des composants de plante : Extraction et purification

L'extraction est utilisée pour extraire sélectivement un ou plusieurs composés d'un mélange initial, sur la base de propriétés chimiques ou physiques.

Les P.A. d'origine végétale (plantes entières ou parties de plantes) composent ce qu'on appelle la phytothérapie.

#### II.2.2.1. Méthodes d'extractions

##### a. Classiques :

**La décoction:** Consiste à chauffer la racine ou l'écorce d'une plante avec de l'eau; jusqu'à ce que cette dernière soit bouillante et les constituants se dissolvent.

**L'infusion:** Consiste à verser de l'eau bouillante sur des plantes (les feuilles ou les fleurs) finement broyées puis les laisser tremper pour dissoudre leurs principes actifs.

**La macération:** Consiste à laisser séjourner à froid un solide dans un liquide pour en extraire les constituants solubles dans ce liquide.

**Extraction par hydro-distillation :** La plante se trouve dans un réacteur où elle est en contact direct avec l'eau bouillante. Le chauffage permet l'éclatement et la libération des molécules volatiles contenues dans la matière végétale.

**L'extraction par solvant:** C'est un procédé qui permet d'extraire des composés qui ne peuvent pas l'être avec de l'eau (décantation, séchage et filtration).

**Le choix du solvant obéit à des critères :**

- La miscibilité du solvant
- La solubilité
- Facilement séparés
- Inertes chimiquement vis-à-vis de la solution à extraire.
- Peu toxiques que possible.

**L'extracteur de Soxhlet** : un appareil utilisé en chimie analytique qui permet de faire à chaud l'extraction par solvant d'un solide avec une grande efficacité.

**b. Méthodes Modernes :**

**Extraction assistée par micro-ondes** : la plante est chauffée par un rayonnement micro-ondes dans une enceinte dont la pression est réduite de façon séquentielle : les molécules volatiles sont entraînées avec la vapeur d'eau propre à la plante traitée. Ce chauffage, en vaporisant l'eau contenue dans les glandes oléifères, crée à l'intérieur de ces dernières une pression qui brise les parois végétales et libère ainsi le contenu en huile.

**L'extraction par un fluide supercritique** : un procédé d'extraction d'un soluté d'une substance en utilisant un fluide supercritique comme solvant d'extraction. Le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) supercritique est le fluide le plus utilisé.

**II.2.2.2. Préparations extractives à bases de plantes :**

- **LES TEINTURES VÉGÉTALES** : Liquides obtenus en traitant les plantes séchées par l'alcool (Ethanol).
- **LES EXTRAITS** : Préparations liquide, semi-solides ou solides résultant généralement de l'évaporation ou de la concentration d'une solution extractive. Selon le degré de concentration, on obtient :
  - **Extraits fluides à consistance liquide (à base d'éthanol)**
  - **Extraits mous ou extraits semi-solides à consistance pâteuse (10 à 20 % d'eau)**

- **Extraits secs pulvérulents, renferment environ 8 % d'humidité résiduelle.**

➤ **LES HUILES ESSENTIELLES (HE) :** Des Liquides de composition complexe, volatils, aromatiques contenus dans les plantes à essence. Ces deniers sont libérés de la plante sous l'action de la vapeur et de la chaleur (Distillation)

**Exemples :** HE d'eucalyptus (antiseptique),  
HE de menthe poivrée (aromatisant et digestive).

### **Les techniques de purification :**

La purification est une technique de décontamination repose sur la séparation des substances indésirables (Impuretés).

Il existe plusieurs moyens de purification comme la filtration, la centrifugation, la chromatographie et l'électrophorèse :

**La filtration :** Filtration gravimétrique ou sous vide, sous pression ou ultrafiltration. Un procédé de séparation permettant de séparer les constituants d'un mélange qui possède une phase liquide et une phase solide au travers d'un milieu poreux (filtre) dont les diamètres sont choisis en fonction des particules solides. Elle peut se faire dans le but de :

- séparation de particules de l'ordre de micromètre : Microfiltration.
- Eliminer des microorganismes : filtration stérilisante
- Les applications de la filtration courante résultent de la séparation d'un solide dispersé.

**Centrifugation :** Une technique qui permet la séparation des composés d'un mélange en fonction de leur densité sous l'action d'une force centrifuge. Elle permet de récupérer un précipité (culot) et un surnageant. Le mélange à séparer peut être constitué de deux phases liquides ou de particules solides en suspension dans un

liquide. L'ultracentrifugation utilise des vitesses de rotation encore plus grandes et permet la sédimentation de particules ultramicroscopiques.

**II.2.3. Exploitation du PA d'origine animale :** L'utilisation des tissus animaux en thérapeutique « l'opothérapie »:

- **Organes, tissus ou glandes desséchés :** Produits ayant subi le minimum de transformation, administrés sous forme de poudre ou de liquide. **Ex :** Poudre de pancréas, Sang et Plasma...
- **Constituants purifiés :** Obtenus par des étapes d'extraction souvent longues et difficiles. **Ex :** Hormones (*insuline*), Enzymes (*trypsine*).

Cependant, nombreux problèmes sont liés à l'utilisation des tissus animaux:

- **Mauvaise conservation des organes, activité inconstante...**
- **Caractères organoleptiques désagréables (mauvaise odeur...)**
- **Intolérance comme les allergies...**

**II.2.4. Exploitation du PA d'Origine Microbiologique :** Ce sont des substances extraits des microorganismes (bactérie, virus, ...). **Ex :** Les vaccins. Ou soit secrété par les microorganismes (champignon ou d'autres bactéries), ainsi isolées et purifiées. **Ex :** Antibiotique.

**II.3. Les méthodes synthétiques (PA d'Origine Synthétique) :** La plupart des médicaments actuellement commercialisés sont d'origine synthétique, obtenus par :

**a- Synthèse Naturelle:** Les substances actives d'origine biologique ou naturelle sont reproduites par synthèse pour des raisons économique ou bien de sécurité.

**b- L'hémi-synthèse :** la structure de la molécule active naturel est modifiée chimiquement pour améliorer ou augmenter son activité soit diminuer leurs effets secondaires.

**c- La synthèse chimique :** Les principes actifs sont créés de manière totalement synthétique (une série de réactions), utilise des entités chimiques que qu'ils n'existent pas dans la nature.

#### **II.4. Les méthodes Biotechnologiques (PA d'Origine Biotechnologique) :**

- ✓ La biotechnologie médicale remonte au début de 18<sup>ème</sup> siècle, est une science qui applique les technologies de production sur des organismes vivants (cellules, bactéries.....)
- ✓ Sont des méthodes **Biogénétique** vu à l'utilisation des méthodes de génie génétiques (domaines de biologie, microbiologie, biochimie.....)

##### **Principe :**

Le principe de production se base sur la modification génétique des cellules vivantes (micro-organismes), séparées et **sélectionnées** de leur milieu puis mises en culture ou fermentation

Les molécules produites présentent toutes les caractéristiques de leur modèle humain dont les ordres sont donnés à la cellule productrice sous forme **d'ADN reconstitué** (technique d'ADN recombinant).

##### **Exemples :**

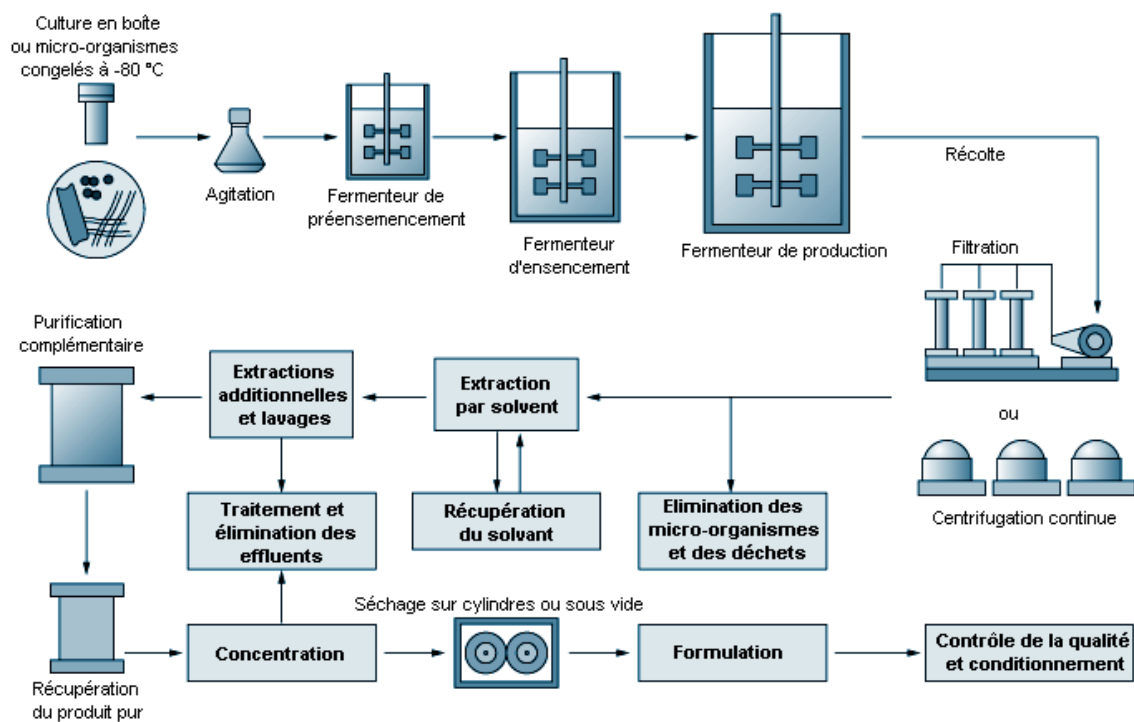
- Hormones, tels que l'insuline
- Les anticorps monoclonaux contre le cancer.
- Les interférons contre l'hépatite C.

##### **Etapes:**

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

1. Identification du gène humain codant par la protéine X
2. Reproduction du fragment d'ADN
3. Introduction du fragment d'ADN dans la bactérie
4. Mettre l'ensemble dans des conditions adéquates de croissance (fermentation et culture), pour obtenir une grande quantité de gène.
5. Extraction et purification.

## II-5 Exemple de production: Schéma d'un processus de fermentation



Source: Kroschwitz, 1992.

La préparation se fait en trois parties :

- 1- Préparation de l'inoculum
- 2- L'ensemencement
- 3- La fermentation et la récupération ou l'isolement du produit.



## Devenir les principes actifs dans l'organisme

La phase biopharmaceutique comporte les étapes de la mise à disposition des principes actifs dans l'organisme. Pour une formulation destinée à la voie orale, elle se compose de deux phases : libération et dissolution.

Elle précède la phase pharmacocinétique qui décrit ce qui se passe une fois que le produit **est prêt à pénétrer dans l'organisme.**

- A- **Libération** : lors de la voie d'administration (par voie orale d'un comprimé à titre exemple) , la première étape ,le PA se libère par désintégration de la forme solide, suivi d'une désagrégation en petites particules, pour faciliter la dissolution. Pour une forme gélule, cette **étape se résume à l'ouverture de la gélule.**
- B- **Dissolution** : Pour traverser les membranes biologiques ou pour être adsorbé, le PA doit être dispersé en milieu aqueux aux sites d'adsorption . Lors de l'administration d'un comprimé, le tube digestif correspond au site d'adsorption.

## **Chapitre III : La pharmacie galénique (Voies d'administration et formes galéniques)**

- 1-** Voies d'administration
- 2-** Formes galéniques
- 3-** Excipients
- 4-** Fabrication et qualité (Bonne Pratique de Fabrication)

### III-1 Voie d'administration :

Définie l'acheminement du médicament dans l'organisme à son **lieu d'action**

pour atteindre son effet thérapeutique à titre curative ou préventive. Donc d'est la manière de prendre un médicament.

### III-2 Formes galéniques

La galénique est une science qui étudie la présentation des mélanges PA+Excipient (médicament) en plusieurs formes qui assure le confort du malade en utilisant des différentes technique adéquates de fabrication.

#### III-2-1 Les différentes formes galéniques et leurs voies d'administration :

Le médicament est présente sous plusieurs formes et aspects physiques (solides, gels, liquides, poudres).

Voie d'administration	Formes galéniques
Voie orale (par la bouche)	Comprimés, gélules, sirops,.....
Voie respiratoires (nasal par Inhalation)	Atomiseurs, gouttes.....
Voie rectale (par le rectum)	Suppositoires, ovules.....
Voie cutanée (par la peau) Transmuqueuse /Percutanée	Pommades, lotions, gels alcooliques...
Voie parentérale (peau/muscle) Intramusculaire /Intraveineuse/sous cutanée	Injections, vaccins, perfusions .....
Voie oculaire (par les yeux)	Collyres, pommades.....

### III-2-3 Les différentes formes galéniques et leur mode d'action :

<u>Formes galéniques</u>	<u>Mode d'action</u>
Comprimés enrobés, non-enrobés, solubles, effervescents, gélules.	Le médicament est avalé et le principe actif se libère plus ou moins rapidement selon la forme galénique.
Suppositoires, lavements, crème locale.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le principe actif est libéré très rapidement.</li> <li>Forme de médicament très utilisée chez les bébés, les personnes handicapées ou les patients souffrants de pathologies sévères de l'estomac.</li> </ul>
Pommades, gels, patchs.	Application et action locales.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhalateurs.</li> <li>Compte-gouttes et atomiseurs (nez).</li> </ul>	Action locale utilisée pour les pathologies ORL et respiratoires.
Injections, perfusions, implants.	Action rapide, utilisée pour la vaccination ou la diffusion lente et prolongée et pour la prise de traitement en milieu hospitalier.
Collyres, pommades, inserts.	Traitement local des pathologies ophtalmiques ou allergiques.

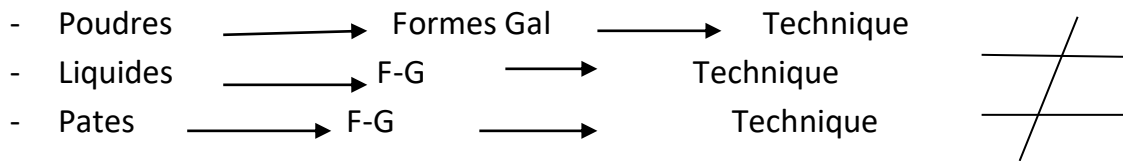
### III-2-4 Choix des formes galéniques à administrer

Il ya une diversité de forme galénique, leur choix à administrer dépend de plusieurs paramètres :

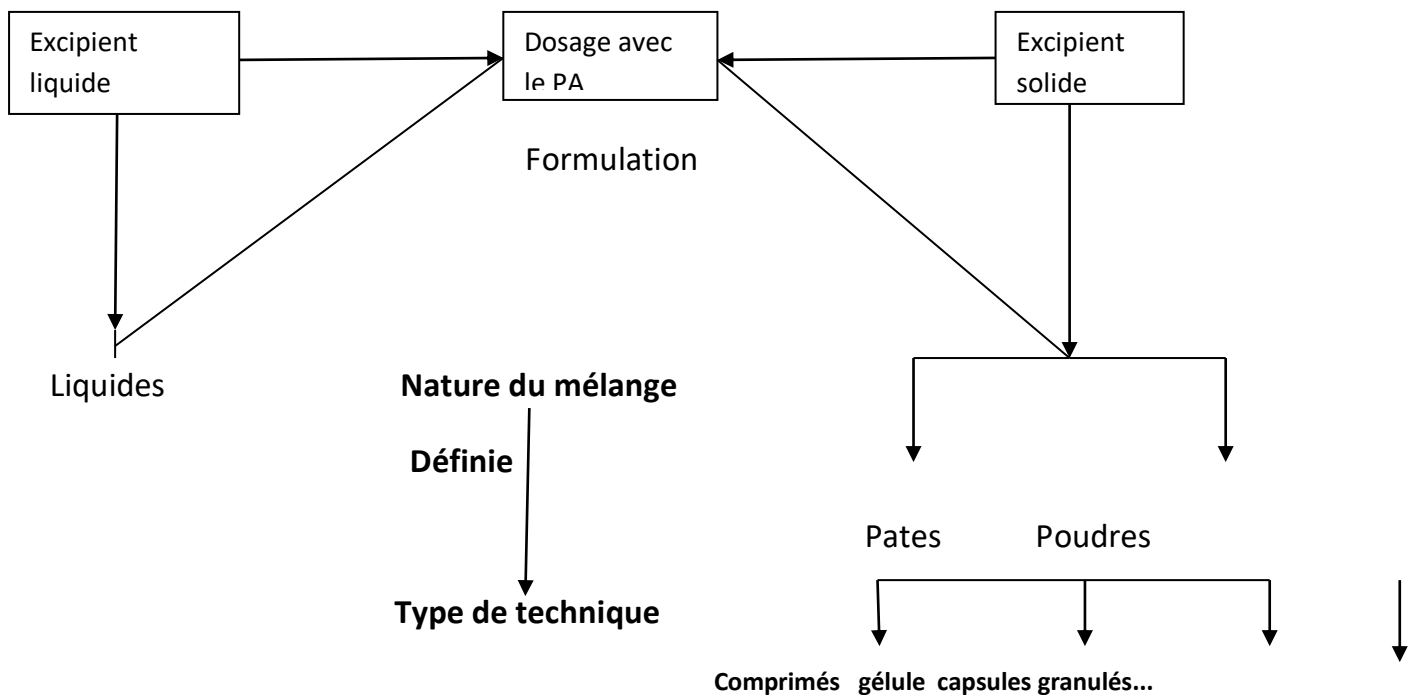
- L'âge et le poids du patient.
- Lieu et mode d'action (circulation sanguine ou application locale)
- Durée d'action instantanée ou retardé (Cas d'urgence)
- Dosage des PAs
- Le confort du malade (présentation des cas d'inflammations d'organes ; antécédent maladies)

### III-2-3 Choix de la technique de production

Le mélange (PA +Excipient) peut être :



Chaque nature de mélange a un type de technique



**Pour même mélange on peut avoir plusieurs formes**

#### Conclusion :

La pharmacie galénique intervient tout long de la fabrication d'un médicament par ses objectifs de valoriser et optimiser un médicament par :

- Un choix rationnel des excipients
- Un choix de forme galénique adéquate.
- Un choix de méthode de fabrication appropriée.

### III-3 Excipients

L'excipient est une substance inerte sans intérêt thérapeutiques ou action pharmaceutiques intervient dans le médicament à plusieurs niveaux :

#### 1- Conservation :

- Protège le PA et empêche la dégradation du médicament (excipient est un antioxydant).
- Empêche la prolifération des microorganismes (excipient est un antimicrobien).
- Contribue à la stabilité des médicaments (excipient est un intermède).

#### 2- Conception et fabrication :

- Permettre la cohésion d'un mélange des Poudres (excipient est un agrégeant).
- Permettre la dilution et la dissolution (excipient est un diluant).
- Donne une meilleure présentation du médicament de gout et couleur (excipient est un colorant, arômes...).
- Choix de la méthode de fabrication pour une forme galénique adaptée au cas clinique.

#### 3- Administration :

- Modifier la vitesse de la libération du PA dans l'organisme.
- Facilite l'administration pour une meilleure dissolution.

### III-4 La bonne Pratique de Fabrication BPF :

Le médicament fabriqué doit assurer la qualité et le confort du malade ainsi qu'une efficacité exigée.

Les entreprises pharmaceutiques doivent obéir aux exigences de conformité aux spécifications d'autorisation de fabrication ou de mise en marché.

Plusieurs textes ont été établis pour réglementer l'industrie pharmaceutique à fin de garantir un haut niveau d'assurances de qualité et développement contrôlé (certificat de qualité).

## **GMP- Good Manufacturing Practices**

Etabli comme notion d'assurance de la qualité et sécurité ; les BPF s'attachent à limiter deux catégories de risques :

- 1- Les risques de contaminations (internes ou externes).
- 2- Les risques de confusion (au niveau des étiquetages, identification des composés...)

Pour cela la BPF intervient tout au long des étapes de procédés de fabrication ainsi que les structures attachées (laboratoire..) dont nous citons :

### **1- Matériel et Equipements.**

- \* Assurer leur nettoyage ; entretien et maintenance de manière régulière et efficace pour atteindre des plus hauts rendements de production.
- \*Prendre toutes les mesures de prévention technique.

### **2- Méthodes et techniques utilisées.**

La technique de fabrication doit être respectée par :

- \*Ces modes opératoires (Dosage des PA et excipients)
- \* Paramètres et conditions opératoires (T, P, débit....)
- \* Adaptation des procédés en vas CLO pour éviter toute contamination.

### **3- Matières premières et produits finis.**

- \* Control de qualité des PA et produits finis
- \*Vérification régulière et systématique de qualité au cours de différentes points et étapes de fabrication.
- \*Adapter des comportements contre toute contamination par la propreté et l'hygiène.

**4- Personnels (Cadres et main d'œuvres).**

\* formé et compétent au poste de travail.

\*Assurer par une haute protection contre les contaminations (accidents) en portant des tenues spéciales (Combinaisons lavables ou jetables, des gants spéciaux, chaussures...).

\*Sous un suivi et surveillance médicale par des examens classiques et des dépistages.

**5- Locaux et les infrastructures des différents rôles.**

\*Mettre en places des locaux de stockages et un transport adapté.

\*Mettre un système d'enregistrement aux dossiers de lots.



## **Chapitre IV : Production des médicaments –Formes solides-**

- 1- Utilisation de l'eau dans l'industrie Pharmaceutique
- 2- La mise en forme des particules fine
- 3- Fabrication des comprimés
- 4- Schéma représentatif de fabrication des comprimés

## IV-1 L'eau dans l'industrie Pharmaceutiques

L'eau est une ressource vitale à pour plusieurs d'activités pour la survie des êtres vivants ; dans les domaines d'agricoles ; des industriels chimiques ou biologiques

Dans l'industrie pharmaceutique l'eau est utilisée d'une façon directe ou indirecte :

- 1- **Directement** entre en contact avec le médicament lors de sa préparation
  - Elle est utilisée en tant qu'excipient, pour reconstituer un médicament (formulation)
  - Utilisée lors des étapes de synthèse du principe actif.
- 2- **Indirectement** utilisée comme agent de nettoyage des cuves et réacteurs ; des emballages primaires ; agent de refroidissement ; lavages des particules ....

Vu à son importance majeur dans cette industrie ; sa qualité est une référence juridique et scientifique en matière de normes standards à respecter .Ces normes définie les différents types d'eau à utilisées selon leurs usages ; leurs compositions qualitatives et quantitatives et les méthodes de control de sa qualité. (La pharmacopée)

**La pharmacopée** regroupe des normes pharmaceutiques qui uniformisent la composition qualitative et quantitative des médicaments grâce à un recueil de monographies de La conformité de la qualité.

Ce recueil comprend:

- La nomenclature des drogues et des médicaments.
- Une liste des dénominations communes des médicaments.
- Les caractères des médicaments, les moyens d'identification.
- Les méthodes d'essai et d'analyse à utiliser pour assurer leur contrôle.

### IV-1-1 Les eaux à usage pharmaceutique :

Les normes qualitatives des eaux à usage pharmaceutique sont bien définies selon la pharmacopée Européenne. Ainsi que, les procédés de traitement et les méthodes de contrôle qualité.

La Pharmacopée Européenne définit les types d'eau comme suivant :

- 1- L'eau purifiée
- 2- L'eau hautement purifiée.
- 3- L'eau pour préparations injectables.

## 1- Eau purifiée (EP) :

L'eau purifiée est la plus utilisée dans le domaine pharmaceutique, destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes,

Sauf exception justifiée et autorisée. L'eau purifiée peut être également en vrac ou conditionnée en récipients.

### a- Eau purifiée en vrac (EPv) :

Elle est préparée à partir d'une eau destinée à la consommation humaine par distillation, par échange d'ions, par osmose inverse. Conservée et distribuée dans des conditions visant à empêcher la croissance de microorganismes et à éviter toute autre contamination (**germes**)

### b- Eau purifiée conditionnée en récipients (EPc) :

Est une eau purifiée en vrac répartie en récipients et conservée dans des conditions visant à assurer la qualité microbiologique requise. L'eau purifiée conditionnée en récipients est exempte de tout additif. Elle satisfait aux essais prescrits d'Eau purifiée en vrac ainsi qu'aux d'autres essais complémentaires tels que l'acidité ou l'alcalinité, substances oxydables,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Mg}^{+2}$ , contamination microbienne

## 2- Eau hautement purifiée (EHP) :

L'eau hautement purifiée est **utilisée dans la préparation** de médicaments lorsqu'une eau de qualité biologique élevée est nécessaire, sauf dans le cas où l'emploi d'eau pour préparations injectables est requis.

Elle est obtenue par des procédés appropriés à partir d'une eau potable tels ; un système d'osmose inverse à double passage, combinée à d'autres techniques appropriées telle l'ultrafiltration et la dé ionisation.

## 3- Eau pour préparations injectables (EPI) :

Elle est produite à partir d'eau potable ou d'eau purifiée. **Principalement** par distillation.

Cette eau est destinée à:

- Des préparations injectables en vrac et l'eau stérilisée pour préparations injectables destinée à être répartie dans des récipients appropriés.

- Des préparations de médicaments pour administration parentérale à véhicules aqueux (EPPI en vrac), soit à la dissolution ou la dilution de substances autant qu'une eau stérilisée.

#### IV-1-2 Control de qualité

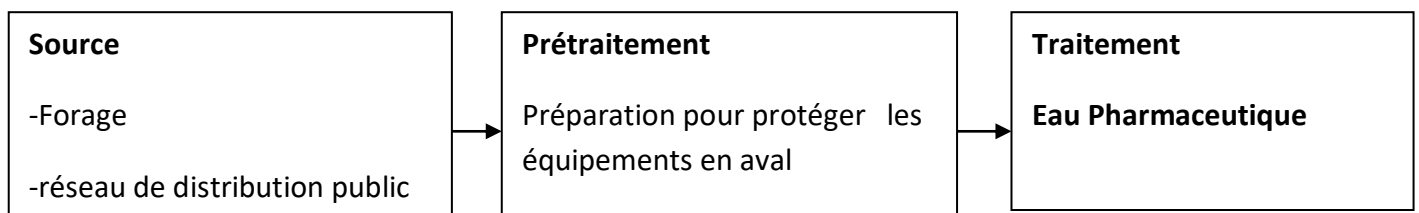
Différentes analyses effectuées :

- Analyses physico-chimiques : PH ; Conductivité ; dosages des chlorures ; métaux lourds....
- Analyse microbiologiques : présence de germes ; levures ; glu

La qualité est assurée par la BPF.

#### IV-1-3 Les méthodes de production de l'eau à usage pharmaceutique :

L'eau pour l'industrie pharmaceutique ne doit pas contenir : des parasites, virus, bactéries, les sels minéraux, les impuretés, ni saveur ni odeur désagréable.



#### ➤ Les Etapes de Fabrication :

##### ❖ Prétraitement de L'eau:

**Filtration et Ultrafiltration** : séparer les matières en suspension, par passage à travers un milieu poreux qui retient les particules solides. L'ultrafiltration se fait sous pression permettant de séparer les molécules en fonction de leur taille à l'aide de membranes de perméabilité très sélective.

**Adoucissement** : Le principe est de faire passer l'eau dure sur un lit de résine cationique, chargée de sodium ( $\text{Na}^+$ ), qui échange les ions calcium ( $\text{Ca}^{++}$ ) et magnésium ( $\text{Mg}^{++}$ ), responsables de la dureté de l'eau, contre des ions sodium ( $\text{Na}^+$ ).

**Déminéralisation par permutation (Electrodésionisation)** : Passage de l'eau à purifiée par des résines, qui échangent les cations puis des anions de l'eau traitée avec des ions  $H^+$  et  $OH^-$ .

❖ **Traitement de L'eau:**

**Distillation** : Chauffage → Ebullition → Evaporisation → Condensation de la vapeur → Eau de très grande pureté physico-chimique (conductivité extrêmement faible) et microbiologique.

**Osmose et Osmose inverse** : L'osmose c'est le transfert de l'eau de la solution la moins concentrée vers la solution la plus concentrée sur une membrane semi-perméable. En appliquant une pression forte sur le compartiment contenant, la solution la plus concentrée, on aura une inversion du phénomène (osmose inverse), ce qui assure la rétention de la majorité des composés présents dans l'eau (contaminants organiques et microorganismes).

**Désinfection par UV** : Ce procédé assure une meilleure **stérilisation de l'eau** pour une longue durée de vie. Les radiations UV (entre 200 et 280 nm) ont une action stérilisante, par un effet bactériostatique ou bactéricide.

## IV- 2 La mise en forme des particules fine

L'agglomération des poudres constitue une méthode fréquemment choisie pour la mise en forme de petites particules dans l'industrie pharmaceutique.

Les procédés d'accroissement de taille des particules permettent de passer de l'état de **poudre** à celui de **granulé** ou de **comprimé**, ce qui permet, notamment, d'améliorer le dosage, tout en diminuant **l'émission de poussières** lors des manipulations.

Ces techniques sont également utilisées pour **valoriser** les molécules d'intérêt qui se présentent sous forme de fines particules, non compressibles directement, donc non commercialisables en cet état.

Pour la formulation du produit, les industriels ont recours à l'ajout d'adjuvants, tels que les **diluants et les liants**, afin d'obtenir une taille de particule facile à manipuler, associée à des propriétés mécaniques suffisantes pour permettre leur conditionnement et leur transport.

#### IV- 2 -1 Choix des liants et diluants :

Le choix du liant est un point important car il doit présenter des propriétés spécifiques adéquates. Il doit notamment être compatible, chimiquement ou biologiquement, avec les autres ingrédients de la formulation, assurer son rôle **de lien** sans qu'aucune force de compression ne soit appliquée.

Les liants peuvent être mis en œuvre sous forme liquide, solide ou en solution.

L'utilisation d'une **forme solide**, est plus intéressante d'un point de vue technique car il **n'est** alors **pas nécessaire** de passer par une étape de **séchage**, nécessite cependant d'utiliser le liant en proportion importante pour atteindre l'objectif visé.

#### IV- 3 Fabrication des comprimés :

Trois grandes voies de mise en forme des particules par **accroissement de taille** sont habituellement suivies :

- I- **Granulation par voie humide**
- II- **Granulation par voie sèche**
- III- **Compression directe**

##### IV- 3 -1 Les procédés de granulation

La granulation de particules consiste le contrôle **d'augmentation de** la taille de celles-ci, dans le but d'obtenir des agglomérats.

**Granuler** un matériau a pour but :

- ✓ l'amélioration des propriétés d'écoulement,
- ✓ l'augmentation de la densité des particules,
- ✓ la diminution de la **ségrégation** des matériaux a fin d'améliorer les performances des produits comme le contrôle de la vitesse de dissolution.

##### IV- 3 -2 Granulation par voie humide :

Une des voies les plus fréquemment utilisées. Les poudres sont mélangées soit par **agitation mécanique** soit par **fluidisation**. L'utilisation d'un liant permet d'obtenir des granulés poreux et résistants en mouvement en général sous la forme **d'un liquide**.

Les agglomérats sont ensuite séchés puis tamisés si nécessaire afin d'en homogénéiser la taille, avant de les comprimer.

La granulation humide permet :

- ✓ d'obtenir directement des agglomérats de quelques centaines de micromètres à partir des particules initiales, sans étape de **concassage** mais avec éventuellement un tamisage afin d'obtenir la granulométrie recherchée.
- ✓ A travers les liants utilisés, l'amélioration des particules en augmentant la **force d'adhésion** entre les particules . par conséquent accroître la résistance mécanique des agglomérats obtenus
- ✓
- ✓ Un mouillage par des liants sous formes dissoute ou forme sèche plus des diluants constitués le plus souvent d'eau ou d'éthanol.
- ✓ En plus de leurs fonctionnalités de cohésion, les liants peuvent être amenés à remplir d'autres fonctions, notamment l'amélioration de la fluidité lorsqu'ils sont ajoutés sous forme solide

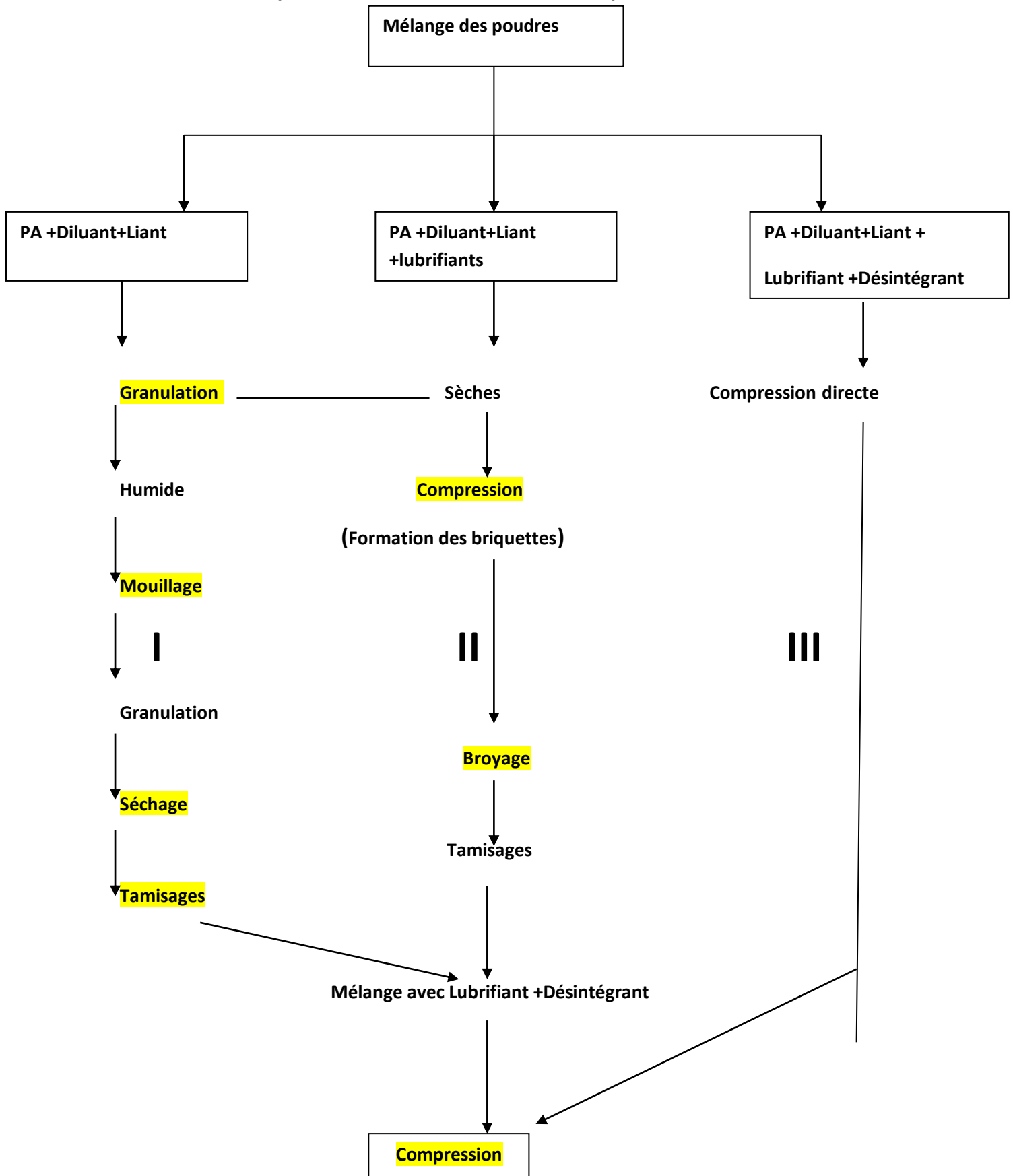
#### IV-3 -3- Granulation par voie sèche :

Utilise ou non un ajout préalable **d'adjuvants** de compression. La poudre subit ensuite une première phase de compression, généralement en briquettes, broyés ensuite avant de procéder à un tamisage

La granulation par voie sèche est généralement appliquée aux matériaux sensibles à la chaleur. Dans ce cas, la granulation est effectuée sans apport de liant sous forme de liquide de mouillage, ou avec l'aide d'un agent liant sec (amidon, gélatines, sucres, dérivés cellulosiques...). Ce procédé permet donc d'éviter l'étape de séchage.

**IV-3 -4 - La compression directe :** la voie la plus directe et la plus rapide, mais reste très rarement utilisée car seule une très faible proportion de particules possèdent des propriétés de compressibilité adaptées.

## IV-4 - Schéma représentatif de fabrication des comprimés





On note :

➤ Les Opérations unitaires permettant la mise en forme des poudres par Compression :

- 1- Mélange par des Malaxeur.
- 2- Mouillage par des liants et diluants.
- 3- Séchage par différentes modes.
- 4- Tamissage qui permet une analyse granulométrique.
- 5- Broyage pour homogénéiser les tailles des particules.
- 6- Compression pour obtenir la forme solide.

➤ Les ingrédients ajoutés :

- 1- Liants et diluants
- 2- Lubrifiants
- 3- Désintégrants