

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB DE BLIDA

Faculté de médecine

Département de pharmacie



Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de DOCTEUR EN PHARMACIE

**LES ETAPES DE FABRICATION DES
COMPRIMES : DU PRINCIPE ACTIF A LA
COMMERCIALISATION**

Présentée par :

AMROUCHE Hanane.

AIT MECHDAL Houda.

BOUCHOUKA Ryane.

Encadrée par :

Dr LACEB.L : Maitre-Assistante en Chimie Thérapeutique

Devant le jury composé de :

Dr ARIES.S : Maitre-Assistant en Chimie minérale

Dr BELAIDI.F : Maitre-Assistante en Chimie analytique

Année universitaire: 2020/2021

Session juillet 2021

REMERCIEMENTS :

*Nous tenons à remercier vivement notre promotrice **Dr. LACEB.L** Maitre-assistante à l'Université SAAD DAHLAB de BLIDA, pour son suivi et pour son énorme soutien, qu'il n'a cessé de nous prodiguer tout au long de notre travail.*

Nous sommes conscients de l'honneur que nous a fait

***Dr ARIES.S** président du jury et **Dr BELAIDI.F** examinatrice et nous les remercions profondément d'avoir accepté d'examiner notre travail.*

Enfin, nous tenon à exprimer nos sincères gratitudees à toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

*Pour tous les sacrifices consentis pour mon éducation.
Pour tout l'amour que tu m'as donné, pour ton soutien et ton affection que tu
n'as cessé de me prodiguer.
Tes valeurs uniques m'ont montré le droit chemin
Tes conseils, ta présence et ton cœur généreux ont illuminé ma vie, je te dois
tout mon cher papa et j'espère que je suis à la hauteur de tes espérances.
Que ce modeste travail soit un témoignage de ma reconnaissance, mon respect,
mon admiration et surtout mon amour pour toi .*

*Pour tes immenses sacrifices
Pour ta patience sans limites, pour tout l'amour que tu m'as donné et pour ta
Gentillesse illimitée ; tu es la plus merveilleuse des mamans.
Que ce travail soit la preuve qu'on peut y arriver quand on a une maman
comme toi
Merci pour ce que tu es.
Que Dieu vous garde en bonne santé et vous accorde une longue vie pleine de
bonheur.*

Je vous dédie ce modeste travail, le fruit de vos sacrifices déployés à
mon égard et l'humble témoignage de mon profond attachement.
Que dieu vous préserve bonne santé, vous alloue longue vie et vous
garde unis.

AbdElhakim , Fouad et Djoucjou .

Aicha, Manouilla et Farah
*Je vous aime tellement qu'aucun mot ne pourrait exprimer ce que j'ai au fond du cœur.
Je vous dédie ce travail en vous souhaitant beaucoup de succès et de bonheur et
ce travail soit l'expression de mon amour pour vous.
Que la vie ne puisse jamais nous séparer.
A tous mes oncles et tantes, Mes amis et surtout Mira pour leur amour et encouragement
En témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.
A tous mes Professeurs et enseignants
Avec l'expression de mon éternelle reconnaissance
et de mon profond respect.
A tout le personnel de la Faculté de pharmacie de Blida.
Avec l'expression de mon respect et de ma sincère reconnaissance.
Hanane..*

En tout premier lieu, je tiens à remercier et à exprimer ma gratitude à **ALLAH**, le bon dieu, tout puissant, le très haut et le grand miséricordieux de m'avoir donné la foi et qui m'a aidé et m'a donné autant de courage de patience et de santé ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés durant mon parcours pour atteindre ce but. الحمد لله

Du profond de mon cœur et avec grande plaisir je dédie ce modeste travail :

À la plus belle créature que dieu a créée sur cette terre A la source de mes efforts, de tendresse, de joie d'affection d'amour. Ma très chère maman **Razika**, *l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi, ta prière et ta bénédiction* m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie, j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. *Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études, que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tout formulé, le fruit de vos innombrables sacrifices.*

À mon pilier, mon exemple, mon repère et mon guide, la source de joie et du bonheur. Mon très cher papa **Omar**, qui m'a soutenu en toutes circonstances. *Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années.* JE te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jama'ais te décevoir.

« Que dieu le tout puissant vous préserve vous accorde santé, longue vie et bonheur, quiétude de l'esprit et vous protège de tout mal » Mes chers parents je vous aime.

À ceux qui m'ont donné joie et bonheur, amour et chaleur, mes chères sœurs **Romaissa** et **Rihab** je vous aime.

A mon très cher jumeaux **Mouad** je tiens à te remercier pour ton soutien ton amour et ta générosité je te souhaite un avenir plein de réussite. je t'aime de tout mon cœur.

*A mon grand frère **Abderraouf** merci pour ton amour et ta confiance je t'aime très fort mon cher frère. Et aussi à sa femme Yasmine et leurs fille adorable Rahil et leurs fils Mohamed anas.*

A ma très chère grand-mère maternelle, le symbole de la bonté par excellence. ET A toute ma famille qui porte le nom bouchouka et bouasla.

A mes adorables amies avec qui j'ai partagé des moments les plus agréables : Selma,

Houda, Ouidad, Manel.

RYANE....

Dédicace :

Je dédie ce mémoire de fin d'étude à :

Ma chère mère : la personne la plus aimable, la plus gentille, celle qui a le plus beau grand cœur dans le monde, celle qui a toujours été présente, celle qui fait tous pour ceux qu'elle aime. Je te remercie infiniment pour ta prière et ta bénédiction qui ont été un grand secours tout au long de ma vie, sans toi je ne serai jamais là où je suis.

Aucune dédicace ne saurait assez suffisant pour exprimer ce que tu mérites, tu es une femme en or, je t'aime.

Mon cher père : ma fierté, ma force, mon soutien dans la vie, je te remercie de m'avoir guidé et conseillé, merci pour votre présence, votre sagesse, ton encouragement, ta confiance et pour m'avoir permise d'être celle que je suis aujourd'hui. Je t'aime.

Merci mes parents que dieu vous garde et vous protège, vous avez la plus grande part dans ma réussite.

Ma chère sœur : t'es plus d'une sœur à moi, t'es une meilleur amie et une deuxième mère, ma première pensée après mes parents était pour toi parce que sans toi rien de cela serait possible, tu étais toujours là pour moi, je te remercie pour tes conseils, tes instructions précieuses, pour ton soutien et pour tout ce que tu a fais pour moi, et surtout pour ta présence dans le meilleur et le pire avec moi. Je t'aime

Mon cher frère : ma fierté, ma force et ma motivation je te remercie énormément pour ton encouragement, ta confiance, ta motivation, je suis fier d'avoir un tel frère. Je t'aime

Ma chère tante Fatima : ma source de motivation ; mon exemple dans la vie, tu étais ma maison quand j'étais loin, merci pour ton soutien, ton encouragement, tes beaux mots de motivation et pour ton amour. Je t'aime.

Ma chère amie Nouha : ma meilleure et proche amie je te remercie pour ton amitié depuis 10 ans, ta présence avec moi, ta confiance et ton amour. Je t'aime

A mes chères amies et binômes Ryane et Hanane et mes chères Anfal et Sabrine et toutes mes amies de promotion qui ont rendu ces années d'études belles, vivantes, enrichissantes et heureuses malgré toutes les difficultés, le stress et la fatigue qu'on a vécu ensemble.

A toute ma famille maternelle et paternelle je vous aime beaucoup

A tous ceux qui m'aident, aident, conseillent et ont été près de moi.

Houda

LISTE DES ABREVIATIONS

- AMM** : autorisation de mise sur le marché.
- ANSM** : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament.
- BPF** : Bonne Pratique de la Fabrication.
- FDA**: Food and Drug Administration.
- ICH** : International Conférence On Harmonisation.
- CQ** : Contrôle Qualité.
- CTD** : Common Technico Document.
- DCI** : Dénomination Commune Internationale.
- EMA** : Européen Médecine Agency.
- MSPRH** : Le Ministère de la Santé, de la population et de la Réforme Hospitalière.
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.
- UE** : Union européenne.
- BPL** : Bonne Pratique de Laboratoire.
- GMP**: Good Manufacturing practices.
- ISO**: International Standard Organization.
- USP**: United States Pharmacopeia.
- ANPP** : Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques.
- AQ**: Assurance Qualité.
- DE** : Décision d'Enregistrement.
- LNCM**:Laboratoire National de Contrôle des Médicaments.
- LNCPP** :Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques.
- NTA**: Notice to Applicants.
- PF** : Produit Fini.
- PA**: Principe active.
- AC** : Article de Conditionnement.
- BP** : British Pharmacopoeia.

MP: Matières Premières.

OCDE : Organisation pour le Commerce et le Développement Economique.

PE : Pharmacopée Européenne.

SMQ : Système de Management de la Qualité.

HPLC: High-Performance Liquid Chromatography.

ASMF : Active Substance Master File.

CCM : chromatographie couche mince.

SC: sous cutanée.

IM : intramusculaire.

IV : intraveineuse.

VD : volume de distribution.

DCI : Dénomination Commune Internationale.

Table des figures :

<i>Figure 1 les différentes formes galénique.....</i>	<i>9</i>
<i>Figure 2 : Devenir de médicament dans l'organisme.....</i>	<i>12</i>
<i>Figure 3 : la voie entérale.</i>	<i>13</i>
<i>Figure 4 : la voie cutané-muqueuse.....</i>	<i>15</i>
<i>Figure 5 : les injections parentérales</i>	<i>15</i>
<i>Figure 6: diagramme d'Ishikawa.</i>	<i>30</i>
<i>Figure 7: la formulation d'un médicament.</i>	<i>42</i>
<i>Figure 8: les étapes de développement d'un médicament.....</i>	<i>43</i>
<i>Figure 9 mélangeur à tambour rotatif.....</i>	<i>44</i>
<i>Figure 10: sécheur à air chaud.</i>	<i>44</i>
<i>Figure 11 conditionnement primaire (blister).</i>	<i>48</i>
<i>Figure 12 les articles de conditionnement primaire.....</i>	<i>48</i>
<i>Figure 13 article de conditionnement secondaire.</i>	<i>48</i>
<i>Figure 14: les étapes de fabrication de médicament.....</i>	<i>50</i>
<i>Figure 15: contrôle qualité de produit pharmaceutique.</i>	<i>57</i>
<i>Figure 16 : Qui assure la qualité de médicament ?</i>	<i>58</i>
<i>Figure 17: les étapes de fabrication d'un comprimé.....</i>	<i>61</i>
<i>Figure 18: tamis utilisé pour des essais de laboratoire.</i>	<i>62</i>
<i>Figure 19: les différentes étapes de la granulation sèche.....</i>	<i>63</i>
<i>Figure 20: Schémas de granulateurs à haut taux de cisaillement.....</i>	<i>64</i>
<i>Figure 21: différentes phases de la compression sur machine alternative.</i>	<i>65</i>
<i>Figure 22: principe de fonctionnement d'une machine rotative.....</i>	<i>67</i>
<i>Figure 23: mélangeur poudre collette.....</i>	<i>72</i>
<i>Figure 24: Etuve Olza.</i>	<i>72</i>
<i>Figure 25: calibreur FREWITT.....</i>	<i>73</i>
<i>Figure 26 exemple d'n compresseur.....</i>	<i>73</i>
<i>Figure 27 : machine d'emballage des comprimés.</i>	<i>77</i>
<i>Figure 28: boîte comprimé de Paralgon.</i>	<i>77</i>
<i>Figure 29: conditionnement tertiaire.....</i>	<i>78</i>

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : les voies d'administrations et leurs formes associes.....13

TABLE DES MATIÈRES :

Remeriments :	I
Dédicaces	II
Table des figures.....	VII
Liste des tableaux.....	VIII
Introduction générale.....	1
Chapitre I : Généralités sur les médicaments	4
I. L'univers du médicament :	5
1.1 Composition des médicaments :	5
1.2 Les différentes formes galéniques des médicaments :	6
A. <i>Formes pharmaceutiques destinées à la voie orale</i> :	7
• <i>Les formes solides</i> :	7
• <i>Les formes liquides de la voie orale</i> :	7
B. Formes pharmaceutiques destinées à la voie cutanée :	8
C. Formes pharmaceutiques destinées à la voie rectale :	8
D. Formes pharmaceutiques destinées à la voie vaginale :	8
E. Formes pharmaceutiques destinées à la voie oculaire :	9
F. Formes pharmaceutiques destinées à la voie respiratoire :	9
1.3 Notion de Pharmacocinétique :	10
Chapitre II : Aspect réglementaire pharmaceutique :	16
1 Introduction :	17
1.1 Définition de la réglementation pharmaceutique :	17
1.1.1 Les principaux intérêts de la réglementation pharmaceutique :	17
1.2 Les autorités réglementaires :	18
1.2.1 Les autorités internationales :	18
1.2.1.1 L'organisation mondiale de la santé(OMS) :	18
1.2.1.2 Food and Drug administration (FDA):	18
1.2.1.3 Les normes du conseil international d'harmonisation(ICH) :	19
1.2.1.4 L'agence européenne des médicaments :(European Medicines Agency : EMA)	21
1.2.1.5 L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits dsanté(ANSM)	22
2 Les autorités algériennes :	23
2.1 Ministère de la santé de la population et de la réforme(MSRHP)	23
2.2 Agence nationale des produits pharmaceutiques(ANPP)	23
2.3 Le ministère de l'industrie pharmaceutique :	24

3	Bases réglementaires :	24
3.1	GMP européenne.....	24
3.2	Les bonnes pratiques de fabrication BPF :	25
3.3	GMP américaine :	30
3.4	Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) :	31
4	Pharmacopée :	32
4.1	Les monographies :	33
4.2	Pharmacopée Européenne (PE).....	34
4.3	United States Pharmacopeia (USP)	35
4.4	British Pharmacopeia (BP)	35
5	Textes réglementaires algériennes.....	36
6	L'autorisation de mise sur le marché(AMM) :	37
7	Décision d'enregistrement (DE) de médicament en Algérie:	37
8	Assurance Qualité(AQ) :	38
9	Contrôle Qualité (CQ) :	38
	Chapitre III : Les étapes de fabrication d'un médicament.....	39
1	Pré-formulation :	40
1.1	Étude des paramètres du principe actif :	40
1.1.1	Propriétés physico-chimiques :	40
2	Les excipients :	41
2.1	Les critères de choix des excipients :	41
3	Formulation :	41
3.1	Objectif de la formulation.....	42
4	Les étapes du processus de fabrication d'un médicament :	43
5	Le conditionnement primaire :	46
6	Le conditionnement secondaire :	48
6.1	Le rôle de conditionnement :	49
7	-Contrôle Qualité (CQ) :	51
7.1	. Définitions :	51
7.1.1	La qualité :	51
7.1.2	Contrôle :	51
7.1.2.1	Contrôle physico-chimique :	51
7.1.2.2	- Contrôle microbiologique :	52
8	les étapes du Contrôle qualité des médicaments :	52

9	Echantillonnage :	53
10	Méthodes d'analyse:	53
11	Contrôle de Qualité des matières premières :	55
11.1	Contrôles en cours de production :	56
11.2	Contrôle du produit fini :	56
Chapitre IV : Les étapes de Fabrication des comprimés : Etude de cas : PARALGAN.....		59
1	Le Processus de fabrication des comprimés :	60
12	Les étapes de fabrication du comprimé :	61
12.1	Pesée :	61
12.2	Tamisage :	62
12.3	Mélange :	62
12.4	La granulation :	62
12.5	Granulation sèche :	63
12.6	Granulation humide :	63
12.7	La compression :	64
13	Conditionnement :	67
14	Contrôles qualités effectuées lors de la compression :	68
15	Commercialisation :	69
16	Etude de cas d'un comprimé : PARALGAN ®.....	70
16.1	Présentation du médicament :	70
16.2	Mécanisme d'action :	70
16.3	Voie d'administration :	70
16.4	Dose thérapeutique :	70
16.5	Principes actifs :	70
16.6	Les excipients :	71
16.7	Les étapes de fabrication du paralgan :	71
17	Contrôle qualité du Paralgan :	73
18	Conditionnement :	76
Conclusion générale.....		79
Résumé :		82
Bibliographie		85

Introduction générale

Le médicament, comme la médecine, semble aussi vieux que l'humanité. On en trouve trace dans les civilisations les plus anciennes. Depuis les temps les plus reculés, l'homme à chercher dans la nature non seulement sa nourriture, mais des remèdes pour soulager ou guérir ses maux, et a appris à discerner les poisons.

Jusqu'à une période relativement récente, les médicaments ont été uniquement naturels, tirés des trois règnes (minéral, végétal et animal), et les drogues étaient utilisés en nature et sous forme d'extraits complexes. La notion de principes actifs et leur extraction datent vraiment du XIXe siècle; en même temps, les progrès de la physiologie expérimentale permettaient de donner une base plus rationnelle à l'emploi des médicaments. Les remèdes, préparés et administrés directement aux malades par les guérisseurs, ensuite par les médecins eux-mêmes. Plus tard, ceux-ci se sont procuré leurs drogues chez les apothicaires, ancêtre des pharmaciens

C'est seulement au début du XXe siècle avec les progrès de la chimie et la préparation des médicaments de synthèse. Celle-ci a entraîné dans les pays les plus évolués le développement d'une industrie hautement spécialisée, branche de l'industrie pharmaceutique.

Le point de départ de tous les médicaments est commun et immuable; il s'agit de la découverte d'une nouvelle molécule, cette molécule est source d'espoir pour son découvreur mais également pour le corps médical et le patient, cependant de cette découverte à la commercialisation d'un médicament, le chemin est long et nécessite de nombreuses phases et seuls quelques candidats parviennent à franchir toutes les étapes et à faire leur apparition sur le marché), elle commence par la découverte du principe actif et les investigations cliniques visant à déterminer ses caractéristiques pharmacologiques et toxicologiques. Elle se poursuit par la phase de développement et de transposition industrielle, pour aboutir à un médicament dont le procédé de fabrication, le mode de conditionnement et les conditions de conservation permettent d'assurer sa qualité, sa sécurité, et son efficacité en vue de son autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et de sa commercialisation.

Nous avons divisé ce travail en parties : une partie théorique (étude bibliographique) qui comporte trois chapitres, le premier est consacré aux généralités sur le médicament, passé ensuite à la réglementation pharmaceutique dans le deuxième chapitre, et le troisième traitera les différentes étapes de fabrication d'un médicament.

La dernière partie quant à elle, est dédiée à la description des étapes de fabrication des comprimés en s'appuyant sur un exemple pratique : la fabrication d'un comprimé non enrobé qui est le PARALGAN.

CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR LES MEDICAMENTS

I. L'univers du médicament :

Le médicament

L'article 208 de la loi de la santé publique algérienne définit les médicaments comme "Le médicament, au sens de la présente loi, est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger et de modifier ses fonctions physiologiques."¹

1.1 Composition des médicaments :

Les médicaments sont composés de plusieurs substances, remplissant chacune un rôle précis, et présentes en proportions variables pour l'obtention d'une forme possédant les propriétés souhaitées. On retrouve ainsi :

- Le ou les Principe(s) Actif(s) (PA) : Ils possèdent(nt) l'effet thérapeutique ou diagnostique.

- Les excipients : Ce sont toutes les substances présentes dans le médicament à l'exclusion des principes actifs ; ils sont donc proportionnellement majoritaires dans le produit fini. Ils permettent la mise en forme (galénique) du médicament, mais aussi la modulation de ses propriétés pharmacocinétiques. Considérés comme inertes (sans activité pharmacologique), ils peuvent cependant être source d'intolérance voire d'allergies.

- Le conditionnement : Il permet la conservation et l'identification du médicament. Le conditionnement primaire se trouve directement au contact du médicament (blisters, flacons ou tubes par exemple), tandis que le conditionnement secondaire ou « conditionnement externe » contient, lui, le conditionnement primaire et la notice. Ces deux types de conditionnements permettent ainsi l'identification du médicament, son transport et sa conservation.²

¹JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 46 29 juillet 2018 page 19

² organisation mondiale de la santé OMS

Lorsqu'un laboratoire met au point une nouvelle spécialité, celle-ci est identifiable de deux façons différentes : par son nom commercial (choisi par le laboratoire) ou par sa Dénomination Commune Internationale (DCI) qui est le nom attribué par l'Organisation Mondiale de la Santé au(x) principe(s) actif(s) de ce nouveau médicament. La DCI, contrairement à la dénomination commerciale, reste la même dans tous les pays de commercialisation du médicament. Elle ne correspond pas nécessairement au nom chimique de la molécule, mais permet pour les plus récentes, grâce à l'utilisation de certains suffixes, d'identifier la famille d'appartenance de la molécule. Ainsi, le suffixe « zumab » correspond par exemple aux anticorps monoclonaux humanisés, le suffixe « prazole » correspond aux inhibiteurs de la pompe à proton et le suffixe « sartan » correspond aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine.²

On distingue deux types de médicaments en fonction de leur moment de fabrication : les spécialités pharmaceutiques et les préparations. Les spécialités pharmaceutiques sont des médicaments préparés à l'avance en grandes quantités par des laboratoires pharmaceutiques et présentées sous un conditionnement particulier. A contrario les préparations magistrales hospitalières ou officinales sont préparées sur prescription du médecin en l'absence de spécialité thérapeutique équivalente, de façon extemporanée ou en série, pour un patient ou un groupe de patients.²

Pour développer un médicament, il est nécessaire de connaître le devenir de son principe actif dans l'organisme et ainsi que les effets qu'il produit.

1.3 Les différentes formes galéniques des médicaments :

La forme pharmaceutique du médicament (forme galénique) doit permettre à la substance active d'atteindre l'organe visé le plus vite et le mieux possible. C'est un élément important du médicament.

La forme galénique est choisie par le médecin en fonction du site d'action, de la durée d'action (instantanée, retardée) et du malade (adulte, âgée, enfant).

Les formes pharmaceutiques les plus usuelles sont les formes :

²Organisation Mondiale de Santé \la DCI, nom commercial

³<https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/formes-medicament.html>

- **orales** administrées par la bouche,
- **injectables** administrées par injection,
- **dermiques** appliquées sur la peau,
- **inhalées** administrées par aerosols,
- **rectales** introduites par le rectum.

A. Formes pharmaceutiques destinées à la voie orale :

- *Les formes solides*

- 1) Poudres orales

- 2) Formes obtenues par répartition des poudres dans des enveloppes :

- a) Les sachets

- b) Les gélules ou capsules dures

- 3) Formes obtenues par traitement des poudres

- a) Comprimés :

- Comprimés non enrobés : plus simple et plus répandue

- Comprimés effervescents

- Comprimés solubles ou dispersibles

- Comprimés enrobés

- Comprimés gastorésistants

- Comprimés à libération modifiée

- Comprimés à utiliser dans la cavité buccale

- b) Granulés

- 4) Capsules molles

- *Les formes liquides de la voie orale :*

- 1) Formes multi doses



a) Sirops

b) Liquides pour admission orale

2) Formes unitaires

a) Ampoules buvables

Ce sont les formes les mieux adaptées pour les enfants, parce que elles sont plus faciles à avaler et peuvent permettre une adaptation des doses en fonction du poids. Elles peuvent être aromatisées pour être mieux tolérées par les enfants.³

B. Formes pharmaceutiques destinées à la voie cutanée :

1) Pommades

2) Crèmes

3) Gels

Ces formes permettent d'appliquer le médicament sur la peau. Il peut soit agir localement, soit pénétrer à travers la peau et passer dans le sang.

Les principales formes pour application cutanée sont les pommades (préparations grasses), les crèmes (moins grasses), les gels (non gras, limpides), les solutions et les poudres.³

C. Formes pharmaceutiques destinées à la voie rectale :

1) Les suppositoires

2) Suspensions et solutions à usage rectales

Pour traiter les personnes qui ont des difficultés à avaler les médicaments ou de traiter localement certaines affections du rectum ou de l'anus.

D. Formes pharmaceutiques destinées à la voie vaginale :

1) Ovules

2) Capsules vaginales

sont des préparations qui permettent de traiter localement les affections du vagin.

E. Formes pharmaceutiques destinées à la voie oculaire :

1) Collyres

2) Les solutions pour lavage ophtalmologique

Le produit est réparti uniformément en ouvrant et en fermant les yeux. Les collyres doivent être manipulés avec soin et conservés dans un endroit propre. Habituellement, le flacon ne doit pas être conservé plus de 1 mois après l'ouverture.³

F. Formes pharmaceutiques destinées à la voie respiratoire :

1) Liquides pour nébulisation

2) Inhalateurs pressurisés à valve doseuse

3) Inhalateurs à poudre sèche

Les formes inhalées permettent d'administrer de fines particules de médicament directement dans les bronches. Ils sont utilisés dans le traitement de l'asthme et de la bronchite chronique.³



Figure 1 les différentes formes galénique.

1.3 Notion de Pharmacocinétique :

La pharmacocinétique correspond à l'étude du devenir du médicament dans l'organisme. Elle se divise en 4 phases : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination.⁴

La première étape est l'absorption. Elle correspond au passage du médicament du milieu extérieur vers l'intérieur de l'organisme, et implique le passage des barrières physiologiques par le principe actif. Elle est caractérisée par une concentration maximale de PA dans le sang et par le temps nécessaire pour atteindre cette concentration. La taille, le degré d'ionisation et la liposolubilité d'un PA influent sur son absorption.⁴

Il est important de ne pas confondre l'absorption (ou résorption) avec la biodisponibilité. La résorption correspond au passage du médicament de son lieu d'application ou d'ingestion à son passage vers la circulation générale. La biodisponibilité d'un produit est quant à elle définie comme la « quantité de principe actif atteignant son site d'action ». Ces sites n'étant pas nécessairement identifiés, ou les prélèvements pouvant s'avérer difficiles, il est admis de définir la biodisponibilité du produit comme la quantité de PA atteignant la circulation générale (artérielle). Cependant les prélèvements artériels restent relativement rares, et cantonnés à quelques indications. En effet, ils présentent pour risque majeur un défaut de perfusion du membre irrigué par l'artère prélevée en cas de d'altération de cette dernière lors de l'acte. En pratique, on étudie généralement la biodisponibilité d'un produit à partir de prélèvements de sang veineux, ou plus rarement, à partir de prélèvements plasmatiques ou urinaires.⁴

La biodisponibilité d'un produit dépend à la fois de son absorption, mais aussi de l'effet de premier passage. L'effet de premier passage correspond à une dégradation du PA par un organe avant que celui-ci ne rejoigne la circulation générale : par exemple, les prostaglandines administrées par voie orale sont complètement absorbées, mais ont une biodisponibilité très faible car elles sont fortement métabolisées au niveau pulmonaire avant même de rejoindre la circulation artérielle. L'effet de premier passage peut ainsi être digestif, hépatique ou pulmonaire.⁴

⁴VIDAL news officine \la pharmacocinétique du médicament

La deuxième étape est la distribution. Elle correspond à la répartition du médicament dans les différents compartiments de l'organisme (plasma, organes, tissus) et au transport jusqu'à son lieu d'action. Elle est caractérisée par le « volume de distribution » (Vd), volume théorique constitué de la somme des volumes de l'ensemble des compartiments recevant le PA. Elle dépend des caractéristiques physico-chimiques du PA : de sa fixation aux protéines plasmatiques (ionisation), de sa capacité à franchir les barrières cellulaires (liposolubilité), de son affinité pour certains tissus. Mais elle dépend aussi de facteurs externes au PA comme l'irrigation sanguine des organes et tissus, ou encore la concentration sanguine en protéines plasmatiques, ces derniers étant susceptibles de variations inter et intra individuelles.⁴

On notera que seule la fraction libre d'un médicament peut exercer son effet thérapeutique. Une fois le médicament diffusé dans l'organisme il devra en sortir, que ce soit sous forme inchangée ou suite à des biotransformations effectuées au sein de certains organes.

La troisième étape correspond au métabolisme. Le métabolisme correspond aux biotransformations subies par le médicament dans le corps humain. Sa fonction première est d'induire des modifications du PA dans le but de faciliter son élimination. Il existe deux grands types de réactions. Les réactions de type I correspondent à l'addition d'un groupement fonctionnel à la molécule (réactions de fonctionnalisation), par oxydation, réduction ou hydrolyse du PA. Les réactions de types II correspondent, elles, à la formation de liaisons covalentes entre le PA et une molécule endogène. Elles sont également appelées « réactions de conjugaison ». Ces réactions dépendent de l'appareillage enzymatique de chacun et peuvent varier en fonction du bagage génétique : on a pu constater par exemple que 10% des patients ne métabolisent pas la codéine. Elles dépendent aussi de l'état pathologique du patient, d'interactions avec les autres xénobiotiques présents dans le corps et de l'acheminement du produit à son (ses) lieux de métabolisation.⁴

Cependant, les métabolites produits lors de la métabolisation ne sont pas systématiquement inactifs. Dans le cas des pro-drogues le métabolisme permet l'acquisition de l'activité thérapeutique, comme pour le valaciclovir, qui doit être métabolisé dans le foie pour acquérir ses propriétés antivirales. Pour d'autres produits les métabolites peuvent posséder une activité pharmacologique à l'instar de leur

molécule mère, voire même parfois posséder une certaine toxicité (comme par exemple : N-acétyl-para-benzoquinone imine (NAPQI), métabolite toxique du paracétamol).⁴

Le foie étant l'organe possédant l'activité métabolique la plus importante chez l'être humain.

L'étape finale de ce cycle correspond à la phase d'élimination du médicament. Cette phase s'effectue grâce aux organes émonctoires : foie, rein, peau, poumon, intestin. L'élimination peut être directe : excrétion par les reins ou la bile du principe actif non transformé, ou indirecte (élimination d'un produit métabolisé précédemment).

Les principales voies d'élimination du médicament sont la voie rénale et la voie hépatique. L'étude de la clairance est ce qui permet d'évaluer l'élimination d'un produit, elle correspond au volume de sang épuré d'une substance par un organe par unité de temps ; la clairance totale de l'organisme correspond à la clairance rénale additionnée de la clairance extra-rénale.

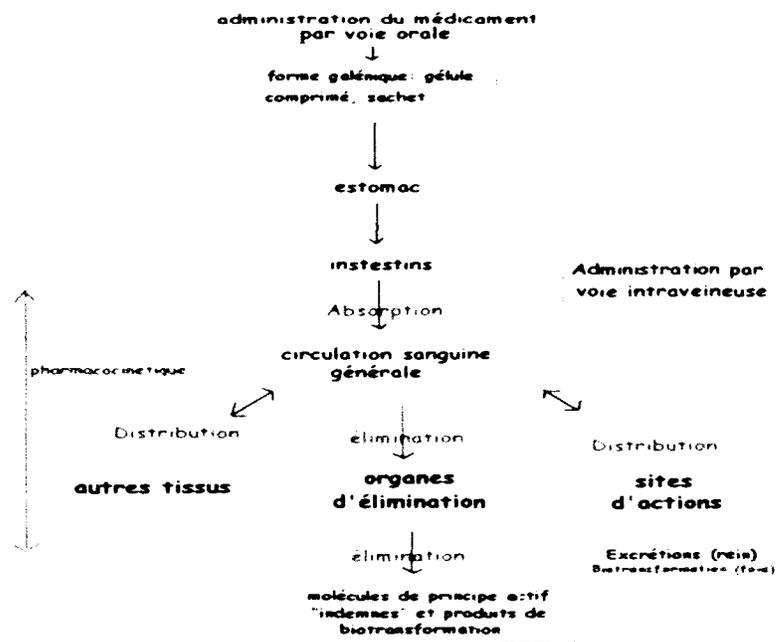


Figure 2 : Devenir de médicament dans l'organisme

Les études de pharmacocinétique permettent donc d'observer l'évolution des concentrations du médicament en fonction du temps et des doses administrées. En vue de la conception d'un médicament, elles sont également accompagnées d'études de pharmacodynamie qui permettent l'analyse des relations entre les doses administrées et leurs effets.

L'étude de ces paramètres permet alors de déterminer les différentes voies et modes d'administrations à retenir.

Lors de l'administration d'un médicament, l'effet recherché peut être local ou systémique : en fonction de ce critère on aura recours à différentes voies d'administration (voire même différentes galéniques). Il existe 3 grandes voies d'administration : la voie entérale, la voie cutané-muqueuse et la voie parentérale.

Voies digestives ou entérales

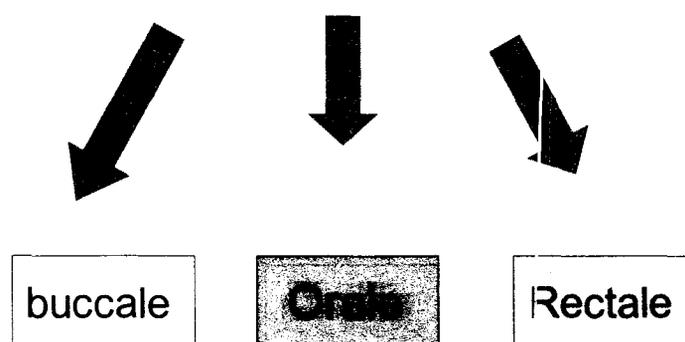


Figure 3 : la voie entérale.

	La voie d'administration	Leurs formes pharmaceutiques associées
	La voie buccale	pastilles, collutoires, pâtes, sprays ou encore solutions.

La voie enterale	La voie perlinguale	comprimés sublinguaux, liquides en spray buccal, gommés ou pastilles (pour traiter le sevrage tabagique)
	La voie digestive	la voie d'administration la plus fréquemment utilisée
	La voie rectale	des suppositoires, lavements, ou certaines crèmes
La voie cutanéomuqueuse	La voie cutanée	crèmes, pommades, gels, pâtes, mousses, cataplasmes ou solutions. On obtient ainsi une action directe sur les couches superficielles (derme et épiderme) ou plus profondes (hypoderme) de la peau.
	La voie transdermique	dispositifs transdermiques, gels.
	La voie auriculaire	Les médicaments administrés sont majoritairement sous forme de solutions, mais poudre et crème peuvent aussi être utilisées.
	La voie nasale	de solutions, l'application de pommades et crèmes ou encore par des inhalations
	La voie pulmonaire	des aérosols peuvent se présenter sous forme de flacons pressurisés (sprays) ou auto-déclenchés, d'inhalateurs de poudre sèche, ou d'aérosols « purs » administrés via des nébuliseurs.
	La voie vaginale	gels et crèmes peuvent être appliqués, ou des ovules/capsules/comprimés
	La voie ophtalmique	de collyres, gels ou pommades ophtalmiques
	La voie intra veineuse	Injections. L'administration de solutions huileuses par cette voie est

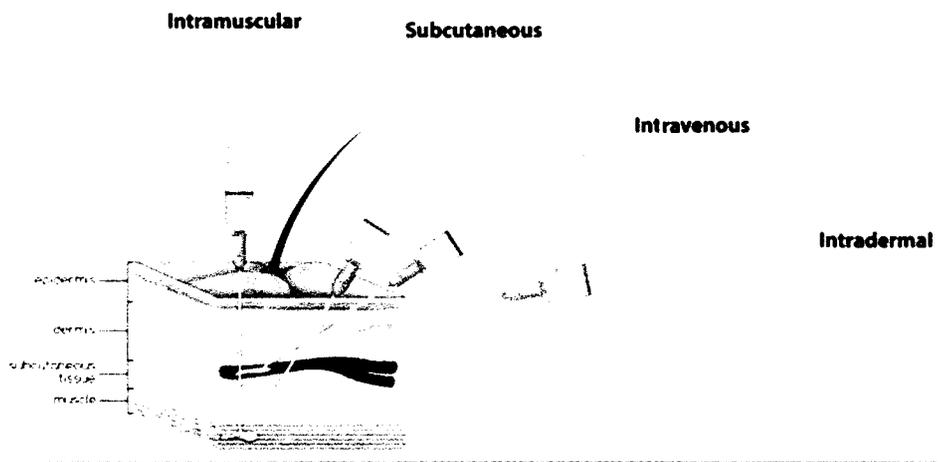
La voie parentérale		contre-indiquée.
	La voie intra musculaire	L'existence de formes « retard » permet la diffusion du PA jusqu'à plusieurs semaines (permet l'administration de volumes de solutions (huileuses ou aqueuses)
	La voie sous cutanée	ne permet l'administration que de faibles volumes (de 1 à 2 ml) de solutions

Tableau 1 : les voies d'administrations et leurs formes associes.



Figure 4 : la voie cutané-muqueuse

Types of Injections



Chapitre II : Aspect réglementaire pharmaceutique :

1 Introduction :

Le médicament n'est pas un produit anodin, il obéit à un statut réglementaire et législatif particulier qui régit sa conception, sa fabrication, sa conservation et sa distribution, qui devrait couvrir la gamme complète du médicament existant.

Afin d'éviter des problèmes de qualité et d'innocuité des médicaments pouvant engendrer des drames au niveau de la santé publique, les industries pharmaceutiques se doivent de répondre à une réglementation particulièrement drastique. Des normes internationales ont été établies dans le but d'harmoniser, de standardiser les pratiques à travers le monde.

1.1 Définition de la réglementation pharmaceutique :

La réglementation pharmaceutique englobe de nombreuses activités complémentaires visant à promouvoir la disponibilité de médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité⁵.

1.1.1 Les principaux intérêts de la réglementation pharmaceutique :

- ✓ évaluer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments et approuver les produits pour le marché.
- ✓ autoriser les fabricants, les points de vente et pharmacies, les grossistes, les importateurs et les exportateurs de médicaments à exercer et procéder à des inspections.
- ✓ le cas échéant, faire appel à des épreuves ou à des compétences indépendantes pour évaluer des produits et/ou les mettre en circulation.
- ✓ surveiller l'innocuité, l'efficacité et la qualité des produits sur le marché intérieur et faire rapport à ce sujet et fournir des informations sur les médicaments aux professionnels des soins de santé et au grand public.
- ✓ autoriser des essais cliniques et en surveiller le déroulement afin de veiller à ce que les données cliniques soient d'un niveau suffisant pour être utilisées dans le processus d'évaluation de la réglementation⁶.

⁵/6CINQUANTE-SEPTIEME ASSEMBLEE MONDIALE DE LA SANTE A57/15

Point 12.12 de l'ordre du jour provisoire 19 avril 2004 : qualité et innocuité des médicaments système de réglementation (rapport du secrétariat).

1.2 Les autorités réglementaires :

1.2.1 Les autorités internationales :

1.2.1.1 *L'organisation mondiale de la santé (OMS) :*

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) est l'institution spécialisée des Nations Unies pour la santé. Elle **a pour but d'amener tous les peuples au niveau de santé le plus élevé possible**. Le siège de l'OMS est basé à Genève. Elle a été créée le 7 avril 1948 et comprend trois organes principaux : le conseil exécutif, l'assemblée mondiale de la santé et le secrétariat et se caractérise par sa structure décentralisée : avec six régions dotées chacune d'un comité régional et d'un bureau régional⁷.

Le premier projet de texte de l'OMS sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) a été rédigé en 1967 par un groupe de consultants à la demande de la Vingtième Assemblée mondiale de la Santé. Il a ensuite été soumis à la Vingt et Unième Assemblée mondiale de la Santé sous le titre « Production et contrôle de la qualité des médicaments et spécialités pharmaceutiques : projet de règles de bonne pratique de fabrication » et il a été accepté. Le texte révisé a été examiné par le Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques en 1968 et publié en annexe à son vingt-deuxième rapport. Ce texte (légèrement modifié) a été reproduit en 1971 dans le supplément de la deuxième édition de la Pharmacopée internationale⁸.

1.2.1.2 *Food and Drug administration (FDA) :*

Food and Drug administration (FDA) est l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux. Créé en 1906, ce service du gouvernement américain est responsable de la pharmacovigilance, c'est-à-dire des études, du contrôle et de la réglementation des médicaments avant leur commercialisation. Cet organisme a entre autre le mandat d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis.

⁷ <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-oms-4321/>

⁸ Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques : grands principes. Original version published in English in Annexe 2, WHO Technical Report Series 986, 2014.

À l'instar de CIH, la FDA a pour mission de garantir la sûreté, l'efficacité et le prix abordable des médicaments⁹.

1.2.1.3 Les normes du conseil international d'harmonisation(ICH) :

Les documents ICH, sont des lignes directrices divisées en plusieurs thèmes, qui sont spécialement dédiées à l'industrie pharmaceutique.

MISE EN PLACE :

Le point de départ de l'International Conférence on Harmonisation, est le drame du thalidomide dans les Années 1960. C'est à ce moment qu'il y a eu une arrivée massive de nouvelles lois, de nouvelles réglementations, de nouvelles procédures propres à chaque pays pour renforcer la sûreté, la qualité et l'efficacité des médicaments. Au même moment, l'industrialisation et la commercialisation des médicaments se faisaient de manière mondiale. L'industrie a donc décidé qu'il était nécessaire d'harmoniser les pratiques, les réglementations du fait des trop grandes divergences existant entre les pays.

L'ICH a réellement vu le jour en 1990 lors d'une réunion à Bruxelles. C'est grâce à l'Union Européenne, qui dès 1980 a décidé d'établir un marché unique pour l'Europe. Lors de cette conférence internationale en 1990, les discussions se font entre l'Europe, les Etats-Unis et le Japon, et ont pour but de délimiter les termes et les thèmes qu'il faut harmoniser. Il en est ressorti 3 thèmes, qui sont l'efficacité, la sûreté et la qualité du médicament, qui sont les 3 principaux critères d'une autorisation de mise sur le marché. Par la suite, des lignes directrices multidisciplinaires ont vu le jour¹⁰.

Les lignes directrices de l'ICH sont toujours organisées en 4 grands thèmes:

- * ICH Q International Conference on Harmonization Quality: 12 lignes directrices
- * ICH S International Conference on Harmonization Security: 11 lignes directrices
- * ICH E International Conference on Harmonization Efficacy: 18 lignes directrices

⁹ Titre d'article : Qu'est-ce que la FDA 21 CFR PART 11 et comment s'y conformer ? source <https://www.oceasoft.com>

¹⁰/11 « ICH Official: ICH », <http://www.ich.org/home.html>. [Consulté le: 27-août-2016].

- * ICH M International Conference on Harmonization Multidisciplinary: 8 lignes directrice.

Ces lignes directrices ont pour but de faciliter les pratiques et de les harmoniser entre les pays. Par exemple, l'ICH M4 a permis d'harmoniser le dossier à mettre en place pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché (obligatoire pour un médicament) et ainsi faciliter sa revue par les autorités réglementaires dans lequel l'AMM est demandée.

On peut également citer l'ICH Q9 "quality risk management", que les BPF conseillent fortement d'appliquer afin de minimiser les risques qualité durant tout le processus de fabrication grâce aux outils de gestion de risques qui y sont expliqués.

Les BPF recommandent également l'ICH Q10 "*pharmaceutical quality system*" qui décrit un modèle à appliquer pour obtenir un système de management de la qualité efficace, qui augmente l'assurance d'obtenir un médicament de qualité.

Bien qu'il soit fortement conseillé d'appliquer les lignes directrices de l'ICH, elles ne sont en aucun cas obligatoires, ce sont seulement des éléments d'aide, des guides, et rien ne prouve qu'elles sont appliquées au sein d'un établissement pharmaceutique.

Contrairement aux lignes directrices décrites dans les normes de l'International Standardization Organization, qui elles amènent à l'obtention d'un certificat¹¹.

Le but de l'ICH :

la mission de l'ICH est de formuler des recommandations en vue d'une plus grande harmonisation dans l'interprétation et l'application des directives techniques et des exigences relatives à l'enregistrement des produits pharmaceutiques. L'harmonisation est réalisée grâce à l'élaboration de lignes directrices.

Et ce afin d'atteindre ces objectifs :

- * Améliorer l'efficacité et réduire les coûts et délais de développement et d'enregistrement d'un médicament. Le format de soumission étant le même, les industriels n'ont pas à écrire plusieurs dossiers d'enregistrement selon les

zones, ce qui minimise le temps pour arriver à la soumission et à la commercialisation.

- * Protéger la santé publique, éviter la duplication des expériences auxquelles on procède durant la recherche et le développement ... sans altérer la sécurité et l'efficacité du médicament.
- * Arriver à une harmonisation de l'interprétation et l'évaluation des médicaments en vue de l'obtention de l'AMM¹².

1.2.1.4 L'agence européenne des médicaments (European Medicines Agency : EMA) :

L'EMA est chargée de l'évaluation scientifique des médicaments, principalement des médicaments innovants et de haute technologie, qui sont développés par des entreprises pharmaceutiques en vue de leur utilisation dans l'Union européenne. L'EMA a été créée en 1995 sous le nom de « European agency for the evaluation of the Medicinal products », elle devient en 2004 l'EMA.

Elle garantit l'utilisation optimale des ressources scientifiques en Europe en vue de l'évaluation, de la surveillance et de la pharmacovigilance des médicaments. Des experts participent aux travaux de l'EMA en tant que membres des comités scientifiques, des groupes de travail, des groupes consultatifs scientifiques et d'autres groupes consultatifs ad hoc de l'Agence, ou en tant que membres des équipes nationales chargées de l'évaluation des médicaments¹³.

Le but de l'EMA est de protéger et de promouvoir la santé publique et animale à travers l'évaluation et la supervision des médicaments à usage humain et vétérinaire destinés à être utilisés dans l'union Européenne. Dans la directive de 2001 le procédé de fabrication est défini comme « l'assurance et la

Preuve documentée qu'un procédé est capable de produire de manière reproductible un produit fini de qualité requise.» (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2001). Cette directive tend à systématiser les données devant être

¹² <http://www.ich.org/about/vision.html>. ICH : harmonization for better health.

¹³ Européen de réglementation des médicaments Une approche cohérente de la réglementation des médicaments dans l'Union européenne. European Medicines Agency.

incluses dans un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. Néanmoins, il est reconnu que toutes les données de validation ne sont pas toujours disponibles lors du dépôt du dossier : cette directive tente alors de lier les études de développement à l'échelle laboratoire et pilote, le développement de procédé et son optimisation, avec les données à l'échelle industrielle. La progression de l'étape de pré-formulation jusqu'à la production industrielle doit être démontrée comme étant logique, raisonnée et continue. La nouvelle directive concernant la validation des procédés de fabrication « guideline on process validation » publié en mars 2012 remplaçant la dernière « note for guidance on process validation » a comme objectif :

- Suivre les nouvelles technologies et s'accorder avec les éléments des ICH Q8, Q9 et Q10.
- Intégration du nouveau modèle Continuous process vérification grâce à un suivi et à une amélioration continue du procédé (continual improvement).
- Dans la nouvelle définition du procédé l'EMA n'intègre pas la notion du cycle de vie d'un médicament et considère toujours classique comme un des approches possibles de la validation cependant évoque qu'une approche cycle de vie pourra être appliquée¹⁴.

1.2.1.5 L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

Est l'acteur public qui permet au nom de l'état l'accès aux produits de santé en France et qui assure leur sécurité tout au long de leur cycle de vie¹⁵. Créée par la loi du 9 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, a été mise en place le 1^{er} mai 2012(à la suite de la publication du décret n°2012_597 du 27 avril 2012).elle est chargée d'évaluer les bénéfices et les risque liés à l'utilisation des produits de santé tout au long de leur cycle de vie. L'ANSM évalue la sécurité d'emploi, l'efficacité et la qualité de ces produits. Elle en assure la surveillance et le contrôle en laboratoire, et conduit des inspections sur les sites de fabrication notamment¹⁶.

¹⁴ Mohammed Yacine UAKASS, les approches de validation de procédés de fabrication et leurs applications sur Les formes sèches orales. *université Mohammed v-rabat faculté de médecine et de pharmacie - Rabat. 2016.*

¹⁵ <http://ansm.santé.fr>

¹⁶ <https://solidarites-santé.gouv.fr>

2 Les autorités algériennes :

2.1 Ministère de la santé de la population et de la réforme(MSRHP)

Le ministère de santé s'est assigné dans un cadre réglementaire le contrôle régissant l'utilisation, la distribution et la production des médicaments.

Il est chargé de :

- L'évaluation et l'homologation du dossier d'enregistrement des produits pharmaceutiques et la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché.
- La révision et le renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché
- Le suivi de contrôle qualité et de l'inspection.
- Une meilleure disponibilité du médicament en termes de qualité, sécurité et d'efficacité.
- La livraison d'un programme annuelle pour l'importation

2.2 Agence nationale des produits pharmaceutiques(ANPP)

L'agence nationale du produit pharmaceutique est une autorité administrative indépendante dotée de la personnalité morale et l'autonomie financières¹⁷. Elle était mise en place en 2008, elle est rentrée en activité en février 2017 avec les missions suivantes¹⁸ :

- L'accompagnement idéal de développement du domaine pharmaceutique et l'encouragement de la production nationale.
- La régulation et la surveillance de marché médicament.
- Procéder à des expertises pour le contrôle de la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques.
- La disponibilité des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux à de la médecine humaine.

¹⁷ Article 173-1 de journal officiel de la république Algérienne N°44.

¹⁸ Article 173-3 de journal officiel de république Algérien N° 44de Aouel chaabaane 1429.

2.2 Le ministère de l'industrie pharmaceutique :

L'industrie pharmaceutique est considérée par les autorités publiques algériennes comme un secteur vital et stratégique de part son poids économique et sa portée symbolique, puisqu'elle représente la santé et le bien-être de tous les citoyens.¹⁹

Ce secteur est caractérisé par un aspect médical (recherche et développement) et un aspect économique par le bilan de la production du produit de première nécessité qui est le médicament.

En Algérie, cette industrie a connu un rebond suite aux réformes qui ont pour objet de diminuer la dépendance en produits importés (produit princeps) et de promouvoir le produit local (produit générique) et donc diminuer la facture de dépenses en santé, une politique de médicament a été lancée par l'Algérie et a pour objectif atteindre les 75% de la production du médicament local en fin d'année 2017.²⁰

Au début de l'année 2020, le gouvernement algérien a annoncé la création du ministère de l'industrie pharmaceutique, dirigé par Lotfi benbahmed, l'objectif de la création de ce ministère était de promouvoir la production locale de produits pharmaceutiques, en vue de placer l'Algérie au premier plan de la production et de positionner le pays comme un hub régional dans le secteur et construire un secteur qui crée de la richesse et surtout qui définit des politiques pharmaceutiques cohérentes d'un point de vue réglementaire et économique.²¹

3 Bases réglementaires :

3.1 GMP européenne

Les GMP européennes sont des normes de qualité définies par l'Union Européenne, en vue de garantir une production et un contrôle cohérent des médicaments, conformément aux normes de qualité applicables à l'usage auquel ils sont destinés. Par ailleurs, dans le cadre d'une exigence réglementaire et de qualité, les fabricants industriels sont dans l'obligation de se conformer aux exigences GMP, tant pour la fabrication des médicaments, que pour l'utilisation de principes actifs fabriqués aussi selon les GMP.³⁹

Le secteur pharmaceutique doit se conformer au guide des BPF publié au Bulletin Officiel n°2009/9 bis (AFSSAPS, 2009).

¹⁹ L'industrie pharmaceutique en Algérie vecteur de croissance socioéconomique article écrit par :Bessouh nadira.

²⁰ Les PME dans le marché algérien du médicament, état des lieux et perspectives :choual Imed Eddine

²¹ Oxford business group : Le rôle du ministère de l'industrie pharmaceutique algérien dans le développement du secteur.

Le guide est scindé en trois parties :

- **Partie I** présente les principes BPF applicables à la fabrication des médicaments cette partie comporte 9 chapitres.
- **Partie II** s'applique aux substances actives utilisées comme matières premières.
- **Partie III** regroupe des documents relatifs aux BPF qui clarifient certaines attentes réglementaires²².

1.2 Les bonnes pratiques de fabrication BPF :

Les procédés de fabrication doivent être choisis en fonction des objectifs à atteindre mais aussi du matériel utilisable.

À chaque étape, les paramètres critiques c'est-à-dire ceux dont les variations peuvent avoir une influence sur la qualité du médicament terminé, doivent être contrôlés par des moyens appropriés.

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

Le pharmacien responsable doit pouvoir assurer que dans une boîte de médicament, le contenu correspond bien à la composition figurant sur l'étiquette, alors qu'il ne l'a jamais vue.

Pour pouvoir le faire, et assumer une telle responsabilité, il lui est devenu nécessaire d'avoir recours aux méthodes modernes de la gestion de la qualité qui ont conduit aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments²³.

On peut définir les bonnes pratiques de fabrication comme suit :

²² Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. 2009. Bonnes Pratiques de Fabrication. Paris : Bulletin Officiel. 2009. p. 143. Vol. 2009/9bis.

²³ livre de pharmacie galénique. bonnes pratiques de fabrication des médicaments 8^{ème} édition . l'abrégé

« Un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché »²⁴.

Le principe directeur des BPF est que la qualité est intégrée au produit et non pas simplement testée dans un produit fini. Par conséquent, l'assurance de la qualité signifie non seulement que le produit répond aux spécifications définitives, mais aussi qu'il a été obtenu par les mêmes méthodes et dans les mêmes conditions chaque fois qu'il est fabriqué²⁵

Il faut noter aussi que une usine de fabrication pharmaceutique peut être considérée schématiquement comme une enceinte dans laquelle il entre des matières premières : principes actifs , excipients et articles de conditionnement et d'où il sort des produits de qualité définie , qui sont plus précisément , des lots de médicament caractérisé par :

- Rigoureusement conformes aux exigences du dossier d'AMM
- Identiques entre eux
- Homogène²⁶

Pour avoir un produit conforme, qualifié, efficace et n'expose pas le patient à un risque il faut respecter les règles des bonnes pratique de fabrication lors de ça production qui à leur tour peuvent être classé dans neuf chapitres Comme de suit :

Les neuf chapitres des BPF :

Chapitre 1:Système qualité pharmaceutique

Pour atteindre plus sûrement l'objectif de qualité, l'entreprise doit posséder un système qualité pharmaceutique. L'article 6 des directives 2003/94/CE et 91/412/CEE bien conçu et correctement mis en œuvre intégrant les bonnes pratiques de fabrication et la gestion du risque qualité.

Ce système doit bénéficier d'une documentation complète et son efficacité doit faire

²⁴ Organisation mondial de la santé.

²⁶ /25 Livre de pharmacie galénique. bonnes pratiques de fabrication des médicaments. l'abrégé.

l'objet d'une surveillance.

Chaque poste du système qualité pharmaceutique doit être doté en personnel compétent en nombre suffisant et de locaux, matériels et installations adéquats et suffisants. Des responsabilités légales supplémentaires incombent au titulaire de l'autorisation de fabrication et à la (aux) Personne(s) qualifiée(s).

Chapitre 2:Personnel

La qualité de la fabrication des médicaments repose sur l'ensemble du personnel.

Pour cette raison, le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et formalisées. Tous les membres du personnel doivent être sensibilisés aux principes des bonnes pratiques de fabrication qui les concernent ; il convient d'assurer leur formation initiale et continue et notamment d'y inclure les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité concernée²⁷.

Chapitre 3 : Locaux et matériel

Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, créés, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à réaliser. Leur plan, leur agencement, leur conception leur utilisation doivent tendre à diminuer les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières et de façon générale, tout ce qui touche à la qualité des produits²⁸

Le matériel doit admettre un nettoyage facile, un entretien et une maintenance sans risque, il doit être apte aux fonctions essentielles donc qualifié et donne les résultats affirmés

Chapitre 4:Documentation

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

²⁷ Bonnes pratiques de fabrication bulletin officiel 2007 12 bis fascicule spécial.

²⁸ Livre de pharmacie galénique. bonnes pratiques de fabrication des médicaments. l'abrégé

Les documents écrits suppriment les risques de la transmission orale. Un système documentaire maitrisé permet de rétablir l'historique des lots. Ils sont indispensables pour éviter les altercations.

De plus, ils facilitent le dialogue entre cadres et exécutants et constituent une base pour la formation du personnel²⁹.

Chapitre 5: Production

Les opérations de production doivent suivre des procédures bien définies ; elles doivent répondre aux principes de bonnes pratiques de fabrication en vue d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant à leurs autorisations de fabrication et de mise sur le marché .

Chapitre 6: Contrôle de la qualité

Le présent chapitre doit être lu conjointement à toutes les sections pertinentes du guide des BPF.

Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et articles de conditionnement ne sont pas libérés en vue de leur utilisation, ni les produits libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisant.

Chapitre 7: Activités externalisées

Toute activité couverte par le guide des BPF qui est externalisée, doit être définie de manière appropriée, convenue et contrôlée afin d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à un travail ou un produit de qualité insuffisante.

Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie.

Ce chapitre traite la responsabilité des fabricants vis-à-vis des autorités compétentes des Etats membres concernant les autorisations de mise sur le marché et de fabrication

²⁹ KHALED ET REDJLA documentation scientifique et technique en 2000. Titre le médicament générique SAIDAL Alger.

octroyées.

Chapitre 8: réclamations et rappels de médicament

Afin de protéger la santé publique, un système et des procédures adaptées doivent être en place pour enregistrer, évaluer, les réclamations concernant un médicament supposé défectueux et, le cas échéant, retirer efficacement et rapidement les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux du circuit de distribution³⁰.

Chapitre9: Auto-Inspection

L'auto-inspection ou audit interne, il s'agit d'une inspection interne qui a pour objectifs:

D'assurer le respect des BPF, d'examiner le bon fonctionnement et l'efficacité du système d'assurance qualité et d'offrir des mesures correctives.

Une auto-inspection peut porter sur tout ou sur une partie du système d'assurance de la qualité

Diagramme d'Ishikawa

C'est la méthode des 5M qui sert à rechercher et à représenter les différentes causes possibles d'un problème lors de la production de médicament.

On peut les classer en cinq grandes familles:

Matière: matières premières, articles de conditionnement et autres fournitures

Milieu: environnement intérieur et extérieur.

Méthodes: procédés et procédures.

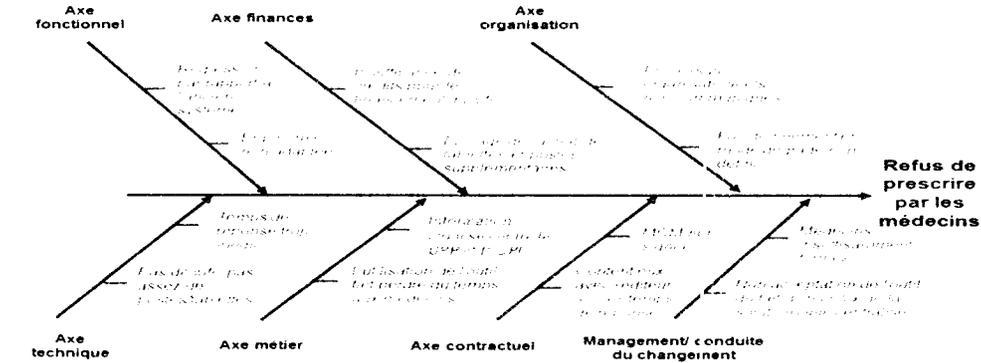
Matériel : locaux et équipements.

Main-d'œuvre : ensemble du personnel: direction, encadrement et exécution.

³⁰ Bonnes pratiques de fabrication bulletin officiel 2007 12 bis fascicule spécial.

Illustrations opérationnelles :

Exemple de diagramme d'Ishikawa :



Source : ANAP – Bilan de fin de projet

Figure 6: diagramme d'Ishikawa.

4.3 GMP américaine :

Aux États Unis, les GMP sont régies par le code of Federal Regulations, title 21, part 211 (FDA, 2010). Le guide des GMP américaines est constitué de 11 chapitres généraux, semblable à ceux décrit dans le guide des GMP européennes, les règlements de cette partie contiennent les bonnes pratiques de fabrication courant minimum pour la préparation de produits pharmaceutiques pour l'administration aux êtres humains ou les animaux³¹.

Ainsi ces chapitres décrivent qu'il doit y avoir une unité de contrôle de la qualité qui a la responsabilité et l'autorité d'approuver ou rejeter tous les composants, les contenants de produits de la drogue, des fermetures, des matériaux en cours de fabrication, les matériaux d'emballage, l'étiquetage et les produits pharmaceutiques, et le pouvoir d'examiner les dossiers de production pour assurer qu'aucune erreur ont eu lieu ou, si des erreurs se sont produites, qu'elles ont été entièrement étudiées. Le contrôle de la qualité est responsable d'approuver ou de rejeter les produits pharmaceutiques fabriqués, transformés, emballés ou détenus sous contrat par une autre société. Néanmoins ne décrit pas de manière spécifique la validation de procédé.

³¹ U.S. Food and Drug Administration.2011. Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices. Rockville: 2011

3.1 Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) :

Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) représentent un système d'assurance qualité pour les laboratoires impliqués dans des essais non cliniques.

Il s'agit essentiellement de laboratoires réalisant des études sur la sécurité de substances chimiques ou biologiques dans des domaines tels que la santé humaine ou animale, ou l'environnement. Les règles de BPL ont été énoncées par l'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE).

Elles ont fait l'objet d'une directive européenne transposée dans le droit national de chacun des pays membres. Les principes de BPL sont des exigences de qualité souvent très comparables aux exigences de la norme NF EN ISO 15189 pour les laboratoires de biologie médicale avec cependant des différences liées au fait que ces deux systèmes s'adressent à des laboratoires exerçant des activités fondamentalement différentes³².

Ils font partie des bonnes pratiques de fabrication , qui sont l'un des éléments de l'assurance de la qualité , garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché .

Donc c'est l'ensemble des règles à respecter lors d'essais non clinique sur le produit. C'est à dire les différents tests réalisé sur le produit au cour de ça production et avant son utilisation par le consommateur.

Les principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL.s) constituent un système de garantie de la qualité du mode d'organisation et de fonctionnement des laboratoires (dénommés "installations d'essai") qui réalisent des essais de sécurité non cliniques sur les produits chimiques.

- ✓ Des installations adéquates, du personnel formé et des procédures agréées sont disponibles pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse des matières

³² Article du DR MICHEL SEGONDY du journal Revue Francophone des Laboratoires

- premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis et, le cas échéant, pour la surveillance des paramètres de l'environnement
- ✓ Des échantillons des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis sont prélevés, selon des méthodes approuvées, par le personnel du contrôle de la qualité ;
 - ✓ Les méthodes de contrôle sont validées
 - ✓ Des relevés sont établis manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement : ils prouvent que les procédures requises pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse sont effectivement appliquées. Des relevés sont établis à partir :
 - Des résultats des contrôles des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis en vue d'être comparés aux spécifications.
 - L'évaluation du produit comporte un examen et une revue critique des documents de fabrication, ainsi qu'une estimation concernant les déviations par rapport aux procédures établies ;
 - ✓ Toutes les déviations sont enregistrées de façon détaillée et examinées. Toute modification ou erreur doit être justifiée, datée et visée ;
 - ✓ Les produits finis contiennent les principes actifs prévus dans la formule qualitative et quantitative de l'autorisation de mise sur le marché, ils ont la pureté requise, sont contenus dans l'emballage correct et sont correctement étiquetés
 - ✓ Des échantillons de référence des matières premières et des produits sont conservés en quantité suffisante pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire. Le produit est conservé dans son emballage final³³.
 - ✓

4 Pharmacopée :

La qualité d'un produit pharmaceutique est assurée par le contrôle au cours de toute la chaîne de production :

- Contrôle des matières premières (substance (s) active (s) et excipients).
- Contrôle *in-process* des produits semi-finis.
- Contrôle du produit fini.

³³ Guide des bonnes pratiques des laboratoires. ANSM [en ligne]. 2016. Disponible :

<https://ansm.sante.fr/>

Ces contrôles sont renseignés sous forme de fiches de spécifications dans les documents soumis aux autorités :

- ASMF : Active Substance Master File (pour la substance active).

Dossier pharmaceutique du produit fini.

Une fiche de spécifications regroupe les différents contrôles à réaliser afin de statuer sur la conformité de la substance ou du produit pharmaceutique. On y distingue : une description du caractère, les tests d'identification, les essais et le dosage. Pour chaque analyse, les normes de conformité sont définies.

Les spécifications sont établies à partir de la monographie de la substance ou du produit dans le cas où c'est inscrit à une Pharmacopée. Le cas échéant, les spécifications sont établies par le fabricant (cas de matière première) ou le producteur (cas de produit fini) selon les directives du *guideline ICH Q6A* et les chapitres généraux de la Pharmacopée Européenne *Substances pour usage pharmaceutique* et ceux sous Formes pharmaceutiques³⁴.

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire. Elle définit les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrants dans la fabrication des médicaments ainsi que les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle.

L'ensemble des critères permettant d'assurer une qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies³⁵.

4.2 Les monographies :

Une monographie est un ensemble de spécifications définissant des caractéristiques qualitatives et quantitatives des matières premières ou produits finis pharmaceutiques en vue d'assurer une qualité optimale.

On distingue :

- Les monographies générales décrivant de manière générale les contrôles à réaliser.

³⁴ Méthodes pharmacopées support de conférence chimie analytique : Dr cunas.

³⁵ G. Angela. The United States Pharmacopeia .INTERNATIONAL MEETING OF WORLD PHARMACOPOEIAS. 2012.

- Les monographies spécifiques décrivant les contrôles spécifiques à réaliser pour une substance ou un produit pharmaceutique donné(e).

Les monographies spécifiques sont constituées de différentes rubriques : DÉFINITION - CARACTÈRE – IDENTIFICATION – ESSAI – DOSAGE – IMPURETÉS ...³⁶

Le rôle de la pharmacopée est d'élaborer des spécifications communes et reconnues pour les matières premières à usage pharmaceutique. Ces normes font autorité pour toute substance figurant dans la pharmacopée ; celle-ci constitue un référentiel scientifique régulièrement mis à jour et destiné :

- Aux professionnels de santé utilisateurs de matières premières ou en charge de préparations pharmaceutiques.
- Aux laboratoires (publics et privés) chargés des contrôles de qualité et service d'évaluation des médicaments.

Les Pharmacopées les plus utilisées :

- La Pharmacopée Européenne Ph. EUR. (matières premières).
- La Pharmacopée Britannique BP (matières premières et produits finis).

La pharmacopée Américaine « USP » (matières premières et produits finis)³⁷.

1.3 Pharmacopée Européenne (PE)

La Pharmacopée Européenne est élaborée sous l'égide du conseil de l'Europe en application de la Convention relative à l'Elaboration d'une Pharmacopée Européenne. Cette convention a été signée par 37 pays membres dont l'Union Européenne. Le siège de la Pharmacopée Européenne se trouve à Strasbourg.

La Pharmacopée Européenne s'est engagée dans un processus d'harmonisation avec la Pharmacopée japonaise et la Pharmacopée des États-Unis (Groupe de Discussion des Pharmacopées).

Elle participe à la protection de la santé publique en élaborant des monographies générales et spécifiques, ainsi que d'autres textes réglementaires. Ces derniers

³⁶Méthodes pharmacopées support de conférence chimie analytique : Dr ou nas

³⁷ Article ISSN 0970-7700. Journal de la recherche et de l'éducation en médecine indienne. la pharmacopée britannique. (2011).

permettent de réglementer la fabrication des produits de santé et d'assurer leur contrôle de qualité. Ils sont applicables sur le territoire des pays membres. Ils répondent aux besoins des autorités réglementaires, des fabricants de matières premières et de médicaments, et des services chargés des contrôles de qualité des médicaments et de leurs constituants.

4.3 United States Pharmacopoeia (USP)

Les Etats-Unis (USP) est une organisation non gouvernementale d'établissement des normes que les progrès de la santé publique en assurant la qualité et la cohérence des médicaments fondée en 1820. Normes USP sont développées par un processus unique de participation par les communautés scientifiques et réglementaires et sont acceptées partout dans le monde.

L'USP contient deux types de texte: le texte officiel et le texte autorisé

4.4 British Pharmacopoeia (BP)

La British Pharmacopoeia (BP) 2009 est la collection de normes actuelles pour les substances médicinales du Royaume-Uni et la source officielle de toutes les normes de qualité pharmaceutique du Royaume-Uni. Il s'agit d'une référence essentielle pour toute personne impliquée dans la recherche pharmaceutique, le développement, la fabrication et les tests, et joue un rôle essentiel pour s'assurer que toutes les substances médicinales sur le marché britannique respectent les normes de sécurité, de qualité et d'efficacité.

Le BP comprend des monographies, qui énoncent les normes obligatoires pour les substances actives, excipients et préparations formulées, avec l'appui Avis général, Annexes (méthodes d'essai, des réactifs, etc.) et spectre de référence. Des renseignements détaillés et des conseils sur divers aspects de la politique et de la pratique actuelle en matière de pharmacopée sont fournis dans les chapitres supplémentaires de la BP.

Le BP est fourni dans une variété de formats conçus pour la facilité d'utilisation et un large éventail d'applications. Le paquet édition papier comprend un ensemble de cinq

volumes en boîte contenant BP en quatre volumes et de la BP (vétérinaire) le volume³⁸.

5 Textes réglementaires algériennes

En Algérie le médicament est défini par la loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, dans son article 170, est considéré comme médicament “toute substance ou composition présentée comme possédant les propriétés curatives ou préventives à l’égard des maladies humaines ou animales, tous produits pouvant être administrés à l’homme ou à l’animal en vue d’établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, modifier leurs fonctions organiques”. L’article 174 de la même Loi fait obligation aux praticiens de ne prescrire que les produits figurant sur la Nomenclature Nationale, établie par une Commission Nationale de Nomenclature.

Une réglementation relative aux industries pharmaceutiques et ainsi à la fabrication des médicaments ; énoncée dans le journal officiel **N° 14 relatif à la loi n° 21-82 du 23 février 2021**

Art. 6. — L’établissement pharmaceutique de fabrication est chargé d’assurer l’activité de fabrication de produits pharmaceutiques et/ou de dispositifs médicaux en vue de leur vente aux établissements de distribution en gros, aux établissements publics, ou aux établissements d’exportation, ou de leur utilisation dans les études cliniques ou de bioéquivalence. L’établissement de fabrication peut se prêter, également, à l’activité de recherche et développement. La fabrication comprend l’ensemble des opérations couvrant l’achat des matières et des produits de départ, la production, le contrôle qualité, la libération des lots, le stockage et la vente des produits finis ou intermédiaires ainsi que les contrôles correspondants. La production comprend l’ensemble des opérations participant à la préparation d’un produit , depuis la réception des matières premières, en passant par leur transformation, leur conditionnement et leur reconditionnement, leur étiquetage et leur ré étiquetage, jusqu’à l’obtention du produit fini.

³⁸ pharmacopee_europeenne.pdf.

Art. 7. — L'établissement pharmaceutique de fabrication assure une ou plusieurs opérations de production, de contrôle qualité, de libération de produits finis ou de recherche et développement.

6 L'autorisation de mise sur le marché (AMM) :

Document juridique établi par l'autorité de réglementation des médicaments compétents pour la mise sur le marché ou la libre distribution d'un produit dont l'innocuité, l'efficacité et la qualité ont été évaluées.

Il spécifie les informations sur lesquelles est fondée. Il contient aussi les informations approuvées à destination des professionnels de la santé et du public, le type de vente (sur ordonnance ou libre), le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation, et la durée de validité de l'autorisation³⁹.

7 Décision d'enregistrement (DE) de médicament en Algérie:

La mise sur le marché d'un médicament en Algérie est conditionnée par une décision d'enregistrement dans la nomenclature nationale conformément aux articles 174, 175 et 176 de la loi N°08-13 du 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi du N°85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et la promotion de la santé.

Elle est accordée par le ministre de la santé après avis de la commission nationale de nomenclature par le biais du Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques qui est considéré comme le laboratoire de référence en matière de contrôle de qualité des médicaments candidat pour une autorisation de commercialisation.

³⁹IPAC comment obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament

L'avis favorable issu, et la décision d'enregistrement délivrés permettent ensuite la libération de chaque lot produit.

8 Assurance Qualité(AQ) :

Est un ensemble des actions préétablies et systématiques nécessaires pour donner la confiance appropriée en ce qu'un produit ou service satisfera aux exigences données relatives à la qualité".

L'esprit de l'assurance qualité s'appuie sur des règles simples de bon sens qui n'ont pas un caractère novateur si on les considère séparément, mais qui constituent un "système" cohérent lorsqu'elles sont réunies dans un code ou un programme général.

9 Contrôle Qualité (CQ) :

Toutes les mesures prises, à savoir la définition des spécifications, l'échantillonnage, les tests de contrôle analytique, pour faire en sorte que les matières premières, les produits intermédiaires, les matériaux de conditionnement et les produits pharmaceutiques finis soient conformes aux spécifications fixées pour l'identification, le dosage, la pureté et d'autres caractéristiques.

**Chapitre III : Les étapes de fabrication d'un
médicament.**

1 Pré-formulation :

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.

Le but de la recherche de pré-formulation est de collecter les données nécessaires et développer la forme du médicament requise.

1.1 Étude des paramètres du principe actif :

1.1.1 Propriétés physico-chimiques :

a) Les propriétés chimiques :

Les propriétés chimiques sont importantes pour les études de stabilité : il est nécessaire de comprendre comment le principe actif résiste aux changements de température et d'humidité et à l'influence de l'oxygène de l'air et de la lumière sur celui-ci. Des efforts devraient être faits pour comprendre les produits de dégradation afin qu'ils puissent être identifiés une fois les tests de stabilité du médicament terminés. Pour cette raison, les principes actifs sont soumis à des changements de température exagérés dans différentes conditions d'humidité et de luminosité, en conditions aérobies ou anaérobies, pour obtenir une quantité suffisante de produits de dégradation pour pouvoir les produire. Développer des méthodes d'identification. Ce dernier peut suivre le processus de formation des produits de dégradation dans des conditions normales de stockage et fixer le délai d'utilisation des médicaments.⁵⁷

b) Les propriétés physiques :

Parmi les propriétés physiques, la connaissance de la solubilité dans l'eau est essentielle car elle guide le choix de la forme d'administration et joue un rôle important dans la biodisponibilité. Le plus important est de comprendre la solubilité du principe actif dans l'eau à différentes valeurs de pH, et de connaître comment il se répartit en fonction de la le choix de la voie d'administration et de la forme galénique :

Valeur du pH lorsqu'il y a deux phases (l'une est la phase aqueuse et l'autre est la phase huileuse).⁴⁰

⁴⁰<https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/etudes-de-medecine/vie-dun-medicament-de-la-conception>

Le premier est le choix de la voie d'administration. Dépend:

- Biodisponibilité des principes actifs,
- La vitesse de déplacement requise,
- Durée du traitement et dose journalière,
- Population cible.

La voie orale reste la voie d'administration la plus répandue car il s'agit d'un Il est pratique à administrer et convient parfaitement aux patients et à leur mode de vie.

2 Les excipients :

/ Les critères de choix des excipients

Plusieurs paramètres sont pris en considération lors de choix des excipients :

- _ la voie d'administration et forme galénique.
- _ Cinétique de libération du principe actif
- _ Caractéristiques du principe actif
- _ Compatibilité principe actif/excipients
- _ Procédé de fabrication
- _ Critère économique

3 Formulation :

La formulation est une activité industrielle, consistant à fabriquer des produits homogènes, stables et possédants des propriétés spécifiques, en mélangeant différentes matières premières, sous une forme pharmaceutique définie.⁴¹

* Les choix effectués lors de l'étape de formulation se basée sur les critères suivants :

- Pharmaco-techniques (faisabilité technique du procédé) .

⁴¹Article de "Preformulation et formulation pharmaceutique » sur <https://slideplayer.fr/slide/10660476/>

□ Analytiques (stabilité du principe actif, quantité de principe actif, uniformité de la teneur)

la dissolution, teneur en produits de dégradation...etc.)

□ Microbiologiques dans certains cas (propreté microbienne, efficacité des Conservateurs...).⁴²

PA + excipients (Matière première) + technologie = formulation

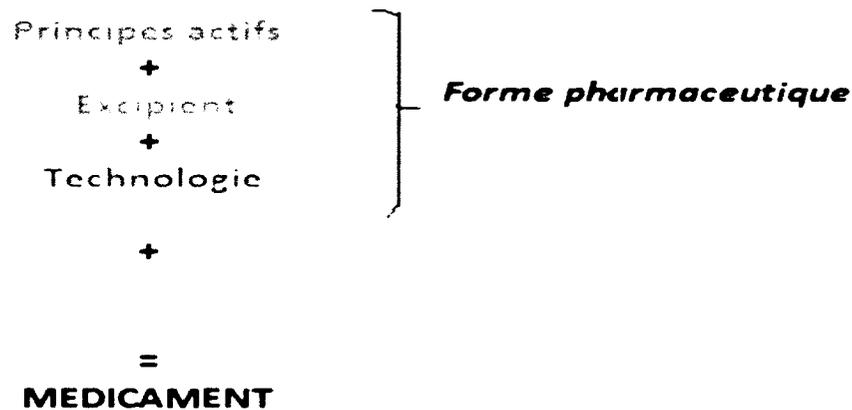


Figure 7: la formulation d'un médicament.

1. Objectif de la formulation

a - Choix de la forme du PA

b- Choix de la voie d'administration

c- Choix de la forme galénique

d- Choix de L'excipient

e-Procédé de fabrication : Le choix du procédé de fabrication est fonction de :

- L'objectif à atteindre ou la forme galénique requise (CP, sirop, suspension).
- L'équipement industriel disponible, sa capacité et les contraintes imposées par le constructeur : choisissez une machine robuste et économique.
- Prix de revient industriel.

⁴² : AIACHE JM., DEVISSAGUET JP., GUYOT-HERMANN AM. Galenica 2 :

Biopharmacie, 2e édition. Paris : Technique et Documentation, 1982, 588 p

Le processus de fabrication doit être optimisé en fonction des matières premières, des équipements et des conditions d'exploitation : déterminer les facteurs qui ont le plus d'impact sur la qualité du produit.

La fabrication doit être robuste : capable de résister à la sensibilité causée par les moindres changements dans le processus de fabrication, tels que les changements causés par les changements de fournisseurs de matières premières, de tailles de particules et de lots...

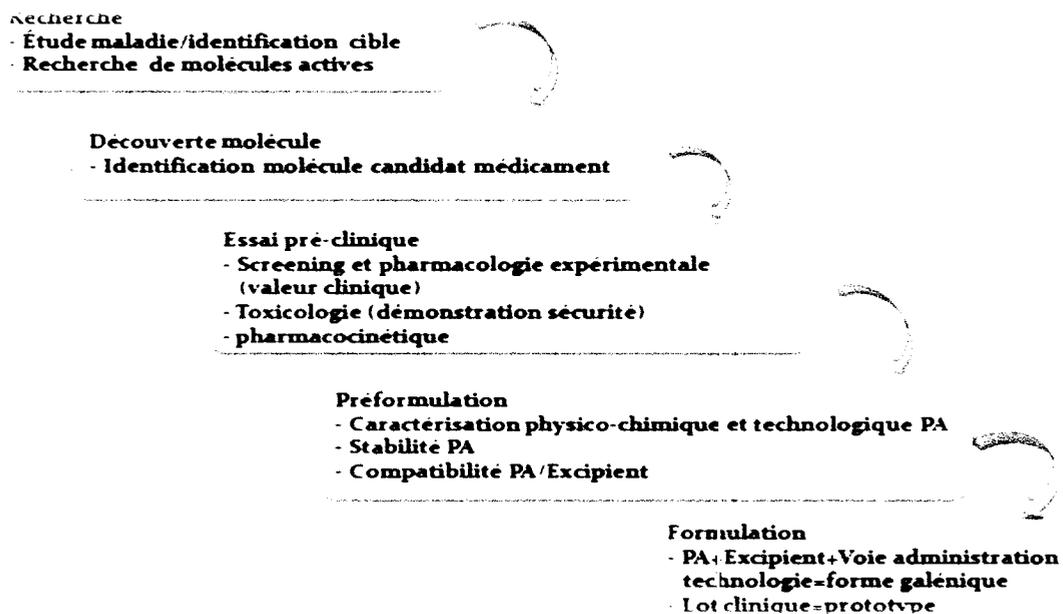


Figure 8: les étapes de développement d'un médicament

4 Les étapes du processus de fabrication d'un médicament :

a) pesage :

Afin de peser les constituants nécessaires à la production d'un médicament, l'opérateur, après avoir ouvert les fûts, prélève avec une spatule à peser les quantités nécessaires à la préparation de chaque lot. En général, il prépare l'ensemble des lots nécessaires à la fabrication de la semaine, les quantités manipulées pouvant être importantes et les temps d'exposition longs.

Si la forme est liquide ou pâteuse, elle sera répartie en flacons, tubes, ampoules, formes injectables, sprays, patchs..etc.

b) Mélange :Le mélangeur peut être un tambour. Il s'agit d'enceintes closes dans lesquelles sont introduites les substances à mélanger. Ils tournent sur eux-mêmes afin d'assurer les mélanges. Il peut être cylindriques ou en V (ou en Y).

Ces tambours mélangeurs ont l'avantage d'être hermétiquement clos. Il n'y a aucune dissémination de poudre dans l'atmosphère.

Les mélangeurs peuvent aussi être des malaxeurs. Dans ceux-ci, les produits sont malaxés par des bras, des hélices ou des raclettes, de formes diverses (mélangeurs planétaires, type pétrin, à vis hélicoïdales..etc).

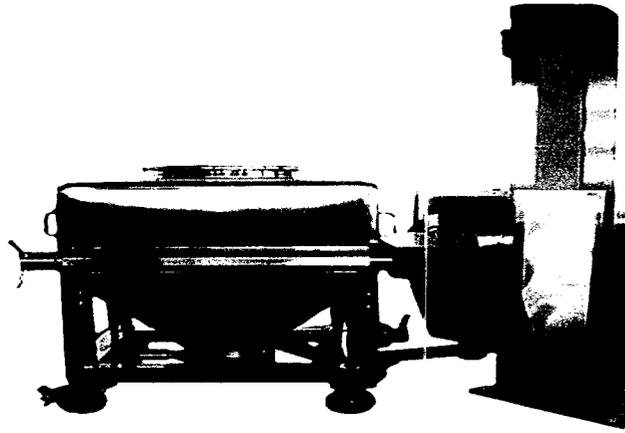


Figure 9 mélangeur à tambour rotatif.

- c) Séchage : réduire le taux d'humidité absolue de l'air comprimé en réduisant la teneur en vapeur d'eau. Ceci permet d'éviter les problèmes liés à l'eau condensée ou à la corrosion dans un réseau d'air comprimé

Le séchage (ou dessiccation) s'effectue en vase clos dans des séchoirs à air chaud, à microonde ou à infrarouge.

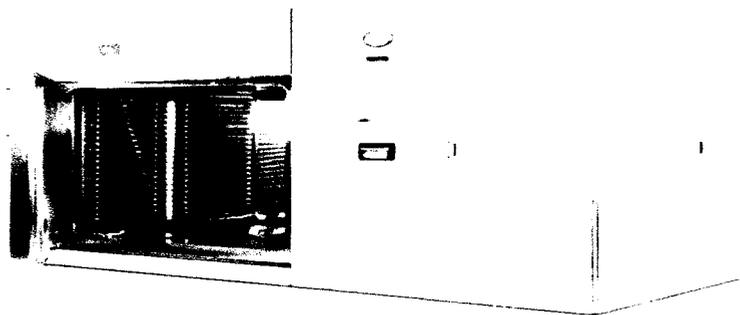


Figure 10: sécheur à air chaud.

- d) La compression : est une technologie qui consiste à transformer une poudre en comprimés par réduction du volume du lit de poudre par l'élimination d'une partie de l'air interparticulaire

4 étapes successives dans le cycle de compression :

- ♣ Remplissage de la matrice
- ♣ Arasage de la chambre de compression
- ♣ Compression de la poudre
- ♣ Ejection du comprimé formé

-Enrobage : C'est une couverture, c'est-à-dire un enduit plus ou moins épais, privé d'action pharmacodynamique notable. Il recouvre totalement toute forme pharmaceutique appropriée.

Il existe deux procédés d'enrobage :

Dragéification : enrobage au sucre : consiste à recouvrir le noyau d'une couverture de sucre provenant de la cristallisation par évaporation et dessiccation de sirop de sucre chaud plus ou moins concentré.

Pelliculage : enrobage par film : C'est une technique qui consiste à déposer sur un matériau (noyau) un film (pellicule), cette technique ne modifie ni la forme, ni la masse des comprimés.⁴³

e) Conditionnement

Il s'agit d'une opération complémentaire à la mise en forme du médicament, qui permet de s'assurer que le médicament est conservé dans le temps d'utilisation prescrit. Le forfait comprend : Emballage primaire.

Les produits d'emballage jouent plusieurs rôles qui doivent être pris en compte dans le développement de médicaments.

Contrairement aux apparences, le conditionnement des médicaments ne se résume donc pas à Plus qu'une simple boîte en carton pour protéger le médicament lui-même. Afin de s'adapter à la situation actuelle, où sont les soi-disant "médicaments" développés pour le "marketing" Liberté", le phénomène de la mondialisation, l'émergence de la contrefaçon et L'environnement de vente de médicaments sur Internet est complexe et son importance Pour protéger la santé des patients, mais aussi

⁴³pharm3année_galenique23-comprimes_djebbar.pdf

pour respecter le cadre Mettre progressivement en place un cadre réglementaire, le conditionnement pharmaceutique Petit à petit. ⁴⁴

5 Le conditionnement primaire :

Elément en contact direct avec le produit pharmaceutique. on a plusieurs formes :

BLISTERS (TOUS FORMATS) :

- PVC, PVC /PVDC, Alu/Alu, Alu/HAPA, ACLAR, Triplex (PVC/PE/PVDC), STRIPS tout alu,
- Blister unitaire, prédécoupé,
- Protection enfant, contrôle humidité,
- Impression sur Alu à l'unité.

SACHETS (SOLIDES & LIQUIDES) :

- Poudres/Granulés et liquides,
- Sachets simples,
- Sachets doubles,
- Liquides,
- Complexes : papier/PE/aluminium/PE ou papier/aluminium/PE.

STICKS PACK :

- Poudres/Granulés,
- Liquides.

POTS ET PILULIERS :

- Plastique ou verre pour poudres et comprimés/gélules,
- Bouchons vissants et clipsants.

⁴⁴Thèse (conditionnement de médicament : un élément essentiel de protection des patients) présenté par Lucie Begert _14/03/2018

BOUTEILLES SIROP :

- Bouteilles sirop verre, plastique,
- Fermetures capsules alu ou bouchons plastique vistop,
- Possibilité d'ajouter un gobelet doseur.

FLACONS STÉRILES INJECTABLES :

- Flacons verre pour produits lyophilisés,
- Flacons verre pour liquides injectables, fermetures capsules alu.

AMPOULES STÉRILES :

FLACONS LIQUIDES STÉRILES NON INJECTABLES :

- Flacons verre, plastique pour collyres conventionnels & multi doses sans conservateur,
- Flacons sprays en verre ou plastique pour solutions non conservées,
- Flacons plastique grands volumes.

BOUILLOTES POUR GOUTTES NASALES :

- Flacons plastique souple.

UNICADOSES (AMPOULES PLASTIQUE)

- Liquides.

TUBES :

- Tubes alu,
- Possibilité d'ajouter des canules sur les tubes.

Figure 11 conditionnement primaire (blister). Source : www.laboratoridau.com

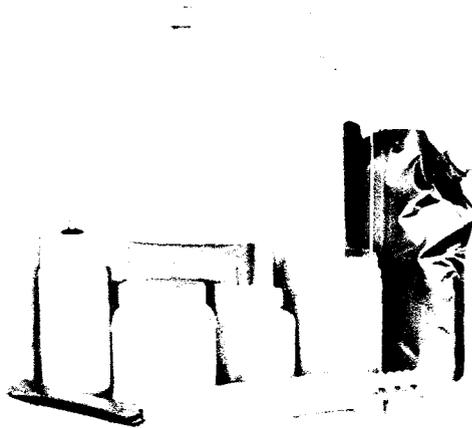


Figure 12 les articles de conditionnement primaire.

6 Le conditionnement secondaire :

Un emballage secondaire conçu pour offrir une protection supplémentaire au produit. Sans contact direct avec la forme pharmaceutique. Le plus souvent constitué d'une boîte cartonnée, il renferme la notice et peut contenir des accessoires (cuillères, compte-goutte, bouchon...)

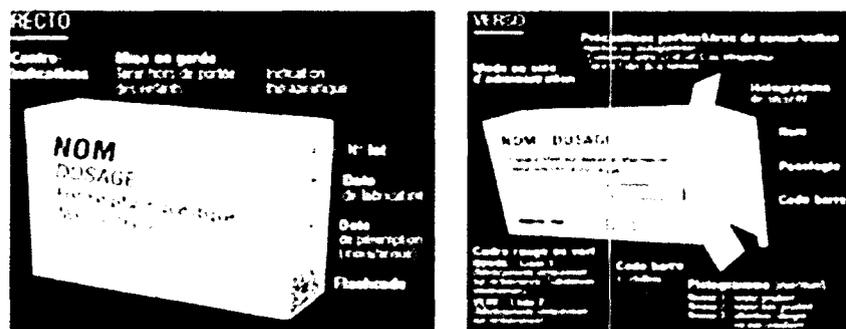


Figure 13 article de conditionnement secondaire.

2.1 Le rôle de conditionnement :

_ Une source primordiale d'informations (La notice : indications, effets indésirables, mode d'emploi,

précautions à prendre, Etiquetage.)

_ Rôle de protection

Protéger le produit pharmaceutique jusqu'au moment de l'utilisation contre:

les agressions extérieurs: Humidité, lumière ,air,

Contaminations biologiques : les microbes

Dommages physiques

Contrefaçons

_ Faciliter l'emploi

Enfin contrairement aux apparences, le conditionnement des médicaments ne se résume pas à une simple boîte en carton qui protège le médicament lui-même.

f) Stockage :

Les zones de stockage doivent avoir une capacité suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de matières premières et de produits permettant une séparation et une ségrégation adéquats : matières premières et articles de conditionnement, produits intermédiaires, vrac et finis, libérés, refusés, retournés ou rappelés.

Ces zones doivent être conçues ou adaptées en vue d'assurer de bonnes conditions de stockage. En particulier, elles doivent être propres, sèches, suffisamment éclairées et maintenues dans des limites acceptables de température. Les conditions spéciales de stockage éventuellement requises (par exemple température, humidité) doivent être mesurées, respectées et contrôlées⁴⁵

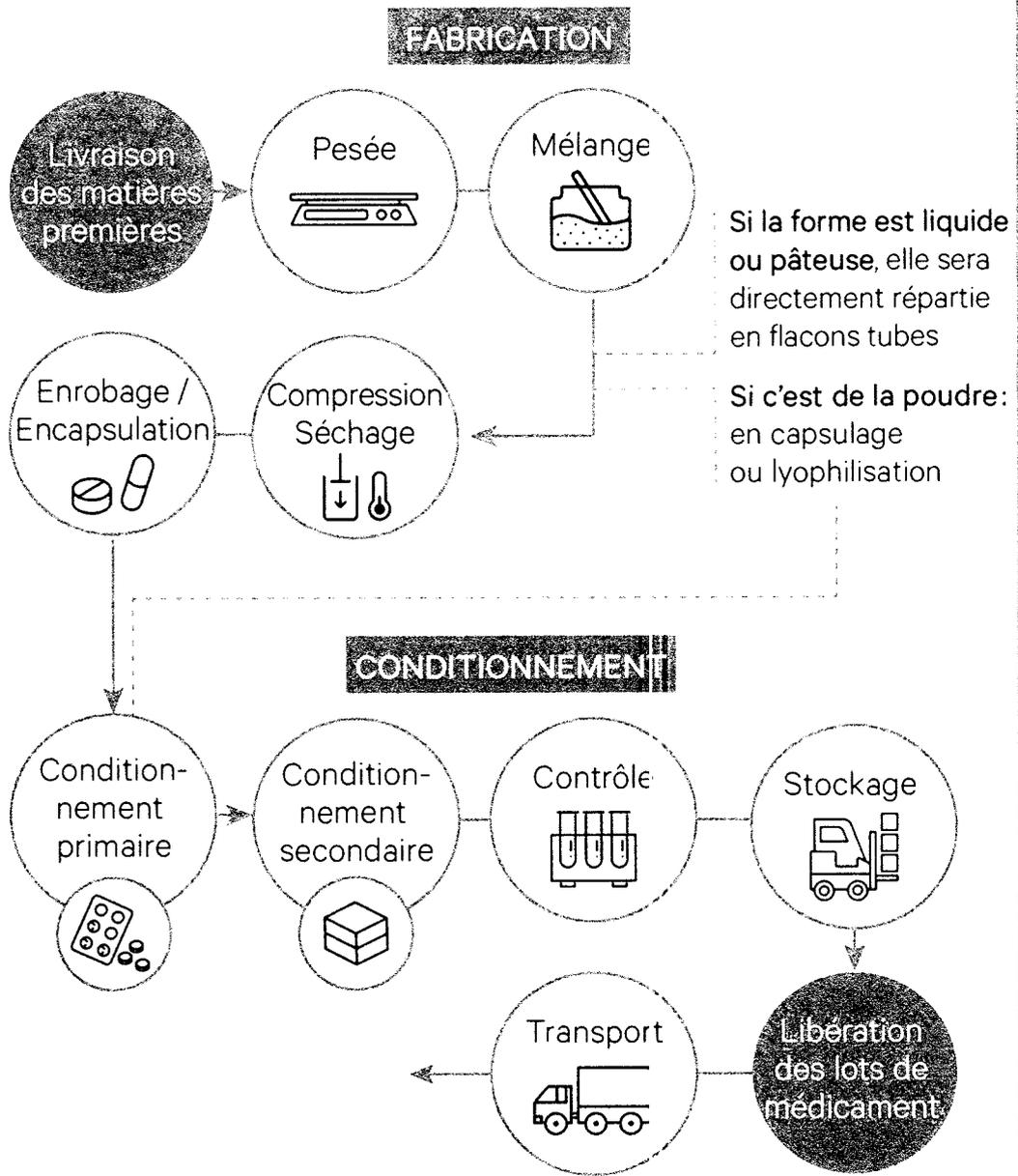
g) Mise en palettes :

pour faciliter le prise des médicaments en utilisant des outils (palettes) en plastique ou d'autre matière ⁴⁶

⁴⁵ original version published in English in annex 2 who technical report ser es 986.2014

⁴⁶<https://www.leem.org/comment-les-medicaments-sont-ils-fabriques>

Les étapes de la production d'un médicament



« LES ÉCHOS » / SOURCE : LEEM

Figure 14: les étapes de fabrication de médicament. Source :LEEM

7 -Contrôle Qualité (CQ) :

7.1.1. Définitions :

7.1.1.1 La qualité :

L'ISO 9000 définit la qualité comme étant « aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences. »⁴⁷

7.1.1.2 Contrôle :

Le contrôle de la qualité selon le guide des bonnes pratiques de fabrication (BPF) comme étant la vérification ou le contrôle de la conformité aux spécifications. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le définit, de façon plus détaillée, comme étant toute mesure prise incluant la mise au point de spécifications, l'échantillonnage, l'analyse, et le traitement des données analytiques, pour confirmer que les matières premières, les produits intermédiaires, les articles de conditionnement et le produit fini afin de garantir la conformité de ces compositions aux spécifications établies⁴⁸

7.1.2.1 Contrôle physico-chimique :

L'analyse physico-chimique repose sur une gamme des appareils (souvent très complexes, chaque genre d'appareils représentant une technique d'analyse autorisant d'identifier multiples caractéristiques physico-chimiques des composés.

Les analystes mettent en œuvre une ou plusieurs techniques pour faire en quelque sorte une photographie précise de la molécule ou pour évaluer son degré de pureté. En effet, les techniques permettent de travailler également sur des mélanges pour en déterminer la constitution.⁴⁹

La conformité du médicament aux normes et sa validité sont examinées par différents méthodes analytiques qualitatives et/ou quantitatives, comme les dosages volumétriques, les

⁴⁷ ISO 5000 (2015).

⁴⁸ OMS : l'organisation mondiale de la santé (WHO)

⁴⁹<https://www.mediachimie.org/metier/120>

dosages par spectrophotométrie UV/visible et l'analyse par différentes méthodes chromatographiques, la technique de chromatographie liquide à haute performance (HPLC), la spectrophotométrie infrarouge, et plusieurs techniques.

7.1.2.2 - Contrôle microbiologique :

Les contrôles microbiologiques assurent une qualité hygiénique idéale et marchande du produit préparé, et diminuer les pertes causées par des mauvaises circonstances de fabrication. Les essais microbiologiques ont été conçus pour le comptage des bactéries mésophiles, des moisissures et des levures capables de se développer en aérobiose. Ces tests sont en premier lieu destinés à déterminer, si un produit faisant l'objet d'une monographie de la pharmacopée satisfait aux exigences microbiologiques spécifiées dans cette monographie. Le choix de la procédure est défini par des facteurs, tels que la nature du produit et le nombre de microorganismes censés. Quelle que soit la méthode choisie, elle doit être adéquatement validée. (Ph. EUR. 2014).

8 les étapes du Contrôle qualité des médicaments :

C'est un ensemble de contrôles préétablis, basé sur les connaissances acquises sur le produit et le procédé, qui assure la performance du procédé et la qualité du produit.

Les contrôles peuvent inclure les paramètres et attributs liés :

- A la substance active, aux matières premières et aux composants du produit
- Aux installations et conditions de fonctionnement des équipements;
- Aux contrôles en cours de la fabrication de produit intermédiaire
- Aux contrôles du produit fini.
- Ainsi qu'aux méthodes associées et à la fréquence de surveillance et de contrôle⁵⁰

⁵⁰ Organisation mondiale de la santé (2016)

9 Echantillonnage :

L'échantillonnage est une série d'opérations Sélectionnez une partie de la substance Médicaments utilisés à des fins spécifiques.

La méthode d'échantillonnage doit être adaptée à Le type de contrôle effectué sur l'échantillon et Le matériel échantillonné doit décrire la méthode d'échantillonnage Sur l'accord écrit. Cette méthode doit toujours être suivie par les PA, mais il peut ou non être redondant Pratique certains accessoires.

L'échantillonnage peut être requis à diverses fins. Par exemple : accepter l'arrivée ; l'autorisation vient de Lot de libération ; contrôle en cours Fabrication ; contrôle de dédouanement, A la recherche de la détérioration...

Les échantillons sont divisés en deux catégories :

Échantillon de référence :

Un lot d'échantillons de matières premières et d'articles d'emballage ou produit fini. conserver Analyser au besoin tout au long du processus.

Echantillons modèles :

échantillons d'unités dans leur conditionnement final issues d'un lot de produit fini. Ils sont conservés pour faire des contrôles d'identification (le conditionnement. de la notice, de l'étiquetage, du numéro de lot ou de la date de péremption) autant que besoin pendant toute la durée de vie du lot concerné.

10 Méthodes d'analyse:

a) Méthodes d'identification:

Les caractères organoleptiques :

- L'aspect (limpidité , homogénéité....)
- La couleur de produit
- La saveur (produits toxiques)
- L'odeur (surtout préparations naturelles)

- La vérification des solubilités (très solubles, peu, Très peu...)

Les caractères physique ou chimique à déterminer :

- Le point de fusion
- Le pouvoir rotatoire (polarimètre, pour: AA .sucres,...)
- L'indice de réfraction (réfractomètre, pour: huiles...)
- La densité relative
- Les indices chimiques: (IA; IS; IP; pour corps gras)
- Le point d'ébullition (appareil de la pharmacopée)
- pH de la forme finale ou de sa solution

Les méthodes physico-chimiques utilisé :

- Les méthodes spectrales: UV; IR
- Les méthodes chromatographiques: CCM; HPLC

b) Critères de pureté:

Pour confirmer que la matière n'est pas contaminée : (Résidus de synthèse, purification insuffisante, Produits de dégradation, mauvaise conservation...)

c) Méthodes de Dosage:

Méthodes électrochimiques: ampèremètre, potentiomètre

Méthodes Spectrales:

- Spectrofluorimétrie
- Spectrométrie d'absorption atomique
- Spectrophotométrie d'absorption dans l'UV -Visible

Méthodes de séparation Chromatographiques:

- Chromatographie en phase gazeuse
- Chromatographie en phase liquide

L'acidimétrie (Volumétrie):

- En milieux aqueux
- En milieux non-aqueux
- d) Méthodes de pharmacotechnie :
 - Désagrégation des comprimés et des capsules
 - Désagrégation des suppositoires et des ovules
 - Essai de dissolution des formes solides
 - Friabilité des comprimés non enrobés
 - Résistance à la rupture des comprimés
 - Uniformité de masse des préparations uni doses
 - Uniformité de teneur des préparations uni doses
 - Classification granulométrique des poudres par tamisage
 - Ecoulement

11 Contrôle de Qualité des matières premières :⁵¹

le laboratoire s'assure par des contrôles de la conformité de la matière première à la monographie générale « Substances pour usage pharmaceutique » et à sa monographie spécifique si elle existe. En cas de non-conformité, le laboratoire retourne la matière première au fournisseur. En cas de doute sur la qualité, un contrôle adapté est réalisée avant la mise en œuvre des matières premières.

Au cas où il La stabilité des matières premières est mise en doute, et le laboratoire est réalisé Un contrôle approprié est également effectué avant la fabrication des médicaments. Contrôle dont le résultat fait l'objet d'un procès-verbal daté et signé, Il en existe différents types, notamment :

-Contrôle physique et chimique les contrôles de la qualité des matières premières et des substances actives incluent la vérification de l'identité de la pureté et de la teneur et se font suivant les directives de la pharmacopée ou du fabricant.⁵²

-Contrôle microbien mentionné dans la Pharmacopée Forme stérile et si nécessaire ;

⁵¹ ANSM. Bonnes pratiques de fabrication européenne, Journal officiel de la république du 29 janvier 2016

⁵² Article de RENE WICKI contrôles de qualité pour matières premières et substances actives

-Les contrôles mentionnés dans les monographies de la pharmacopée (en Tenir compte de la source des particules et de ses conditions d'échantillonnage).

Le dossier d'analyse doit comprendre au moins les données suivantes :

- Nom du produit, et le cas échéant, son dosage ;
- le numéro de lot et le nom du fournisseur
- les références aux spécifications correspondantes et aux procédures écrites de contrôle;
- les références des réactifs utilisés ;
- les résultats datés et signés des analyses, y compris les observations et les calculs, ainsi que les références à tout certificat d'analyse externe ;
- les dates exactes des contrôles ;
- l'identification des opérateurs et manipulateurs ;
- une décision d'acceptation ou de refus datée et signée.

1.1.1. Contrôles en cours de production :

Les Bonnes Pratiques de Fabrication décrivent les contrôles en cours comme des: « contrôles effectués au cours de la fabrication d'un médicament en vue de surveiller et si nécessaire d'ajuster le processus afin de s'assurer que le produit est conforme à ses spécifications ».

1.1.2. Contrôle du produit fini :

- Apparence :les comprimés doivent être inspectés pour détecter des problèmes comme des taches, des points, ... Si les comprimés sont colorés, la qualité de la couleur doit aussi être examinée. Les gélules doivent être contrôlées visuellement pour détecter tout incident de fermeture, de casse ou d'inhomogénéité de couleur.
- Dosage global : ce contrôle déterminera si le produit contient la quantité exacte de principe actif.
- Uniformité de teneur : des échantillons sont prélevés tout au long du lot et analysés pour assurer que la forme se conforme aux standards réglementaires ou des normes

internes plus restreintes. Cela fournira une indication sur le contrôle de l'homogénéité du mélange pendant l'étape de compression ou de remplissage.

- Résistance des comprimés : paramètre critique pour la manutention et la performance.

- Friabilité des comprimés : caractéristique importante des comprimés pour éviter l'endommagement des comprimés ou un empoussièrément excessif pendant les opérations de conditionnement et de stockage.

- Dissolution : la dissolution est nécessaire afin d'assurer les caractéristiques propres à libération et l'uniformité inter-lots. Ces paramètres clés permettent d'évaluer les variables majeures du procédé des formes solides orales.⁵³

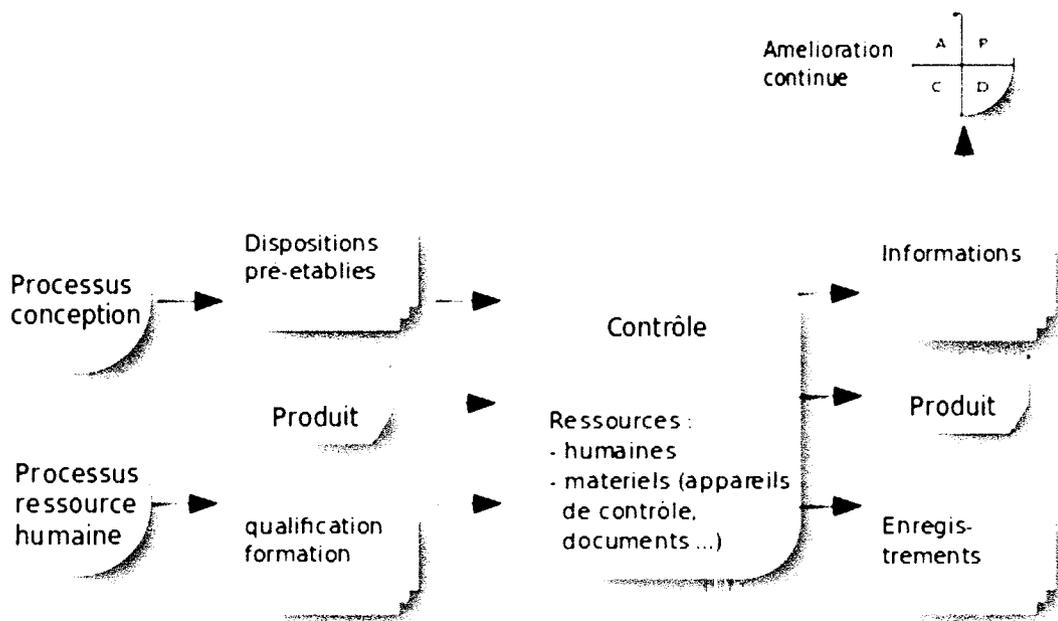


Figure 15: contrôle qualité de produit pharmaceutique. Source : Wikimedia Commons

⁵³Thèse de "VALIDATION DU PROCÉDE DE FABRICATION DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE. APPLIQUÉE AUX FORMES SOLIDES ORALES" présentée et soutenue publiquement le 11 avril 2011 par Melle Marianne RAYNAUD



Figure 16 : Qui assure la qualité de médicament ?

Chapitre IV : Les étapes de Fabrication des comprimés

Etude de cas : PARALGAN

1 Le Processus de fabrication des comprimés :

Le principe de la fabrication d'un comprimé est très simple mais la réalisation est en fait assez complexe, car il ne suffit pas de placer la dose de la poudre destinée à faire un comprimé dans la matrice d'une machine et de la comprimer entre deux poinçons.

Pour avoir un comprimé il faut tout d'abord que la poudre à comprimer ou (grain) ait des propriétés physiques et mécaniques très particulière.

Le grain doit d'une part avoir une granulométrie et une fluidité qui assure un remplissage précis et rapide de la chambre de compression et d'autre part être constitué de particules capables de s'agglutiner pour rester liées les unes aux autres après la compression et donner ainsi un comprimé solide non friable.

Et aussi il faut prendre en considération le degré de l'agglutination car elle ne doit pas être telle que le grain adhère aux poinçons et à la matrice ou que le comprimé se délire mal dans un peu d'eau dans le tube digestif.

Avant d'entamer les étapes de fabrication il faut parler d'une étape primordial qui est : le mélange du principe actif avec les adjuvants dans des mélangeurs spécial.

Les adjuvants sont les excipients ajoutés et ils ont des fonctions et des propriétés différentes et ils sont classés en plusieurs catégories, apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manquent.

-diluants : ce sont des poudres inertes qui jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour faire un comprimé de taille convenable.

-agglutinants ou liants : sont leur rôle est de lier entre les particules qui ne peuvent pas l'être sous la seule action de la pression.

-lubrifiants : ils jouent un triple rôle dans la fabrication :

* pouvoir glissant : amélioration de la fluidité du grain donc du remplissage de la chambre de compression ce qui important pour la régularité de poids.

*pouvoir anti adhérent : diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice.

*pouvoir anti friction : réduction des frictions entre les particules pendant la compression.

-**déliant ou désagréant** : leur rôle est d'accélérer la désintégration comprimé donc la dispersion du principe actif dans l'eau ou les sucs digestifs.

- **adjuvants divers** : colorants, mouillants, substances tampons, aromatisants, absorbants et adsorbants ...⁵⁴

12 Les étapes de fabrication du comprimé :

La fabrication d'un comprimé commence par le mélange d'un ou deux principes actifs avec plusieurs excipients sous forme de poudre, qui ensuite subit une agglomération et une granulation par ses deux voies humides ou sèches ensuite une compression pour avoir la forme d'un comprimé.

Dans certain cas rare le mélange subit directement l'étape de compression sans passer par la granulation.

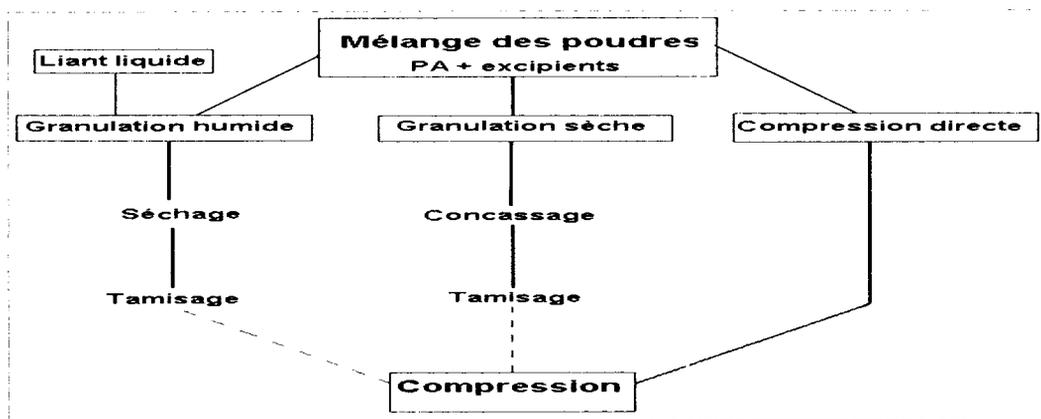


Figure 17: les étapes de fabrication d'un comprimé

1.1 Pesée :

La première étape de fabrication de chaque type de médicament quel que soit sa forme est la pesée qui sert à peser la quantité précise qui va être utilisée pour la fabrication.

⁵⁴ Livre Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication du médicament, auteur : LE HIR . 8ème édition.

Cette étape est primordiale et nécessite des conditions stériles.

2.1.1 Tamisage :

Le principe de cette étape consiste à faire passer une masse connue à travers une colonne de tamis soumis à des vibrations et son emploi est limité aux particules supérieures à 50 μm ⁵⁵

Elle permet d'éliminer les particules indésirables, et donc d'éviter des problèmes susceptibles de conduire à des litiges. ⁵⁶

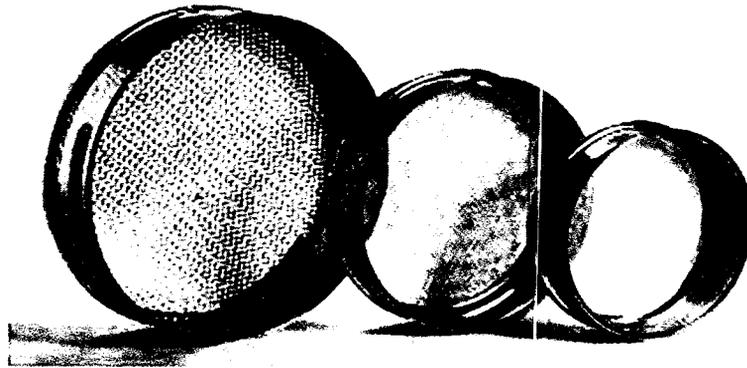


Figure 18: tamis utilisé pour des essais de laboratoire Source : ConrtoLab.

2.1.2 Mélange :

Le mélange est la première étape avant de commencer la fabrication proprement dit, il y'aura une préparation de poudre à comprimé et une formation d'un mélange constitue d'un ou plusieurs principe actifs et des excipients on ajoutant aussi des adjuvants qui sert a facilité les étapes suivante.

2.1.3 La granulation :

Est un travail effectuée sur la poudre et qui dépend de la structure de cette dernière : granulométrie, densité, fluidité...

Elle peut être réalisée en milieu sec (granulation sèche) ou humide (granulation humide) tout dépend des propriétés de mélange, on obtient alors des granules qui

⁵⁵ Pharmacopée européenne 2005

⁵⁶ Article: www.russelfix.com

serviront à la préparation du comprimé, la granulation entraine une modification de la texture de mélange :

- *densité augmenté
- *meilleur écoulement
- *porosité supérieure
- *compression plus facile.

11 - Granulation sèche.

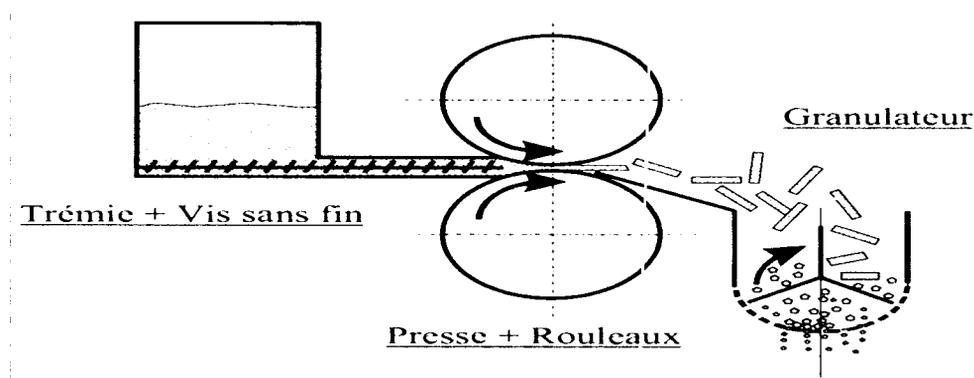


Figure 19: les différentes étapes de la granulation sèche

S'effectuer essentiellement pour les poudre de faible densité et les principes actifs qui ne supportent ni la chaleur ni l'humidité.

Après cette étape le mélange subit une compression ensuite broyées afin d'obtenir une poudre qui sera ensuite calibré par tamisage.⁵⁷

12 - Granulation humide.

Cette étape concerne les principes actifs qui supportent la chaleur et l'humidité, elle se déroule en 4 phases :

- *humidification ou mouillage :

⁵⁷ Livre de pharmacie galénique B.P tome 1 , 2ème édition chapitre 9 les formes pharmaceutique ,A : OLIVIER ALLO ,PASCALE BLANC,MARIE ANGE DALMASSO.

Dans un pétrin on mélange la poudre médicamenteuse, liants et le liquide de mouillage on obtient alors une masse pâteuse homogène.

*granulation :

Dans cette étape on obtient des granulés à partir de la dernière masse pâteuse qui passe au travers d'un tamis.

*séchage des granulés :

Réalisé dans des séchoirs ou des étuves.

*calibrage : Réalisé par tamisage afin d'obtenir des granulés des tailles homogène⁵⁸.

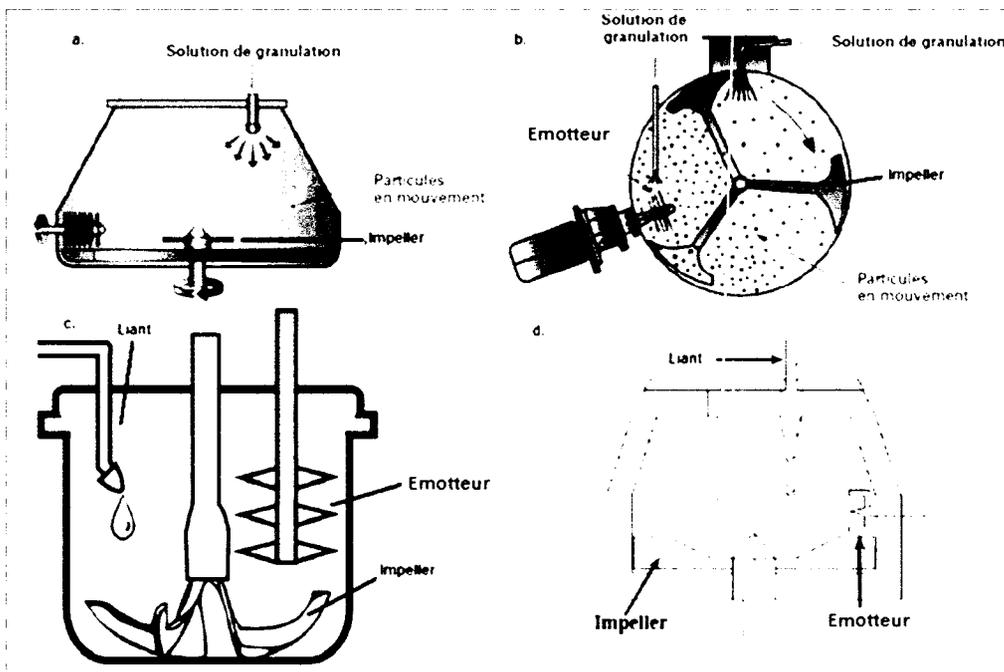


Figure 20: Schémas de granulateurs à haut taux de cisaillement

12.1 La compression :

La compression est une technique qui consiste à compresser fortement une poudre médicamenteuse dans un moule de façon à lui imprimer la forme d'un comprimé.

C'est la forte pression appliquée qui provoque une agrégation des molécules de la poudre et produit un comprimé solide.

⁵⁸Livre de pharmacie galénique B.P tome 1 . 2ème édition chapitre 9 les formes pharmaceutique .A : OLIVIER ALLO .PASCALE BLANC.MARIE ANGE DALMASSO.

La compression se fait essentiellement dans deux machines différentes mais avec le même principe, elle été d'abord faite sur des machines alternatives ensuite sur les machines rotatives.

a) Les machines alternatives :

Elle est constituée par la matrice percée d'un trou cylindrique vertical. C'est la partie fixe (seule la matrice qui est fixé) deux poinçons mobiles inférieur et supérieur et le sabot qui assure l'alimentation en particule en poudre ou en graine.

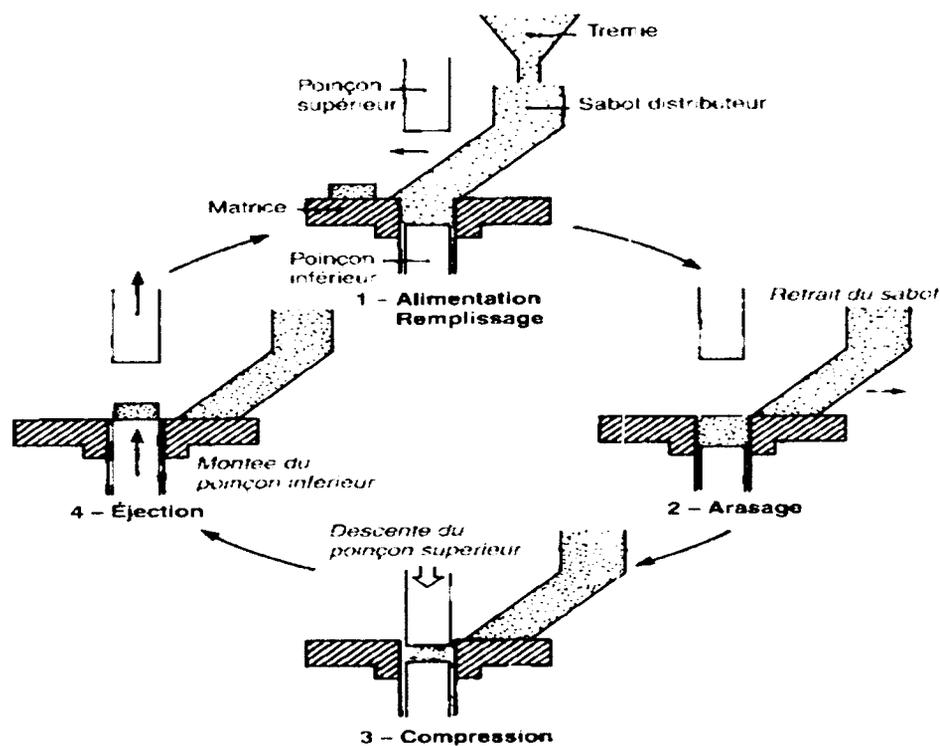


Figure 21: différentes phases de la compression sur machine alternative.

*le rôle des éléments essentiels de la machine alternative :

1- Les poinçons (supérieure et inférieure):

Effectue la compression de la poudre (déplacement selon un mouvement vertical) la longueur de la course du poinçon supérieure détermine la dureté du comprimé.

2- La matrice:

Détermine la chambre de compression, espace dans lequel s'effectue la compression.

Le volume de la chambre de compression est déterminé par la course du poinçon inférieur, qui constitue le fond de cette chambre de compression.

3- Un dispositif d'alimentation (Sabot):

Distributeur qui amène la poudre vers la matrice (déplacement selon un axe horizontal).

La compression est obtenue par la pression qui exerce les poinçons sur la poudre qui doit-elle même présenter des caractères particuliers exemple: lubrifiant.⁵⁹

*principe de fonctionnement : la compression se déroule en 4 phases essentielles :

***Première phase** : Remplissage de la chambre de compression par la poudre s'écoulant du sabot distributeur.

***Deuxième phase** : Arasage de la poudre par mouvement du sabot qui élimine l'excès de la poudre.

***Troisième phase** : Compression proprement dit, s'effectue par la force du poinçon supérieur exercé sur le volume de la poudre.

***Quatrième phase** : Ejection du comprimé formé par remonter du poinçon inférieur.⁶⁰

b) Les machines rotatives :

Dans ces machines la partie fixe est le sabot alors que les autres : matrice et poinçons supérieur et inférieur sont mobiles et se déplacent horizontalement.

⁵⁹Livre Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication du médicament, auteur : LE HIR, 8ème édition

⁶⁰Livre de pharmacie galénique B.P tome 1 . 2ème édition chapitre 9 les formes pharmaceutique .A : OLIVIER ALLO ,PASCALE BLANC,MARIE ANGE DALMASSO.

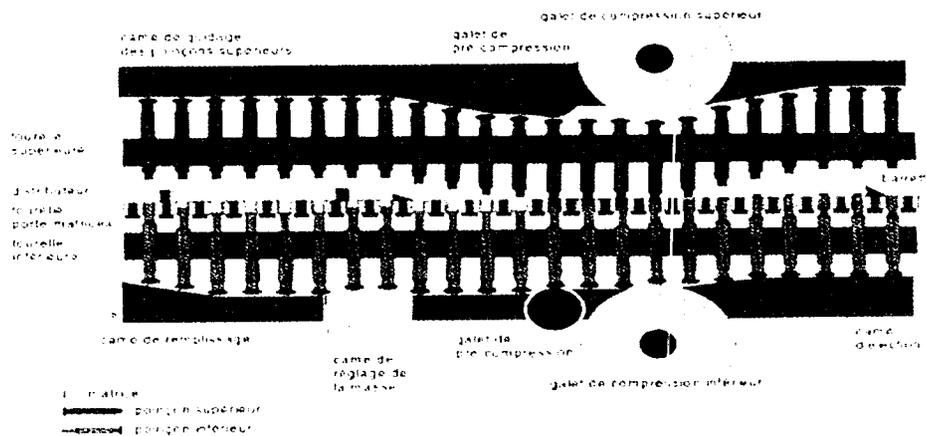


Figure 22: ^principe de fonctionnement d'une machine rotative.

D) Opérations annexes :

A la fin de la compression il reste quelques tâches à faire pour obtenir une bonne forme de comprimé, parmi ces tâches :

- Dépoussiérage : car à la fin de la compression les comprimés sont en général poussiéreux, donc il faut les dépoussiérer soit par passage sur une grille ou une plaque ou bien par aspiration.
- Présentation : les comprimés obtenus sont différents tout dépend la forme des poinçons.⁶¹

13 Conditionnement :

Avant d'être transporté, les comprimés doivent être protégés dans des articles de conditionnement bien déterminé en fonction de propriétés de ces comprimés .

On peut utiliser des boîtes, des tubes, ou des flacons en verre, en métal ou en matière plastique. Les comprimés y sont immobilisés 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 faut les protéger aussi de l'humidité on utilise des conditionnements étanche et cartouche de déshydratant, ou bien de la lumière on utilise des conditionnements opaque.

⁶¹livre de : pharmacie galénique . les bonnes pratiques de fabrication 8ème édition. A : LE HIR.

14 Contrôles qualités effectuées lors de la compression :

Les contrôles sont effectués essentiellement sur : les matières premières, les phases intermédiaires en cour de la fabrication et les produits fin.s.

- Les matières premières :

Les contrôles à effectues sont : contrôle de l'identité, la pureté des principes actif aussi bien les excipients, les propriétés physique et mécanique des poudres.

- En cour de fabrication :

Sont effectués sur le grain ensuite les comprimés :

*vérification de l'homogénéité du mélange par dosage du principe actif sur une prise d'essai.

*dosage de l'humidité du mélange :

Si elle est élevé : l'écoulement dans la chambre a compression se fera ma car il y'aura l'apparition de certain phénomène tell que ; le grippage ou le comprimé collera a la matrice et collage ou il s'école aux poinçons.

Si elle est faible : la cohésion des comprimés sera insuffisante.

*Contrôle de la fluidité des grains : qui est essentiel pour le remplissage rapide et précis de la chambre a compression.

* contrôle de la dureté ; on peut la contrôler simplement par les doigts et on vérifier si les comprimés ce casse entre les doigts ou non et qu'il résiste à une chute d'environ mètre sur le sol.

- Sur le produit fini :

Sont effectués au laboratoire de contrôle sur des échantillons de comprimés prélevé au hasard.

*Uniformité de masse

*uniformité de la teneur.

*temps de désagrégation ou de délitement.

*vitesse de dissolution.

*contrôle macroscopique.

*dimensions.

*dureté ou résistance à la rupture.

*sécabilité.

*friabilité.

15 Commercialisation :

A la fin de la fabrication d'un tel médicament si un laboratoire souhaite le vendre et le mis sur le marché pour sa commercialisation il doit déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'agence du médicament. Il s'appuie sur des documents d'évaluation établis à partir des données précliniques et cliniques des étapes de développement précédentes.

Pour chaque médicament, la Drug Administration : Consulter les recommandations d'indication de traitement Vérifier l'efficacité et la sécurité des molécules actives et des produits finis La section qualité renseigne sur la fabrication de l'industrie pharmaceutique : la production des matières premières, des produits finis et des procédures de contrôle pour assurer la parfaite reproductibilité du processus de fabrication. La section sur la sécurité compile des données pharmacologiques, toxicologiques et pharmacocinétiques provenant d'essais précliniques et cliniques. La partie efficacité correspond aux résultats de tous les tests réalisés chez l'homme, ce qui permet de déterminer les conditions exactes d'utilisation du médicament et de déterminer son rapport bénéfice/risque.

Remarque : Il faut compter au moins un an entre le dépôt des documents d'enregistrement et l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, donc sa commercialisation.

16 Etude de cas d'un comprimé : PARALGAN ®

16.1 Présentation du médicament :

Paralgan est un générique du paracétamol, est un antalgique de palier 1 (qui sert à diminuer les douleurs légères à modérées), et un antipyrétique (diminue la fièvre).

Présent sous forme de comprimé blanc non enrobé conditionné dans un blister comme conditionnement primaire et une boîte de 20 comprimés (500mg) ou 8 comprimés (1g) comme conditionnement secondaire.

16.2 Mécanisme d'action :

Son mode d'action est mal connu. Il aurait un mécanisme d'action central (cerveau et moelle épinière) et périphérique.

Il y a quelque hypothèse qui dit pour l'effet antalgique ; le paracétamol agit essentiellement en bloquant la synthèse des prostaglandines dans le système nerveux central et donc cela bloque la production de l'influx douloureux dans le système périphérique

Et pour l'effet antipyrétique probablement il agit sur le centre hypothalamique de la thermogenèse (zone du cerveau régulant la température corporelle) pour produire une vasodilatation périphérique (augmentation du diamètre des vaisseaux) entraînant une augmentation de la transpiration, une augmentation du flux sanguin cutané et une perte de chaleur.

16.3 Voie d'administration :

Administré par voie orale 3 fois par jour maximum.

16.4 Dose thérapeutique :

Pour l'adulte il ne faut pas dépasser 3 à 4 g par jour en 3 à 4 prises et 60 mg/kg/jour chez l'enfant. ⁶²

16.5 Principes actifs :

Le principe actif de Paralgan est le paracétamol.

⁶²vidal

16.6 Les excipients :⁶³

Les excipients sont divers et ils jouent des rôles importants dans la composition du comprimé.

16.7 Les étapes de fabrication du paralgan :⁶⁴

D'une façon générale la fabrication de Paralgan se déroule dans les 6 étapes suivantes on respectant les bonnes pratiques de fabrications :

a) Pesée :

La première étape consiste à peser une quantité convenable et bien déterminé du principe actif et d'excipients. Elle nécessite des conditions aseptiques rigoureuses car c'est une étape clé dans la fabrication.

Et a la fin de la pesée, il faut remplir les étiquettes de pesées et les attacher à chaque sac.

Puis il faut préparer une solution liante qui va être utilisé après le mélange,

b) Mélange :

La deuxième étape est de mélanger le principe actif avec les différents excipients , jusqu'à l'obtention d'un mélange convenable.

Le but est d'avoir une poudre constitué d'un mélange homogène.

Cette étape se fait à sec et dans un mélangeur dit Colette pendant 5 minutes.

⁶³ Suivi de Procédé de fabrication, contrôle et analyse du paralgan : unité saïdal : mémoire licence 2009 (S. sghairia, A. slimani.)

⁶⁴ Pharmacopée européenne 6^e édition. Et quelque notion a partir de la partie pratique d'un mémoire de fin d'étude de master en génie pharmaceutique : validation d'un procédé de fabrication d'un médicament générique suivi par une comparaison avec son médicament brevète. *LASSOUED Maroua*.

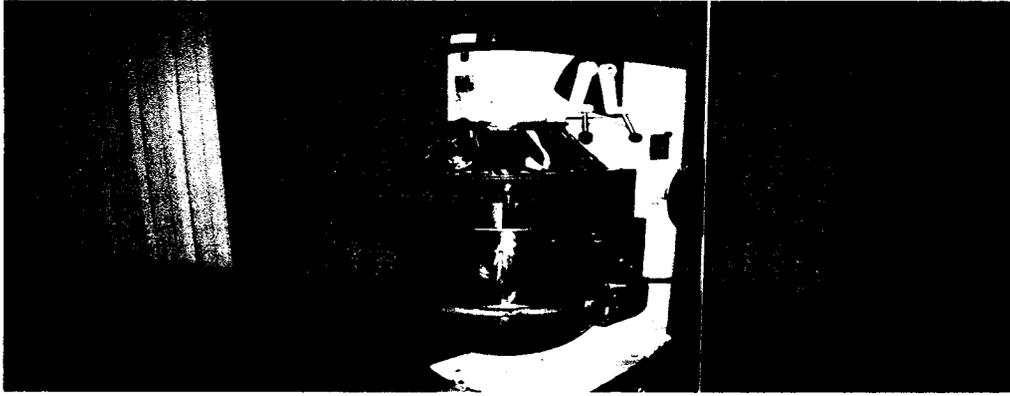


Figure 23: mélangeur poudre collette

c) Mouillage:

Le mouillage est une granulation a voix humide, et c'est l'action d'ajouter la solution précédemment préparer à la poudre obtenue après le mélange pour avoir une masse humide de particules bien lier les unes aux autre.

L'opération ce fait dans un mélangeur à humide à une vitesse d'agitation de 102 tr/min pendant 15 minute.⁶⁵

d) Séchage :

Le but de cette étape est d'éliminer les particules d'eau, ce fait dans l'étuve OLZA à 60 degré pendant 24h.

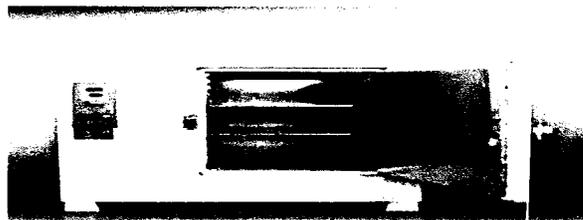


Figure 24: Etuve Olza.

e) Calibrage :

Son but est de concasser et broyer les cristaux de mélange après séchage pour l'obtention d'une poudre homogène constitue de particules avec des dimensions bien déterminées.

Cette étape se fait dans un appareil calibreur dit FREWITT.

⁶⁵ Processus de fabrication de produit fini paralgan. rapport de stage université Annaba.

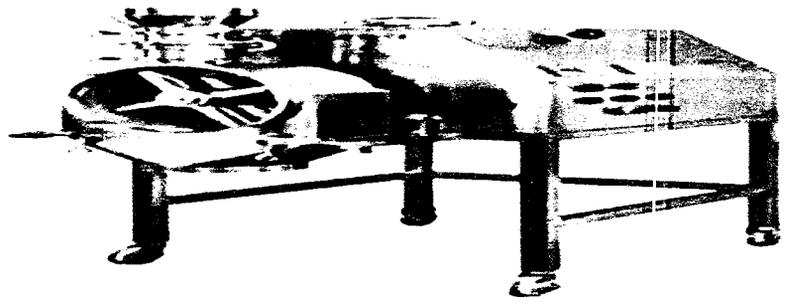


Figure 25: calibreur FREWITT

f) Lubrification et mélange final :⁶⁶

Ce fait dans une collette en ajoutant les lubrifiants ayant pour but : L'augmentation du taux d'écoulement ainsi l'évitement du collage du mélange sur les parois de la collette et donc faciliter la compression.

g) La compression :

C'est la dernière étape qui va donner la forme du comprimé du Paralgan, par la force de compression de la poudre dans des machines de compression qui sont de deux types rotatifs ou alternatifs.

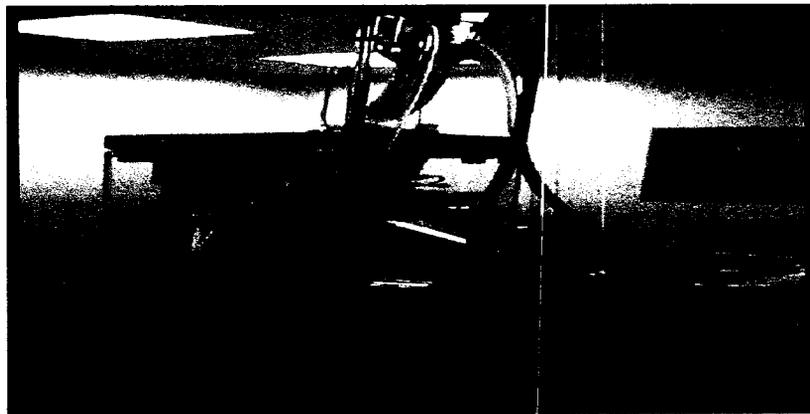


Figure 26/exemple d'n compresseur

17 Contrôle qualité du Paralgan :

A la fin de la fabrication, un contrôle de qualité du produit est nécessaire a fin de s'assurer qu'il est de bonne qualité avant La commercialisation.

⁶⁶Suivi de procédé de fabrication, contrôle et analyse du paralgan. Mémoire licence 2009, et pharmacopée européenne 8ème édition 2014.

Et il y a deux type de contrôle ; celle qui se fait sur les matières premières (principe actif et excipients) et d'autre sur le produit semi fini et produit fini dit *in process*

✓ les tests réalisés sur les matières premiers :

*identification :

Se fait par plusieurs technique tel que :

- spectrophotométrie d'absorption dans l'infra rouge
- spectrométrie en ultraviolet
- chromatographie sur couche mince

*caractérisation :

C'est la détermination des caractères organoleptique, qui s'agit de teste visuel des produit et vérifier par exemple : la couleur, l'aspect...

Détermination de la solubilité des produits, qui est la capacité du produit d'être dissoudre dans une solution.⁶⁷

✓ les tests réalisés in process :

Sont les tests qui se font sur les différents étapes de la fabrication, parmi les paramètres a vérifier :

*Dureté et le délitement.

*Friabilité.

*Poids.

*Uniformité de masse.

➤ Lors de la pesée :

On vérifie les conditions environnemental dans la température doit être comprise entre 17 et 25 degré

L'humidité entre 30 et 55 pourcent et la pression entre -5 et -20.

⁶⁷ Les méthodes réglementaires de la pharmacopée européenne.

➤ Lors de tamisage :

On utilise un tamiseur vibrant pour assurer que la matière est de qualité c'est à dire absence de particules indésirables. Grossières ...

➤ Contrôle effectué avant la compression⁶⁸ :

Les contrôles a réalisés sont :

- Le taux d'humidité résiduelle pour assurer un bon écoulement dans les machines à comprimés
- Vérification de l'homogénéité du mélange par cosage du PA sur une prise d'essai.

➤ Contrôle au cours de compression :

Pour vérifier que la machine ne se dérègle pas en ours de compression, il est important de faire des prélèvements périodiques de comprimé afin de vérifier la dureté et la masse. La dureté est mesurée à l'aide d'un dynamomètre. Si la dureté évolue, il faut effectuer un réglage des poinçons .

Pour la masse, on vérifie le poids moyen d'un échantillon de quelques comprimés. Cette masse doit rester entre des limites fixées au départ.

➤ Contrôle a la fin de la compression :

A la fin de la compression, parmi Les analyses chimiques effectuées sur le produit semi final et sur les comprimés après compression (sur chaque lot) sont :

- Contrôle macroscopique :

Par un examen visuel nous avons vérifié l'homogénéité de couleur en surface. Le

Comprimé est ovale, biconvexe, blanc et sécable.

- Uniformité de masse :

Principe :

Cet essai a pour but de vérifier que dans un échantillon de 20 unités prélevées au hasard.

⁶⁸ Le HIR A et al 2009

les masses individuelles se trouvent dans des limites raisonnables par rapport à la masse

Moyenne de l'échantillon.

Mode opératoire :

Peser individuellement 20 comprimés et déterminer la masse moyenne.

- Friabilité :

Principe

-Cet essai est destiné à déterminer dans des conditions définies, la friabilité de

Comprimés non enrobés, c'est-à-dire le phénomène par lequel la surface des comprimés

Est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture sous l'effet de chocs

Mécaniques ou d'une attrition.

-L'essai de friabilité sert à estimer la résistance des comprimés lors de l'opération de

Conditionnement, d'éventuel enrobage et pendant le transport

18 Conditionnement : ⁶⁹

Après la vérification de la bonne qualité du produit paragon la dernière étape est le conditionnement pour qu'il arrive à son cible de commercialisation.

Il y a trois type de conditionnement : primaire, secondaire et tertiaire.

✓ Conditionnement primaire

Il est réalisé sur blister, et nous doit vérifier:

*Le marquage du numéro de lot

*La date d'expiration et production

*L'étanchéité des blisters.

⁶⁹ Mémoire d'obtention master en génie pharmaceutique : la mise en évidence de la qualité d'un médicament générique. étude qualitative et comparative. Université Annaba. ARAAR OUMAIMA, NOURI ABIR.

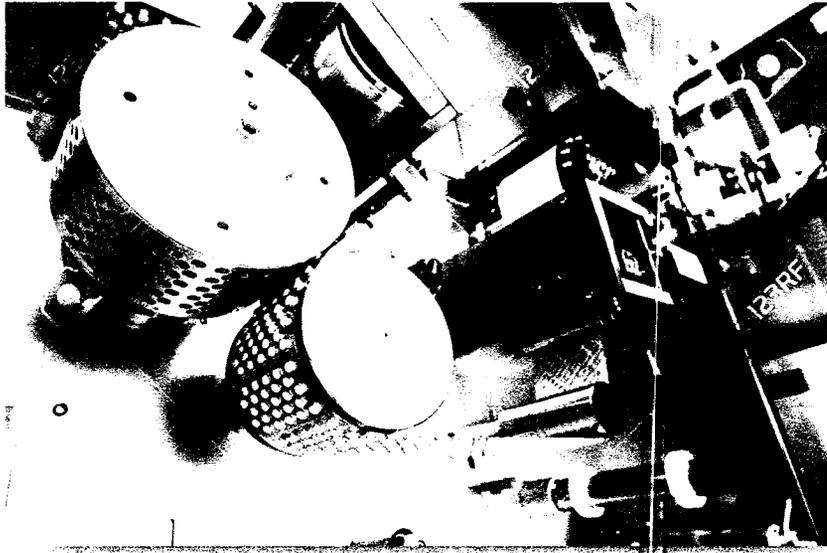


Figure 27 : machine d'emballage des comprimés.

✓ Conditionnement secondaire

Au cours de conditionnement secondaire on va :

*Remplir les blisters dans les étuis

*Remplir les notices

*Mettre les Vignettes



Figure 28: boîte comprimé de Paralgan.

✓ Conditionnement tertiaire

Le dernier conditionnement est le tertiaire pendant lequel on va emballer les boites du comprimé dans des cartons.



Figure 29: conditionnement tertiaire

Conclusion générale

La plus grande rigueur a toujours été apportée à la fabrication des médicaments , en effet ceux-ci doivent avoir une qualité définie en termes de sécurité d'emploi et de protection de la santé publique , afin de garantir cette qualité les industries pharmaceutiques sont soumis à une législation stricte et comme tout établissement pharmaceutique dans un pays doit respecter scrupuleusement les exigences réglementaires en vigueur concernant la fabrication et le contrôle de médicaments (dont les procédures de contrôle sont prescrits par les pharmacopées européenne, américaine....), donc durant toutes les étapes de fabrication qui mènent au conditionnement , le médicament suit un processus extrêmement réglementé ou le respect des bonnes pratiques de fabrications (ou GMP européenne) sont essentiels et cela pour but de démontrer que le procédé est capable de fournir avec reproductibilité des produits de qualité exigée, qu'il a été correctement développé et qu'il est sous contrôle pour la production de routine.

La pharmacie galénique consiste en la préparation et la mise en forme du médicament. celui-ci comporte un ou plusieurs principes actifs, des excipients, des articles de conditionnement, un étiquetage et une notice. Le développement galénique est donc une partie importante dans la fabrication du médicament.

Le point de départ de développement galénique d'un médicament est le principe actif et toutes ses propriétés pharmacologique et toxicologique qui sont déterminés préalablement lors des travaux de recherche. les caractéristiques physico-chimiques du principe actif sont indispensables à connaître pour mettre en forme le médicament. en particulier les propriétés de solubilité, de stabilité, de granulométrie...etc.

L'industrie pharmaceutique moderne dispose de différentes voies d'administration et formes pharmaceutiques dans le but de délivrer les principes actifs au site d'action. Parmi ces routes, la voie orale est la plus employée avec en particulier l'usage des formes comprimé et gélule.

Dans ce mémoire on a résumé les étapes de fabrication du médicament en générale (plus particulièrement les comprimés), et les exigences réglementaire que l'industrie pharmaceutique doit les respecter pour obtenir un médicament de haute qualité.

Nous nous sommes intéressées dans ce travail au suivi de production d'un comprimé non enrobé PARALGAN (un générique du paracétamol et qui est un antalgique de palier I et un antipyrétique) partant de sa matière première jusqu'au produit fini.

Résumé :

Le développement d'un médicament est un long processus multiétapes, réalisé pour répondre à des objectifs thérapeutiques tout en prévenant les risques pour les patients. Lors de leur fabrication, les médicaments suivent un cycle industriel qui les fait passer des matières premières au produit fini tel qu'on le voit dans les pharmacies. Ce cycle n'est pas exactement le même en fonction de la forme galénique qu'aura le médicament au final voici les étapes :

- Ingrédients de base : Principe actif, Excipients, Articles de conditionnement, Matière première..
- Pesée et Mélange de la substance active avec les excipients
- Séchage : Cette étape à lieu pour les médicaments autre que liquides.
- Compression, enrobage et dragéification selon la forme
- Conditionnement Primaire et secondaire.
- Mise en palette, Stockage, contrôle qualité et libération des lots.

Mots clés : médicament, développement, Fabrication, principe actif, excipient, pharmacie.

Abstract:

Drug development is a long, multi-step process, carried out to meet therapeutic objectives while preventing risks for patients.

During their manufacture, drugs follow an industrial cycle that takes them from raw materials to the finished product as seen in pharmacies. This cycle is not exactly the same depending on the dosage form that the drug will have in the end. Here are the steps:

- Basic ingredients: Active principle, Excipients, Packaging articles. Raw material.
- Weighing and mixing the active substance with the excipients
- Drying: This step takes place for drugs other than liquids.

-Compression. - Coating and coating depending on the shape

-Primary and secondary conditioning.

-Palletization, quality control storage and batch release.

Keywords: drug, development, Manufacture, active principle, excipient, pharmacy

BIBLIOGRAPHIE

- 1 JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 46 29 juillet 2018 page 19
- 2 organisations mondiales de la santé OMS
- 2 Organisation Mondiale de Santé \la DCI, nom commercial
- 3 <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/formes-medicament.html>
- 4 VIDAL news officine \la pharmacocinétique du médicament
- 5/6 CINQUANTE-SEPTIEME ASSEMBLEE MONDIALE DE LA SANTE A57/15 Point 12.12 de l'ordre du jour provisoire 19 avril 2004 : qualité et innocuité des médicaments système de réglementation (rapport du secrétariat).
- 7 <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-oms-4321/>
- 8 Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques : grands principes, Original version published in English in Annexe 2, WHO Technical Report Séries 986, 2014.
- 9 Titre d'article : Qu'est-ce que la FDA 21 CFR PART 11 et comment s'y confirmer ? source <https://www.oceasoft.com>
- 10/11 « ICH Official: ICH ». <http://www.ich.org/home.html>. [Consulté le: 27-août-2016].
- 12 <http://www.ich.org/about/vision.html>. ICH : harmonisation for better health.
- 13 Européen de réglementation des médicaments Une approche cohérente de la réglementation des médicaments dans l'Union européenne, European Medicine Agency.
- 14 Mohammed Yacine UAKASS, les approches de validation de procédés de fabrication et leurs applications sur Les formes sèches orales, *université Mohammed v-rabat faculté de médecine et de pharmacie – Rabat, 2016.*
- 15 <http://ansm.santé.fr>
- 16 <https://solidarites-santé.gouv.fr>
- 17 Article 173-1 de journal officiel de la république Algérienne N°44.
- 18 Article 173-3 de journal officiel de république Algérien N° 44 de Aouel chaabaane 1429.
- 19 L'industrie pharmaceutique en Algérie vecteur de croissance socioéconomique article écrit par : Bessouh nadira.
- 20 Les PME dans le marché algérien du médicament, état des lieux et perspectives : choual Imed Eddine
- 21 Oxford business group : Le rôle du ministère de l'industrie pharmaceutique algérien dans le développement du secteur.
- 22 Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. 2009. Bonnes Pratiques de Fabrication. Paris : Bulletin Officiel, 2009. p. 143. Vol. 2009/9bis.
- 23 livre de pharmacie galénique, bonnes pratiques de fabrication des médicaments 8^{ème} édition, l'abrégé

- 24 Organisation mondial de la santé.
- 25/26 Livre de pharmacie galénique, bonnes pratiques de fabrication des médicaments, l'abrégé.
- 27 Bonnes pratiques de fabrication bulletin officiel 2007 12 bis fascicule spécial.
- 28 Livre de pharmacie galénique, bonnes pratiques de fabrication des médicaments, l'abrégé
- 29 KHALED ET REDJLA documentation scientifique et technique en 2000. Titre le médicament générique SAIDAL Alger.
- 30 Bonnes pratiques de fabrication bulletin officiel 2007 12 bis fascicule spécial.
- 31 U.S. Food and Drug Administration. 2011. Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices. Rockville: 2011
- 32 Article du DR MICHEL SEGONDY du journal Revue Francophone des Laboratoires
- 33 Guide des bonnes pratiques des laboratoires. ANSM [en ligne]. 2016. Disponible : <https://ansm.sante.fr/>
- 34 Méthodes pharmacopées support de conférence chimie analytique : Dr ounas.
- 35 G. Angela. The United States Pharmacopeia .INTERNATIONAL MEETING OF WORLD PHARMACOPOEIAS. 2012.
- 36 Méthodes pharmacopées support de conférence chimie analytique : Dr ounas
- 37 Article ISSN 0970-7700. Journal de la recherche et de l'éducation en médecine indienne. la pharmacopée britannique. (2011).
- 38 pharmacopée_europeenne.pdf.
- 39 IPAC comment obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament
- 40 <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/etudes-de-medecine/vie-dun-medicament-de-la-conception>
- 41 Article de «Preformulation et formulation pharmaceutique » sur <https://slideplayer.fr/slide/10660476/>
- 42 AIACHE JM., DEVISSAGUET JP., GUYOT-HERMANN A.M. Galenica 2 : Biopharmacie. 2e édition. Paris : Technique et Documentation, 1982, 588 p
- 43 pharm3année_galenique23-comprimes_djebbar.pdf
- 44 Thèse (conditionnement de médicament : un élément essentiel de protection des patients) présenté par Lucie Begert _14/03/2018
- 45 original version published in English in annex 2 who technical report series 986.2014
- 46 <https://www.leem.org/comment-les-medicaments-sont-ils-fabriques>
- 47 ISO 5000 .(2015).
- 48 OMS : l'organisation mondiale de la santé (WHO)
- 49 <https://www.mediachimie.org/metier/120>

- 50 Organisation mondiale de la santé (2016)
- 51 ANSM. Bonnes pratiques de fabrication européenne, Journal officiel de la république du 29 janvier 2016
- 52 Article de RENE WICKI contrôles de qualité pour matières premières et substances actives
- 53 Thèse de ‘‘VALIDATION DU PROCEDE DE FABRICATION DANS L’INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE, APPLIQUEE AUX FORMES SOLIDES ORALES’’ présentée et soutenue publiquement le 11 avril 2011 par Melle Marianne RAYNAUD
- 54 Livre Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication du médicament, auteur : LE HIR , 8ème édition
- 55 Pharmacopée européenne 2005
- 56 Article: www.russelfix.com
- 57 / 58 Livre de pharmacie galénique B.P tome 1 , 2ème édition chapitre 9 les formes pharmaceutique .A : OLIVIER ALLO ,PASCALE BLANC,MARIE ANGE DALMASSO.
- 59 Livre Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication du médicament, auteur : LE HIR, 8ème édition
- 60 Livre de pharmacie galénique B.P tome 1 , 2ème édition chapitre 9 les formes pharmaceutique ,A : OLIVIER ALLO ,PASCALE BLANC,MARIE ANGE DALMASSO
- 61 livre de : pharmacie galénique , les bonne pratiques de fabrication 8ème édition. A : LE HIR.
- 62 vidal
- 63 Suivi de Procédé de fabrication, contrôle et analyse du paralgon ; unité saidal ; mémoire licence 2009 (S, sghairia, A. slimani.)
- 64 Pharmacopée européenne 6é édition. Et quelque notion a partir de la partie pratique d’un mémoire de fin d’étude de master en génie pharmaceutique : validation d’un procédé de fabrication d’un médicament générique suivi par une comparaison avec son médicament brevète.*LASSOUED Maroua*.
- 65 Processus de fabrication de produit fini paralgan, rapport de stage université Annaba.
- 66 Suivi de procédé de fabrication, contrôle et analyse du paralgan. Mémoire licence 200 9. et pharmacopée européenne 8ème édition 2014.
- 67 Les méthodes réglementaires de la pharmacopée européenne.
- 68 Le HIR A et al 2009
- 69 Mémoire d’obtention master en génie pharmaceutique : la mise en évidence de la qualité d’un médicament générique, étude qualitative et comparative. Université Annaba, ARAAR OUMAIMA,NOURI ABIR.