



Cours de pharmacie galénique
3^{ème} année pharmacie

2020/2021

Introduction à la pharmacie galénique Processus de Fabrication des Médicaments



Dr. HAMICI A.

Université Batna 2

2020/2021

Introduction à la pharmacie galénique et Processus de Fabrication des Médicaments

Plan

- 1. Préambule**
- 2. Résumé de la vie d'un médicament de la conception aux BPF**
- 3. Etapes du développement d'un médicament**
 - 3.1. Conception**
 - **Connaissance du PA**
 - **Formulation**
 - 3.2. Autorisation de mise sur le marché**
 - 3.3. Gestion de la qualité et BPF des médicaments**
- 4. Conclusion**

1. Préambule

○ Définitions :

1.1. Définition du médicament

Selon l'Article 309 de la nouvelle loi sanitaire algérienne :

Toute substance, association de substances ou produit qui, administré à l'homme ou à l'animal, permet de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer les maladies humaines ou animales ou de restaurer, corriger, modifier ses fonctions organiques.

Sont également définis comme médicaments :

- les produits stables dérivés du sang,
- les concentrés d'hémodialyse, les solutés de dialyse péritonéale, les gaz médicaux,
- les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle contenant des substances vénéneuses;
- les produits diététiques ;
- les organismes génétiquement modifiés....

• En résumé :

Un médicament est un produit préparé et présenté pour guérir ou prévenir les maladies ; ou administré en vue d'établir un diagnostic ; restaurer, corriger ou modifier les fonctions organiques de l'homme ou de l'animal.

1.2. Les formes pharmaceutiques ou galéniques :

Une **forme galénique** (ou **forme** médicamenteuse ou **forme** pharmaceutique), désigne la **forme** individuelle sous laquelle sont mis les principes actifs et les excipients pour constituer un médicament

Les noms des formes pharmaceutiques ont été harmonisés en Europe afin d'éviter les confusions et éventuellement les erreurs de manipulation.

EX ; un liquide oral tel qu'un bain de bouche, qui ne doit pas être avalé, ne doit pas être confondu avec une solution buvable.

1.3. Principe actif et médicament

Médicament = P.A(s) + excipients

- P.A : substance douée de propriétés thérapeutiques, il est le support de l'activité pharmacologique.
- Il faut trouver, pour chaque P.A la présentation médicamenteuse la mieux adaptée au traitement de la maladie ; celle qui libère le plus, le plus vite, le plus longtemps le principe actif.

1.4. Préparation du médicament

L'association du principe actif et des excipients se fait grâce à une **mise en forme** qui relève du domaine de la **pharmacie galénique**. Les opérations de mise en forme font appel généralement à plusieurs étapes :

Pré-formulation,
Formulation,
Fabrication,
Contrôle et Conditionnement.

1.4.1. La pré-formulation

C'est l'étude des caractéristiques physico-chimiques, technologiques et biologiques du principe actif nécessaire pour le formuler et développer une forme pharmaceutique **stable** ayant la **biodisponibilité maximale**, tout en étant compatible avec une **production industrielle**.

1.4.2. La formulation

Elle permet de fixer la composition qualitative et quantitative, ainsi que de définir le mode de fabrication et de choisir le conditionnement.

1.4.3. La fabrication

Elle est réalisée par un certain nombre d'opération physique : **Refroidissement, chauffage, séchage, fusion, mélange, compression, dissolution, filtration, stérilisation, etc.**

N.B: elle doit être rigoureusement reproductible.

1.4.4. Le conditionnement

Il assure la protection et la conservation du médicament

- Il permet la division du médicament
- Il facilite l'utilisation par le malade
- Il augmente la sécurité d'administration (dose)
- Il réduit les risques de confusion.

• La pharmacie galénique

« La science et l'art de préparer, conserver et présenter les médicaments ».

- « **Galénique** » *Claudius Galenus* (II siècle à Pergame), médecin de Marc Aurèle et de ses successeurs à Rome. Il doit sa grande renommée à l'ampleur de ses travaux dans diverses branches de la médecine (400 ouvrages). Il s'est beaucoup intéressé à la formulation des médicaments et il a donné de nombreux détails sur la façon de les préparer.
- **Objectif** : trouver pour chaque P.A la présentation médicamenteuse la mieux adaptée au traitement d'une maladie déterminée.
- **Présentation médicamenteuse** : le produit tel qu'il est délivré au patient, la forme galénique avec tous ses composants : le ou les P.A, les excipients, les articles de conditionnement, l'étiquetage et la notice.

2. Résumé de la vie d'un médicament de la conception aux BPF

La conception d'un nouveau Médicament : processus **long, compliqué** et **couteux**

Dans l'industrie pharmaceutique, ces processus peuvent-être subdivisés et répartis en quatre phases ; voir figure 1 :

La phase de recherche.

La phase de développement ou conception.

La phase clinique.

La phase de mise sur le marché.

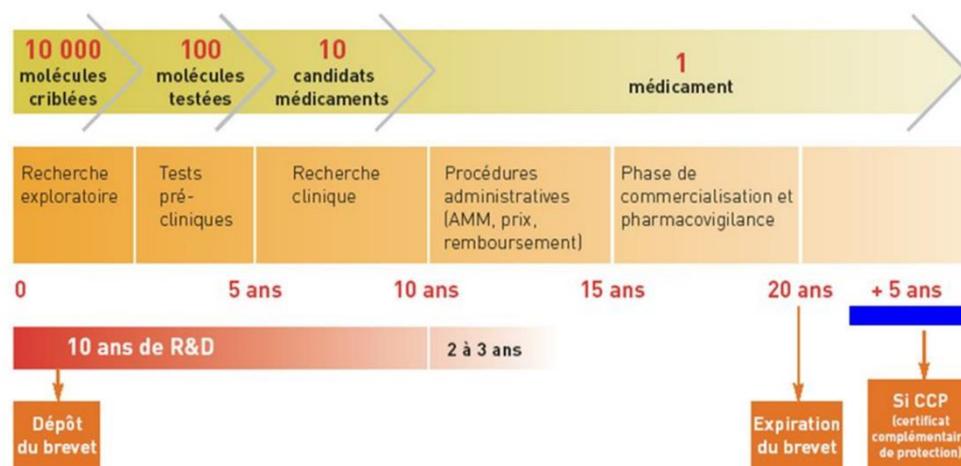


Figure1. Cycle de vie d'un médicament

3. Etapes du développement d'un médicament :

I. Obtention de nouvelles molécules : soit par

- Synthèse chimique, Purification d'une source naturelle ou par Biotechnologique.

II. Screening de l'activité biologique des produits obtenus lors de la première étape :

Ce screening combine des simulations informatiques et des études in vitro et in vivo chez l'animal.

II. Etudes pharmacologiques : in vitro et chez l'animal, visant à caractériser le profil des composés sélectionnés lors de l'étape du screening.

IV. Etudes toxicologiques chez l'animal :

Toxicité aiguë (dose unique)

Toxicité subaiguë (doses répétées).

Toxicité sur la reproduction, de tératogénèse, de mutagénèse, de carcinogénèse....

V. Etudes pharmacocinétiques chez l'animal : elles évaluent l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du candidat-médicament.

VI. Développement technique (ou galénique) :

Cette phase aboutit à la conception de la spécialité pharmaceutique.

VII. Essais cliniques, eux-mêmes répartis en trois phases :

***Phase I :** Ces essais sont en général réalisés sur un petit groupe de sujets volontaires et sains (d'une dizaine à une centaine) par des médecins ayant une compétence en pharmacologie clinique.

L'objectif premier est d'évaluer la sécurité du produit,

Permettra aussi d'effectuer une première évaluation pharmacocinétique.

***Phase II :** ces essais visent à établir l'efficacité du candidat-médicament et à éliminer les produits trop peu actifs.

Ils sont réalisés avec un nombre limité de patients sélectionnés (de 100 à 400), selon un schéma en double aveugle avec randomisation et contrôle par placebo.

***Phase III :** Rassemblent un échantillon de patients beaucoup plus large (des centaines de patients pendant quelques mois) et comparent l'efficacité thérapeutique et la toxicité du candidat-médicament à celles du traitement standard servant de **référence**.

VIII. Etudes pharmaco-économiques : il s'agit d'études coût-efficacité, coût-utilité et coût-bénéfice. Ces études revêtent une importance croissante et sont de plus en plus associées aux essais cliniques.

IX. Procédures administratives : introduction du dossier d'enregistrement, ensuite des demandes de prix et, le cas échéant, du dossier de transparence et de remboursement.

X. Pharmacovigilance : suivi du médicament après sa mise sur le marché, en particulier la détection de réactions indésirables au médicament (cette phase est également appelée « Phase IV »).

3.1. La Conception :

3.1.1. Connaissance du principe actif

- **Propriétés physico-chimiques**
 - Organoleptiques
 - Solubilité
 - Propriétés chimiques
- **Stabilité et incompatibilité**
 - Température
 - Humidité
 - Oxygène
 - Lumière
 - Divers

- **Devenir dans l'organisme**
 - Pharmacocinétique :
 - Répartition
 - Biotransformations
 - Élimination
 - Activité thérapeutique
 - Lieu, biodisponibilité
 - Mécanisme
 - Effets secondaires

3.1.2. Formulation

La formulation a pour but l'obtention d'une forme galénique :

- La plus active thérapeutiquement,
- La moins toxique possible,
- La plus stable dans le temps.

La formulation est **une succession de choix** qui ne peuvent être faits sans une connaissance aussi complète que possible du PA. Les travaux de formulation sont effectués dans les services de recherche et de développement galéniques en relation avec les laboratoires de contrôle.

- ✓ **Principe actif**
- ✓ **Voie d'administration**
- ✓ **Forme galénique**
- ✓ **Excipients**
- ✓ **Articles de conditionnement**
- ✓ **Procédés de fabrication et de contrôle**

a. Principe actif :

- Formes cristallines
- Dérivés : sels, hydrate...
Choix selon :
 - Voie d'administration
 - Stabilité
 - Solubilité
 - Biodisponibilité

b. Voie d'administration

Le choix dépend :

- Biodisponibilité.
- Vitesse d'action, durée, nombre de prise.
- Type de malade.

c. Forme galénique

Selon voie d'administration

Ex. voie orale :

1. Comprimé
2. Gélule
3. Solution et suspension orales

d. Excipients

- Inertie chimique
- Innocuité

Opté pour les produits chimiques connus (Monographie de Pharmacopée)

e. Articles de conditionnement

Rôles : protection, amélioré l'observance...etc

Conditionnement primaire : opté pour les matériaux qui existent sur les références (la Pharmacopée)

f. Procédé de fabrication et de contrôle

Choisi en fonction des objectifs et du matériel

Paramètre critique influence :

- Homogénéité
- Stabilité
- Biodisponibilité

3.2. Autorisation de mise sur le marché (AMM) :

Le dossier de demande d'AMM comprend :

- Dossier pharmaceutique (galénique et analytique) ;
- Dossier toxicologique ;
- Dossier pharmacologique et clinique.

• **Dossier pharmaceutique :**

Coordonnées du fabricant.

Dénomination Spéciale du médicament.

Composition qualitative et quantitative.

Description du procédé de fabrication.

Contrôles des M.P et des A.C

Contrôles sur les produits semi-finis et finis

Description des conditions de conservation et du mode d'administration

Echantillon du modèle et des notices d'information

- **Dossier toxicologique :**

Études de toxicologie sur des modèles animaux afin de déterminer la sécurité d'emploi à des doses déterminées.

Toxicité aiguë ;

Toxicité chronique ;

Potentiel mutagène ; Potentiel cancérigène ; Examen de la fonction de reproduction ; Toxicité embryofœtale ; Tolérance locale

- **Dossier pharmacologique et clinique :**

Sécurité-efficacité

Pharmacodynamie : afin de repérer les modifications apportées au processus pathologique dont on recherche à limiter la progression ou les effets et d'en mesurer les bénéfices ;

Interactions médicamenteuses ;

Pharmacocinétique.

Essais cliniques : Phases I, II et III. Toutes les phases des essais cliniques sont présentées : résumés tabulés ; rapports exhaustifs des essais cliniques.

3.3. Gestion de la qualité et BPF des médicaments :

Chaque entreprise pharmaceutique doit disposer d'un système d'assurance qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et efficacement contrôlé.



Figure 2. Système de management de la qualité

L'assurance qualité se fait par l'application des bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique (BPF)

- **Les bonnes pratiques de fabrication**

Les BPF pharmaceutiques (GMP) sont constituées par l'ensemble des règles à mettre en œuvre pour la prévention des erreurs lors de la fabrication du médicament.

Elles garantissent que les produits sont fabriqués, conditionnés, contrôlés et stockés selon des mesures adaptées à leur utilisation et leur spécificité.

- **Les 10 grands principes BPF**

ÉCRIRE : les modes opératoires et les instructions afin de fournir une "feuille de route" nécessaire à la conformité aux BPF et à une production de qualité régulière.

SUIVRE : scrupuleusement procédures et instructions pour prévenir toute contamination, inversion ou erreur.

RENSEIGNER : rapidement et précisément le travail en cours dans un but de conformité aux procédures et de traçabilité.

PROUVER : que nos systèmes font ce pour quoi ils sont conçus en effectuant des démarches formelles de validation.

INTÉGRER : la productivité, la qualité du produit et la sécurité du personnel dans la conception des bâtiments et des équipements.

EFFECTUER LA MAINTENANCE : des bâtiments et équipements de manière régulière et efficace.

DÉVELOPPER ET DÉMONTRER : clairement les compétences au poste de travail.

PROTÉGER : les produits contre toute contamination en adoptant des habitudes régulières et systématiques de propreté et d'hygiène.

CONSTRUIRE LA QUALITÉ : dans les produits par un contrôle des matières premières et des processus tels que la fabrication, l'emballage, l'étiquetage...

PLANIFIER et EFFECTUER : régulièrement des AUDITS afin d'assurer conformité au BPF et efficacité du système qualité

- **Règle des 05 M**

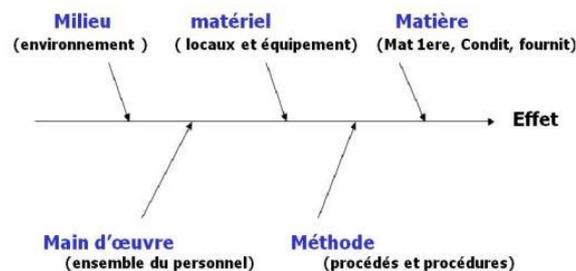


Figure 3. Règle des 05 M

- **Organisation des BPF**

Les BPF sont actuellement organisées en 3 parties :

- **Partie 1**, bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain ;
- **Partie 2**, bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matière première dans les médicaments ;
- **Partie 3**, documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication.

- **La partie 1** comporte neuf chapitres généraux ainsi que des annexes et lignes directrices qui viennent compléter et renforcer les 9 chapitres :

1. Gestion de la qualité ;
2. Personnel ;
3. Locaux et matériel ;
4. Documentation ;
5. Production ;
6. Contrôle de la qualité ;
7. Fabrication et analyse en sous-traitance ;
8. Réclamation et rappels de médicaments ;
9. Auto-inspections.

Personnel

- Personnel qualifié.
- En nombre suffisant.
- Assurer leur formation initiale et continue
- Tous les membres du personnel doivent être conscients des principes de BPF qui les concernent ;
- Des programmes détaillés consacrés à l'hygiène doivent être établis.

Locaux et équipement

- Les locaux doivent être situés, conçus, entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer.
- Leur conception doit tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces.
- Le matériel de fabrication et de contrôle doit être conçu et installé en fonction de sa destination, et de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux.

Documents

- Un système de documentation couvrant les différentes opérations de fabrication effectuées.
- Ces documents retracent l'histoire de chaque lot produit.
- Des systèmes de traitement électroniques ou autres peuvent remplacer les documents écrits.

Production

- Effectuée dans le respect des BPF et être conforme aux instructions et procédures préétablies.
- Afin d'éviter les contaminations croisées, des mesures à caractère technique ou organisationnel doivent être prises.
- Une unité de production est constituée par un ensemble de locaux délimités, traversés par un flux de matières dont la qualité doit être parfaitement maîtrisée.

Contrôle qualité

Tous fabricant doit disposer d'un département de contrôle de la qualité qui sera placé sous l'autorité d'une personne qualifié et indépendante des autres départements.

Il doit disposer d'un ou de plusieurs laboratoires de contrôle possédant le personnel et le matériel suffisants afin de procéder aux essais nécessaires sur les MP, AC, les produits intermédiaires et finis.

Le recours à des laboratoires extérieurs peut être autorisé.

Lors de l'évaluation des produits finis avant leur libération pour la vente ou la distribution, le département de contrôle de la qualité doit notamment tenir compte :

- Conditions de production,
- Résultats des contrôles en cours de fabrication,
- de l'examen des documents de fabrication et
- de la conformité des produits aux spécifications.

4. Conclusion

La Pharmacie Galénique intervient très tôt et tout au long du cycle de vie du médicament, ses missions et ses objectifs vont consister à valoriser et optimiser l'action des P.A sur la base de :

- Choix réfléchis et rationnels des excipients.
- Choix de la forme galénique adéquate.
- Choix de méthodes de fabrication robustes et reproductibles.
- Proposition d'une galénique innovante pour une spécialité.