



**République Algérienne Démocratique et
Populaire**

**Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche
scientifique**

Université Larbi BEN M'HIDI Oum EL Bouaghi

Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de La vie

Département Des Sciences de la Matière

Cours de pharmacie galénique

Présenté par :

Docteur ABABSA Zine El Abidine

Maître de Conférences classe A

Sommaire

Chapitre 1 : Généralités sur les médicaments

Titre	Page
I. Définitions	6
I-1. Un médicament	6
I-2. Un principe actif	6
I-3. Les excipients	6
2. Origines des Médicaments	7
2.1. Origine minérale	7
2.2. Origine végétale	7
2.3. Origine animale	8
2.4. Origine microbiologique	8
2.5. Origine synthétique	8
2-5-1. La synthèse	8
2-5-2. Hémi -synthèse	9
2.6. Origine biotechnologique	9
3. Types de médicament	9
3-1. Médicament princeps	10
3-2. Médicament générique	10
4. Dénomination des médicaments	10
4-1. Nom chimique	10
4-2. Nom commercial	11
4-3. La Dénomination Commune Internationale (DCI)	11

Chapitre II : Les Formes pharmaceutiques.

Titre	Page
II-1. Formes pharmaceutiques destinées à la voie orale	13
II-1-1. Les formes solides	13
II-1-1-1. Les Comprimés	13
II-1-1-2. Les Gélules	13
II-1-1-3. Les Sachets	13
II-1-2. Les Formes liquides	13
II-1-2-1. Les sirops	13
II-1-2-2. Les liquides pour admission orale	13
II-1-2-3. Ampoules buvables	13
II-2. Formes pharmaceutiques destinées à la voie parentérale	14
II-2-1. Préparations injectables	14
II-2-2. Préparations pour perfusions	14
II-2-3. Poudres pour injection ou perfusions	14
II-3- Formes pharmaceutiques destinées à la voie cutanée	14
II-3-1. Les Pommades	14
II-3-2. Les Crèmes	14
II-3-3. Les Gels	14
II-4- Formes pharmaceutiques destinées à la voie rectale	14
II-4-1. Les Suppositoires	14
II-4-2. Suspension et solutions à usage rectale	14
II-5- Formes pharmaceutiques destinées à la voie vaginale	15
II-5-1. Les Ovules	15
II-5-2. Capsules vaginales	15
II-6- Formes pharmaceutiques destinées à la voie oculaire	15
II-6-1. Collyres	15
II-6-2. Les Solutions pour lavage ophtalmique	15
II-7. Formes pharmaceutiques destinées à la voie respiratoire	15

II-7-1. Liquide pour nébulisation	15
II-7-2. Inhalateurs pressurisés à valve doseuse	16
II-7-3. Inhalateurs à poudre sèche	16
II- 8. Les Avantages et les Inconvénients de la forme pharmaceutique « Comprimés »	16
II-8-1. Les avantages	17
II-8-2. Les Inconvénients	17
II-9. Classes des comprimés	17
II-9-1. Comprimés non enrobés	17
II-9-2. Comprimés enrobés	17
II-9-3. Comprimés Spéciaux	17
II-9-3-1. Effervescents	17
II-9-3-2. Dispersibles	17
II-9-3-3. À utiliser dans la cavité buccale	17
II-9-3-4. Gastro- résistants	18
II-9-3-5. À libération modifiée	18
II-10. Les avantages et les inconvénients de la forme pharmaceutique sirop	18
II- 10-1. Les avantages	18
II-10-2. Les inconvénients	18

Chapitre III : le Médicament et la qualité.

Titre	Page
III-1. La Qualité en industrie pharmaceutique	20
III-1-1. Définition générale	20
III-1-2. La qualité pharmaceutique	21
III-1-3. Evolution historique de l'approche qualité	21
III-1-3-1. L'ère du tri : des années 40 aux années 60	21
III-1-3-2. L'ère du contrôle : des années 60 aux années 80	22
III-1-3-3. L'ère de l'amélioration : des années 80 à aujourd'hui	22
III-1-4. Le passage par « l'assurance qualité »	23
III-1-4-1. Dans les années 80	23
III-1-4-2. Le management de la qualité	23
III-2. L'Assurance qualité	24
III-2-1. Définition générale	24
III-2-2. En industrie pharmaceutique	24
III-2-2-1. Assurance qualité de conception	24
III-2-2-2. Assurance qualité de conformité	25
III-2-2-3. Assurance qualité réglementaire	25
III-3- La politique de qualité dans l'industrie pharmaceutique	26
III-3-1. Les normes ISO	26
III-3-2. Les Bonnes Pratiques de Fabrication	27
III-3-2-1. Définition	27
III-3-2-2. Les objectifs des BPF	28
III-3-3. Les bonnes pratiques de stockage	28
III-3-4. La pharmacopée	29
III-3-4-1. Définition	29
III-3-4-2. La Pharmacopée européenne	29
III-3-4-3. Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement de produits pharmaceutiques à usage humain (ICH)	30
Les références bibliographiques	31

Chapitre I :

Généralités sur le médicament

I. Définitions :

I-1. Un médicament :

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques [1].

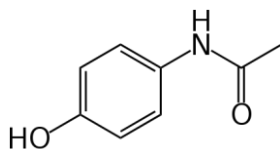
I-2. Un principe actif:

Le terme de principe actif désigne une substance qui possède des propriétés thérapeutiques pour prévenir ou guérir une maladie [2].

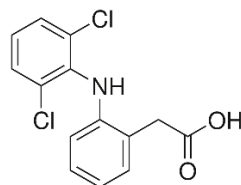
Ainsi le principe actif est une molécule minérale ou organique, naturelle ou synthétique, de structure chimique le plus souvent connue, qui grâce aux propriétés pharmacologique qu'elle possède, confère au médicament son activité thérapeutique [2].

Le principe actif est désigné par sa dénomination commune internationale (DCI) : c'est le nom utilisé dans tous les pays du monde, c'est souvent son nom scientifique [2].

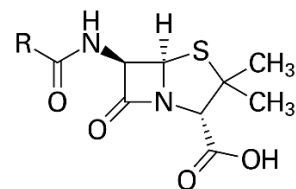
Exemples : le Paracétamol, Le Diclofénac et la Pénicilline.



Le paracétamol.



Le Diclofénac



La pénicilline

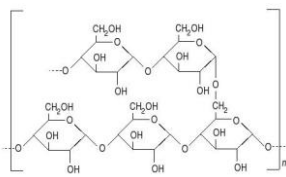
I-3. Les excipients :

Les excipients sont des substances auxiliaires inertes servant à la formulation de la forme galénique, Les excipients permettent de formuler le ou les principes actifs, c'est-à-dire de présenter le principe actif sous une forme galénique déterminée. La formulation permet en plus de présenter le médicament sous la forme la plus adaptée pour la voie d'administration souhaitée [3].

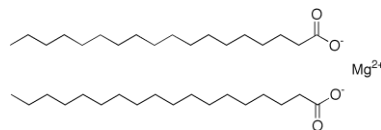
on peut utiliser les excipient pour ces raisons:

- ❖ Modifier le goût et l'odeur du médicament
- ❖ Moduler la vitesse de libération du principe actif vers l'organisme
- ❖ Améliorer la conservation du médicament [3].

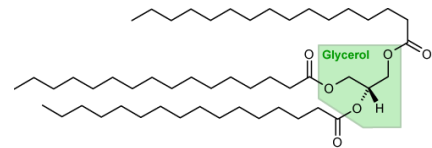
Exemples : l'Amidon, les Stéarates de magnésium et le Glycérol.



L'Amidon



Stéarates de magnésium



Glycérol

2. Origines des Médicaments :

2.1. Origine minérale :

On trouve essentiellement les éléments suivants : potassium, sodium, chlore, calcium, magnésium, fer, fluor, iode, sels d'or, ...

Des sels minéraux sont également répertoriés à savoir :

- Bicarbonate de sodium (correcteur de pH pour l'acidité gastrique),
- Silicate d'aluminium et de magnésium (pansement gastro-intestinal),
- Sulfates de sodium et de magnésium (purgatifs),
- Oxyde de zinc (antiseptique), ... [4].

2.2. Origine végétale :

Les principes actifs d'origine végétale composent ce qu'on appelle la phytothérapie. Cette discipline utilise les plantes entières, une partie de celles-ci ou encore des drogues obtenues par extraction et purification [5].

Comme substances actives extraites de plantes et exploitées dans l'arsenal thérapeutiques de l'homme, nous citons : les alcaloïdes, les glycosides cardiotoniques, les cyanogéniques, les flavonoïdes, les minéraux, les phénols, les polysaccharides, les saponines, les tanins, les vitamines, les huiles essentielles [5].

2.3. Origine animale :

L'administration médicamenteuse de substances provenant de l'organisme animal « Organothérapie ou Opothérapie ». C'est une thérapie ancienne, utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques [5].

Exemples :

- Foie pour traiter les anémies ;
- Moelle osseuse fraîche pour les asthénies [5].

2.4. Origine microbiologique :

Ce sont des produits élaborés par des microorganismes cultivés en milieu liquide (levures, bactérie, virus).

Exemples : la pénicilline, la ciclosporine, les vaccins [6].

2.5. Origine synthétique :

2-5-1. La synthèse :

Il peut s'agir de la synthèse d'un analogue structural, d'un agent bloquant des récepteurs spécifiques ou d'un inhibiteur enzymatique. [7]

L'obtention par synthèse totale d'un principe actif naturel est envisagée dans un des cas suivants :

- Source naturelle peu abondante.
- Rendement d'extraction très faible.
- La structure pas trop complexe.

Exemple :

Antibiotique antibactérien isolé d'un jus de fermentation de micro-organisme et fabriqué par synthèse totale [7].

2-5-2. Héli -synthèse :

Un produit existant est modifié afin d'améliorer ses performances thérapeutiques à savoir :

- Absorption accrue par l'organisme.
- Réduction des effets secondaires nocifs.
- Modification de la lipophilie pour favoriser le passage transmembranaire.
- Modification d'une interaction chimique avec un agent pathogène.

Exemple :

Les pénicillines ont toutes un noyau bêta-lactame. Des modifications chimiques ont été apportées sur ce noyau, donnant des pénicillines plus efficaces [7].

2.6. Origine biotechnologique :

Les microorganismes sont cultivés pour produire des protéines recombinantes identiques à celle produite par l'homme [8].

Les produits biotechnologiques comprennent :

- Les antibiotiques.
- L'insuline.
- L'interféron.
- L'ADN recombinant
- Les anticorps monoclonaux.

Les techniques biotechnologiques comprennent :

- Le génie génétique.

- Les cultures cellulaires.
- Les cultures de tissus... [8].

3. Types de médicament :

On distingue deux types de médicaments ; le princeps et le générique.

3-1. Médicament princeps :

Un médicament princeps est un médicament d'origine, qui incorpore pour la première fois un principe actif qui a été isolé ou bien synthétisé par un laboratoire pharmaceutique. Il est découvert par un laboratoire qui garde l'exclusivité de sa commercialisation jusqu'à l'expiration du brevet, et ce pendant une durée de 10 ans en général. Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais clinique avant l'obtention d'autorisation de la mise sur le marché [9].

3-2. Médicament générique :

Le médicament générique est une notion aujourd'hui très encadrée : c'est une copie d'un médicament original, mais pas nécessairement une copie strictement identique. Il doit avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence et démontrer la bioéquivalence avec cette dernière, c'est-à-dire la même biodisponibilité dans l'organisme et en conséquence la même efficacité [9].

La commercialisation est rendue possible par l'expiration de la protection conférée par le Brevet couvrant le principe actif original [9].

4. Dénomination des médicaments : [10]

Les médicaments ont des noms chimiques et des noms commerciaux, et d'une dénomination commune internationale (DCI). Ces dénominations permettent d'éviter des erreurs liées à des confusions.

4-1. Nom chimique :

Le nom chimique ou le nom scientifique correspond à la formule chimique de la substance active (principe actif) qui compose le médicament.

4-2. Nom commercial :

Le nom commercial est attribué par le laboratoire pharmaceutique qui demande l'autorisation de mise sur le marché du médicament. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser, il pourra différer d'un pays à l'autre.

4-3. La dénomination commune internationale (DCI) :

La dénomination commune internationale créée par l'Organisation Mondiale De La Santé (OMS), elle est commune aux pays du monde entier, correspond au nom de la substance active contenue dans un médicament. Elle permet aux professionnels de santé et aux patients d'identifier un médicament avec clarté et précision, et éviter des effets parfois graves [10].

Exemple :

Nom chimique : Acétaminophène, 4-acétylaminophénol.

Nom commercial : Doliprane.

Dénomination commun international : Paracétamol [10].

Chapitre II :

Les Formes Pharmaceutiques

II-1. Formes pharmaceutiques destinées à la voie orale : [11]

II-1-1. Les formes solides :

Elles sont principalement avantageées car la conservation du principe actif est la meilleure dans les produits secs. Les formes solides constituent 55 % des médicaments, parmi elles on trouve :

II-1-1-1. Les Comprimés : forme pharmaceutique la plus répandue, c'est une préparation de consistance solide obtenu en agglomérant par compression des particules de poudres renfermant une unité de prise du médicament avalé, croqué ou dissout dans l'eau.

II-1-1-2. Les Gélules : constituée d'une enveloppe de forme cylindrique à base hémisphérique renfermant une unité de prise du médicament. L'enveloppe est constituée de deux capsules à emboitement dont la paroi à base de gélatine est dure et mince. Le contenu peut être pulvérulent ou granuleux. Elle se conserve à l'abris de la chaleur (température inférieure à 30 °C).

II-1-1-3. Les Sachets : petit sac dont les bords sont soudés ou collés qui renferme une unité de prise médicamenteuse, la poudre sert à la préparation de solution en suspension orale. Cette forme est très utilisée en pédiatrie.

II-1-2. Les Formes liquides : formes d'action rapide, car elles ne nécessitent pas de dissolution dans le tube digestif, elles englobent environ 12 % des médicaments, elles sont présentées sous les formes suivantes :

II-1-2-1. Les sirops : préparation aqueuse de saveur sucré et de consistance visqueuse. Le sucre représente (60 à 65) % de la masse globale du sirop, la forte teneur en sucre lui assure une meilleure protection antimicrobienne.

II-1-2-2. Les liquides pour admission orale : solution, émulsion ou suspension contenant un ou plusieurs principes actifs dans un solvant approprié : eau, alcool et les huiles.

II-1-2-3. Ampoules buvables : répartition d'un soluté buvable dans des ampoules (en verre jaune et verre incolore). [11]

II-2. Formes pharmaceutiques destinées à la voie parentérale [11] : il existe trois catégories principales de préparations destinées à être injectées :

II-2-1. Préparations injectables : ce sont des solutions, des émulsions ou des suspensions stériles dans l'eau pour préparation injectable ou un liquide stérile non aqueux ou un mélange de ces deux liquides. Elles doivent être apyrogènes.

II-2-2. Préparations pour perfusions : ce sont des solutions aqueuses ou des émulsions en phase aqueuse stériles et apyrogènes. Elles sont destinées à être administrée en grand volume, ce sont les solutés massifs.

II-2-3. Poudres pour injection ou perfusions : ce sont des substances solides et stériles réparties dans leur récipient définitif, elles forment rapidement une solution ou une suspension après agitation avec le volume prescrit d'un liquide approprié et stérile. [11]

II-3- Formes pharmaceutiques destinées à la voie cutanée [11] : elles sont appliquées sur la peau ou certaines muqueuses afin d'exercer une action locale ou de réaliser la pénétration percutanée des principes actifs.

II-3-1. Les Pommades : ce sont de préparations composées d'un excipient mono phase hydrophile ou lipophile dans lequel sont dispersé des substances liquides ou solides, leur consistance est semi solide.

II-3-2. Les Crèmes : ce sont de préparations composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse, le tout ayant une consistance fluide.

II-3-3. Les Gels : ce sont des liquides gélifiés à l'aide d'agent approprié, la consistance est visqueuse. [11]

II-4- Formes pharmaceutiques destinées à la voie rectale [11] : elles permettent une action locale ou systémique du principe actif.

II-4-1. Les Suppositoires : ce sont des préparations solides qu'il faut garder dans le réfrigérateur, contenant une unité de prise du principe actif. Leurs formes, volumes et consistances sont adaptées à l'administration par voie rectale.

II-4-2. Suspension et solutions à usage rectale : ce sont des préparations liquides contenant une unité de prise de médicament. Le principe actif est dissout ou dispersé dans un excipient comme l'eau ou la glycérine. Leur volume varie de 2,5

à 2000 ml. Le récipient est de forme adaptée à l'administration dans le rectum [11].

II-5- Formes pharmaceutiques destinées à la voie vaginale [11] : elles renferment ;

II-5-1. Les Ovules : ce sont des préparations solides de forme ovoïde contenant une unité de prise du médicament. Leurs volumes et leur consistance sont adaptés à l'administration par voie vaginale.

II-5-2. Capsules vaginales : ce sont des capsules molles de forme ovoïde à paroi lisse et contenant une unité de prise de médicament [11].

II-6- Formes pharmaceutiques destinées à la voie oculaire : ce sont des préparations destinées à être appliquées sur le globe oculaire et les conjonctives ou à être introduit dans le cul de sac conjonctif de l'œil.

II-6-1. Collyres : ce sont des solutions ou suspensions stériles, aqueuses ou huileuses contenant un ou plusieurs principes actifs destinés à l'instillation oculaire. Les flacons sont multidoses, elles contiennent un conservateur anti microbiens, leurs volumes est limité à 10 ml. L'étiquette doit indiquer la durée limite d'utilisation après ouverture (maximum 4 semaines). Il existe des récipients uni dose notamment pour la chirurgie ophtalmique.

II-6-2. Les Solutions pour lavage ophtalmique : ce sont des solutions aqueuses, stériles destinées à rincer ou à baigner les yeux ou encore imbiber des compresses oculaires. Elles ont les mêmes caractéristiques que les collyres sauf que les flacons multidoses contiennent au maximum 200 ml. [11]

II-7. Formes pharmaceutiques destinées à la voie respiratoire [11] : ce sont des préparations solides ou liquides destinées à être administrées sous forme de vapeur, d'aérosol ou de poudre dans la partie inférieure des voies respiratoires en vue d'une action locale ou systémique.

II-7-1. Liquide pour nébulisation : ce sont des solutions, des suspensions ou des émulsions aqueuses destinées à être convertit en aérosol au moyen de nébuliseur.

Les aérosols sont constitués par une dispersion de particules liquides dans un gaz. Il y a les nébuliseurs pneumatiques et ultrasons. La performance de l'appareil réside dans la finesse des micros gouttelettes qu'il génère.

II-7-2. Inhalateurs pressurisés à valve doseuse : ils sont constitués d'une solution, suspension ou émulsion conditionnée dans un récipient comportant une valve doseuse et maintenu sous pression avec un gaz propulseur liquéfié. L'ouverture de la valve permet l'injection d'une quantité déterminée de médicaments. Sous forme d'aérosol quel que soit la durée d'ouverture. Les gaz utilisés sont le butane ou le propane [11].

II-7-3. Inhalateurs à poudre sèche : ce sont des dispositifs permettant l'inhalation d'une poudre médicamenteuse sous l'effet d'une profonde inspiration. Formes multidoses, la quantité de poudres est mesuré à chaque utilisation par un système doseur intégré dans l'inhalateur ou des formes unidoses dans un cupule porté par un disque qui est introduit dans l'inhalateur [11].

Etant donné que les deux formes les plus commercialisées sur les marchés mondiaux sont les comprimés et les sirops, je donne à nos étudiants plus d'informations sur ces deux formes pharmaceutiques.

II- 8. Les Avantages et les Inconvénients de la forme pharmaceutique « Comprimés » [12].

II-8-1. Les Avantages :

- emploi facile : les comprimés sont d'un volume réduit et leur solidité est suffisante pour subir les manipulations de conditionnement et de transport.
- dosage précis par unité de prise.
- milieu sec et condensé favorable à une bonne conservation.
- forme particulièrement intéressante pour les principes actifs peu solubles.
- fabrication industrielle à grande échelle d'où prix de revient peu élevé.

- la saveur désagréable des principes actifs, déjà moins perceptible qu'en milieu liquide, peut être complètement masquée par enrobage.
- les comprimés à couches multiples permettent de résoudre des problèmes d'incompatibilités (principes actifs dans des couches différentes).
- possibilité de modifier la libération des principes actifs [12].

II-8-2. Les Inconvénients :

- le comprimé constitue une forme concentrée, ce qui, si le délitement n'est pas rapidement assuré, peut être nuisible pour la muqueuse du tube digestif.
- la mise au point est délicate : si le mode de fabrication n'est pas parfaitement étudié, le comprimé risque de ne pas se déliter dans le tube digestif.
- les principes liquides et les mélanges déliquescents, sauf s'ils sont en quantités très réduites, ne peuvent être mis en comprimés [12].

II-9. Classes des comprimés [12] :

II-9-1. Comprimés non enrobés : c'est la classe la plus simple à fabriquer et la plus répandue.

II-9-2. Comprimés enrobés : recouvert d'une ou plusieurs couches constituant l'enrobage, lorsque l'enrobage est très mince : comprimé pelliculé.

II-9-3. Comprimés Spéciaux : qui sont les suivants

II-9-3-1. Effervescents : renferment dans leur composition des produits acides et bicarbonate qui réagissent rapidement avec l'eau avec libération de gaz carbonique. Leur dissolution est rapide.

II-9-3-2. Dispersibles : comme les effervescents mais sans effervescence, enrobé ou non, facilement mis en solution ou en suspension dans l'eau avant absorption.

II-9-3-3. À utiliser dans la cavité buccale : destinés à se dissoudre dans la bouche, il y en a deux types ; comprimés à sucer avec action locale du principe actif, et comprimés sublinguaux avec absorption de principe actif par la muqueuse buccale qui permet un effet général.

II-9-3-4. Gastro- résistants : destiné à résister aux sucs gastriques et à libérer leur principe actif dans l'intestin. Ils sont utilisés pour les principes actifs détruits par l'acidité gastrique.

II-9-3-5. À libération modifiée : enrobés ou non dont les excipients spéciaux et les procédés de fabrication particuliers permettent de modifier la vitesse ou le lieu de libération du principe actif. Comprimé à libération prolongé (LP) dont le principe actif est libéré durant un temps assez long. Cela réduit le nombre de prise journalière [12].

II-10. Les avantages et les inconvénients de la forme pharmaceutique sirop :

II- 10-1. Les avantages :

- Formes multi-doses Homogènes.
- Concentration déterminée.
- Divisible avec une précision suffisante.
- PA mieux tolérés (en raison de leur dilution), mieux absorbés.
- Facilement administrables.
- Forme d'action rapide car elle ne nécessite pas de problème de délitement ou de dissolution.
- Environ 12% des médicaments.

II-10-2. Les inconvénients :

- Altération rapide.
- Conditionnement particulier qui peut être encombrant, lourd et fragile.
- Précision et exactitude de la dose administrée dépendent du patient. [12]

Chapitre III :

Le médicament et la qualité

III-1. La Qualité en industrie pharmaceutique :

III-1-1. Définition générale :

La fourniture d'un produit ou d'un service s'accompagne, de façon explicite ou implicite, de l'évaluation de l'action par l'entreprise ou le fournisseur, et de l'appréciation par l'utilisateur. Cette évaluation et ce jugement, qui sont la base de la relation client/fournisseur, déterminent ce que l'on appelle « la qualité » [13].

La norme française (Afnor) a retraduit la définition internationale de la qualité (ISO 8402) comme suit :

Qualité : « Ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins explicites ou implicites d'un client. » [13].

De façon générale il est évident qu'une condition sine qua non pour réaliser un produit de qualité est, avant tout, d'avoir correctement identifié et exprimé les besoins (ou exigences) que ce produit doit satisfaire. Également le fabricant est dans l'obligation de présenter ses exigences aux fournisseurs des Matières Premières [14].

Toutefois la notion de qualité reste très large, mais l'ensemble est d'accord sur le fait que : « *la qualité se détermine, s'apprécie, s'évalue toujours par rapport à une référence, un "modèle"* » autrement dit ; la qualité ne s'improvise pas, elle se construit [15].

Ou bien la référence est contenue dans une spécification contractuelle, ou alors elle est comprise dans la spécification établie par l'entreprise d'après des études de marché. Il faudra souligner spécifiquement que la qualité « n'est pas la performance maximale mais le respect de la performance spécifiée pour répondre aux besoins » [15].

III-1-2. La qualité pharmaceutique :

La « qualité pharmaceutique » regroupe l'ensemble des caractéristiques qui confèrent au processus de production du Produit fini ou de prestation du service final l'aptitude à répondre aux attentes du bénéficiaire et qui satisfont effectivement le consommateur [16].

En clair, elle se matérialise par la mise sur le marché d'un médicament qui répond aux exigences **Qualité-Sécurité-Efficacité (QSE)**, et auxquelles sont 45 Associées des prestations accompagnatrices satisfaisantes au patient [16][17]. Ces trois caractéristiques intrinsèques QSE restent la pierre angulaire pour les médicaments, ils doivent être démontrés et vérifiés lors du dépôt du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), mais également après la commercialisation du produit par le service d'inspection [17].

III-1-3. Evolution historique de l'approche qualité :

Le concept de la qualité a connu une évolution importante dans le temps, il a été principalement marqué par trois périodes distinctes :

III-1-3-1. L'ère du tri : des années 40 aux années 60 :

A partir des années 40, seul le contrôle final de conformité des produits était effectué. A cette époque la demande était supérieure à l'offre et le souci essentiel des entreprises était d'augmenter leur capacité de production pour répondre à la demande grandissante du marché. C'est une période de croissance économique [18]. La disponibilité du produit surpassait largement la performance attendue. En plus, les consommateurs ne revendiquaient pas et l'entreprise réalisait une marge de profit confortable pour assurer son développement et la qualité se limitait à la conformité du produit [18].

Néanmoins, la guerre a joué un rôle accélérateur dans le développement de la qualité. La qualité a surtout été initialisée par les États-Unis, ce concept est hérité de son industrie d'armement [18].

En effet, durant la seconde guerre mondiale l'armée américaine imposa des procédures appelées « military standard » pour son industrie d'armement, méthode qui se diffusera lentement dans le reste de l'industrie. Ces procédures sont basées sur le Niveau de Qualité acceptable (NQA) ou (Average quality limit (AQL)), qui représente le pourcentage d'éléments défectueux [19].

Après la Seconde Guerre Mondiale, le contrôle qualité s'est répandu dans tous les pays du monde [19].

III-1-3-2. L'ère du contrôle : des années 60 aux années 80 :

Les méthodes statistiques de contrôle se sont instaurées dans les années 60. La croissance des capacités de production devenait supérieure à celle de la demande des marchés intérieurs ; l'offre était devenue supérieure à la demande [21]. Une réelle concurrence s'instaurait alors entre les entreprises pour réduire les coûts de production.

D'une autre part, les consommateurs devenaient plus exigeants au niveau de la performance du produit, des délais, des prix...etc.

Les conditions conjoncturelles de cette période devenaient favorables au développement des approches qualités, la qualité de la production devenait alors une exigence [20].

III-1-3-3. L'ère de l'amélioration : des années 80 à aujourd'hui :

La concurrence a dépassé les frontières, désormais les marchés se mondialisent. Des alliances se créent pour réduire les coûts de recherche, de développement, de production et de distribution. L'objectif est d'accroître la performance globale de l'entreprise pour faire face à la concurrence sans cesse croissante [21].

Entre eux, les mouvements de consommation coordonnent leurs forces et réclament non seulement des produits techniquement performants, mais encore des produits sécuritaires accompagnés de plusieurs services.

En effet, les deux concepts : “assurance de la qualité ” et “qualité totale” deviennent deux approches importantes pour la construction et le déploiement de la fonction qualité dans l’entreprise [21].

III-1-4. Le passage par « l’assurance qualité » :

III-1-4-1. Dans les années 80 :

La complexité des projets (armement, spatial, nucléaire, médicament...) et les risques liés ont conduit à créer le concept d’assurance qualité qui va changer la manière de maîtriser la qualité. En effet, plutôt que de contrôler la qualité en fin de réalisation, la mise en place d’une définition de ce qui doit être fait (préétabli) vise à s’assurer, avant la fabrication, d’une certitude de la qualité attendue des produits [22].

III-1-4-2. Le management de la qualité :

La Qualité Totale est un mode de management d’un organisme, centré sur la qualité, basé sur la participation de tous ses membres et visant tous les membres de l’organisme et pour la société [23].

Les entreprises se sont attachées à produire des produits de qualité mais cela ne suffit plus. D’ailleurs, les entreprises performantes construisent leur compétitivité sur le concept de qualité totale allant de l’accueil du client à la responsabilisation de tous les employés et en réalisant des produits de qualité. Cette nouvelle approche se caractérise par une mobilisation permanente de toutes les ressources d’une entreprise (surtout les employés) afin d’en permettre l’amélioration continue à tous les niveaux. L’implication de tous les employés est donc nécessaire car la satisfaction est devenue un concept clé [23].

III-2. L'Assurance qualité :

III-2-1. Définition générale :

Pour maintenir et améliorer la qualité, l'entreprise doit mettre en œuvre une politique qui tend à la mobilisation permanente de tout le personnel. L'assurance qualité est « l'ensemble des dispositions pré-établies et systématiques destinées à assurer l'obtention de la qualité » [23].

Elle peut se résumer en une démarche qui :

- 1) Tend vers le « zéro défaut » ou qualité totale.
- 2) Préviend l'erreur ou le défaut plutôt que d'avoir à le constater *a posteriori*.

Elle doit donner :

- 1/ confiance au client, dans sa capacité à satisfaire régulièrement ses besoins.
- 2/ mais aussi à sa direction, dans sa capacité à maintenir la qualité [23].

III-2-2. En industrie pharmaceutique :

Il est impératif de rappeler qu'en industrie pharmaceutique, l'assurance qualité (AQ) n'a pas pour objectif d'augmenter la qualité. Le niveau de la qualité est établi une fois pour toutes, c'est celle du prototype qui est fixée dans la période de conception. Autrement dit, l'assurance de la qualité ne modifie en principe pas la moyenne mais diminue la dispersion, c'est-à-dire les écarts par rapport au prototype, en garantissant une plus grande régularité et, par conséquent, une plus grande fiabilité [23].

Ainsi pour pouvoir garantir la conformité au dossier d'AMM de chaque unité fabriquée, l'entreprise doit disposer d'un système d'assurance de la qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et efficacement contrôlé [23].

Dans la vie d'un médicament depuis la préparation de son dossier d'AMM jusqu'à sa production existe trois types d'AQ :

III-2-2-1. Assurance qualité de conception :

Elle intervient avant d'entamer la production du médicament. Elle définit la qualité du produit candidat à l'AMM, ce qui constituera la référence au regard de laquelle tous les lots à fabriquer doivent être conformes par la suite [24].

Effectivement, tout médicament doit faire l'objet avant sa commercialisation ou sa distribution, d'une AMM délivrée par l'administration de tutelle. Toutes les spécifications du produit sont renseignées dans le dossier d'AMM, qui sera soigneusement examiné par les experts des autorités de tutelle qui accordent ou non l'AMM [24].

III-2-2. Assurance qualité de conformité :

Elle représente l'ensemble des normes appliquées à l'industrie pharmaceutique qu'elles soient :

- 1/ une obligation réglementaire pour le contrôle des Matières Premières (MP), Produit Semi Fini (PSF) ou Produit Fini (PF) et pour la fabrication des médicaments, les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et les pharmacopées,
- 2/ ou un choix facultatif de certification : normes ISO [24].

L'assurance qualité dans une industrie pharmaceutique se situe en aval, en amont et à tous les stades de la production depuis le contrôle des MP, la mise en application des BPF dans toutes les opérations jusqu'au contrôle final du PF [24].

Elle est le garant du respect de la production du PF par rapport aux exigences du dossier d'AMM [24].

III-2-2-3. Assurance qualité réglementaire :

Elle représente le rôle de la Direction du Médicament et de la Pharmacie (DMP) dans l'évaluation et la garantie des trois caractéristiques essentielles des médicaments Qualité-Sécurité-Efficacité (QSE). Cette mission est accomplie par la veille à la fabrication, l'importation, la distribution et la délivrance des médicaments soient conformes aux normes, directives et dispositions légales en vigueur. C'est un contrôle qui coiffe tout le circuit du médicament [25].

Cette activité est assurée par le concours des trois divisions faisant partie de la DMP :

- a- L'agence nationale du Médicament.
- b- Le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutique (LNCPP) par les différentes méthodes analytiques [25].

III-3- La politique de qualité dans l'industrie pharmaceutique :

Chaque industrie pharmaceutique doit mettre en œuvre une politique de qualité visant à garantir que les médicaments fabriqués présentent la qualité requise. Afin d'atteindre cet objectif, la maîtrise de la qualité passe par l'observance de la règle dite des **5M** qui vise à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit :

- **Milieu** (maîtrise de l'environnement selon sa criticité)
- **Main d'œuvre** (qualification, motivation, formation des opérateurs...)
- **Méthodes** (importance de la documentation écrite)
- **Matériel** (importance de la maintenance et du nettoyage de tous les appareils)
- **Matières** (approvisionnements) [13].

La politique de qualité dans l'industrie pharmaceutique est basée sur les références internationales suivantes :

III-3-1. Les normes ISO :

Les Normes internationales sont des rouages indispensables. Elles établissent des spécifications de premier ordre pour les produits, les services et les systèmes dans une optique de qualité, de sécurité et d'efficacité. Elles jouent un rôle prépondérant pour faciliter le commerce international [26].

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une organisation internationale non gouvernementale, indépendante, dont les 161 membres sont les

organismes nationaux de normalisation. Par ses membres, l'Organisation réunit des experts qui mettent en commun leurs connaissances pour élaborer des Normes internationales d'application volontaire, fondées sur le consensus, pertinentes pour le marché, soutenant l'innovation et apportant des solutions aux enjeux mondiaux [26].

L'ISO 9001 définit les critères applicables à un système de management de la qualité. Ce référentiel concerne l'entreprise dans sa globalité, y compris sa fonction de conception et de développement de nouveaux produits. La conformité du système qualité d'une entreprise à ce référentiel atteste de sa capacité à concevoir de nouveaux produits et à les fabriquer. L'entreprise, par sa fonction de développement et de recherche, a en quelque sorte, le potentiel pour s'adapter à de nouvelles situations.

En général, la norme ISO 9001 s'applique plutôt aux entreprises de produits complexes conçus et adaptés à chaque besoin ou de produits susceptibles d'être nocifs [26].

III-3-2. Les Bonnes Pratiques de Fabrication :

III-3-2-1. Définition :

Les BPF sont définies comme une partie de l'assurance qualité qui assure que les médicaments sont produits et contrôlés de manière cohérente et systématique conformément aux standards de qualité appropriés pour leurs usages. Les fabricants sont dans l'obligation de se conformer aux exigences des BPF pour la fabrication des médicaments. Ces recommandations décrivent les différents objectifs minimums à atteindre en matière d'organisation, de personnel, de matériel et de locaux, de matières premières, de méthodes ainsi que les modalités de contrôles nécessaires : contrôle de matière première, en cours de fabrication et produits finis [13].

III-3-2. Les objectifs des BPF :

L'objectif premier des BPF, est la parfaite maîtrise de la qualité des médicaments. De plus, il s'agit de faciliter l'inventaire des moyens permettant de réaliser dans de bonnes conditions de la fabrication des produits pharmaceutiques. D'autre part, les BPF constituent une référence à laquelle peuvent se reporter tous ceux qui, à tous les échelons, sont responsable de la qualité du médicament. Les BPF sont revues régulièrement et les nouvelles lignes directrices sont publiées [27].

III-3.3. Les bonnes pratiques de stockage :

Les médicaments et si nécessaire, les produits de santé doivent être stockés séparément d'autres produits susceptibles de les dégrader et dans des conditions les protégeant de toute détérioration par la lumière, l'humidité, la température ou d'autres facteurs externes. Une attention particulière doit être portée aux produits nécessitant des conditions de stockage spécifiques.

Les emballages de transport des médicaments réceptionnés doivent être nettoyés, si nécessaire, avant leur stockage.

Des conditions adéquates et une sécurité appropriée doivent être garanties durant le stockage [28].

La rotation des stocks doit être assurée suivant le principe "FEFO" (premier entré, premier sorti). Toute exception doit être justifiée [28].

Les médicaments doivent être manipulés et stockés de manière à éviter les écoulements, la casse, la contamination et le mélange de produits. Ils ne doivent pas être stockés à même le sol, à moins que l'emballage ne le permette (dans le cas par exemple de certaines bouteilles de gaz à usage médical).

Les médicaments qui arrivent à péremption ou dont la date de péremption est dépassée doivent être retirés immédiatement du stock de distribution soit physiquement soit par tout autre moyen électronique équivalent.

Des inventaires des stocks doivent être effectués régulièrement en tenant compte des exigences de la législation nationale. Les écarts constatés doivent faire l'objet d'une enquête et doivent être documentées [28].

III-3-4. La pharmacopée :

III-3-4-1. Définition :

Ensemble de textes précisant le mode de préparation et les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments [29].

III-3-4-2. La Pharmacopée européenne :

La pharmacopée est une norme pharmaceutique qui uniformise la composition qualitative et quantitative des médicaments grâce à un recueil de monographies. La conformité d'un produit à une monographie définit un niveau de qualité. Ce recueil comprend, selon l'article R5001 du Code de la Santé Publique :

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

La pharmacopée européenne est élaborée par la Commission Européenne de Pharmacopée composée de délégations nationales sous l'égide de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM). La première version de la pharmacopée européenne a vu le jour en 1964 et a permis de standardiser la qualité des produits pharmaceutiques au niveau communautaire. La Pharmacopée Européenne est largement utilisée à l'échelle internationale. La Commission souhaite travailler en collaboration étroite avec tous les utilisateurs afin de mieux répondre à leurs besoins et de faciliter leur coopération. A cet effet, elle œuvre à la mise en place de procédures mieux adaptées, à la fois pour l'organisation de consultations sur les priorités d'élaboration de nouvelles monographies et pour l'amélioration de la qualité de la Pharmacopée Européenne [30].

III-3-4-3. Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement de produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) :

L'ICH est une organisation unique, lieu de rencontre entre les autorités réglementaires et l'industrie pharmaceutique pour discuter des aspects techniques et scientifiques de l'enregistrement des médicaments. Depuis sa création, en 1990, L'ICH a peu à peu évolué pour s'adapter à la mondialisation croissante du développement des médicaments. Sa mission est de parvenir à une meilleure harmonisation à l'échelle mondiale, dans le but d'assurer le développement et l'enregistrement de médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité, avec le souci d'une utilisation efficiente des ressources. Cette harmonisation se concrétise par l'élaboration des guidelines ICH, fruits de la recherche d'un consensus scientifique à laquelle participent ensemble des experts des autorités réglementaires et de l'industrie [31].

Les références bibliographiques

Les références bibliographiques :

[1] Code de la santé publique en France ; article L5111-1 ; **Version en vigueur depuis le 25 mars 2022.**

[2] Code de la santé publique en France ; article L5138-1 ; **Version en vigueur depuis le 25 mars 2022.**

[3] Code de la santé publique en France ; article L 5141-1 ; **Version en vigueur depuis le 25 mars 2022.**

[4] Dangoumé J ; cours « Pharmacologie générale » ; Université Victor Segalen- Bordeaux 2 ; Edition 2006 ; France.

[5] Da Silva ; Recherche de substances naturelles à activité thérapeutique-Pierre Potier ; Médecine/sciences ; 2012 ; pp : 534-542.

[6] Talber M, Willoquet G ; Guide pharmaco clinique ; 5ème édition. Le moniteur ,2017, p 341.

[7] J Setondji, P Remy, J P Ebel et G Dirheimer ; Analogues of nucleoside polyphosphates. V. Action of adenosine-5'-hypophosphate on adenylate kinase and on pyruvate kinase. Préparation of adenosine 5'-hypophosphate, a structural analogue of ATP ; Biochim Biophys Acta, 232(4) ; 1971 ; pp 99- 107.

[8] Rapport d'expertise sur des médicaments issus des biotechnologies aux médicaments biosimilaires : état des lieux ; agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ; 2011, p 52.

[9] Sébastien Faure, Mathieu Guerriaud et Nicolas Clère ; Bases fondamentales en pharmacologie : Sciences du médicament ; Elsevier Masson- Paris ; 2014 ; p 48.

[10] Lüllmann Heinz, Mohr Klaus et Hein Lutz ; Atlas de poche de pharmacologie ; 5^{ème} édition- France ; Lavoisier Médecine Sciences ; 2016 ; p : 213.

[11] Thomas Boulanger ; les formes pharmaceutiques, cours de pharmacologie, faculté de pharmacie ; université paris 5 ; 2014 ; pp 15-19.

[12] Le Hir A ; Abrégé de Pharmacie galénique, Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments ; 10^{ème} édition ; Masson ; 2016 ; pp 332-335.

[13] Feinberg Max ; L'assurance qualité dans les laboratoires agroalimentaires et pharmaceutiques ; Edition Tec & Doc ; 2^{ème} édition ; 2001 ; pp 2-5.

[14] O'Sullivan J. The Role of the Qualified Person in European Pharmaceutical Regulations ; Pharmaceutical Technology ; Volume 34 ; Issue 10 ; 2010, p 1.

[15] Mougin Yvon; Les grandes étapes d'une démarche qualité ; Afnor Bivi journal ; 2015 ; p 1.

[16] Wehrlé Pascal ; Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique. Editions Maloine ; 2012 ; pp 12-13.

[17] jean-philippe chippaux ; démarche qualité et norme ISO 9001 une culture managériale appliquée à la recherche ; IRD éditions institut de recherche pour le développement- paris ; 2008 ; p 412.

[18] Organisation Mondiale de Santé OMS. Accès aux médicaments essentiels, Rapport du Secrétariat ; 2014 ; p 5.

[19] Blondel François ; Gestion de la production : comprendre les logiques industrielles pour agir. Paris : Dunod ; 5^{ème} édition ; 2007 ; p 29.

[20] George JAVEL ; Organisation et gestion de la production ; Dunod ; 4^{ème} édition ; 2010 ; pp : 253-254.

[21] Duret D ; Qualité en production : de l'ISO 9000 à six sigma, Paris : Eyrolles ; Editions d'Organisation ; 3ème édition ; 2005 ; p 33.

[22] Ritzman L. Management des opérations : principes et applications, France : Edition Pearson Education, 2ème édition, 2010, p 135.

[23] Videau J ; La qualité des médicaments dans les pays les plus défavorisés ; political science ; 2006 ; pp 533-537.

[24] Legris C ; Le problème de la qualité au cœur du marché illicite de médicaments : Méthodes de détection des médicaments contrefaits ; Remed ; 2007 ; p 34.

[25] Agence Nationale d'Accréditation et d'évaluation en Santé (Anaes) ; Méthodes et outils des démarches qualité pour les établissements de santé. Paris ; 2000 ; p 111-112.

[26] www.iso.org .(le site a été Consulté le 10/01/2023).

[27] World Health Organization ; Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials ; Good manufacturing practices and inspection, 2007 ; pp.16-17.

[28] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (bonnes pratiques de distribution gros des médicaments à usage humain) ; bulletin officiel 2020 ; p 19.

[29] Yves L ; Initiation à la connaissance du médicament ; Edisciences Dunod DI ; 3^{ème} édition. Paris ; 2013 ; p 152.

[30] Pharmacopée européenne ; 6ème édition ; Publiée en 2007.

[31] www.coe.int. (Le site a été consulté le 25/01/2023) ; Conseil de l'Europe, Direction européenne de la qualité di médicament et soins de santé, 2021.