

MASTER I. CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Cours du Technologie Pharmaceutique

Chapitre I. Formulation & Assurance qualité

I.1. Formulation

I.2. Assurance Qualité (AQ)

Chapitre II. Opérations pharmaceutiques

II.1. La dessiccation

II.2. La pulvérisation

II.3. Mélange, agitation et dispersion

II.4. La granulation

II.5. La compression

II.6. La dissolution

Chapitre III. La fabrication des vaccins

III.1. Vaccin et vaccination

III.2. La production industrielle du vaccin

III.3. La fabrication des vaccins

CHAPITRE I. FORMULATION & ASSURANCE QUALITE

I.1. Formulation

I.1.1. Pré-formulation

Ces études ont comme objectifs de : Recueillir toutes les informations utiles pour développer une forme pharmaceutiques stable ayant la biodisponibilité maximale tout en étant compatible avec une production industrielle. La préformulation consiste à recueillir l'ensemble des caractéristiques physiques et physicochimique (solubilité, diamètre des particules, enrobage, densité, polymorphisme, coefficient de partition ...).

I.1.2. Formulation

La formulation (ou mise en forme) du principe actif est choisie en vue d'une meilleure assimilation de cette molécule active. Elle consiste à choisir une proportion adaptée du principe actif pour un effet thérapeutique optimal, ainsi que la nature et la proportion des excipients qui permet la mise en forme du médicament. En phase finale d'optimisation, le formulateur peut utiliser **un plan d'expériences** simple, nécessitant seulement quelques essais.

Trois cas peuvent se présenter :

- **amélioration d'une formule existante**, exemples : le rapport performances/prix, substituer un excipient par un autre plus disponible ou moins cher, ou bien carrément le supprimer.
- **formulation avec une nouvelle base (invention)** : ce travail de recherche et développement peut demander plusieurs mois.
- **adaptation d'une formule** : par exemple, une formule est utilisée en France pour la fabrication d'un médicament, mais l'un des excipients n'est pas disponible en Algérie.

I.1.3. Problèmes rencontrés lors de la formulation

- **Incompatibilité physique**

a) Immiscibilité

Pose le problème du non uniformité du produit fini, ce qui conduit à une non-conformité de dosage.

Exemple : Problème entre les huiles et l'eau, résolu par **l'émulsification**.

b) Insolubilité

Les causes probables sont généralement :

- Présence des solides non diffusables (sulfadimidine, oxyde de zinc), l'une des solutions serait alors **d'ajouter un épaississant**.
- Poudres insolubles (corticostéroïdes, antibiotiques) l'une des solutions serait alors **d'ajouter des agents mouillants (PEG)**.
- Présence excessive d'agents surfactants entraînant une défloculation.
- Précipitation des dispersions colloïdales hydrophiles à base des mucilages polysaccharides en présence des concentrations élevées en alcools ou sels.
- Précipitation de PA hydrophobes...

• Incompatibilité chimique

a) Effets du pH

- La plupart des médicaments sont des sels d'acides ou de bases faiblement solubles dans l'eau.
- La solubilité du sel dépend directement du pH de la formulation finale : **prendre compte du pKa du PA**.

b) Emulsions saponifiées et cations polyvalents

- Les émulsions préparées avec des savons de Métaux alcalins (Triéthanolamine et Ammonium) sont incompatibles avec des cations polyvalents
- La double décomposition engendre une inversion de phase

c) Complexation

Ce phénomène de piégeage du PA dans des macromolécules (particulièrement non-ionique : **cyclodextrines**) a un effet sur la libération ou l'absorption du PA, ce qui peut être un avantage voulu dans les cas des formulations de type «relargage» ou un défaut indésirable de formulation.

L'étape de formulation une fois réussie, conduit à la fabrication de **lots pilotes** de médicament, ces derniers sont contrôlés, et sont mis en stabilité.

Cela dit, une transposition d'échelle est souvent effectuée afin de passer à la **fabrication industrielle**.

I.2. Assurance Qualité (AQ)

I.2.1. Définitions

a) La qualité

« Ensemble de propriétés et caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites ». (Définition donnée par la norme ISO 8402).

b) L'assurance qualité

« Ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système-qualité et démontrées en tant que besoin pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité». (ISO 8402).

I.2.2. Qu'est-ce que l'assurance qualité ?

L'importance de posséder la confiance de ses interlocuteurs est vitale pour une entreprise. Partis de ce postulat, les managers ont recherché des procédés visant à garantir à la fois la qualité et la régularité de leurs prestations. Pour satisfaire ses clients et assurer ses performances, l'entreprise a mis en place un système appelé : l'Assurance Qualité.

Pour que cette démarche soit efficace, elle doit s'appliquer à tous les groupes concernés par le fonctionnement de l'organisation :

- Les clients, utilisateurs, consommateurs ;
- Les salariés (conditions de travail, fonctionnement interne, informations)
- Les fournisseurs (conditions de collaboration, progression commune)

Ce concept d'Assurance Qualité sert à la fois des objectifs internes et externes :

- En interne, l'Assurance Qualité vise à donner confiance en sa stratégie à la direction et maintenir le niveau de compétence de l'entreprise.
- En externe, elle permet d'obtenir la confiance des clients.

La revendication d'un système d'Assurance Qualité obéit à l'obtention de normes ou certifications. Les certifications les plus connues et reconnues sont les normes ISO 9000 de l'Organisation International de Normalisation.

I.2.3. Mise en place d'un système assurance qualité

Le Système Assurance Qualité (SAQ) est l'ensemble de l'organisation, des responsabilités, des procédures, processus et moyens nécessaires pour mettre en œuvre le management de la qualité.

Le SAQ est régi par la règle des 4 P (Roue de Deming) :

- **Préétablir** : Formaliser et écrire les procédures de travail,
- **Pratiquer** : Dérouler l'action conformément aux procédures,
- **Prouver** : Démontrer que l'action s'est déroulée comme prévue,
- **Progresser** : Corriger l'action en vue d'amélioration.

a) La Roue de Deming

La roue et ses différentes parties représentent le processus d'Assurance Qualité d'une entreprise (règle des 4 P). Quand la roue a accompli une révolution complète le produit doit être « conforme ». Ceci dit, il est toujours possible de faire mieux, à moindre coût, de raccourcir les délais...

Il faut alors analyser les progrès effectués et refaire tourner la Roue de Deming en planifiant cette fois les améliorations.

b) Les Indicateurs Qualités, vos outils d'évaluation

Ils sont sélectionnés en fonction des objectifs par le Comité de Pilotage.

Ce sont eux qui vont permettre d'évaluer le système qualité mis en place.

Ils interviennent à trois niveaux :

Client : mesure de satisfaction ou d'insatisfaction,

Produit/ service : niveau de conformité ou non-conformité,

Processus : niveau de dysfonctionnement.

Exemples d'indicateurs : satisfaction client (réclamations, incidents..), qualité produit (nombre de produits refusés au contrôle final, analyse des défauts), fonctionnement des processus (analyse des différents coûts : tris, retouches, rebuts, retours aux fournisseurs)

c) Les contrôles et essais, pour l'identification de la non-conformité

Les contrôles et essais en cours de production permettent d'identifier les causes de non-conformité, avant d'en arriver au stade du contrôle final.

De plus, ils améliorent l'efficacité de tout le processus qualité en évitant de continuer à produire des produits non-conformes aux normes fixées.

d) Les audits internes, le chemin de la certification.

Ils découlent du même souci d'amélioration. Ils permettent aussi à l'entreprise de savoir si elle peut ou non prétendre à une certification de son processus qualité.

Un rapport d'audit contient : son objectif, ses détails, l'identification des documents de référence (manuel qualité), les observations de non-conformité s'il y a lieu, l'appréciation du degré de conformité à la norme définie par le comité qualité.

I.2.4. Les certifications et les normes d'un système qualité

L'obtention d'une certification, pour une entreprise, est la garantie officielle qu'elle est capable de fabriquer des produits ou d'exécuter des prestations de manière satisfaisante pour le client.

Il existe trois types de certifications :

- La certification d'entreprise

Elle atteste la conformité du système qualité à un référentiel normalisé (normes ISO 9000 pour la qualité, ISO 14000 pour l'environnement).

- La certification de produits ou de services

Elle certifie que les caractéristiques d'un produit ou d'une prestation sont conformes à des spécifications techniques.

- La certification de personnes

Elle garantit la compétence de professionnels en fonction de critères prédéfinis.

Lorsqu'un système qualité répond aux exigences de la norme, celui-ci est alors certifié. Le certificat décerné précise l'activité, le site géographique et le référentiel sur lequel l'organisation a été évaluée (Audit Qualité).

a) Les normes ISO

L'Organisation Internationale de Normalisation est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation (100 pays), créé en 1947. Ses travaux aboutissent à des accords internationaux qui sont publiés sous la forme de Normes internationales. Les normes portant sur la qualité sont celles de la série 9000, ce sont les plus utilisées.

b) Processus de certification

- Demande de certification par l'entreprise
- Réalisation de l'audit
- Envoi du rapport d'audit à l'entreprise / Réponse de l'entreprise
- Délivrance du certificat valable 3 ans (visite périodique de surveillance)

