



**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

3^{ème} Année Licence Chimie Pharmaceutique

**Cours du Module : Initiation à la
connaissance du Médicament**

Présenté par:

Docteur ABABSA Zine El Abidine

Maitre de Conférences classe A

Janvier 2021

Chapitre I :

généralités sur le

médicament

I. 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.

II. Un principe actif

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

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

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.

Exemples : l'ibuprofène, le paracétamol, l'acide acétylsalicylique sont des principes actifs.

III. 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 déterminée. La formulation permet en plus de présenter le médicament sous la forme la plus adaptée pour la voie d'administration souhaitée.

on peut utiliser les excipients 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.

IV. Les origines du médicament :

IV.1. Origines végétales :

Les principes actifs d'origine végétale composent ce qu'on appelle la phytothérapie :

- De plantes entières ou parties de plantes
- Préparations à bases de plantes, par exemple des poudres de plantes,
- des préparations extractives comme les hydrolats, les alcoolats.

Mais il existe également des principes actifs qui sont des substances chimiques définies et isolées des plantes, obtenues par extraction et purification, par exemple, la morphine.

IV. 2. Origine animale :

Leur emploi est aussi ancien que celui des plantes. L'utilisation d'organes ou de glandes fraîches vers la fin du XIXème siècle a ouvert la voie à l'opothérapie (opos : suc) – On utilise actuellement en thérapeutique :

- **Organes, glandes ou tissus humains ou animaux** : emploi en régression (poudre de glande thyroïde), mis à part bien sûr, le sang et ses éléments considérés comme de véritables tissus (sang et plasmas humains, médicaments dérivés du sang).

- **Principes actifs obtenus par extraction** : hormones et enzymes – Hormones de croissance extractive, d'origine hypophysaire, utilisées jusqu'en 1988 – Héparine, médicament anticoagulant extrait des poumons – Trypsine, enzyme protéolytique extraite du pancréas.

IV.3. Origine microbiologique :

Certains principes actifs sont d'origine microbiologique. La microbiologie est un domaine des sciences appliquées qui a pour objet les microorganismes et les activités qui les caractérisent. Voici quelques exemples de micro-organismes et leur utilité :

- pénicilline (découverte par Fleming en 1929) : antibiotique.

- streptomycine : traitement de la tuberculose (isolée en 1947).

- chloramphénicol : traitement des infections urinaires.

- ciclosporine : immunodépresseur isolé en 1970 et utilisé depuis 1983 lors de greffes pour éviter un rejet chez le receveur.

IV.4. Origine minérale :

Certains principes actifs sont d'origine minérale, leur emploi est très ancien et actuellement limité.

- le bicarbonate de sodium : correcteur de pH pour l'acidité gastrique,
- le silicate d'aluminium et de magnésium : pansement gastro-intestinal,
- sulfates de sodium et de magnésium : purgatifs.

IV.5. Origine synthétique:

Les principes actifs d'origine synthétique sont très nombreux et obtenus par héli synthèse ou synthèse. En chimie, une héli synthèse est la synthèse chimique d'une molécule réalisée à partir de composés naturels possédant déjà une partie de la molécule visée.

Ils constituent près de 95 % de la pharmacopée avec environ 40% de dérivés préparés par synthèse totale.

**Chapitre II : Les
voies
d'administrations du
médicament et les
formes
pharmaceutiques**

II-1. Formes pharmaceutiques destinées à la voie orale

II-1-1. Les formes solides :

Elles sont principalement avantageées car la conservation du principe actif est la meilleure possible 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 répandues, 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 emboîtement 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).

II-2. Formes pharmaceutiques destinées à la voie parentérale: 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.

II-3- Formes pharmaceutiques destinées à la voie cutanée : 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.

II-4- Formes pharmaceutiques destinées à la voie rectale : 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 adapté à l'administration dans le rectum.

II-5- Formes pharmaceutiques destinées à la voie vaginale: 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.

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.

II-7. Formes pharmaceutiques destinées à la voie respiratoire : 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 quelque soit la durée d'ouverture. Les gaz utilisés sont le butane ou le propane.

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.

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

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.

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.

II-9. Classes des comprimés:

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.

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 ».

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

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. ».

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. Egalement le fabricant est dans l'obligation de présenter ses exigences aux fournisseurs des MP.

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.

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 ».

III-1-2. La qualité pharmaceutique

La « qualité pharmaceutique » regroupe l'ensemble des caractéristiques qui confèrent au processus de production du PF ou de prestation du service final l'aptitude à répondre aux attentes du bénéficiaire et qui satisfont effectivement le consommateur [5].

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. Ces trois caractéristiques intrinsèques QSE restent la pierre angulaire pour les médicaments, ils doivent être démontrés et vérifiés lors du dépôt du dossier d'AMM mais également après la commercialisation du produit par le service d'inspection.

I-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. 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.

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.

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.

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

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. 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.

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.

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 :

Le passage par « l'assurance qualité »

a) 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.

b) 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.

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.

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 préétablies et systématiques destinées à assurer l'obtention de la qualité ».

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.

I-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.

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.

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.

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.

III-2-2-2. 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 MP, PSF ou PF et pour la fabrication des médicaments : BPF et les pharmacopées,

2/ ou un choix facultatif de certification : normes ISO.

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.

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

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.

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

- a- la section d'inspection,
- b- le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutique (LNCPP) par les différentes méthodes analytiques.
- c- la Division de la pharmacie.