

Procédés pharmaceutiques

Chapitre I : Pharmacie industrielle

I.1.Introduction

Les produits pharmaceutiques ont joué un rôle essentiel dans le développement humain en améliorant la qualité de la vie. Grâce à l'innovation industrielle pharmaceutique, presque toutes les épidémies et les maladies chroniques sont guérissables aujourd'hui. En raison de son lien direct avec le bien-être et le bien-être des êtres humains, l'industrie pharmaceutique est d'une importance stratégique pour le développement d'une nation saine et productive. Aujourd'hui, les produits pharmaceutiques sont devenus un élément indispensable du système de santé autour du globe.

L'industrie pharmaceutique repose principalement sur la recherche-développement (R-D) de médicaments destinés à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers. Les différents médicaments ont une action pharmacologique et des propriétés toxicologiques très variables. Les progrès scientifiques et technologiques accélèrent la découverte et la mise au point de produits pharmaceutiques plus efficaces et aux effets secondaires réduits. Les spécialistes de biologie moléculaire et de chimie médicale et les pharmaciens améliorent les effets des préparations médicamenteuses en augmentant leur puissance et leur spécificité. Ces progrès suscitent néanmoins de nouvelles préoccupations pour la sécurité et la santé des travailleurs de l'industrie considérée.

L'industrie pharmaceutique subit l'influence de plusieurs facteurs dynamiques de nature scientifique, sociale ou économique. De nombreux groupes pharmaceutiques sont présents sur les marchés nationaux et multinationaux, de sorte que leurs activités et leurs produits sont soumis aux lois, aux règlements et aux politiques qui s'appliquent à la mise au point, à la fabrication, à l'autorisation, au contrôle de la qualité et à la commercialisation des médicaments dans de nombreux pays.

I.2. Historique

Aux ^{xx}e siècle, les découvertes centrales des années 1920 et des années 1930 dans le domaine de la médecine, telles que la pénicilline et l'insuline, commencent alors à être produites en quantité industrielle et distribuées au détail. La Suisse, l'Allemagne et l'Italie ont des industries particulièrement puissantes, suivies de près par le Royaume-Uni, les États-Unis, la Belgique et les Pays-Bas.

Une législation est adoptée pour encadrer les expérimentations et approuver les médicaments qui reçoivent un label adéquat. La distinction est faite entre les médicaments nécessitant une ordonnance et les médicaments en vente libre au fur et à mesure que l'industrie pharmaceutique grossit et mûrit.

L'industrie pharmaceutique se développe sérieusement à partir des années 1950 à la suite du développement d'une approche systématique et scientifique, d'une meilleure compréhension du corps humain (en particulier avec l'ADN) ainsi que l'apparition de procédés manufacturiers plus sophistiqués.

Durant les années 1950, plusieurs nouveaux médicaments sont développés et sont ensuite, dans les années 1960, distribués en grande quantité. Parmi ceux-

là, on compte la première forme de contraception orale, « la Pilule », la Cortisone ainsi que des médicaments pour le contrôle de la pression artérielle et pour d'autres maladies cardiaques. Le domaine des médicaments pour les maladies psychiatriques et dépressives se développe aussi. Le Valium (diazepam) est découvert en 1960 et commence à être prescrit dès 1963, devenant alors le médicament le plus prescrit de l'histoire de la pharmacie.

Jusqu'aux années 1970, cette industrie reste relativement circonscrite malgré un fort potentiel de croissance

Les années 1980 sont une période-charnière où l'industrie du génie génétique obtient la possibilité de breveter le vivant (OGM), et où la réglementation s'internationalise et devient plus stricte pour ce qui concerne la maîtrise du risque sanitaire et environnemental. La génomique progresse rapidement, aidée par les progrès de la bioinformatique qui changent radicalement la manière de penser le médicament. C'est alors qu'apparaissent les premiers traitements pour lutter contre le SIDA.

I.3. Les Bases de l'industrie pharmaceutique

a- la qualité et l'image scientifique

- La qualité : introduction de contrôles, standardisation des procédés (production chimique, extraction)

- l'image scientifique : Étiquetage indiquant le nom du fabricant

b- mécanisation des procédés de production pharmaceutique

c- l'outil industriel pour la production des principes actifs

d- réglementation pharmaceutique

- Contrôle de la qualité des produits contrôle de la délivrance :
- Prescription médicale : Délivrance par un pharmacien)

e- études cliniques contrôlées, centralisées

f- naissance d'une culture de l'innovation

- Identification des besoins médicaux
- Lecture critique des résultats scientifiques
- Surveillance des compétiteurs
- Observation des progrès technologiques
- Surveillance des évolutions réglementaires
- Mise en place de démarches complexes

I.4.Définition du 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 être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique »

I.5.Catégories de médicament

On distingue quatre catégories de préparation

I.5.1. Spécialités pharmaceutiques

Ce sont les formules actuelles les plus courantes. Elles constituent les médicaments préparés à l'avance par l'industrie pharmaceutique sous un conditionnement particulier et caractérisés par une dénomination spéciale.

I.5.2. Préparations magistrales

Ce sont les médicaments préparés extemporanément en pharmacie par le pharmacien ou le préparateur en pharmacie selon une prescription effectuée par un médecin pour un patient déterminé.

I.5.3. Préparations hospitalières

Sont des préparations effectuées dans une Pharmacie pour usage Intérieur (Pharmacie Hospitalière), sur prescription médicale selon les indications de la pharmacopée, en l'absence de spécialité pharmaceutique existante ou adaptée. Ces préparations sont destinées à un ou plusieurs patients de l'établissement

I.5.4. Préparations officinales

Ce sont des formulations préparées en pharmacie de ville (officine) selon la pharmacopée (Éosine, dakin, etc.)

I.6. Composition du médicament

Un médicament est un mélange d'un ou plusieurs constituants appelés principes actifs (substances réellement actives), associées à des excipients (substances non actives qui permettent la préparation et l'administration du médicament).

Chaque principe actif possède une dénomination commune internationale (DCI) qui lui est attribuée par l'organisation mondiale de la santé (OMS), qui permet d'éviter tout risque de confusion. Elle sert de langage commun à l'ensemble des

professionnels de santé et des patients, quel que soit leur pays. Cette dénomination comporte presque toujours un préfixe qui est en rapport avec la structure moléculaire, et un suffixe qui permet d'identifier la classe de médicament (ex : Benzodiazépine, Pénicilline...). Le principe actif possède aussi un nom chimique : condensé ou détaillé. Ce dernier est attribué en respectant les règles de la nomenclature IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry).

La DCI, Dénomination Commune Internationale, correspond au nom de la substance active contenue dans un médicament. Elle est définie par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé)

Exemple :

Noms commerciaux : Aspégic, Aspirine UPSA, ACÉTYLSALICYLIQUE Aspirine du Rhône, Aspro, Kardegic, Aspirine pH8, Aspirine, Aspirisucré, Catalgine, Claragine, Cardiosolupsan... DCI : paracétamol

Nom chimique condensé : Acide acetylsalicylique

Nom chimique détaillé : acide 2-acétyloxybenzoïque

I.7. Formulation galénique

La forme galénique est l'état sous lequel les substances médicamenteuses sont amenées par les opérations pharmaceutiques dans le but d'assurer leur administration et de garantir leur stabilité. Les phénomènes qui régissent le passage et le devenir des principes actifs dans l'organisme sont largement explorés et sont pris en compte lors de la conception d'une nouvelle forme

pharmaceutique. A partir des propriétés connues du principe actif que se font les choix successifs au cours de la formulation d'un nouveau médicament

I.7.1. Principe actif

Au point de départ de la formulation d'un nouveau médicament, il y a le principe actif, c'est-à-dire une substance dont l'activité thérapeutique a été établie et qui a fait l'objet de nombreuses études de la part des chimistes, des toxicologues et des pharmacologues. Le galéniste doit rassembler toutes celles de leurs observations qui peuvent lui être utiles. Il s'agit essentiellement des propriétés physicochimiques du principe actif et de tout ce qui concerne son devenir dans l'organisme.

Le principe actif est la molécule entrant dans la composition d'un médicament et lui conférant ses propriétés thérapeutiques. Un médicament contient un ou plusieurs principes actifs incorporés dans la formulation avec des excipients. Le principe actif peut exister sous plusieurs formes cristallines ou sous la forme de dérivés tels que sels, hydrates... Le choix se fait en fonction du mode d'administration et de considérations de stabilité, de solubilité et de biodisponibilité

Le principe actif peut avoir une origine naturelle tirés de trois règnes végétal, minérale, animal, microbiologique, ou synthétique, semi synthétique.

I.7.1.1. Origine végétale : la substance peut être obtenue à partir des végétaux (terrestres ou marins) en utilisant soit

- Plantes entières ou parties de plantes :
 - Utilisation en nature, en tisane, comme par exemple les fleurs de tilleuls

- o Une *drogue*, dans la phytothérapie, est la matière première active pour la préparation des médicaments (elle est conservée dans un droguier)
- Préparations à bases de plantes
 - o Poudre de plantes
 - o Préparations extractives comme les teintures, extraits, les hydrolats, les alcoolats...
 - o Produits d'expression : suc obtenu par pression d'un végétal frais
 - o Essence liquide
- Substances chimiques définies et isolées des plantes, obtenues par extraction et purification.

Exemple :

- La codéine, ou 3-méthylmorphine, est l'un des alcaloïdes contenus dans le pavot somnifère. Elle est utilisée comme analgésique et comme antitussif narcotique. Elle a été isolée pour la première fois en 1832 par le chimiste français Pierre Jean Robiquet.
- Extraits d'algues
- Polymères marins
- Extraits protéiques comme le Krill
- Acide alginique, alginates (Ca, Na)
- Iode

I.7.1.2. Origine minérale :

Divers éléments simples ou leurs sels tels que le soufre, l'arsenic, les iodures, les phosphates, les sels de fer, de calcium, de magnésium, de mercure, le

charbon, le talc..., anciennement utilisés comme remèdes, font toujours partie de l'arsenal thérapeutique

- 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 et sulfate de cuivre : antiseptiques
- Chlorure de zinc : anti-inflammatoire dans le traitement de l'acné

I.7.1.3. Origine animale

L'opothérapie est réduite aujourd'hui aux extraits de foie ou de thyroïde. Mais les organes animaux servent à préparer des hormones (insuline, hor [...])

Thérapie ancienne, appelée opothérapie, utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques :

- a. Foie pour traiter les anémies
- b. Moelle osseuse fraîche pour les asthénies

Exemples de produits opothérapiques

- Le sang humain frais total est un produit non traité
 - Poudres d'organes, tissus : plasma humain desséché, sérum thérapeutique

I.7.1.6. Origine microbiologique

- Bactéries

➤ Virus

I.7.1.4. Origine biotechnologique

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

1. Identification du gène humain codant par la protéine X
2. Reproduction du fragment d'ADN
3. Introduction du fragment d'ADN dans la bactérie
4. Culture : clones synthétisant la protéine X
5. Insuline (diabétiques)
6. Facteur VIII de coagulation (hémophiles)
7. Hormone de croissance (nanisme)
8. Interféron, régulateur de la réponse inflammatoire et immunitaire (traitement des leucémies, cancers, hépatites chronique d'origine virale)

I.7.1.5. Origine synthétique

Très nombreux et obtenus par hémi-synthèse ou synthèse

I.7.1.5.1. Semi-synthèse

Produit existant que l'on modifie pour améliorer ses performances thérapeutiques par :

- augmentation de l'absorption par l'organisme
- diminution des effets secondaires néfastes
- 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 beta-lactame. On effectue des modifications chimiques autour de ce noyau, donnant des pénicillines plus efficaces.

I.7.2. Excipients

L'excipient est une substance dénuée de toute activité pharmacologique mais nécessaire à la mise en forme du produit. ex : diluants, conservateurs, agents de pelliculage...

Le choix judicieux d'excipients aux caractères bien définis permet de régler la vitesse de libération du principe actif. Le choix est basé sur l'inertie chimique, l'innocuité et leur influence sur la biodisponibilité... Pour un maximum de garanties, le choix est orienté vers les produits de composition chimique connue et fixe (propriétés physiques et mécaniques) avec des taux d'impuretés admissibles. Les caractéristiques recherchées : fluidité, compressibilité, pouvoir glissant, pouvoir anti-adhérent, etc.

L'excipient doit présenter trois critères

- Inerte vis-à-vis des PA(s),
- Inerte vis-à-vis des matériaux de conditionnements,
- Inerte vis-à-vis de l'organisme.

Exemples : Eau, amidon, silice, glycine, arôme mandarine, bicarbonate de sodium, acide citrique...

I.7.2. Rôle des excipients

Les excipients concourent à la formulation

En donnant au médicament une forme adaptée pour la voie d'administration souhaitée : (comprimé, solution buvable, gélules, suppositoire...),

En modifiant le goût et l'odeur du médicament,

- en modulant la vitesse de libération du principe actif vers l'organisme,
- en améliorant la conservation du médicament et
- En facilitant la fabrication...

I.7.3. Articles de conditionnement

Les articles de conditionnement jouent plusieurs rôles dans la mise au point d'un médicament.

On distingue deux types :

Les articles primaires qui ont un contact avec le médicament

Il est important que les matériaux retenus pour l'emballage primaire présentent :

- Une bonne inertie chimique,
- Une perméabilité appropriée,
- Une neutralité satisfaisante (goût). Exemples : Blister, pilulier, flacons, sachet...

Les articles secondaires : sont ceux qui n'ont pas de contact avec le médicament

Ils sont généralement fabriqués à base de carton, ils contiennent à l'intérieur : Le conditionnement primaire et la notice, et à l'extérieur la vignette.

I.8. Voies d'administration

Les voies d'administration désignent l'ensemble des moyens d'administration d'un médicament ou, plus généralement, d'une substance chimique.

Le choix de la voie d'administration dépend :

- de la biodisponibilité du principe actif ;
- de la vitesse d'action désirée,
- de la durée du traitement et
- du nombre de prises par jour ;
- du type de malade, c'est-à-dire de son âge (nourrisson, enfant, adulte, vieillard) et aussi de sa situation (debout ou alité, à domicile ou hospitalisé, traitement ambulatoire ou non).

Les voies d'administration sont essentiellement fonction de la forme galénique du médicament, et sont typiquement divisées en trois grandes catégories entérale, parentérale et topique.

I.8.1. Voie entérale

Les médicaments administrables par voie entérale peuvent être administrés par:

I.8.1.1. Voie supérieure :

- o la voie buccale, le principe actif diffuse à travers la muqueuse de la bouche. Exemples de formes galéniques : comprimés, granules, solutions, gouttes, sprays

- o la voie orale (avalables ou Per os,), le médicament est avalé par la bouche. Exemples de formes galéniques : les gélules, les comprimés, les dragées, les granules, les solutions buvables (sirops, suspensions buvables, potions) et dans certaines exceptions, des médicaments prévus pour la voie intraveineuse ou des suppositoires.

I.8.1.2.par voie inférieure,

la voie rectale, par le rectum.

Exemples de formes galéniques : suppositoires.

I.8.2. Voie parentérale

D'une manière générale, une administration par voie parentérale désigne les formes d'introduction d'un médicament dans l'organisme autre que par la voie digestive. L'introduction est corollaire d'une effraction d'un tissu biologique. Cela désigne par exemple une administration par perfusion.

Les médicaments administrables par voie parentérale sont les solutions physiologiques, suspensions injectables pour la voie générale, ou encore d'autres types de fluides en injection locale.

L'introduction du médicament se fait en employant une méthode de cathétérisme et peut se réaliser sur plusieurs sites :

- au niveau de la peau :
 - o en intradermique, dans le derme
 - o en sous-cutané, sous le derme
- dans les muscles :

- o en intramusculaire
- o en intracardiaque, spécifiquement dans le cœur
- dans les réseaux de liquides biologiques :
 - o en intravasculaire
 - en intraveineux, dans le réseau veineux
 - en intra-artériel, dans le réseau artériel
 - o en épidural, pour l'anesthésie péridurale
 - o en intrarachidien
 - o en extracorporel, lorsque l'administration se fait dans le circuit d'une circulation extra-corporelle
- dans les espaces virtuels :
 - o en intrathécal / en rachidien, dans la lumière du rachis
 - o en intrapéritonéal, dans le péritoine
 - o en intrapleurale, dans la plèvre
 - o en intraluminal, dans n'importe quel organe tubulaire
 - o en intravitréal, dans le corps vitré
 - o en intracaverneux,
 - o en intraventriculaire
- dans les os :
 - o en intraosseux, dans la moelle du corps long de l'os
 - o en palatin, dans le palais
 - o en intra-articulaire, dans une articulation
- dans la cellule ;

- o en intracellulaire
- chez la femme enceinte, en intrafoetal, à destination du fœtus

Le choix de la forme galénique découle de la voie d'administration. on recourt généralement à un nombre limité de formes courantes. Dans la majorité des cas, on se limite à une ou deux alternatives

I.8.3. Voie topique ou cutano-muqueuse

D'une manière générale, une administration par voie cutano-muqueuse désigne une absorption par la peau, les muqueuses ou les membranes. Ces voies peuvent être utilisées pour des traitements à visée locale ou générale (systémique). Les médicaments administrables par cette voie sont les patchs, les gels, les crèmes, les pommades, les lotions, les collyres, les sprays, les gouttes ou encore les ovules.

L'absorption se fait:

- par la peau :
 - o épidermique (cataplasme, onguent, crème, lotion, émulsion), sur l'épiderme : voie cutanée
 - o dermique (patch), au-travers du derme : voie transdermique
- par les muqueuses :
 - o par voie auriculaire
 - o par voie nasale
 - o par voie pulmonaire (inhalation ou instillation), avec absorption par les muqueuses des voies respiratoires

- o par voie vaginale / en intra-utérin, respectivement par le vagin et l'utérus
- o par voie oculaire
- par les membranes :
 - o en intra vésicale, par instillation dans la vessie via un cathéter

I.9. Classification des formes pharmaceutiques ou galéniques

La classification des formes galénique peut se faire selon leur consistance ou de leur voie d'administration

I.9.1. Classification des formes pharmaceutiques selon leur consistance

a. Les formes galéniques solides

Ces formes représentent 80% des formes pharmaceutiques commercialisées, il s'agit de :

Poudre, granulé, sachet de poudre, cachet, capsule dure (gélule), capsule molle, comprimé (nu, enrobé, effervescent, dispersible, multicouche, à matrice, osmotique), lyophilisat oral, pâte officinale, pastille, tablette, pilule, sphéroïdes, suppositoire, implants, formes adhésives cutanées et dispositif transdermique...

b. Les formes galéniques semi-solides

Mousse, pommade, crème, gel, pâte...

c. Les formes galéniques liquides

Solution, sirop, suspension, émulsion, collutoire, gargarisme, lotion...

I.9.2. Classification des formes galéniques selon la voie d'administration

a. Formes pour la voie orale

Poudre, granulé, sachet de poudre, sachet de granulé, cachet (forme obsolète), capsule dure, capsule molle, comprimé : nu, enrobé, effervescent, dispersible, multicouche, à matrice, osmotique, adhésif, lyophilisat oral, pilule, sphéroïdes, solution, sirop, élixir, potion, suspension, émulsion, collutoire, gargarisme, tisanes, ampoules de solution buvable sachet de suspension ou gel...

b. Formes pour la voie cutanée action locale, action systémique

Lotion, solution, mousse, aérosol, poudre (antiseptique, talc), sinapismes (cataplasme), pommades (excipient monophasique), crème (excipient biphasique), gel (liquide avec agent gélifiant), pâte (excipient en suspension avec de la poudre à plus de 40%)...

c. Formes ophtalmiques (voie oculaire) action locale Collyre, pommade ophtalmique, solution de lavage oculaire, préparations pour lentilles de contact...

d. Formes pour la voie rectale action locale, action systémique

Suppositoire, solution, dispersion rectale, pommade rectale et mousse rectale.

e. Formes injectables (voie parentérale) action locale, action systémique Voie de traitement d'urgence, réanimation

Préparations injectables (petit volume, seringue + aiguille), préparations injectables pour perfusion (grand volume, flacon ou poche + cathéter + aiguille), poudres pour préparations injectables (présentées avec solvant pour mise en solution ou suspension extemporanément) ...

f. Formes pour la voie nasale action locale, action systémique

Gouttes, aérosols...

g. Formes pour la voie vaginale action locale, action systémique

Ovules, comprimés vaginaux, pommades, mousses et solutions

h. Formes pour la voie auriculaire action locale

Gouttes auriculaires, pommades auriculaires....

I.10. Pharmacocinétique et pharmacodynamie

I.10. Système ADME

C'est l'étude de l'évolution dans le temps des concentrations des médicaments dans les liquides biologiques...

• Entre l'administration d'un médicament et son action sur le récepteur de l'organe cible permettant d'obtenir la réponse pharmacologique recherché, survient un certain nombre d'évènements regroupés sous le terme de pharmacocinétique.

Classiquement, la pharmacocinétique d'un médicament est composée en quatre étapes : Résorption - Distribution - Biotransformation (ou métabolisme) - élimination

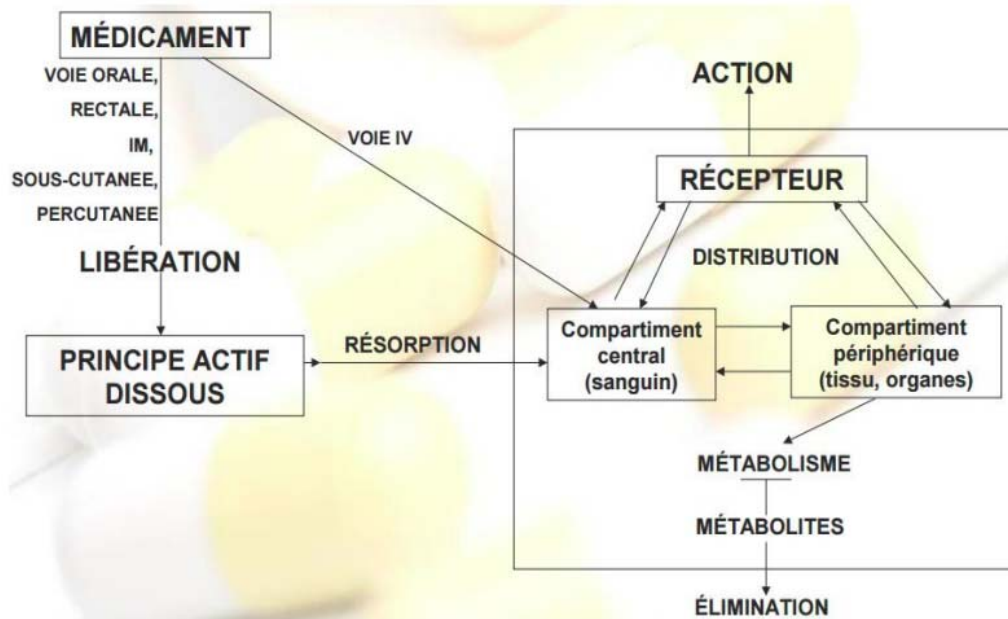


Figure 1 : représentation schématique de l'ADME

I.11. Pharmacodynamie : afin de repérer les modifications apportées au processus pathologique dont on recherche à limiter la progression ou les effets et d'en mesurer les bénéfices, interactions médicamenteuses, pharmacocinétiques.

I.12. Bonnes pratiques de fabrication

Les BPF s'attachent à limiter 2 catégories de risques :

- les risques de contamination croisée des produits (par un autre produit, ou un contaminant interne et externe) ;
- les risques de confusion notamment au niveau des étiquetages et de l'identification des composants.

Elles insistent sur les pratiques d'hygiène et d'organisation qui doivent être mises en place à tous les niveaux.

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) garantissent que les produits sont toujours fabriqués et contrôlés selon les normes de qualité applicables pour l'utilisation prévue. Ces bonnes pratiques permettent de fournir une garantie sur la qualité de ses produits et permettent également de créer un sentiment de confiance avec les clients. Les exigences des BPF doivent être rigoureusement vérifiées par l'équipe de qualité. Ces exigences sont appliquées sur les locaux, les équipements, le personnel, le contrôle des matières premières, le contrôle de la fabrication, le service du contrôle qualité, le contrôle des produits finis ainsi que la documentation (technique ou relative aux procédures)

I.12.1. Les dix principes de bonnes pratiques de fabrication (BPF)

1. *Écrire les modes opératoires et les instructions afin de fournir une "feuille de route" nécessaire à la conformité aux BPF et à une production de qualité régulière.*
2. *Suivre scrupuleusement les procédures et les instructions pour prévenir toute contamination, inversion ou erreur.*
3. *Renseigner rapidement et précisément le travail en cours dans un but de conformité aux procédures et de traçabilité.*
4. *Prouver que les systèmes font ce pour quoi ils sont conçus en effectuant des démarches formelles de validation.*
5. *Intégrer les procédés, la qualité du produit et la sécurité du personnel dans la conception des bâtiments et des équipements.*
6. *Effectuer la maintenance des ateliers de fabrication et équipements de manière régulière et efficace.*

7. *Développer et démontrer* clairement les compétences au poste de travail.
8. *Protéger* les produits contre toute contamination en adoptant des habitudes régulières et systématiques de propreté et d'hygiène.
9. *Construire la qualité* dans les produits par un contrôle des matières premières et des processus tels que la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, etc.
10. *Planifier et effectuer* régulièrement des audits afin d'assurer conformité aux BPF et efficacité au système qualité.

Ainsi pour assurer ces BPF, on doit considérer tous les éléments intervenant dans le processus de fabrication

❖ **Les locaux**

Tous les locaux où les produits sont manufacturés et entreposés, sont conçus, construits et entretenus de manière à permettre l'exécution des opérations d'une façon propre, hygiénique et ordonnée ainsi qu'à permettre le nettoyage efficace de toutes les surfaces qui s'y trouvent. Une section indépendante et clôturée permet également un contrôle accru sur la production d'étiquettes de grade pharmaceutique.

❖ **Les équipements**

Usage des équipements spécialement conçus pour la production et l'inspection d'étiquettes de grade pharmaceutique, ces équipements de contrôle effectuent une inspection à 100% du produit final afin d'assurer sa

conformité. le système assurance qualité prévoit l'étalonnage et la maintenance des équipements de contrôle dans le but de préserver leur fiabilité et propreté. De plus, ces équipements ne doivent pas être une source de contamination des produits par des matières étrangères.

❖ **Le personnel**

Le personnel doit être rigoureusement formé au sujet des principes BPF. L'expertise acquise permettra d'assigner des équipes de production exclusivement pour les projets pharmaceutiques, l'accès à la zone réservée pour le contrôle final est restreint au personnel autorisé à effectuer des travaux reliés aux commandes de grade pharmaceutique.

❖ **Contrôle des matières premières**

Dès que la matière première est acheminée vers le site industriel, une inspection est effectuée pour confirmer la réception du bon matériel ainsi que pour confirmer que celui-ci est exempt de dommage. Les analyses pour valider les caractéristiques de fonctionnalité de ces matériaux sont réalisées par les laboratoires.

❖ **Contrôle de fabrication, service du contrôle qualité et contrôle des produits finis**

Des contrôles sont effectués tout au long des étapes de fabrication dès la réception de la commande jusqu'à la libération finale du produit. Le suivi des contrôles est réalisé à l'aide d'une liste de contrôle spécialement conçue pour

les commandes de grade pharmaceutique, ce document doit être suivi par tous les membres de l'équipe qui travaillent sur ce type du projet. Nous retenons également des échantillons à chaque étape de fabrication pour assurer une traçabilité du produit expédié aux clients.

❖ Documentation

C'est un ensemble de documents couvrant les différentes opérations de fabrication effectuées. Ces documents retracent l'histoire de chaque lot de produit. Afin d'assurer la traçabilité de la production de chaque production, tous les dossiers sont conservés. Toute documentation de contrôle ainsi que les échantillons retenus sont archivés pour une période minimale de 5 ans.

Cette documentation regroupe plusieurs aspects

➤ **Documentation chimique et pharmaceutique : (qualité)**

Elle comprend les éléments suivants :

- La composition qualitative et quantitative
- Forme pharmaceutique, mode et voie d'administration
- Description des procédés de fabrication
- Contrôles de matières premières et des articles de conditionnements
- Contrôles effectués sur les produits semi-finis
- Contrôles des produits finis
- Stabilité et conditions de conservations
- Echantillon du modèle et des notices d'information

➤ **Documentation toxicologique et pharmacologique : (sécurité)**

- **Etude de toxicologie** sur des modèles animaux ou biologiques afin de déterminer la sécurité d'emploi à des doses déterminées ; toxicité aigue, toxicité chronique, potentiel cancérogène, potentiel mutagène, examen de la fonction de reproduction, toxicité embryofœtale, et périnatale.

➤ **Documentation clinique**

Toutes les phases des **essais cliniques** sont présentées : résumés tabulés des essais : rapports exhaustifs des essais cliniques.

Chapitre II

Génie des Procédés Pharmaceutiques

II.1. Introduction

Le génie pharmaceutique est un concept qui regroupe la majeure partie des technologies de pointe dans leurs applications pharmaceutiques liées à la formulation des médicaments et leur production industrielle dans des conditions d'efficacité optimale et satisfaisant les bonnes pratiques de fabrication les plus strictes.

II.2. Formulation

II.2.1. Définitions

La galénique : La science qui étudie la mise en forme pharmaceutique de l'ensemble « principe actif et excipients »

Les formes galéniques ou pharmaceutique : L'état sous lequel les substances médicamenteuses sont amenées par les opérations pharmaceutiques dans le but d'assurer leur administration et de garantir leur stabilité

Au point de départ de la formulation d'un nouveau médicament, il y a le principe actif, c'est-à-dire une substance dont l'activité thérapeutique a été établie et qui a fait l'objet de nombreuses études de la part des chimistes, des toxicologues et des pharmacologues. Le galéniste doit rassembler toutes celles de leurs observations qui peuvent lui être utiles. Il s'agit essentiellement des propriétés physicochimiques du principe actif et de tout ce qui concerne son devenir dans l'organisme.

II.2.2. Types de formes galéniques

Le médicament peut prendre différentes formes ; ces dernières sont nommées : formes galénique. Les formes galéniques les plus courantes

a. Les gélules

La gélule est formée de deux capsules cylindro-sphérique emboîtées, creuses, et constituées de gélatine. Le principe actif et les excipients, sous forme de poudre, sont renfermés à l'intérieur. Il existe plusieurs calibres de gélules qui varient de la taille 0 (très gros) à la taille 3 (très petit). La présence de colorants (sels de fer, oxyde titane) permet de les différencier. Dans l'estomac, la gélule se dissout et libère le principe actif.

b. Les capsules

Les capsules sont de consistance molle, et sont le plus souvent destinées à contenir un liquide (tel que les vitamines) enfermé de manière hermétique.

c. Les pilules

La pilule est une masse sphérique ($\varnothing = 5-10$ mm) constituée de principes actifs associés à de la gomme arabique et du sirop simple comme liants. Ces formes pharmaceutiques sont de plus en plus peu utilisées.

d. Les comprimés

Sont des masses dures, discoïdes ou ovoïdes obtenues par compression d'un mélange de poudres constituées de(s) principe(s) actif(s) et d'excipients. Ces dernières peuvent être enrobées d'une fine pellicule (comprimé pelliculé ou enrobé), sécables ou non, comprimés enrobés ou à libération prolongée.

e. Les formes orales liquides

- Sirop : C'est un liquide visqueux à base de sirop simple. Le sirop simple est constitué de 1,8 kg de saccharose dissout dans 1 litre d'eau.
- Suspension : C'est le résultat de la dispersion d'un solide dans une phase liquide.
- Émulsion : C'est le résultat de la dispersion d'une phase liquide dans une autre non miscible.

f. Les formes dermatologiques

- Onguent : Médicament à usage externe d'une consistance ordinairement molle, ayant comme base des corps gras (lanoline, vaseline, huile....) dans lesquels sont incorporés les principes actifs sous forme de poudre, résine, huile essentielles...
- Crème : Médicament à usage externe d'une consistance ordinairement molle, ayant comme base des corps gras (huile) émulsionnés dans une phase aqueuse (huile dans eau), ou inversement (eau dans huile). Les principes actifs sont dissous ou dispersés dans ces phases.
- Gel : Médicament à usage externe d'une consistance ordinairement molle, ayant comme base une phase aqueuse. C'est une préparation non grasse. Le gel peut être translucide. Le principe actif est dispersé ou solubilisé dans cette phase. Lotion : Médicament liquide à usage externe destinée à être appliquée sur la peau ou les cheveux. Shampoing : Médicament liquide à usage externe destiné à être appliqué sur les cheveux, avant d'être éliminé par rinçage. (ex : traitement de pédiculose, de la calvitie....).

- g. Le suppositoire : C'est un médicament à usage rectal de consistance solide, de forme ovoïde ou conique (1 à 3 g). Il est constitué soit d'un mélange de glycérine et gélatine, soit d'une masse grasse. Le principe actif est dissout ou dispersé dans la masse à suppositoire en fusion, qui est ensuite coulée dans un moule. Le principe actif est résorbé et distribué dans tout l'organisme.
- h. Les ovules : C'est un médicament à usage vaginal de consistance molle (glycérine) ou solide (masse grasse), de forme olivère. Le principe actif a une action essentiellement locale (antibiotique, antifongique...).
- i. Les gouttes
- Collyre ou gouttes oculaires : Médicament liquide destiné à être administré sous forme de gouttes dans l'œil.
 - Goutte nasale : Médicament sous forme de goutte, de spray liquide, de spray poudre à administrer par voie nasale. L'action est soit locale (ex : décongestionnant, désinfectant), soit systémique (hormones....)
 - Goutte otique : Médicament liquide à administrer dans les oreilles. Les formes galéniques peuvent être classifiées selon deux critères : la consistance (solide, liquide et semi-solide) ou selon la voie d'administration.

II.3. Fabrication industrielle des médicaments

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique stratégique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. C'est une des industries les plus rentables et importantes économiquement dans le monde. Cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie et reste un secteur clé et un important moteur de croissance de l'économie mondiale.

La production regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis. Elle répond à des normes de qualité nationales et internationales très strictes, et garantit le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité. Tous les établissements fabriquant et commercialisant des produits pharmaceutiques doivent se soumettre aux BPF (bonnes pratiques de fabrication). Ces règles sont destinées à assurer la qualité des médicaments et leur bonne conformité aux normes de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM). Elles concernent les locaux, le matériel de fabrication, les conditions de fabrication à tous les stades.

La production permet la fabrication des médicaments : du dispositif médical aux ampoules stériles pour injections, en passant par les comprimés, pommades et autres. Ce secteur propose lui-même plusieurs branches : le domaine opérationnel, le domaine de la qualité, les laboratoires d'analyses, la validation ...

Une fois l'AMM obtenue, l'objectif est de reproduire à des milliers, des centaines de milliers ou même des millions d'exemplaires le prototype.

Une unité de production est constituée par un ensemble de locaux délimités traversés par un flux de matières dont la qualité doit être parfaitement maîtrisée.

Une usine de fabrication pharmaceutique peut être considérée schématiquement comme enceinte dans laquelle il entre des matières premières et d'où il sort des produits de qualité définie et des déchets.

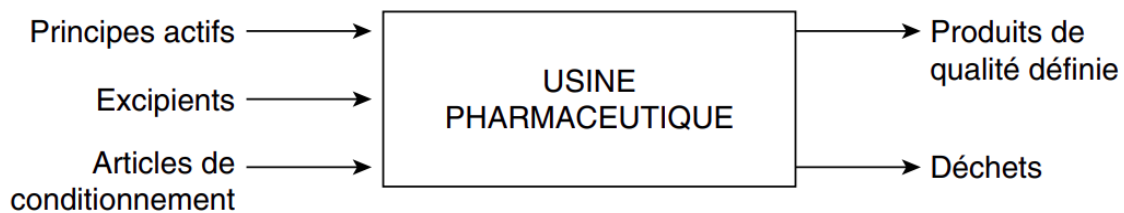


Figure 2: représentation schématique d'une usine pharmaceutique

II.4. Assurance qualité

L'assurance de la qualité (AQ) est un vaste concept. C'est la somme des mesures organisées prises pour que les médicaments soient de la qualité requise pour répondre à leur utilisation.

Il faut mettre en place un système permettant d'avoir des mesures systématiques, nécessaires pour assurer qu'un produit (ou un service) satisfera à des normes de qualité données.

La qualité se fabrique mais ne se contrôle pas. » En fait, fabrication et contrôles sont étroitement imbriqués à tous les stades.

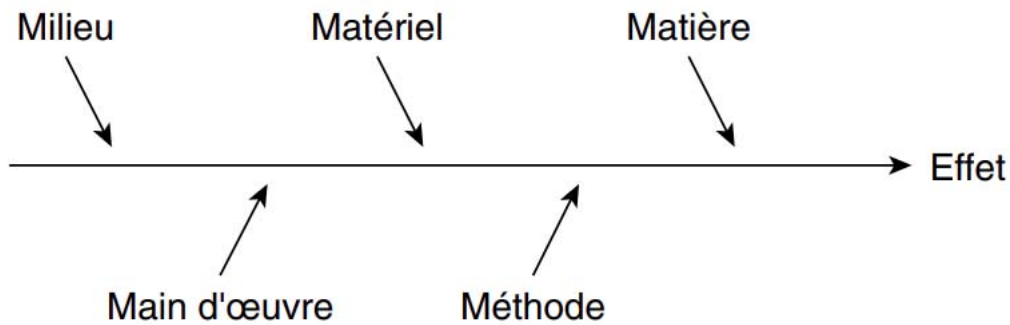


Figure 3 : diagramme des causes et effets

La mise en place d'un système d'assurance de la qualité pharmaceutique efficace, implique la participation active de la direction et du personnel des différents services concernés dans tous le processus du cycle de vie d'un produit (nouveau ou déjà existant). Ce cycle de vie regroupera :

1. Développement pharmaceutique :
 - a. Développement de la substance active ;
 - b. Formulation;
 - c. Fabrication des médicaments expérimentaux;
 - d. Développement du procédé de fabrication et de mise à l'échelle industrielle ;
 - e. Développement des méthodes analytiques.
2. Transfert de technologie:
 - a. Transfert des nouveaux produits, du développement à la fabrication

- b. Transfert des produits commercialisés dans l'enceinte ou entre les sites de production et/ ou d'essai.

3. Fabrication commerciale:

- a. Acquisition et contrôles des composants ;
- b. Fourniture des installations, des utilités et des équipements ;
- c. Production (y compris le conditionnement et l'étiquetage) ;
- d. Contrôle qualité et assurance qualité;
- e. Libération ;
- f. Stockage ;
- g. Distribution.

4. Arrêt du produit :

- a. Conservation de la documentation ;
- b. Conservation des échantillons ; o
- c. Evaluation continue des produits et retour d'information.

Des guides de bonnes pratiques de fabrication des médicaments donnent les lignes directrices à suivre pour la maîtrise des cinq éléments essentiels, les « 5M » qui interviennent dans l'assurance de la qualité du produit-médicament :

Main-d'œuvre (ensemble du personnel : direction, encadrement et exécution) ; Matériel (locaux et équipements) ;

Milieu (environnement intérieur et extérieur) ;

Méthode (procédés et procédures) ;

Matière (matières premières, articles de conditionnement et autres fournitures)

Les produits de qualité définie sont, plus précisément, des lots de médicaments :

Rigoureusement conformes aux exigences du dossier d'AMM ;

Identiques entre eux ;

Homogènes.

Comme cela a été dit plus haut à propos de la vie d'un médicament, il ne suffit pas pour lancer une fabrication industrielle :

D'avoir mis au point la formule la mieux adaptée au mode d'administration choisi ;

De s'être assuré de sa stabilité dans des conditions de conservation bien délimitées ;

D'avoir démontré son efficacité pour une indication thérapeutique donnée ;

D'avoir décrit et argumenté tout cela dans un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.

Il faut de plus pour garantir la conformité au dossier d'AMM de chaque unité fabriquée, que l'entreprise dispose d'un système d'assurance de la qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et efficacement contrôlé.

Chapitre III

Opérations unitaires pharmaceutiques

III.1. Introduction

Les opérations pharmaceutiques sont réalisées par une gamme de matériel de types divers. Le choix du matériel correspondant dépend de la nature des produits et des quantités à traiter.

III.2. Opérations de séparation

Les matières premières sont soit extraites, séparées ou purifiées à partir soit des mélanges ou à partir de leur matière d'origine. On distingue ainsi plusieurs opérations de séparation

- ❖ Distillation : séparation des mélanges liquides
 - Distillation continu ou discontinue
 - Distillation à simple effet
 - Distillation à thermocompression
- ❖ Extraction solide liquide ou liquide-liquide :
- ❖ Osmose inverse
- ❖ Tamisage : usage des tamis pour les poudres
- ❖ Décantation ; utiliser des décanteurs pour les liquides de densités différentes
- ❖ Filtration : pour les fluides gazeux et liquides : solutions et suspensions.
On peut utiliser les filtres à bougie, à membrane, à tamis moléculaire, à charbon actif,
 - Microfiltration

- Ultrafiltration
- Centrifugation ; Séparation des suspensions ou même des liquides de densités différentes

III.3. Pulvérisation des solides

Le broyage conduit par fragmentation mécanique à une réduction des dimensions individuelles de morceaux solides. Le terme de pulvérisation est utilisé lorsque la fragmentation conduit à une poudre, c'est-à-dire à des particules de dimensions réduites. Dans tous les cas, la fragmentation des solides, qui se traduit par l'apparition de surfaces libres nouvelles, nécessite un apport d'énergie.

La pulvérisation peut être précédée d'opérations préliminaires diverses dont le but est d'amener la matière première sous une forme convenable pour la pulvérisation. Elle est, de plus, suivie d'une opération importante pour l'obtention d'une poudre de granulométrie déterminée : le tamisage.

III.3.1. Opérations préliminaires

- Mondation. Elle consiste à débarrasser la matière première de toutes les parties inutiles. Exemples : criblage des graines et mondation des amandes.
- Division grossière. Cette opération est nécessaire pour les produits volumineux, car les appareils de pulvérisation proprement dite n'acceptent les fragments solides qu'au-dessous d'une certaine taille. On peut avoir recours dans ce cas:

- Au concassage (marteaux, pilons...) ;
 - à l'abrasion (rabots, limes...) ;
 - à la section (coupe-racine...).
 - À la Dessiccation.
- Dessiccation : Pour les drogues d'origine végétale ou animale, les différentes opérations précédentes peuvent être suivies d'une dessiccation qui rend plus facile la pulvérisation ultérieure.

III.3.2. Mécanismes de pulvérisation

La division mécanique d'une particule solide peut se faire par différents mécanismes tels que :

- compression ;
- percussion ou choc ;
- abrasion ou attrition ;
- cisaillement ;
- arrachement, etc.

Ceux-ci peuvent être mis en œuvre séparément ou simultanément dans les différents appareils. Pour les substances très dures on a surtout recours à la compression et à la percussion, pour les substances friables à l'abrasion et au cisaillement et pour les substances molles à l'arrachement.

III.3.3. Facteurs intervenant dans le choix d'un appareil de pulvérisation

Les propriétés de la substance à pulvériser :

- dureté, élasticité, plasticité ;
- friabilité ;
- taux d'humidité...
- La nature chimique du principe actif et sa sensibilité à la chaleur peuvent aussi intervenir car certains broyeurs provoquent une élévation de température appréciable.
- La taille des particules à pulvériser et celle des particules à obtenir :

Chaque appareil de broyage a un rapport de réduction déterminé. Il n'admet que des fragments de taille inférieure à une certaine dimension et ne peut les réduire qu'à un certain degré de ténuité. La granulométrie de la poudre obtenue doit être aussi régulière que possible afin d'éviter un nouveau broyage des particules trop grosses.

La forme des particules à obtenir : celle-ci peut varier avec le procédé de pulvérisation.

- La quantité à traiter : l'appareil choisi doit assurer un rendement convenable.
- Le fonctionnement de l'appareil peut être continu ou discontinu.

Étant donné la variété des facteurs qui entrent en jeu, il n'existe pas d'appareil de broyage universel capable de résoudre tous les problèmes de pulvérisation.

Des mesures sont à prendre pour éviter les contaminations croisées entre composants de médicaments différents. Il est plus intéressant parfois, de réaliser la pulvérisation au sein d'un liquide plutôt qu'à sec.

III.3.4. Appareils de pulvérisation ou broyage

Il est possible de les diviser en deux groupes

III.3.4.1. Appareils de laboratoire

- Mortier : c'est l'instrument le plus utilisé pour les petites quantités : mortiers de formes diverses, couverts ou non, en porcelaine, verre, fer, agate, acier inoxydable... Porphyres : pour les poudres très fines (pommades ophtalmiques).
- Moulins (genre moulins à poivre).
- un tamis ou un crible

III.3.4.2. Appareils industriels

- Meules (genre meules de moulin pour céréales) verticales ou horizontales.
- Concasseurs à mâchoires. Les mouvements sont réglés par un excentrique qui diminue rythmiquement l'espace qui sépare les mâchoires entre lesquelles le produit à broyer doit passer.
- Broyeurs à cylindres cannelés ou non. La grosseur des particules est réglée par l'écartement des deux cylindres dont les cannelures viennent s'emboîter en tournant. Les substances sont entraînées et écrasées

dans l'intervalle qui les sépare. Dans le cas de deux cylindres lisses, l'un d'eux tourne plus vite que l'autre pour qu'il y ait à la fois compression et arrachement.

III.4.Mélange. Préparation des mélanges pulvérulents

Le mélange est une opération fondamentale, car elle intervient dans la fabrication de toutes les formes pharmaceutiques. L'objectif est toujours de rendre aussi homogène que possible une association de plusieurs produits qui peuvent être solides, pâteux, liquides ou gazeux. Le résultat d'un mélange est une préparation qui porte aussi le nom de mélange ; celui-ci doit être homogène, c'est-à-dire que chaque fraction ou dose prélevée au hasard doit contenir tous les constituants dans les mêmes proportions que dans la totalité de la préparation. Pour éviter les confusions, certains appellent l'opération : mélangeage.

Selon l'état physique des constituants, le produit obtenu est une solution vraie ou colloïdale, une émulsion, une suspension ou une poudre composée. Les mélanges gazeux ne sont pas traités dans cet ouvrage. Les mélanges liquides ou pâteux conduisant à des solutions ou des dispersions sont étudiés plus loin à propos de la dissolution, des émulsions et des suspensions. Pour mener à bien une opération de mélange, il faut au préalable préciser un certain nombre de facteurs concernant les produits et le matériel.

III.3.1.Facteurs intervenant dans un mélange de poudres

L'idéal, pour qu'il n'y ait pas tendance à la séparation, est de mélanger des poudres dont les propriétés sont très voisines. Parmi les facteurs qui favorisent la séparation, il y a surtout les différences de tailles et de formes et les différences de densité.

- Des composants. C'est le facteur le plus important pour l'obtention d'un mélange homogène.
- La densité. La densité de chacun des constituants influe aussi sur la stabilité du mélange.
- Les proportions des différents composants. L'homogénéité rigoureuse d'un mélange de poudre est plus difficile à obtenir si l'un des composants s'y trouve en faible proportion par rapport aux autres. Or, il est de la plus grande importance que le constituant en petite quantité soit parfaitement réparti dans toute la masse. C'est le cas de principes médicamenteux très actifs qu'il est nécessaire de diluer dans une grande quantité de poudre inerte pour en faciliter la mesure de la dose à administrer. Il en est de même pour les colorants introduits, en général en très faibles proportions, dans les mélanges.

III.3.2. Appareillage de mélange

les mélangeurs à l'officine, l'appareil le plus utilisé est encore le mortier mais on peut se servir aussi de boîtes ou flacons hermétiquement clos dans lesquels le mélange est obtenu par agitation. Cette dernière technique peut être préférée pour les poudres qui ont tendance à s'agglomérer par trituration et aussi pour les poudres volatiles ou toxiques.

Dans l'industrie, les mélangeurs proprement dits peuvent être classés en deux groupes :

➤ **Tambours mélangeurs**

Les tambours mélangeurs ou mélangeurs à chute libre ou à retournement sont des enceintes closes dans lesquelles sont introduites les substances à mélanger. Ils tournent sur eux-mêmes pour assurer le mélange

➤ **Mélangeurs malaxeurs**

Dans ces mélangeurs, les produits sont malaxés par des bras, des hélices ou des raclettes de formes diverses : n mélangeurs planétaires (figure 3.17) ; n mélangeurs type pétrin

III.4.Dissolution

La dissolution tient un très grand rôle dans la préparation de nombreuses formes pharmaceutiques. La dissolution consiste à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide. Le résultat de l'opération est appelé solution (phase unique homogène) constituée par le soluté (ensemble des substances dissoutes) et par le solvant. Lorsque plusieurs molécules restent associées sous forme de micelles de dimensions variant de 0,1 à 0,001 μm , on a une solution colloïdale.

On distingue deux sortes de dissolutions : la dissolution simple ou complète et la dissolution extractive ou partielle qui laisse un résidu ou marc

III.4.1.Facteurs intervenant dans la dissolution

Il faut distinguer les facteurs qui interviennent sur la solubilité et ceux qui modifient la vitesse de dissolution.

❖ Solubilité

Constitution chimique : La solubilité est fonction de la nature chimique du corps à dissoudre et de celle du solvant. On distingue la solubilité par ionisation (dissociation en ions) et la solubilité par polarité (affinités entre groupements fonctionnels du solvant et ceux du corps à dissoudre). Les substances riches en groupements hydrophiles se dissolvent surtout dans les solvants polaires et les substances hydrophobes dans les solvants apolaires. La notion de constante diélectrique du produit à dissoudre et du solvant est très importante. Pour de nombreuses substances, la pharmacopée donne la solubilité dans divers solvants et parfois dans un même solvant à différentes températures. La solubilité ou coefficient de solubilité est le nombre de parties en volume du liquide nécessaire pour dissoudre une partie en poids de la substance considérée. Dans certains cas, la solubilité est seulement indiquée par un terme descriptif dont la signification est la suivante

- ❖ Température.
- ❖ pH.
- ❖ Polymorphisme.
- ❖ Substances additives.

III.4.2. Vitesse de dissolution

La vitesse de dissolution peut être donnée par la formule de Noyes et Whitney

$$\frac{dc}{dt} = KS (C_s - C_t)$$

- S surface de contact solide liquide ;
- Cs concentration à saturation du produit à dissoudre ;
- Ct concentration de la solution à l'instant t.
- K c'est une constante qui dépend de la réaction de surface et de la vitesse de diffusion, donc d'une grande variété de facteurs comprenant la température, la viscosité et le degré d'agitation

III.4.3 Différents types d'agitateurs

Sans agitation, la concentration au voisinage du corps à dissoudre se rapproche progressivement de la concentration de saturation. C tend vers Ct donc la vitesse de dissolution diminue. Pour faciliter la dissolution, on a recours à des mélangeurs ou agitateurs de différents types dont certains ont été décrits pour le mélange des poudres (mortiers, mélangeurs-malaxeurs).

La dissolution peut aussi être réalisée dans des récipients clos, énergiquement agités. Comme agitateurs plus précisément destinés à la dissolution, on peut citer :

- les agitateurs à hélices ;
- les agitateurs électromagnétiques;
- les agitateurs à palettes

III.4.4. Dissolution extractive

Cette opération peut être réalisée par différentes techniques

- La macération
- La digestion
- La décoction
- L'infusion
- La lixiviation ou percolation

III.5. La dessiccation ou séchage

Cette opération a pour but d'éliminer par vaporisation un corps liquide volatil contenu dans un autre corps non volatil. le liquide volatil est généralement l'eau et le corps à sécher solide. Cette opération intervient à nombreux niveaux soit pour transformer un produit liquide ou pâteux en produit solide, soit pour éliminer l'eau, facteur d'instabilité. L'eau à éliminer peut se trouver dans différents états qui sont schématiquement :

l'eau de constitution ou eau de cristallisation liée chimiquement à la molécule

l'eau d'adsorption : une substance placée dans une atmosphère à humidité relative déterminée acquiert une humidité en équilibre avec cette humidité atmosphérique.

l'eau libre imprégnant les substances à sécher.

Au cours du séchage, il y a passage de l'eau de l'état liquide à l'état gazeux (lyophilisation exceptée) et la vitesse de séchage dépend de deux facteurs principaux :

la vitesse d'évaporation de l'eau au niveau de la surface du solide ;

la vitesse de migration de l'eau à l'intérieur du solide vers l'extérieur.

Elle dépend encore :

de l'humidité relative de l'air ambiant,

du renouvellement de l'air à la surface du solide,

de la surface du solide qui doit être aussi grande que possible,

de la pression : plus elle est basse et plus on peut opérer à basse température,
|

de la quantité de calories fournies en cours de la dessiccation

le choix du procédé de dessiccation dépend de la matière à traiter, c'est-à-dire de la texture du produit, de la sensibilité du principe actif à la chaleur et à l'oxygène de l'air et enfin du degré de dessiccation à réaliser dont va souvent dépendre la durée de conservation.

III.5.1.Air chaud

Ce procédé d'application très générale est utilisé en particulier pour les poudres et les granulés. On distingue deux catégories principales de séchoirs à air chaud :

- Séchoirs discontinus qui reçoivent une charge complète de produit à dessécher :
 - ✓ Les étuves à température constante dans lesquelles les produits sont répartis sur des plateaux entre lesquels circule de l'air chaud,
 - ✓ Les séchoirs à lit fluidisé de plus en plus employés pour les poudres et les granulés
- Séchoirs continus (ou séchoirs à contre-courant ou séchoirs-tunnels).

III.5.2. Infrarouge

Les longueurs d'onde les plus efficaces sont de 10 000 et 12 000 Å. Ces rayons ont l'avantage de chauffer la masse en profondeur, l'énergie calorifique se produisant au sein de la matière.

Le séchage peut se faire sur des plateaux ou dans un tunnel sur une bande sans fin

III.5.3. Micro-ondes

Le produit à sécher est placé dans un champ électrique alternatif de fréquence élevée de l'ordre de 2500 MHz. Les calories sont produites au sein de la matière à sécher, car l'énergie calorifique est provoquée par le mouvement des

molécules polarisées. Ce procédé est rapide, il a donné de bons résultats pour le séchage des granulés. Les installations sont peu encombrantes mais coûteuses

III.5.4.Sous vide

La dessiccation des produits pouvant s'altérer à la chaleur et au contact de l'air se fait en général sous vide. L'abaissement de la pression permet d'opérer à plus basse température. Dans certains cas, l'association chaleur et vide est nécessaire pour rompre les liaisons eau-substrat. Les appareils de séchage sous vide fonctionnent en discontinu mais ils peuvent être statiques ou rotatifs.

III.5.5.Séchage en présence de déshydratants

Le séchage en présence de déshydratants est effectué en général sous vide et à la température ordinaire. La différence essentielle avec le procédé précédent est que la vapeur d'eau est captée non pas par un condenseur mais par un produit chimique avide d'eau : un déshydratant (Chlorure de calcium, pentoxyde de phosphore, etc.)

III.5.6.Séchage sur cylindres

Ce procédé permet le séchage direct des liquides, c'est-à-dire leur concentration à sec. Les séchoirs à cylindres sont constitués par un ou plusieurs cylindres chauffés intérieurement. Le liquide à dessécher est répandu sur la surface cylindrique en rotation. L'eau s'évapore et il reste une

pellicule de matière sèche qui est détachée à l'aide d'un couteau ou racloir puis pulvérisée. Le montage le plus classique est celui à deux cylindres

III.5.7. Influence du mode opératoire sur la qualité de la poudre

Système de dispersion. Plus la taille des gouttelettes est réduite et plus la poudre est fine. La taille des particules diminue par exemple avec la vitesse du rotor dans un système rotatif du fait du laminage plus poussé du liquide. N

Concentration du liquide. Plus le liquide admis dans l'appareil est dilué et plus le volume spécifique apparent de la poudre obtenue est élevé.

La tension superficielle du liquide influe sur la taille des gouttelettes donc sur celles des particules de poudre. L'addition d'un surfactif permet d'obtenir une poudre plus fine.

Température de l'air (ou du gaz chaud utilisé). Elle est en général de l'ordre de 150 à 200 °C. Il est sous-entendu que le résidu sec ne fond pas à cette température, sinon il viendrait se coller sur les parois. On peut opérer à une température inférieure si le point de fusion du résidu est assez bas.

III.5.8. Applications

Le séchage par dispersion s'applique à des produits très divers. Il permet l'obtention de poudres de très bonne présentation, de volume spécifique apparent très élevé et facile à remettre en solution ou suspension.

III.6. Lyophilisation ou cryodessiccation

La lyophilisation est une technique de dessiccation par sublimation de la glace de solutions, de suspensions, de tissus animaux ou végétaux, etc. préalablement solidifiés par congélation.

Les conditions du procédé : basse température, pression réduite, absence de phase liquide intermédiaire éliminent en grande partie les facteurs d'altération et de dénaturation intervenant à des degrés divers dans les autres méthodes de dessiccation.

Le produit sec obtenu, de texture poreuse, friable, possède un caractère « lyophile », une avidité pour l'eau en particulier, qui permet une reconstitution rapide et intégrale de la solution ou de la pseudosolution initiale. La lyophilisation est utilisée comme moyen de stabilisation et de conservation de corps ou de mélanges fragiles, de préparations aseptiques, de produits biologiques.

III.7. Granulation et autres traitements conduisant aux granulés, sphères et « vecteurs »

La granulation a pour but de transformer des particules de poudres cristallisées ou amorphes en agrégats solides plus ou moins résistants et plus ou moins poreux appelés granulés ou grains. Cette opération est décrite ici, car elle intervient dans la fabrication de plusieurs formes pharmaceutiques.

Le granulé constitue un stade intermédiaire très fréquent dans la fabrication des comprimés mais il peut aussi être utilisé directement soit sous formes multidoses, soit réparti en doses unitaires telles que gélules, sachets ou

paquets. Les particules y sont liées par des liaisons interatomiques et intermoléculaires diverses : forces de Van der Waals, liaisons hydrogènes avec la formation de ponts liquides et solides.

Par rapport à un simple mélange de poudres, le granulé présente un certain nombre d'avantages

- meilleure conservation de l'homogénéité ;
- plus grande densité ;
- facilité d'écoulement supérieure ;
- répartition plus homogène pour les dosages volumétriques ;
- plus grande aptitude à la compression ;
- porosité supérieure facilitant la dissolution...

Ces différentes propriétés sont fonction des adjuvants utilisés et du mode de préparation qui sont donc à choisir en tenant compte du type d'utilisation envisagé.

Les granulés peuvent subir un enrobage.