

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل

Université Mohammed Seddik Benyahia-Jijel

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم البيولوجيا الخلوية
والجزيئية

PHARMACOTECHNIE

Polycopié de cours

3^{ème} année Licence Pharmacologie Expérimentale

Code du cours selon le canevas de formation (UED1)

Préparé par

Dr. Widad KEBSA

Maitre de Conférence B



2025/2026

Ref.....

Contenu de la matière

Introduction	1
Généralités	2
1. La pharmacotechnie	2
2. Médicament.....	2
3. Dénomination d'un Médicament.....	2
4. Forme galénique ou forme pharmaceutique.....	2
5. Classification des formes pharmaceutiques	3
Chapitre 1 : Notions de Chimie Physique et Analytique	4
1. La Pesée.....	4
2. Mesure des Volumes	4
3. Mesure de la densité.....	5
4. Mesure de la viscosité	5
5. La Titrimétrie	5
6. Analyse quantitative	5
7. Analyse qualitative	6
Chapitre 2 : Règles de l'étiquetage des médicaments	7
1. Définition de l'Étiquetage Pharmaceutique	7
2. Objectifs de l'Étiquetage	7
3. Informations Obligatoires sur l'Étiquetage	7
4. Cas Particuliers de l'Étiquetage	8
5. Étiquetage et Prévention des Erreurs Médicamenteuses	8
6. Étiquetage et Pharmacovigilance	8
Chapitre 3 : La qualité des médicaments	9
1. Le cycle de vie d'un médicament : de la conception à la fabrication industrielle	9
2. L'assurance qualité (AQ)	10
3. Les bonnes pratiques de Fabrication (BPF)	10
4. Normalisations et pharmacopées	12
Chapitre 4. Les formes médicamenteuses liquides	14
1. Les solutés	14
2. Les sirops	19
3. Les Aérosols	20
Chapitre 5 : Les formes médicamenteuses solides	23
1. Les poudres	23
2. Les granules	25
3. Les comprimés	26
4. Les gélules	34
5. Les capsules	36
6. Les aérosols sèches.....	38
Chapitre 6 : Les formes médicamenteuses semi-solides	40
1. Les suppositoires	40
2. Les pommades	43

Chapitre 7 : Vectorisation	47
1. Définition	47
2. Intérêt de la vectorisation	47
3. Notion du vecteur	47
4. Propriétés d'un vecteur idéal	47
5. Les différents types de vecteurs pharmaceutiques	47
5.1. Vecteurs moléculaire	48
5.2. Vecteurs vésiculaires (liposomes)	48
5.3. Vecteurs colloïdaux (nanoparticules)	50
Références bibliographiques	51



Liste des Tableaux

Tableau 1	Classification des formes pharmaceutiques selon la consistance	3
Tableau 2	Classification des formes pharmaceutiques selon la voie d'administration	3
Tableau 3	Types de poudre et leurs caractéristiques	23
Tableau 4	Les principales catégories d'adjuvants des comprimés et leurs rôles	27
Tableau 5	Les étapes de la dragéification	31
Tableau 6	Classement des gélules selon le volume et la longueur	34
Tableau 7	Classification des pommades en fonction de leur base d'excipient	44
Tableau 8	Les types d'excipients des pommades	45
Tableau 9	Principaux essais de contrôle des pommades	46

Liste des figures

Figure 1	Cycle de vie d'un médicament : de la conception à la fabrication industrielle	10
Figure 2	Les Bonnes Pratiques de Fabrication en industrie pharmaceutique	12
Figure 3	Pulvérisateurs à gaz comprimé et à gaz liquéfié	21
Figure 4	Formes solides dérivées de poudres	24
Figure 5	Etapes de préparation des poudres pharmaceutiques	25
Figure 6	Les étapes des deux modes de granulation	26
Figure 7	Représentation schématique des principales étapes de la compression des comprimés par une machine alternative	28
Figure 8	Procédés de fabrication des comprimés	29
Figure 9	Comprimés spéciaux (Auteur).	33
Figure 10	Procédé de fabrication industrielle des gélules dures	35
Figure 11	Schéma simplifié des procédés de fabrication des capsules molles en industrie pharmaceutique	38
Figure 12	Procédés de fabrication de suppositoires	42
Figure 13	Structure anatomique de la peau humaine montrant l'épiderme, le derme, l'hypoderme et les principales annexes cutanées	43
Figure 14	Procédés de fabrication des pommades	45
Figure 15	Les différents types de vecteurs	49

Liste des abréviations

PA	Principe actif
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPL	Bonnes Pratiques de Laboratoire
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CQ	Contrôle Qualité
AQ	Assurance Qualité
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
DCI	Dénomination Commune Internationale
GMP	Good Manufacturing Practice
SOP	Standard Operating Procedure
PPI	Produit pharmaceutique intermédiaire
HPLC	Chromatographie Liquide Haute Performance
CPG/GC	Chromatographie en Phase Gazeuse
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
UV	Ultraviolet
IR	Infrarouge
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
HLB	Hydrophilic-Lipophilic Balance (Balance Hydrophile-Lipophile)
f	facteur de déplacement des suppositoires
FPF	Fraction de particules fines
PEG	Polyéthylène glycol
PVP	Polyvinylpyrrolidone
CMC	Carboxyméthylcellulose
EDTA	Acide éthylènediaminetétraacétique
pMDI	Pressurized Metered-Dose Inhaler
DPI	Dry Powder Inhaler
E/H	Émulsion Eau dans Huile
H/E	Émulsion Huile dans Eau
IV	Voie intraveineuse
IM	Voie intramusculaire
SC	Voie sous-cutanée
PO	Voie orale (Per os)
Ph. Eur.	Pharmacopée Européenne
ISO	International Organisation for Standardisation
IHC	International Conference of Harmonisation
EPI	l'eau pour préparations injectables
MMAD	Mass Median Aerodynamic Diameter



Introduction

La **pharmacotechnie**, également appelée **pharmacie galénique**, est une discipline fondamentale des sciences pharmaceutiques qui traite de la conception, de la formulation, de la fabrication, du contrôle de qualité, du conditionnement et de la conservation des médicaments. Elle a pour objectif de transformer un principe actif en une forme pharmaceutique adaptée (comprimé, gélule, sirop, pommade, solution injectable, etc.), tout en garantissant son efficacité thérapeutique, sa sécurité, sa stabilité et son acceptabilité par le patient.

Cette discipline repose sur des connaissances pluridisciplinaires en chimie, physicochimie, biopharmacie, microbiologie et technologie pharmaceutique. Elle intervient à toutes les étapes du développement du médicament, depuis le choix des excipients jusqu'à la production industrielle et le contrôle du produit fini.

La pharmacotechnie moderne dépasse les formes pharmaceutiques classiques en intégrant des systèmes innovants de délivrance, tels que les systèmes à libération modifiée, les nanoparticules, les liposomes et autres systèmes de vectorisation, permettant d'améliorer la biodisponibilité, de cibler les tissus et de réduire les effets indésirables.

Ainsi, la pharmacotechnie occupe une place essentielle dans l'industrie pharmaceutique et la pratique hospitalière, en garantissant la qualité, la sécurité, l'efficacité et la conformité réglementaire des médicaments mis à disposition du patient.

Objectifs de l'enseignement

À l'issue de cet enseignement, l'étudiant sera capable de :

- Comprendre les principes fondamentaux de la pharmacotechnie et de la pharmacie galénique.
- Connaître les différentes formes pharmaceutiques et leurs caractéristiques.
- Maîtriser les étapes de la formulation et de la fabrication des médicaments.
- Comprendre le rôle des excipients dans la formulation pharmaceutique.
- Appliquer les méthodes de contrôle de qualité des médicaments conformément aux pharmacopées et aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).
- Identifier les principaux paramètres influençant la stabilité, la conservation et l'efficacité des médicaments.
- Acquérir les bases nécessaires à la réalisation des préparations galéniques en officine, en milieu hospitalier et en industrie pharmaceutique.
- Comprendre les systèmes modernes de délivrance des médicaments et les nouvelles technologies pharmaceutiques.

Connaissances préalables recommandées

Cet enseignement nécessite des connaissances de base en chimie générale (structure de la matière et réactions chimiques), en chimie organique (fonctions et réactivité des composés), en physicochimie (équilibres, solutions, pH et phénomènes d'interface) et en biophysique (propriétés des systèmes biologiques et transport membranaire). Ces prérequis sont indispensables pour assurer la compréhension des principes de formulation pharmaceutique, des procédés de fabrication ainsi que des exigences de qualité et de contrôle des médicaments.

Généralités

1. La pharmacotechnie

La pharmacotechnie est la discipline pharmaceutique qui s'intéresse aux techniques de conception d'un médicament qui suivent l'extraction ou synthèse du principe actif et qui vont jusqu'à la forme finale la plus facilement administrable au patient. Elle étudie la conception, la préparation, la fabrication, le conditionnement, le contrôle de la qualité et la conservation des médicaments sous leurs différentes formes pharmaceutiques (comprimés, gélules, sirops, pommades, injectables, etc.). Elle s'intéresse également au choix des excipients et aux procédés de fabrication.

2. Médicament

Le médicament est défini comme toute une substance ou une association de substances présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ou pouvant être utilisée pour établir un diagnostic médical, restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques.

Le médicament est constitué d'une ou plusieurs substances actives et d'un ou plusieurs excipients. La substance active est le constituant responsable de l'activité pharmacologique et de l'effet thérapeutique, préventif ou diagnostique du médicament. Les excipients sont des substances, autres que le(s) principe(s) actif(s), incorporées à la formulation afin d'assurer la fabrication, la stabilité, la conservation, la qualité, la libération du principe actif et la facilité d'administration du médicament.

3. Dénomination d'un Médicament

Un médicament peut avoir des noms différents On distingue principalement :

- La dénomination commune internationale (DCI) : nom scientifique du principe actif, donné par l'OMS et reconnu au niveau mondial, (ex : paracétamol).
- La dénomination commerciale (ou nom de marque) : nom donné par le laboratoire pharmaceutique pour la vente du médicament (ex : Doliprane®).
- Le nom chimique : description précise de la structure chimique de la substance active, Il est élaboré à l'aide des règles de nomenclature dictée par l'IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry); utilisé surtout en laboratoire. Ex. N-(4-hydroxyphényl) acétamide pour le paracétamol.

4. Forme galénique ou forme pharmaceutique

La forme pharmaceutique est la présentation finale sous laquelle un médicament est préparé pour être administré au patient. Elle résulte de l'association d'un ou plusieurs principes actifs avec des excipients afin d'assurer son efficacité, sa stabilité et sa facilité d'utilisation. Exemples de formes pharmaceutiques : Comprimés, gélules, sirops, solutions injectables, pommades, crèmes, suppositoires, gels, etc.

5. Classification des formes pharmaceutiques

5.1. Selon la consistance

La classification des formes pharmaceutiques selon la consistance distingue principalement les formes solides, semi-solides et liquides. Chaque catégorie possède des propriétés physiques, des modes d'administration et des applications thérapeutiques spécifiques. La compréhension de cette classification est essentielle pour choisir la forme la plus adaptée au principe actif, à la voie d'administration et à l'effet thérapeutique recherché (Tableau 1).

Tableau 1 : Classification des formes pharmaceutiques selon la consistance (Aulton's Pharmaceutics, 2022).

Consistance	Formes pharmaceutiques	Caractéristiques	Différences majeures
Solides	Poudres, granulés, comprimés (nus, pelliculés, effervescent, dispersibles, sublinguaux, à croquer, gastro-résistants), gélules, capsules.	Forme rigide, faible teneur en eau, très stable, dosage précis	Meilleure stabilité Conservation longue Action plus lente (désaggrégation/dissolution nécessaire)
Semi-solides	Crèmes, pommades, gels, pâtes, suppositoires	Consistance intermédiaire, visqueuse, application locale	Usage surtout local Libération progressive Moins stable que les solides
Liquides	Solutions, suspensions, sirops, injectables, gouttes, collyre,	Forme fluide, principe actif dissous ou dispersé	Action rapide Absorption rapide Moins stable (dégradation + contamination)

5.2. Selon la voie d'administration

Les formes pharmaceutiques se classent selon la voie d'administration en : **voie orale** (comprimés, gélules, solutions) pour un effet systémique progressif via le tube digestif, **voie parentérale et inhalée** pour un effet rapide, et **voies locales** (cutanée, ophtalmique, rectale, vaginale) destinées à une action ciblée avec faible passage systémique (Tableau 2).

Tableau 2. Classification des formes pharmaceutiques selon la voie d'administration (Aulton's Pharmaceutics, 2022).

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques	Caractéristiques principales
Orale	Comprimés, gélules, poudres, granulés, solutions buvables, suspensions, sirops	Absorption par le tube digestif, voie la plus utilisée, administration facile
Sublinguale / buccale	Comprimés sublinguaux, films orodispersibles	Absorption rapide par la muqueuse buccale, évite le premier passage hépatique
Rectale	Suppositoires, lavements	Absorption partielle, utile si vomissements ou impossibilité orale
Parentérale (injectable)	Solutions injectables, suspensions injectables, poudres pour injection	Administration directe dans les tissus ou le sang, action rapide, stérilité obligatoire
Cutanée (topique)	Crèmes, pommades, gels, lotions, poudres dermatologiques	Action locale sur la peau, faible passage systémique
Transdermique	Patchs (dispositifs transdermiques)	Libération prolongée à travers la peau vers la circulation sanguine
Ophtalmique	Collyres, pommades ophtalmiques	Administration stérile, faible volume, absorption rapide locale
Oto (auriculaire)	Gouttes auriculaires	Action locale dans le conduit auditif
Inhalation (pulmonaire)	Aérosols, poudres pour inhalation, sprays	Absorption rapide via les poumons, effet local ou systémique
Nasal	Sprays, gouttes nasales	Action locale rapide, absorption parfois systémique
Vaginale	Ovules, crèmes, gels	Action locale, libération progressive

Chapitre 1 : Notions de Chimie Physique et Analytique

La préparation des formes médicamenteuses sûres, efficaces et de qualité constante repose sur la maîtrise des propriétés physicochimiques des substances utilisées ainsi que des méthodes analytiques permettant de contrôler leur qualité.

- **La pesée et mesure des volumes** sont les bases de toute préparation pharmaceutique
- **La densité et la viscosité** sont des paramètres critiques pour l'identification et le contrôle de qualité des formes liquides et des formulations topiques
- **La titrimétrie** est une méthode d'analyse quantitative omniprésente en pharmacie pour le dosage de médicaments, le contrôle de qualité, et l'analyse pharmaceutique

1. La Pesée

La pesée consiste à déterminer la masse d'une substance à l'aide d'une balance. En pharmacie, elle constitue une étape essentielle de la préparation des médicaments, car la précision de la masse des principes actifs et des excipients conditionne la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit fini. Une erreur de pesée peut entraîner un sous-dosage ou un surdosage du médicament.

Les pesées sont réalisées à l'aide de balances analytiques, offrant une précision pouvant atteindre 0,1 mg (0,0001 g). Afin de garantir des résultats fiables, les balances doivent être correctement étalonnées, installées dans un environnement contrôlé (à l'abri des vibrations, des courants d'air et des variations de température) et utilisées après avoir effectué la tare du récipient. Le respect de ces conditions est indispensable pour assurer la conformité des préparations pharmaceutiques.

Une balance destinée à un usage pharmaceutique doit posséder :

- *La justesse* : Capacité à fournir une valeur proche de la valeur réelle.
- *La fidélité* : Capacité à reproduire le même résultat lors de plusieurs mesures successives.
- *La sensibilité* : Capacité à détecter de très faibles variations de masse.
- *La précision* : Capacité à fournir une mesure exacte avec une faible marge d'erreur.

2. Mesure des Volumes

La mesure des volumes est une étape essentielle en pharmacie, car elle garantit la concentration et le dosage corrects des préparations liquides (solutions, sirops, suspensions, collyres et préparations injectables). Une erreur de mesure peut entraîner une variation de la concentration du médicament et de la dose administrée.

Pour assurer une mesure précise, on utilise une verrerie volumétrique adaptée : fioles jaugées pour préparer un volume exact, pipettes jaugées pour prélever un volume précis, burettes pour les dosages volumétriques et éprouvettes graduées pour les mesures courantes. La lecture du ménisque à hauteur des yeux et l'utilisation de verrerie étalonnée à 20 °C permettent de limiter les erreurs de mesure. En industrie pharmaceutique, la maîtrise des volumes est indispensable pour garantir l'uniformité des lots et la reproductibilité des procédés de fabrication.

3. Mesure de la Densité

La densité est le rapport entre la masse volumique d'une substance et celle de l'eau pure à 4 °C. Cette grandeur sans unité est utilisée en pharmacie pour l'identification des matières premières, le contrôle de leur pureté et la détection d'éventuelles contaminations.

La densité est également utilisée lors des calculs de formulation pour convertir une masse en volume, notamment pour les liquides tels que les huiles, les solvants, les sirops ou la glycérine. Sa détermination est réalisée à l'aide d'un pycnomètre, d'un densimètre ou d'un densimètre électronique, puis comparée aux valeurs de référence des pharmacopées afin de vérifier la conformité du produit.

4. Mesure de la Viscosité

La viscosité est la propriété qui mesure la résistance d'un liquide à l'écoulement. Elle joue un rôle essentiel dans les formes pharmaceutiques liquides et semi-solides en influençant leur stabilité, leur administration et leur acceptabilité par le patient. Une viscosité adaptée permet d'éviter la sédimentation des suspensions et facilite l'application des crèmes et gels. La viscosité diminue généralement lorsque la température augmente. Elle est mesurée à l'aide de viscosimètres, comme ceux d'Ostwald pour les liquides peu visqueux et de Brookfield pour les préparations plus épaisses. En industrie pharmaceutique, son contrôle est indispensable pour garantir la qualité et la reproductibilité des formulations.

5. La Titrimétrie

La titrimétrie ou analyse volumétrique est une méthode de dosage qui permet de déterminer la concentration d'une substance par réaction avec un titrant de concentration connue. Elle repose sur une réaction rapide, complète et stœchiométrique.

En pharmacie, la titrimétrie est utilisée pour le dosage des principes actifs, des excipients et de certaines impuretés. Les principaux types de titrages sont les titrages acido-basiques, les titrages d'oxydoréduction, les titrages complexométriques et les titrages par précipitation. Le dosage est poursuivi jusqu'au point d'équivalence, correspondant à la réaction stœchiométrique entre l'analyte et le titrant. En pratique, ce point est repéré par un indicateur coloré ou par une méthode instrumentale (pH-métrie, potentiométrie ou conductimétrie). Grâce à sa simplicité, sa rapidité, son faible coût et sa bonne précision, la titrimétrie demeure une méthode de référence utilisée dans les pharmacopées (Pharmacopée Européenne et USP) pour le contrôle qualité des matières premières et des produits pharmaceutiques, notamment pour le dosage des principes actifs, des excipients et de certaines impuretés.

6. Analyses quantitatives

L'analyse quantitative a pour objectif de déterminer avec précision la quantité ou la concentration d'une substance présente dans un échantillon. En pharmacie, elle permet de vérifier que chaque médicament contient la teneur en principe actif spécifiée, conformément aux exigences des pharmacopées et des autorités réglementaires.

La chromatographie est l'une des principales techniques de dosage en analyse pharmaceutique. Elle repose sur la séparation des constituants d'un mélange entre une phase stationnaire et une phase mobile, les composés migrant à des vitesses différentes selon leurs propriétés physicochimiques.

La chromatographie liquide à haute performance (HPLC) est la méthode de référence pour le dosage des principes actifs, la recherche des impuretés et le suivi des produits de dégradation. La chromatographie en phase gazeuse (GC) est principalement utilisée pour l'analyse des substances volatiles et des solvants résiduels.

Les méthodes spectrophotométriques, notamment la spectrophotométrie UV-Visible, sont également largement employées. Basée sur la loi de Beer-Lambert, cette technique relie l'absorbance à la concentration de l'espèce analysée et constitue une méthode simple, rapide et fiable pour le dosage de nombreuses substances pharmaceutiques.

Enfin, des techniques instrumentales plus sensibles, telles que la spectrométrie d'absorption atomique (AAS), l'ICP-OES (*Inductively Coupled Plasma–Optical Emission Spectrometry*) et l'ICP-MS (*Inductively Coupled Plasma–Mass Spectrometry*), sont utilisées pour le dosage des éléments minéraux et des impuretés métalliques à l'état de traces dans les matières premières, les excipients et les produits finis, conformément aux exigences réglementaires.

7. Analyse qualitative

L'analyse qualitative a pour objectif d'identifier les substances présentes dans un échantillon, sans en déterminer nécessairement la quantité. Elle est essentielle pour l'identification des matières premières, le contrôle des produits finis et la détection des impuretés ou des produits de dégradation.

La chromatographie sur couche mince (CCM) est une méthode simple et rapide, largement utilisée en industrie pharmaceutique pour l'identification des substances. Les composés sont caractérisés par leur facteur de rétention (R_f), comparé à celui de substances de référence analysées dans les mêmes conditions.

Les méthodes spectroscopiques apportent également des informations essentielles sur la structure chimique des molécules. La spectroscopie infrarouge (IR) permet d'identifier les groupes fonctionnels grâce à leurs bandes d'absorption caractéristiques, constituant une véritable « empreinte digitale » de la molécule.

La résonance magnétique nucléaire (RMN) fournit des informations détaillées sur l'environnement chimique des atomes et constitue une technique de référence pour l'élucidation de la structure moléculaire.

La spectrométrie de masse (MS) permet de déterminer la masse moléculaire et les fragments caractéristiques d'un composé, facilitant ainsi son identification. Associée à la chromatographie liquide (LC-MS) ou à la chromatographie en phase gazeuse (GC-MS), elle offre une analyse très sélective et sensible, largement utilisée pour l'identification des principes actifs, des impuretés et des produits de dégradation en analyse pharmaceutique.

Les techniques de mesure et d'analyse constituent le fondement de la pratique pharmaceutique. La maîtrise de la pesée, de la mesure des volumes, de la détermination de la densité et de la viscosité, ainsi que des méthodes de titrimétrie et d'analyse instrumentale, est indispensable pour la formulation, le contrôle qualité et la libération des médicaments. Appliquées conformément aux exigences des pharmacopées et des recommandations internationales, ces techniques garantissent la qualité, la sécurité, l'efficacité et la reproductibilité des produits pharmaceutiques tout au long de leur cycle de fabrication.

Chapitre 2 : Règles de l'Étiquetage des Médicaments

L'étiquetage des médicaments est un élément essentiel de la sécurité pharmaceutique. Il permet de transmettre aux professionnels de santé et aux patients les informations nécessaires à une utilisation correcte du médicament. Un étiquetage clair, complet et conforme à la réglementation contribue à prévenir les erreurs médicamenteuses, à garantir la traçabilité des produits et à protéger la santé publique.

1. Définition de l'Étiquetage

L'étiquetage pharmaceutique désigne l'ensemble des informations inscrites sur le conditionnement primaire et secondaire d'un médicament.

- Le conditionnement primaire correspond à l'emballage en contact direct avec le médicament (flacon, ampoule, blister, tube, sachet, etc.).
- Le conditionnement secondaire correspond à l'emballage extérieur, généralement la boîte en carton contenant le médicament.

L'étiquette doit permettre l'identification rapide du produit ainsi que son utilisation correcte et sécurisée.

2. Objectifs de l'Étiquetage

L'étiquetage poursuit plusieurs objectifs essentiels.

- Identification du médicament : Il permet de distinguer un médicament d'un autre grâce à son nom, sa présentation et sa composition.
- Information du patient : L'étiquette fournit les renseignements nécessaires à l'utilisation correcte du médicament.
- Sécurité d'utilisation : Elle réduit les risques d'erreurs médicamenteuses, notamment lors de la délivrance ou de l'administration.
- Traçabilité : Elle permet de suivre chaque lot de fabrication et facilite les opérations de retrait en cas de problème de qualité.
- Conformité réglementaire : Elle garantit le respect des exigences imposées par les autorités sanitaires.

3. Informations Obligatoires sur l'Étiquetage

Les informations obligatoires peuvent varier selon les réglementations nationales, mais certaines mentions sont universellement exigées.

- **Dénomination du médicament** : Le nom du médicament doit apparaître clairement sur l'emballage. Deux situations peuvent exister : Médicament princeps : copie originale du médicament. Exemple : Doliprane et Médicament générique : Le nom de la substance active est généralement mis en évidence. Exemple : *Paracétamol 500 mg comprimé*.
- **Dénomination Commune Internationale (DCI)** : La DCI est le nom scientifique universellement reconnu du principe actif. Son utilisation facilite l'identification des médicaments ; la prescription et la substitution générique. **Exemple** : *Nom commercial: Augmentin ; DCI: Amoxicilline, Acide clavulanique*.
- **Dosage** : Le dosage indique la quantité de principe actif contenue dans chaque unité pharmaceutique. Exemple : Paracétamol 500 mg ; cela signifie que chaque comprimé contient 500 mg de principe actif. Solution injectable (Ceftriaxone 1g/10mL). Le dosage est indispensable pour éviter les erreurs thérapeutiques.

- **Forme Pharmaceutique :** La forme pharmaceutique précise la présentation du médicament : Comprimé, Gélule, Sirop, Solution injectable, Pommade, Crème, Collyre, Suppositoire. *Exemple : Paracétamol 500 mg comprimé pelliculé.*
- **Composition :** L'étiquette doit mentionner le ou les principes actifs et éventuellement certains excipients à effet notoire. *Exemple : Un comprimé contient : Paracétamol : 500 mg, Lactose monohydraté et Amidon pré-gélatinisé.* La mention des excipients est importante chez les patients allergiques ou intolérants.
- **Voie d'Administration :** L'étiquette doit préciser la voie d'administration qui découle de la forme galénique. Exemples : Voie orale, Voie intraveineuse, Voie intramusculaire, Voie cutanée, Voie ophtalmique, Voie rectale. *Exemple : « Usage externe uniquement » : Cette mention permet d'éviter l'ingestion accidentelle d'un produit dermatologique.*
- **Numéro de Lot :** Le numéro de lot permet d'identifier un groupe homogène de fabrication. *Exemple : Lot : B240512A.* En cas de défaut de qualité, tous les médicaments appartenant au même lot peuvent être retirés du marché.
- **Date de Péréemption :** La date de péréemption indique la période durant laquelle le médicament conserve ses propriétés dans les conditions de stockage recommandées. *Exemple : EXP : 05/2028 ;* Après cette date, le médicament ne doit plus être utilisé.
- **Conditions de Conservation :** Les conditions de stockage doivent être clairement indiquées. Exemples : Conserver à une température inférieure à 25°C, Conserver entre 2°C et 8°C, Protéger de la lumière, Conserver dans l'emballage d'origine. Les insulines nécessitent généralement une conservation réfrigérée avant ouverture.
- **Nom et Adresse du Titulaire de l'Autorisation :** L'étiquette doit mentionner le fabricant ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Cette information facilite les démarches de pharmacovigilance.

4. Cas Particuliers de l'Étiquetage

- Médicaments à Usage Hospitalier : Ils peuvent porter des mentions spécifiques (Usage hospitalier, Prescription réservée à certains spécialistes).
- Médicaments Stupéfiants et Psychotropes : Ils sont soumis à un étiquetage renforcé. *Exemple : Mention « Stupéfiant » ou « Liste I » selon la réglementation applicable.*
- Préparations Magistrales : La préparation magistrale est un médicament préparé spécialement pour un patient déterminé selon une prescription médicale détaillée. L'étiquette doit comporter (nom du patient ; nom du prescripteur ; composition ; mode d'emploi ; date de préparation ; date limite d'utilisation ; conditions de conservation ; nom de la pharmacie).

5. Étiquetage et Prévention des Erreurs Médicamenteuses

L'étiquetage joue un rôle essentiel dans la prévention des erreurs médicamenteuses, qui peuvent résulter d'une mauvaise lecture, d'une confusion entre spécialités aux noms similaires (ex. : Dopamine/Dobutamine) ou de différences de dosage. Pour réduire ces risques, les étiquettes doivent comporter des caractères lisibles, des couleurs distinctives, une présentation claire et hiérarchisée des informations ainsi que des avertissements bien visibles.

6. Étiquetage et Pharmacovigilance : La pharmacovigilance repose en partie sur les informations figurant sur l'étiquette. Lorsqu'un effet indésirable est signalé, le numéro de lot permet d'identifier le lot concerné ; de rechercher l'origine du problème et de retirer rapidement les produits défectueux. Cette traçabilité est particulièrement importante pour les vaccins ; les produits biologiques ; les médicaments dérivés du sang.

Une étiquette correctement conçue n'est pas seulement une exigence réglementaire : elle est un véritable outil de santé publique.

Chapitre 3 : La qualité des médicaments

La qualité d'un médicament est un élément fondamental en pharmacie. Elle garantit que le produit est sûr, efficace et conforme aux exigences réglementaires. La qualité ne se contrôle pas seulement à la fin de la fabrication, mais elle est intégrée dans tout le cycle de vie du médicament : développement, production, contrôle, stockage et distribution. Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), la qualité pharmaceutique repose sur un système global d'assurance qualité incluant les Bonnes Pratiques de Fabrication et les contrôles réglementaires internationaux.

1. Le cycle de vie d'un médicament : de la conception à la fabrication industrielle

La vie d'un médicament se déroule en trois phases principales :

1.1. Conception : La période de la conception conduit à la formation du « prototype » dont les unités sont soumises à divers essais cliniques. Le galéniste définit la forme galénique, la voie d'administration, les excipients et le conditionnement en s'appuyant sur les propriétés physico-chimiques du principe actif, sa stabilité et son devenir dans l'organisme (pharmacocinétique, biodisponibilité).

- **Connaissance du principe actif (PA)** : Le galéniste s'appuie sur les études des chimistes, pharmacologues et toxicologues pour comprendre les propriétés physico-chimiques du PA : sa **solubilité**, sa **stabilité** face aux variations de température, d'humidité, de pH, d'air et de lumière, ainsi que son **sort dans l'organisme** (absorption, distribution, biotransformation, excrétion) via les études pharmacocinétiques et de biodisponibilité. **Choix de la voie d'administration** : dépend de la biodisponibilité du PA, de la vitesse d'action souhaitée, et du profil du patient (âge, état de santé, domicile/hospitalisation).
- **Choix de la forme galénique** : découle directement de la voie d'administration choisie.
- **Excipients (substances adjuvantes)** : Le galéniste privilégie des excipients inertes et inoffensifs, choisis de préférence parmi les substances disposant d'une monographie pharmacopée pour garantir leur innocuité.
- **Conditionnement** : Les matériaux en contact direct avec le médicament sont sélectionnés selon le même critère de qualité, c'est-à-dire ceux référencés par une monographie dans la pharmacopée.
- **Procédés de fabrication et contrôle** : Les paramètres critiques sont contrôlés à chaque étape — avant, pendant et après la fabrication en respectant strictement les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

1.2. Autorisation de mise sur le marché (AMM) : Le dossier soumis aux autorités comporte trois parties harmonisées : **Qualité** (fabrication et contrôle), **Sécurité** (études précliniques sur l'organisme non humain) et **Efficacité** (essais cliniques sur l'homme). Ces trois parties techniques sont accompagnées d'éléments d'aides à l'utilisation du médicament par les médecins et les patients que sont le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), la notice patiente et les informations d'étiquetage. L'AMM est accordée lorsque le rapport bénéfice/risque est jugé favorable.

1.3. Fabrication industrielle : Après obtention de l'AMM, le fabricant produit en série en appliquant strictement les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) afin de garantir que chaque unité fabriquée est conforme au prototype approuvé (Figure 1).

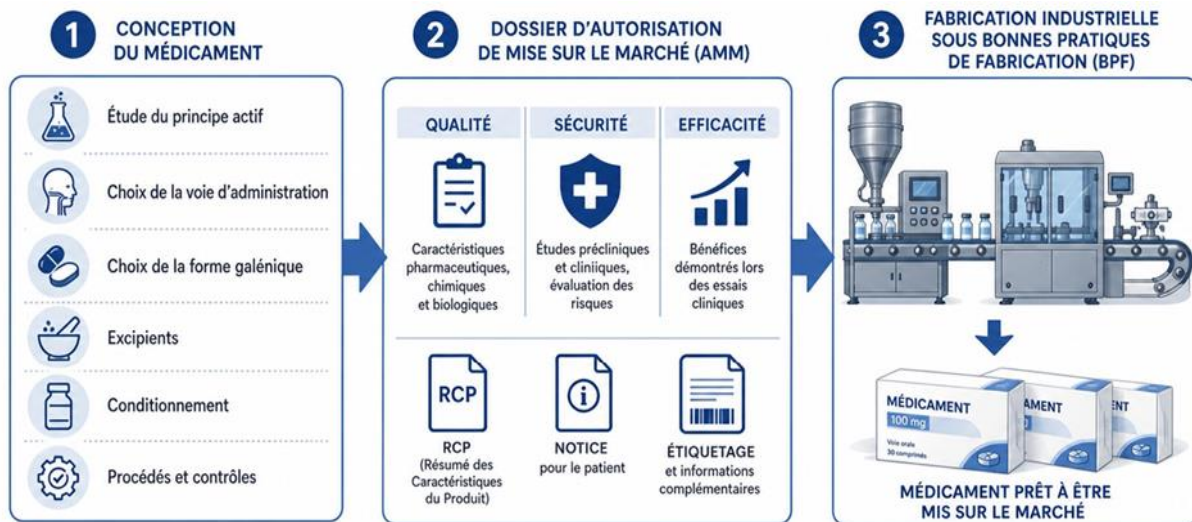


Figure 1. Cycle de vie d'un médicament : de la conception à la fabrication industrielle (Adapté de Laptou, 2020).

2. L'assurance qualité (AQ)

2.1. Définition

L'assurance qualité est un système organisé d'activités visant à garantir que chaque médicament répond aux exigences de qualité prédéfinies. Elle repose sur une approche globale appelée Pharmaceutical Quality System (PQS).

Elle couvre toutes les étapes de vie du médicament : de la recherche jusqu'à la pharmacovigilance. L'objectif principal est de prévenir les défauts plutôt que de les détecter après production. L'OMS souligne que l'assurance qualité moderne intègre une approche basée sur le risque, la validation des procédés et l'amélioration continue.

2.2. Principes de l'assurance qualité comprennent

- La gestion documentaire et la traçabilité.
- Le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).
- La qualification et la maintenance des équipements.
- La validation des procédés de fabrication et des méthodes analytiques.
- Le contrôle des matières premières, des articles de conditionnement et des produits finis.
- La gestion des non-conformités, des déviations et des réclamations.
- Les audits internes et les inspections réglementaires.
- Les études de stabilité et la pharmacovigilance.

3. Les bonnes pratiques de Fabrication (BPF)

3.1. Définition et objectifs

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sont un ensemble d'exigences qui font partie de l'assurance qualité pharmaceutique et qui encadrent la fabrication, le contrôle et la libération des médicaments. Leur objectif est de garantir que chaque lot mis sur le marché présente une qualité constante, conforme aux spécifications et sûre pour le patient.

Les BPF imposent que les médicaments soient fabriqués et contrôlés selon des procédures écrites, validées et maîtrisées, dans des locaux adaptés et avec du personnel compétent. Elles visent à prévenir les erreurs (confusions, inversions, mauvais étiquetage) et à limiter les risques de contamination ou de dégradation du produit.

3.2. Principes fondamentaux : les « 10R » (10 règles)

Les guides internationaux résument souvent la philosophie BPF en dix principes.

- Écrire : toutes les opérations doivent être décrites dans des procédures et instructions claires (SOP), accessibles et à jour.
- Suivre : le personnel doit appliquer rigoureusement ces procédures pour éviter les écarts et les erreurs.
- Enregistrer : tout ce qui est fait doit être consigné au moment où l'action est réalisée, afin d'assurer une traçabilité complète des lots.
- Prouver (valider) : il faut démontrer, par des études de validation, que les procédés et systèmes donnent de façon répétée des résultats conformes.
- Intégrer la qualité dans la conception : les locaux et équipements doivent être conçus pour favoriser les flux logiques, la sécurité et la prévention de la contamination croisée.
- Maintenir : une maintenance planifiée et efficace des bâtiments, utilités et équipements est indispensable pour garantir leur bon fonctionnement.
- Former : le personnel doit être recruté, formé et habilité en fonction de ses responsabilités ; la formation doit être continue.
- Protéger : des règles strictes d'hygiène, de nettoyage et de désinfection doivent protéger le produit, le personnel et l'environnement.
- Contrôler : la qualité doit être construite par le contrôle des matières premières, du procédé, de l'emballage, de l'étiquetage et du produit fini.
- Auditer : des audits internes réguliers permettent de vérifier l'application des BPF et d'améliorer en continu le système qualité.

3.3. Le concept des « 5M » appliqué aux médicaments

Les BPF s'articulent souvent autour de cinq axes, les « 5M », qui couvrent l'ensemble du système qualité.

- Matériel : les équipements de production et de contrôle doivent être identifiés, qualifiés (QI/QO/QP), étalonnés et entretenus ; leur nettoyage doit être documenté.
- Méthodes : les procédures de fabrication, de nettoyage, d'échantillonnage, d'analyse et de libération doivent être écrites, validées et régulièrement revues.
- Main-d'œuvre : le personnel doit être en nombre suffisant, formé aux BPF, à la sécurité et à l'hygiène, et conscients de l'impact de leurs activités sur la qualité.
- Matières : les matières premières et matériaux de conditionnement doivent être achetés auprès de fournisseurs qualifiés, contrôlés à la réception et libérés avant utilisation.
- Milieu : les locaux (zones propres, stockage, circulation) et l'environnement (air, température, humidité) doivent être maîtrisés pour limiter toute contamination (Figure 2).

Documentation et traçabilité : Une documentation complète garantit la traçabilité des opérations, facilite les investigations en cas de déviation et assure la conformité aux exigences réglementaires.

3.4. Gestion des déviations et réclamations

Toute déviation, non-conformité, réclamation ou suspicion de défaut qualité doit être enregistrée, investiguée et faire l'objet d'actions correctives et préventives (CAPA).

Les BPF prévoient des procédures de gestion de rappel de lots afin de retirer rapidement du marché un produit potentiellement dangereux.

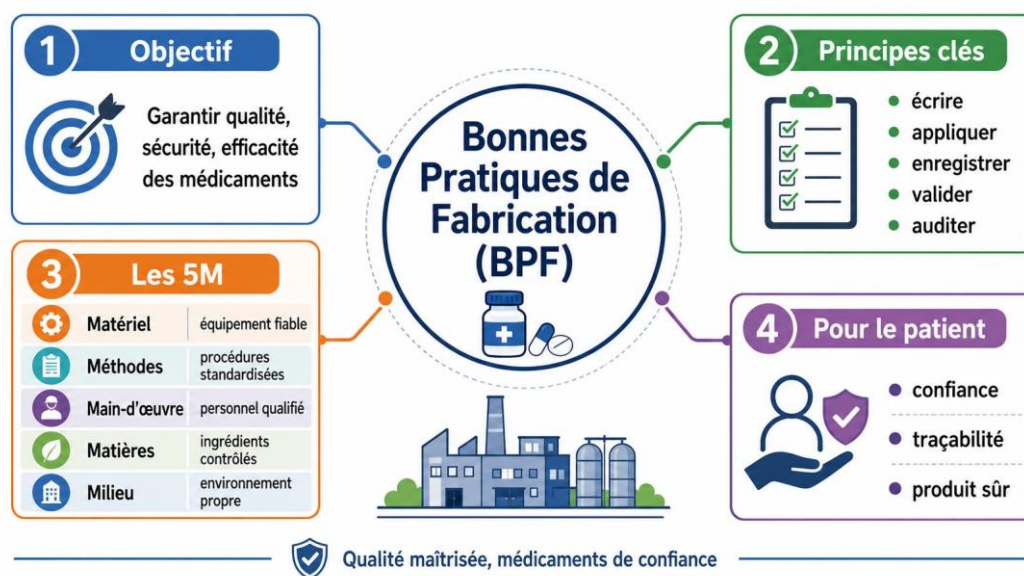


Figure 2. Les Bonnes Pratiques de Fabrication en industrie pharmaceutique adapté à partir de (Brigitte et al., 2004).

4. Normalisation et pharmacopées

4.1. Les pharmacopées

Une pharmacopée est un recueil officiel de normes et de monographies qui définit les exigences de qualité applicables aux médicaments, aux matières premières pharmaceutiques, aux excipients et à certains matériaux de conditionnement. Elle décrit notamment les spécifications de qualité, les méthodes d'analyse et les critères d'acceptation permettant de garantir la sécurité, l'efficacité et la qualité des produits pharmaceutiques.

Les exigences sont regroupées sous forme de monographies générales et particulières, qui constituent des références réglementaires régulièrement mises à jour.

La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.), élaborée par l'European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, constitue la référence réglementaire commune aux États signataires de la Convention relative à son élaboration. En 2026, la 12e édition est en vigueur.

En France, la Pharmacopée Française complète la Pharmacopée Européenne par quelques textes nationaux publiés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Parmi les autres pharmacopées majeures figurent la United States Pharmacopeia (États-Unis) et la Japanese Pharmacopoeia (Japon), largement reconnues au niveau international.

4.2. Normalisation et organismes normatifs

L'**International Organization for Standardization (ISO)**, créée en 1947, élabore des normes internationales destinées à harmoniser les pratiques et à améliorer la qualité, la sécurité et l'interopérabilité dans de nombreux domaines, notamment celui des produits de santé. Les principales normes applicables aux médicaments sont les ISO 11238 (substances pharmaceutiques), ISO 11239 (formes pharmaceutiques, voies d'administration et emballages), ISO 11240 (unités de mesure), ISO 11615 (informations réglementaires sur les médicaments) et ISO 11616 (informations réglementaires sur les produits pharmaceutiques).

L'**International Council for Harmonisation (ICH)** élabore des lignes directrices harmonisées visant à garantir la qualité (Q), la sécurité (S), l'efficacité (E) et l'harmonisation des aspects multidisciplinaires (M) des médicaments. Ces guides constituent des références internationales pour les autorités réglementaires et l'industrie pharmaceutique.

D'autres organismes internationaux jouent également un rôle majeur dans la réglementation pharmaceutique, World Health Organization (WHO), qui publie des recommandations internationales en matière de santé publique et de qualité pharmaceutique, la European Medicines Agency (EMA), chargée de l'évaluation et de la surveillance des médicaments dans l'Union européenne, la Food and Drug Administration (FDA), autorité réglementaire des médicaments aux États-Unis, et l'European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), responsable de l'élaboration de la Pharmacopée Européenne et des normes de qualité applicables aux médicaments. notamment la

Les référentiels des Bonnes Pratiques (GxP)

Ils regroupent l'ensemble des exigences réglementaires applicables au développement, à la fabrication, au contrôle, au stockage et à la distribution des médicaments. Ils comprennent notamment les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF/GMP), les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL/GLP), les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC/GCP), les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD/GDP) et les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (GVP). Leur objectif est de garantir la qualité, la sécurité et la traçabilité des médicaments tout au long de leur cycle de vie.

Chapitre 4 : Les formes médicamenteuses liquides

1. Les solutés

1.1. Définition et classification

Les solutés sont des préparations liquides homogènes obtenues par la dissolution d'un ou de plusieurs principes actifs et/ou excipients dans un solvant approprié, appelé véhicule (généralement l'eau purifiée, l'eau pour préparations injectables, l'alcool ou une huile).

Les solutés se caractérisent par leur limpidité, leur homogénéité et l'absence de particules visibles. Selon leur voie d'administration, ils doivent répondre à des exigences spécifiques de qualité, notamment en termes de stérilité, de pH, d'isotonie et de stabilité.

Les solutés médicamenteux sont utilisés par différentes voies d'administration :

- Parentérales (injectables)
- Ophtalmiques (collyres)
- Orales, nasales, auriculaires, cutanées

1.2. Les solutés injectables

1.2.1. Définition : Les solutés injectables sont des préparations liquides stériles, limpides et apyrogènes, obtenues par dissolution d'un ou de plusieurs principes actifs dans un véhicule approprié, généralement l'eau pour préparations injectables (EPI). Ils sont destinés à être administrés par voie parentérale (intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, intradermique, etc.) afin d'obtenir une action locale ou systémique.

1.2.2. Propriétés et exigences

Ils doivent répondre à des exigences strictes de qualité, notamment en matière d'innocuité et d'apyrogénie, afin de garantir leur sécurité et leur efficacité.

Critères d'innocuité

- **La stérilité :** Les préparations injectables doivent être stériles, c'est-à-dire exemptes de tout micro-organisme vivant (à l'exception des vaccins vivants atténués). La stérilité est obtenue par différentes méthodes, notamment l'autoclavage (chaleur humide), les radiations ionisantes ou la filtration stérilisante. Elles doivent également être exemptes de particules visibles, qui peuvent provenir d'un défaut de fabrication (fragments de verre, filaments bactériens, etc.). La présence de particules représente un risque important : par voie intramusculaire ou sous-cutanée, elles peuvent provoquer un enkystement et une réaction locale ; par voie intraveineuse, elles peuvent obstruer un capillaire et entraîner une embolie, parfois grave voire mortelle.
- **L'apyrogénie :** Les substances pyrogènes sont des composés qui, après injection, provoquent une élévation de la température corporelle, accompagnée de frissons, de sueurs et parfois d'un choc pouvant être grave. Elles sont principalement constituées de métabolites bactériens, de bactéries mortes, notamment Gram négatif, ou de fragments de paroi bactérienne.
- Pour prévenir la contamination pyrogène, il est essentiel d'utiliser une eau pour préparations injectables stérile et des matières premières de haute qualité microbiologique, manipulées dans des conditions aseptiques.

Les substances pyrogènes peuvent être éliminées par plusieurs méthodes :

- Adsorption sur charbon actif : le charbon retient les substances pyrogènes, mais peut également adsorber une partie du principe actif.
- Traitement par des agents oxydants (eau oxygénée, hypochlorite de sodium) : méthode efficace si le principe actif est résistant à l'oxydation.
- Filtration, notamment par ultrafiltration, qui élimine les grosses molécules pyrogènes grâce à des membranes de très faible porosité.
- Chauffage en milieu acide ou alcalin : permet de détruire les pyrogènes, mais son application aux solutés est limitée.
- La recherche des substances pyrogènes est réalisée selon la Pharmacopée par un essai sur le lapin,

Critères de tolérance

- **La neutralité** : Le pH des préparations injectables est un paramètre essentiel, car il influence la tolérance à l'injection, la stabilité du principe actif et son activité thérapeutique. Il est généralement ajusté au plus près du pH physiologique afin de limiter la douleur et l'irritation lors de l'administration. Le pH physiologique est compris entre 7,35 et 7,40.
- **La limpidité** : Les préparations injectables doivent être exemptes de particules en suspension, conformément aux exigences de la Pharmacopée. Le contrôle est réalisé sur 100 % des unités, par inspection visuelle dans des récipients transparents (de préférence incolores) ou à l'aide d'un compteur de particules automatisé pour garantir l'absence de contamination particulaire.
- **L'isotonie** : Les préparations injectables doivent être isotoniques, c'est-à-dire présenter une pression osmotique proche de celle du sang, afin d'assurer une bonne tolérance. Une solution hypotonique peut provoquer une hémolyse (éclatement des globules rouges), tandis qu'une solution hypertonique entraîne une plasmolyse (rétraction cellulaire). Les solutions injectables doivent donc être isotoniques ou, dans certains cas, légèrement hypertoniques, mais jamais hypotoniques.

L'absence de douleur au point d'injection. Les préparations injectables doivent être conçues pour être aussi indolores que possible. La douleur peut être d'origine psychologique, mais aussi liée à la viscosité du solvant ou au caractère irritant du principe actif. Dans certains cas, un anesthésique local est ajouté à la formulation afin de réduire la douleur lors de l'injection.

1.2.3. Procédés de préparation des solutés injectables :

Les procédés de préparation des formes injectables varient selon la stabilité du principe actif (PA) :

- **PA stables à la chaleur** : la solution est préparée puis stérilisée par la chaleur (stérilisation terminale, généralement à l'autoclave).
- **PA instables à la chaleur** : la solution est stérilisée par filtration stérilisante (0,22 µm), puis remplie aseptiquement dans des récipients stériles.
- **PA instables en solution** : le principe actif est préparé sous forme de poudre stérile (lyophilisat), puis reconstitué avec un solvant stérile juste avant l'administration.

1.2.4. Les solvants des solutés injectables : Les solvants utilisés dans les préparations injectables doivent être de haute pureté et compatibles avec la voie parentérale. On distingue principalement :

- **L'eau pour préparations injectables (EPI)** : solvant le plus utilisé, obtenue par distillation ou un procédé équivalent, répondant aux exigences de pureté de la Pharmacopée.

- **Les solvants organiques** : tels que les alcools, les glycols et les esters, employés pour améliorer la solubilité de certains principes actifs.
- **Les huiles végétales** : huiles stérilisées et neutralisées, utilisées pour la préparation de solutions injectables huileuses à libération prolongée.

1.2.5. Les adjuvants : Les adjuvants sont des excipients ajoutés aux préparations injectables pour améliorer leur stabilité, leur tolérance et leurs propriétés pharmaceutiques. Ils comprennent :

- Les agents de neutralisation (tampons), tels que le citrate et le citrate trisodique, qui ajustent et maintiennent le pH.
- Les agents d'isotonie, comme le chlorure de sodium et le glucose, qui rendent la préparation compatible avec la pression osmotique du sang.
- Les anesthésiques locaux, qui réduisent la douleur au moment de l'injection.
- Les solubilisants, tels que le benzoate de sodium, qui améliorent la solubilité de certains principes actifs.

1.2.6. Les récipients : Il existe différents types de récipients :

- Les ampoules en verre
- Les flacons en verre, ayant une capacité de 5 ml à 1 litre
- Les poches en matière plastique pour les perfusions.
- Les seringues pré-remplies en matière plastique.

1.2.7. Remplissage ou répartition en ampoules et flacons : Il existe deux modes de répartition des liquides injectables en ampoules :

- Le **remplissage collectif au vide** est une technique utilisée pour remplir les ampoules. Le soluté injectable est aspiré dans les ampoules grâce à une dépression (vide), assurant un remplissage rapide et uniforme.
- Le **remplissage unitaire** est une méthode utilisée pour les ampoules et les flacons. Chaque récipient est rempli individuellement à l'aide d'une aiguille ou d'une seringue de précision, permettant d'introduire un volume exact de soluté injectable. Cette technique garantit un dosage précis de chaque unité.

1.2.8. Contrôles

Les préparations injectables doivent satisfaire aux exigences de la Pharmacopée afin de garantir leur qualité, leur sécurité et leur efficacité. Les principaux contrôles sont :

- **Contrôle de l'étanchéité** : vérification de l'intégrité des ampoules ou des flacons afin de prévenir toute fuite ou contamination.
- **Contrôle de la limpidité et des particules** : inspection visuelle et, si nécessaire, contrôle des particules visibles et subvisibles conformément aux exigences de la Pharmacopée.
- **Contrôle de la stérilité** : essai microbiologique destiné à vérifier l'absence de micro-organismes viables.
- **Contrôle des endotoxines bactériennes (apyrogénicité)** : vérification de l'absence d'endotoxines bactériennes à l'aide de l'essai LAL ou, dans certains cas, de l'essai des pyrogènes prévu par la Pharmacopée.
- **Contrôle du volume extractible** : vérification que le volume pouvant être prélevé est conforme aux spécifications.
- **Contrôle du pH, de l'identification et du dosage** : vérification de la conformité du produit aux spécifications de la monographie applicable.

1.3. Les collyres

1.3.1. Définition : Ce sont des solutions ou des suspensions stériles aqueuses ou huileuses, contenant une ou plusieurs substances médicamenteuses destinées à l'instillation oculaire. Certaines sont à l'état sec et se préparent extemporanément.

1.3.2. Mode d'action : En fonction des applications et des objectifs, les propriétés des collyres sont variables :

- **Les anti-infectieux** sont des antiseptiques tels que le nitrate d'argent, les sulfamides et les antibiotiques. Ils ont une action de surface immédiate.
- **Les mydriatiques** provoquent l'ouverture de la pupille. Le chef de file est l'atropine à action brève. Ils sont utilisés lors d'examens du fond de l'oeil.
- **Les anti-inflammatoires** empêchent l'inflammation de la cornée afin de lui restaurer sa transparence.

1.3.3. Propriétés : Les collyres doivent respecter quatre critères :

- **L'isotonie :** Le collyre doit avoir la tonicité du liquide lacrymal qui est isotonique au plasma. Cette isotonie permet de réduire les réactions de rejet de l'oeil. Il faut employer un isotonisant qui n'interfère pas avec les principes actifs.
- **La neutralité du pH :** Le pH du liquide lacrymal est de 7,4 (légèrement alcalin). Des collyres dont le pH est compris entre 6,4 et 7,8 sont sans incidence au niveau de l'oeil. Seul l'emploi de solutions tampons physiologiques est autorisé.
- **La stérilité :** C'est la seule exigence de la *Pharmacopée*. Les collyres sont délivrés stériles, Dès l'ouverture, l'utilisation est limitée entre 15 et 30 jours (sauf pour le *Sédacollyre*, 60 jours).
- **La limpidité :** Tout collyre sous forme de solution doit être limpide. Il est toujours délivré dans des flacons transparents. La limpidité permet de garantir la stérilité d'une solution. La *Pharmacopée* exige pour les suspensions que la taille des particules soit inférieure à 90 microns.

1.3.4. Mise au point d'un collyre : Un collyre est constitué :

- D'un ou plusieurs principes actifs, généralement mis en solution ; ce peut être une poudre broyée, tamisée dont la taille des particules doit se conformer à la *Pharmacopée*.
- D'un véhicule qui est de l'eau distillée ou de l'eau purifiée, parfois de l'huile d'origine végétale et neutre.
- D'adjuvants : isotonisants, mouillants, conservateurs (antifongiques, antibactériens).

1.3.5. Préparation :

- Préparation de la solution : Dissolution du principe actif et des excipients dans un solvant stérile.
- Ajustement de la formulation : Correction du pH et de l'osmolarité (isotonie avec les larmes).
- Filtration stérilisante : Passage sur filtre 0,22 µm pour éliminer les micro-organismes.
- Remplissage aseptique : Mise en flacons stériles en conditions contrôlées (zone propre).
- Bouchage et conditionnement : Fermeture hermétique et étiquetage des flacons.
- Contrôle qualité : Tests de stérilité, pH, limpidité, volume et absence de particules.

1.3. 6. Conditionnements

Conditionnement collectif : Il contient plusieurs doses destinées à un traitement d'environ 10 à 15 jours. Il se présente sous différents types de récipients, notamment le flacon en polyéthylène, qui est souple et transparent, et le flacon en verre, qui est rigide, incolore ou teinté, souvent utilisé pour les lyophilisats et associé à un embout en caoutchouc pour l'administration.

Conditionnement unitaire : Le conditionnement unitaire contient une dose unique suffisante pour traiter les deux yeux. Il est présenté sous forme de monodoses (alvéoles) et permet de réduire le risque de contamination grâce à son usage unique.

1.3.7. Contrôles

Le contrôle des collyres est essentiel pour garantir leur stérilité, sécurité et efficacité, car ils sont administrés directement dans l'œil.

Contrôle physico-chimique

- Mesure du pH (compatibilité avec les larmes)
- Vérification de l'osmolarité (isotonie)
- Dosage du principe actif
- Contrôle de la viscosité (si applicable)

Contrôle de la limpidité

- Absence de particules visibles
- Solution claire et homogène
- Inspection visuelle sous lumière appropriée

Contrôle microbiologique

- Test de stérilité obligatoire
- Absence de bactéries, champignons et levures
- Contrôle de l'efficacité des conservateurs (si unidoses ou multidoses)

Contrôle de conditionnement

- Intégrité du flacon
- Étanchéité du bouchon
- Fonctionnement du compte-gouttes
- Volume net conforme

Contrôle de stabilité

- Stabilité chimique du principe actif
- Stabilité physique (absence de précipitation)
- Études de conservation dans le temps

2. Les sirops

2.1. Définition : le sirop est une préparation aqueuse est une solution obtenue par dissolution d'une forte proportion de sucres, avec ou sans principe actif, ou par mélange de sirop simple avec un liquide médicamenteux. Elle présente l'intérêt d'être facile à administrer et de masquer le goût désagréable de certaines substances. Sa forte teneur en sucre assure également une bonne conservation. Un sirop est une préparation contenant environ 2/3 de sa masse en sucre. Selon la pharmacopée, une solution est qualifiée de sirop à partir d'une concentration en sucre d'au moins 45 %.

2.2. Préparation

Le **véhicule** est le liquide dans lequel le sucre est dissous, comme l'eau distillée, une solution (infusé) ou un hydrolat (ex. eau de fleur d'oranger).

Le **sucré**, généralement du saccharose (sucre blanc officinal), est l'agent principal des sirops. Il est toutefois incompatible avec les agents oxydants tels que l'eau oxygénée ou le permanganate de potassium.

La préparation des sirops consiste à dissoudre le saccharose dans un véhicule aqueux (eau, infusion ou hydrolat), soit à froid par agitation, soit à chaud sans caramélisation. Le principe actif peut ensuite être ajouté et le mélange homogénéisé. Si nécessaire, le sirop est filtré, puis conditionné en flacons propres et hermétiques avec un contrôle de sa qualité (aspect, concentration et stabilité).

Préparation au froid : Le sucre est placé dans un saccharolyseur en inox puis le véhicule est versé. Soit 1800g de sucre pour 1000g d'eau et une densité à froid égale à $d=1.32$; L'Intérêt de cette méthode est l'absence de risque de décomposition. Mais la préparation est longue à réaliser.

Préparation à chaud : Le sucre et le véhicule sont placés dans un récipient à feu doux au bain marie. Les proportions sont les suivantes: 1650g de sucre pour 1000g d'eau avec une densité $d=1.26$. Interet de cette méthode est sa rapidité mais il y a risque de décomposition

Les altérations des sirops :

- **Cristallisation** : elle survient lorsque le sirop est trop concentré en saccharose, entraînant la formation de cristaux de sucre.
- **Fermentation** : elle apparaît lorsque le sirop est dilué, favorisant le développement des levures et moisissures, ce qui peut conduire à une fermentation alcoolique.

2.3. Conservation et conditionnement : Les sirops doivent être conservés dans un endroit frais et conditionnés dans des récipients bien fermés pour éviter toute altération. Afin d'améliorer leur stabilité, il est possible d'ajouter des conservateurs tels que l'acide parahydroxybenzoïque ou l'acide benzoïque.

Il existe des sirops destinés aux diabétiques. Il faut, dans ce cas, utiliser des édulcorants de la famille des polyols (sorbitol, xylitol, etc.), la saccharine. La glycérine peut être aussi employée et représente alors environ 10 % du poids total du sirop.

2.4. Contrôle de la qualité des sirops

Le contrôle de qualité des sirops vise à garantir leur sécurité, stabilité et conformité pharmaceutique :

- Le **contrôle organoleptique** permet de vérifier que le sirop présente un aspect limpide et homogène, une couleur, une odeur et un goût conformes aux spécifications.

- Le **contrôle physico-chimique** consiste à mesurer la densité, le pH et, pour les sirops médicamenteux, à doser le principe actif afin de garantir la conformité de la formulation.
- Le **contrôle microbiologique** vise à s'assurer de l'absence de contamination par des micro-organismes et à vérifier l'efficacité des conservateurs lorsqu'ils sont utilisés.
- Le **contrôle de stabilité** permet de confirmer que le sirop conserve ses propriétés au cours du temps, sans cristallisation, fermentation ni dégradation du principe actif.
- Enfin, le **contrôle du conditionnement** vérifie l'intégrité des flacons, leur étanchéité, le volume rempli et la conformité de l'étiquetage.

3. Les Aérosols

3.1. Définition : La Pharmacopée française définit les aérosols médicamenteux comme des dispersions dans l'air de très fines gouttelettes liquides dont le diamètre moyen est voisin de 5 microns.

Ils sont utilisés pour l'introduction des médicaments dans les alvéoles pulmonaires sans rétention préalables dans les voies respiratoires supérieures. On distingue :

- Les aérosols vrais sont destinés à l'administration transpulmonaire des principes actifs.
- Les médicaments conditionnés sous pression dont les emplois sont très divers : traitements locaux ou administration dans une cavité du corps.

3.3. Avantages de la forme aérosol

Les formes aérosols présentent de nombreux avantages. Elles sont faciles à appliquer et à administrer, assurent un dosage précis et offrent une bonne conservation en protégeant le médicament contre l'oxydation, l'humidité et les contaminations microbiennes. Les aérosols à action systémique permettent une absorption rapide, parfois comparable à celle de la voie intraveineuse, peuvent remplacer la voie injectable dans certaines situations et conviennent à l'administration de médicaments dégradés par le tube digestif. Les aérosols à action locale, quant à eux, réduisent les irritations lors de l'application sur les peaux lésées, favorisent une dessiccation rapide et facilitent l'administration de poudres très fines.

2. Dépôt des aérosols dans les voies respiratoires

La déposition des particules inhalées dépend principalement de leur diamètre aérodynamique, du débit inspiratoire, de la géométrie des voies respiratoires et des mécanismes de dépôt (impaction inertielle, sédimentation gravitationnelle et diffusion brownienne). La vitesse du flux d'air diminue progressivement de la trachée vers les alvéoles, ce qui influence le site de dépôt des particules.

Au cours de leur trajet, les particules peuvent modifier leur taille sous l'effet de l'humidité des voies respiratoires, notamment lorsqu'elles sont hygroscopiques. Une inspiration lente et profonde, suivie d'une courte apnée, favorise leur rétention pulmonaire et améliore l'efficacité du traitement.

Selon leur taille, les particules peuvent exercer :

- Une action locale, au niveau des fosses nasales, du pharynx, du larynx ou des bronches ;
- Une action systémique, après dépôt dans les alvéoles pulmonaires et passage dans la circulation sanguine.

Site de déposition des particules selon leur diamètre aérodynamique :

> 10 μm (Fosses nasales et oropharynx), 5–10 μm (Trachée et grosses bronches), 2–5 μm (Bronches et bronchioles), 1–3 μm (Bronchioles terminales et alvéoles pulmonaires), < 1 μm (Majoritairement expirées).

3.4. Principe de fonctionnement : Les pulvérisateurs sont de deux types : à gaz comprimé et à gaz liquéfié.

3.4.1. Pulvérisateurs à gaz comprimé : Les pulvérisateurs à gaz comprimé sont constitués d'un récipient étanche renfermant une préparation liquide (solution, suspension ou émulsion) et un gaz propulseur.

Ils sont équipés d'une valve de pulvérisation comprenant un tube plongeur, un clapet commandant le passage du liquide, un ressort assurant la fermeture et un bouton-poussoir permettant la libération du produit sous forme de pulvérisation.

La pulvérisation est obtenue par le passage du gaz comprimé sous pression à travers le gicleur, ce qui disperse le liquide en fines gouttelettes dans l'air (dispersion mécanique). La pression exercée par le gaz propulseur pousse le liquide jusqu'au gicleur, où il est pulvérisé.

3.4.2. Pulvérisateurs à gaz liquéfié : Les pulvérisateurs à gaz liquéfié possèdent la même structure que ceux à gaz comprimé, mais leur fonctionnement diffère. Le principe actif est mélangé à un gaz liquéfié (en solution, suspension ou émulsion), tandis que la phase gazeuse est constituée de la vapeur de ce gaz. Lors de la pulvérisation, le gaz liquéfié s'évapore instantanément au contact de la pression atmosphérique, ce qui disperse le principe actif en fines gouttelettes. La pulvérisation résulte donc de l'action combinée de la pression du gaz et de la vaporisation rapide du gaz liquéfié.

3.5. Intérêt comparé des deux types de pulvérisateur

- Les pulvérisateurs à gaz comprimé offrent une pression stable et un faible risque d'explosion, mais leur dispersion est moins efficace et ils nécessitent un volume important de gaz propulseur pour fonctionner.
- Les **pulvérisateurs à gaz liquéfié** assurent une dispersion plus efficace, maintiennent une pression constante pendant l'utilisation et nécessitent un faible volume de phase gazeuse (environ 25 % du volume du récipient). En revanche, leur pression varie avec la température ; ils ne doivent donc pas être exposés à des températures élevées ($\geq 50\text{ }^{\circ}\text{C}$) en raison du risque d'explosion. Ils peuvent également provoquer une sensation de froid lors de l'application.

3.6. Gaz propulseurs

Les **gaz propulseurs** utilisés dans les aérosols sont de deux types :

- **Gaz comprimés** : principalement l'azote, le protoxyde d'azote et le dioxyde de carbone, utilisés pour assurer la pulvérisation du produit.
- **Gaz liquéfiés** : tels que les hydrocarbures fluorés (Fréons, Foranes, Flugènes), qui offrent une pulvérisation efficace mais présentent des inconvénients. Ils peuvent être incompatibles avec certains plastiques et métaux, et ne sont pas totalement inertes sur le plan physiologique, pouvant retarder la cicatrisation et irriter le tissu pulmonaire.

3.7. Récipients

Les **récipients des aérosols** doivent résister à la pression interne et permettre la fixation d'une valve. Ils sont principalement de deux types :

- **Récipients métalliques** (fer blanc ou aluminium) : légers, économiques et très résistants à la pression, mais sensibles à la corrosion.
 - **Récipients en verre** : plus résistants aux altérations chimiques, mais plus lourds et fragiles. Ils sont généralement recouverts d'une gaine plastique afin d'éviter la projection d'éclats en cas de bris.
- Valves** : Les valves des aérosols assurent la fermeture hermétique du récipient et la pulvérisation du produit. Elles sont constituées d'une coupelle, d'un corps de valve, d'un tube plongeur, d'un ressort assurant le retour en position fermée, d'un gicleur (bouton-poussoir) permettant la pulvérisation et de joints d'étanchéité garantissant l'absence de fuite (Figure 3).

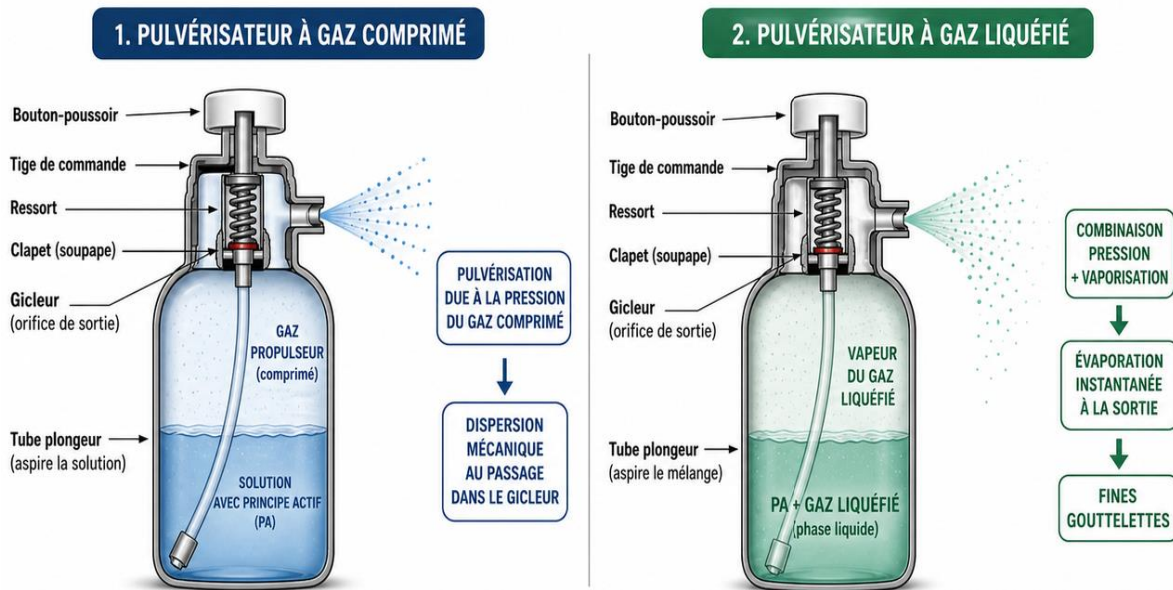


Figure 3. Pulvérisateurs à gaz comprimé et à gaz liquéfié (adapté à partir de Aulton and Taylor 2022)

3.8. Remplissage : Le remplissage peut se faire selon deux procédés :

- Le **procédé par pression** est utilisé pour les aérosols à gaz comprimé et à gaz liquéfié. Il comprend le remplissage du récipient avec la préparation, la mise en place et le sertissage de la valve, puis l'introduction du gaz propulseur sous pression à travers la valve. Enfin, un dégazage est réalisé pour éliminer l'air, avant la pose du bouton-poussoir
- **Procédé à froid** est utilisé uniquement avec les gaz liquéfiés. Il consiste à refroidir séparément la solution de principes actifs et le propulseur, puis à les introduire dans le récipient à basse température avant de sertir la valve. Ce procédé est rapide, mais il nécessite une installation frigorifique coûteuse et ne convient qu'aux gaz liquéfiés. En pratique, il est moins utilisé que le procédé par pression.

3.9. Essais : Les essais des aérosols concernent à la fois la matière première et le produit fini.

3.9.1. Matières premières

- **Principe actif** : identification, dosage, pureté, viscosité, densité, homogénéité.
- **Gaz** : pression de vapeur, point d'ébullition, teneur en eau, teneur en acides et chlore libres, impuretés, innocuité.
- **Conditionnement** :
 - Récipients : dimensions, résistance à la pression, résistance à la corrosion, inertie.
 - Valves : bon fonctionnement et inertie chimique.

3.9.2. Produit fini

- Identification et dosage des principes actifs.
- Contrôle de l'inflammabilité.
- Contrôle de la vaporisation : débit de la valve, quantité délivrée, forme du jet.
- Contrôle de vieillissement (3 mois à 60°C) : stabilité, corrosion, maintien de la pression.
- Test d'étanchéité (bain-marie à 50°C).
- Contrôle de la taille des particules par microscopie ou photographie du jet

Chapitre 5. Les formes médicamenteuses solides

Les poudres et les granulés sont des formes pharmaceutiques solides largement utilisées grâce à leur stabilité et à leur facilité de fabrication, de transport et de conservation. Ils peuvent être administrés directement ou servir à la préparation de comprimés et de gélules. La maîtrise de leurs propriétés physiques, telles que la taille des particules, la fluidité, la densité et la compressibilité, est essentielle pour assurer la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments conformément aux exigences pharmaceutiques.

1. Les poudres

1.1. Définition

Une poudre pharmaceutique est une préparation solide composée d'une ou plusieurs substances actives, éventuellement associées à des excipients, et constituée de particules sèches et fines obtenues par division mécanique ; cette forme galénique, simple à élaborer, se caractérise par une dissolution rapide favorisant l'absorption du principe actif.

1.2. Importance pharmaceutique des poudres

La maîtrise des propriétés des poudres est indispensable en industrie pharmaceutique, car elles servent à la fois de forme médicamenteuse directe et de matière première pour la fabrication des comprimés et des gélules.

1.3. Classification des poudres

Les poudres sont classées en poudres destinées à la voie orale, cutanée, pour inhalation et les poudres injectables (Tableau 3).

Tableau 3. Types de poudre et leurs caractéristiques (Brigitte et al., 2004).

Type de poudre	Utilisations	Caractéristiques principales
Usage oral	Administration directe ou après dissolution	Sachets-dose, flacons multidoses, poudres effervescentes
Usage cutané	Application sur la peau	Action protectrice, absorbante ou médicamenteuse ; poudre très fine
Inhalation	Administration pulmonaire	Particules de 1 à 5 μm pour atteindre les poumons profonds
Injectables	Reconstitution avant injection	Poudres stériles, haute qualité microbiologique

Les formes solides dérivées de poudres sont toutes les formes où un mélange poudreux (principe actif + excipients) est transformé en unités solides comme comprimés, gélules, sachets, granulés, lyophilisats ou poudres pour reconstitution et usage local.

On part d'une poudre pharmaceutique que l'on comprime, encapsule ou conditionne, en contrôlant surtout la taille des particules, la fluidité et l'homogénéité pour assurer une dose régulière et une bonne libération du médicament.

Les formes solides dérivées de poudres sont représentés dans la figure 4.

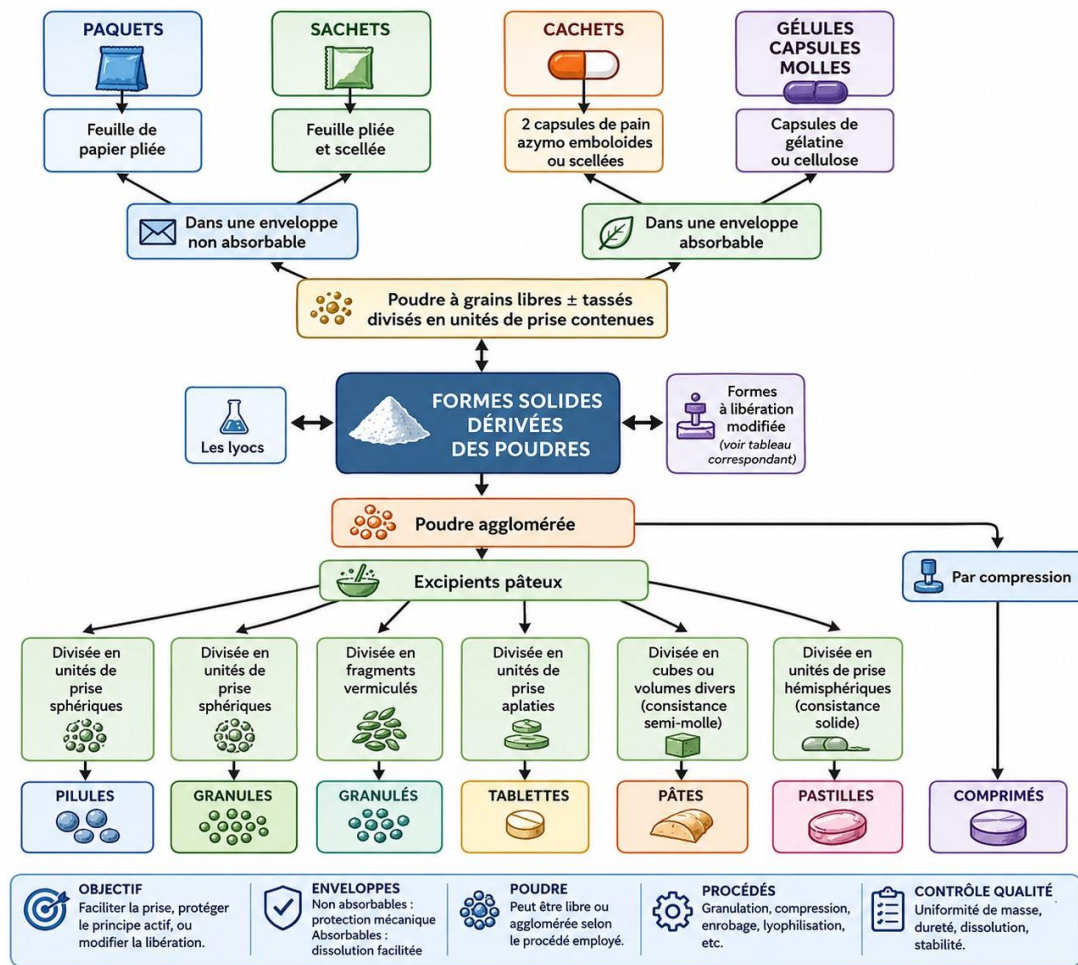


Figure 4. Formes solides dérivées de poudres, adapté de (Brigitte et al., 2004).

1.4. Propriétés physiques des poudres

Les propriétés physico-chimiques fondamentales des poudres pharmaceutiques englobent cinq paramètres interdépendants : la **granulométrie**, qui détermine la distribution des tailles de particules et influence directement la dissolution et la biodisponibilité du principe actif, bien qu'une taille excessivement réduite puisse provoquer des phénomènes d'agglomération ; la **surface spécifique**, corrélée positivement à la vitesse de dissolution selon l'équation de Noyes-Whitney ; la **forme des particules**, où la sphéricité favorise l'écoulement contrairement aux morphologies anguleuses ou fibreuses ; la **densité** (apparente et tassée), servant d'indicateur de compressibilité ; et enfin la **fluidité**, propriété critique pour le remplissage des gélules et la compression des comprimés, dépendant synergiquement de la taille, de la forme, de l'humidité et des interactions électrostatiques des particules.

1.5. Préparation des poudres

La préparation des poudres pharmaceutiques passe par trois étapes (Figure 5):

- 1. Pulvérisation :** Réduction de la taille des particules (mortiers, broyeurs, microniseurs)
- 2. Tamisage :** Classification des particules selon leur taille (tamis normalisés à ouvertures précises)
- 3. Mélange :** Répartition uniforme du principe actif dans la masse de poudre (essentiel pour les faibles doses).

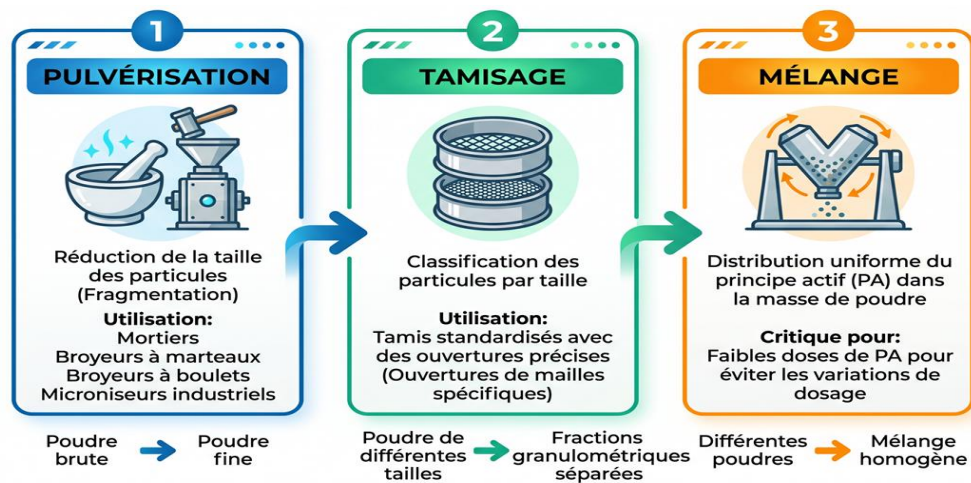


Figure 5. Etapes de préparation des poudres pharmaceutiques adapté de (Aulton and Taylor 2022).

2. Les granulés

2.1. Définition

Les granulés sont des agrégats de particules poudreuses de 0,2 à 4 mm, suffisamment résistants pour être manipulés sans se désintégrer, servant le plus souvent d'étape intermédiaire dans la fabrication des comprimés mais pouvant également constituer une forme pharmaceutique finale.

2.2. Intérêt des granulés

La transformation d'une poudre en granulés améliore leurs propriétés technologiques : meilleur écoulement, homogénéité accrue, et facilitation de la compression et du conditionnement, ce qui explique leur utilisation courante dans l'industrie pharmaceutique moderne.

2.3. Techniques de granulation

La granulation est une opération de densification qui transforme les particules poudreuses en agrégats denses « grains » afin de favoriser la compression et d'assurer une biodisponibilité adéquate. Elle s'effectue dans des mélangeurs à chute libre ou mélangeur-malaxeur et se décline en deux modes (**Figure 6**):

- **Granulation par voie humide** (la plus utilisée) :
- La poudre est humidifiée par un liquide de mouillage (eau + liant), puis le mélange pâteux est granulé mécaniquement, séché, et enfin calibré par tamisage pour obtenir des grains de taille définie.
- **Granulation par voie sèche** (pour les substances sensibles à l'humidité ou à la chaleur) :
- La cohésion est assurée par des liants secs, la poudre est compressée en briquettes ou plaques, puis concassée et tamisée pour obtenir les granulés finaux.

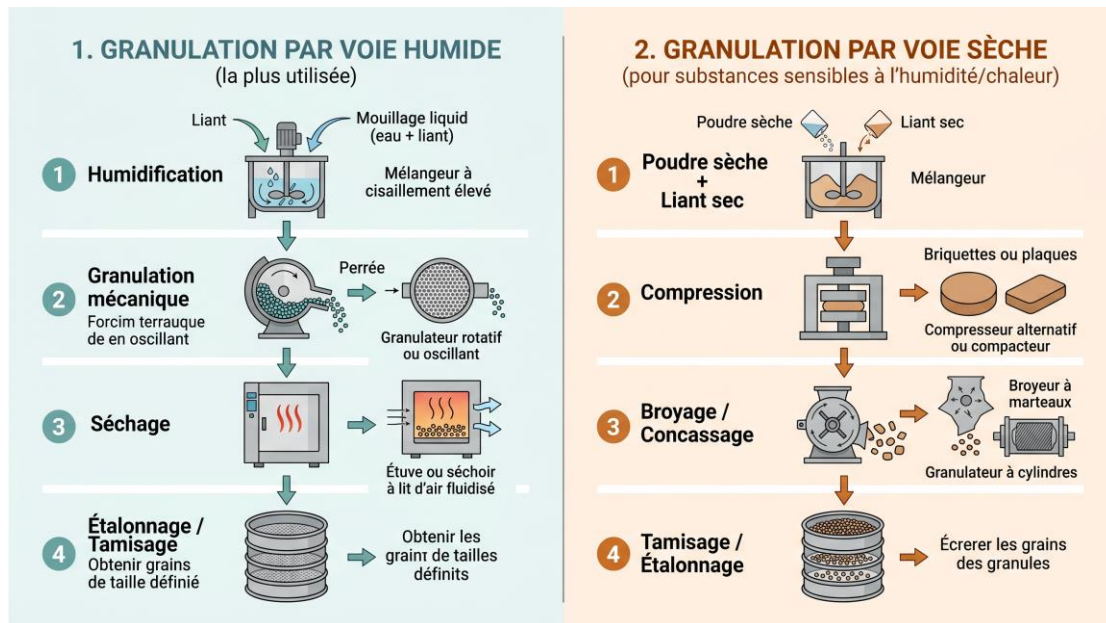


Figure 6. Les étapes des deux modes de granulation (Voie humide et voie sèche) (adapté de Aulton and Taylor 2022).

2.4. Contrôle qualité des poudres et granulés

- Pour les poudres, les principaux essais concernent la granulométrie, la densité apparente, l'écoulement, l'humidité résiduelle et l'uniformité de teneur.
- Pour les granulés, des contrôles supplémentaires sont réalisés afin d'évaluer leur résistance mécanique, leur taille, leur aptitude à la compression et leur comportement lors de la dissolution.

3. Les comprimés

3.1. Généralités

3.1.1. Définition : Les comprimés sont des préparations de consistance solide, contenant chacune une unité de prise d'un ou de plusieurs principes actifs. Ils sont obtenus en agglomérant un volume constant de particules. Les comprimés sont la forme pharmaceutique la plus utilisée grâce à leur facilité d'emploi, leur précision de dosage et leur excellente stabilité. Cependant, leur formulation nécessite une maîtrise rigoureuse afin d'assurer une désintégration et une libération optimales du principe actif.

3.1.2. Les principaux types de comprimés : Les comprimés peuvent être classés selon leur voie d'administration, leur mode de libération et leur présentation. Ce classement permet de choisir la forme pharmaceutique la mieux adaptée aux besoins thérapeutiques du patient, en tenant compte de la rapidité d'action recherchée, de la durée de l'effet, de la facilité d'administration et de la protection du principe actif :

- Comprimés nus ou non enrobés ;
- Comprimés enrobés ;
- Comprimés spéciaux (Effervescent, Lyophilisés ; Dispersibles, A revêtement gastro-résistant, à libération programmée : accélérée, fractionnée, continue ou prolongée).

3.1.3. Les adjuvants : Ce sont des poudres minérales ou organiques, inertes chimiquement et physiologiquement, ils sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manquent pour en augmenter l'aptitude à la compression. Les différentes classes d'adjuvants sont représentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Les principales catégories d'adjuvants des comprimés et leurs rôles (Rowe et al. 2020).

Catégorie	Rôle	Exemples
Diluants (charges)	Augmentent le volume du comprimé lorsque la quantité de principe actif est faible.	Lactose, cellulose microcristalline, phosphate dicalcique, mannitol
Liants (agglutinants)	Assurent la cohésion des particules et permettent la formation du comprimé.	Povidone (PVP), amidon prégélatinisé, gélatine, gomme arabique
Désintégrants	Favorisent la désagrégation rapide du comprimé dans les liquides biologiques.	Amidon, croscarmellose sodique, crospovidone, glycolate d'amidon sodique
Lubrifiants	Réduisent les frottements entre le comprimé et les poinçons ou la matrice lors de la compression.	Stéarate de magnésium, acide stéarique, stéarate de calcium
Agents d'écoulement (glidants)	Améliorent la fluidité des poudres et facilitent le remplissage des matrices.	Silice colloïdale, talc
Antiadhérents	Empêchent l'adhérence des poudres aux équipements de compression.	Talc, silice colloïdale
Colorants	Donnent une couleur au comprimé pour faciliter son identification et améliorer son aspect.	Oxydes de fer, dioxyde de titane* (selon la réglementation), colorants autorisés
Arômes et édulcorants	Masquent le goût désagréable et améliorent l'acceptabilité, surtout pour les comprimés à croquer ou orodispersibles.	Arômes (menthe, orange, citron), aspartame, saccharine sodique, sucralose
Enrobants	Protègent le comprimé, améliorent son aspect et peuvent modifier la libération du principe actif.	Hypromellose (HPMC), éthylcellulose, polymères acryliques

3.2. Les comprimés nus

3.2.1. Définition : Un comprimé nu est un comprimé non enrobé, obtenu par simple compression d'une poudre ou d'un granulat, qui est avalé tel quel et se dissout dans le tube digestif. Dans la pratique la grande majorité des principes actifs nécessite à la fois la présence d'adjuvants, et un traitement spécial, la granulation, ceci avant l'étape de compression.

3.2.2. La compression : C'est une technologie qui consiste à transformer une poudre en comprimé par élimination d'une partie de l'air inter-particulaire. Elle se fait sur des machines de deux types : alternative et rotative. La machine à comprimer alternative est constituée de :

- D'une matrice qui peut changer selon la nature et la forme du comprimé.
- De deux poinçons : l'un inférieur et l'autre supérieur dont la base, légèrement concave, peut-être l'emplacement d'une inscription en relief du nom, d'un motif ou du dosage.
- D'un distributeur (Trémies) muni d'un sabot qui remplit de poudre la cavité de la matrice.

Les phases de la compression sont au nombre de quatre : Alimentation de la matrice, arasage, compression entre poinçon supérieur et poinçon inférieur, éjection des comprimés. Elle se fait sur presses alternatives ou, le plus souvent, sur presses rotatives (Figure 7).



Figure 7. Représentation schématique des principales étapes de la compression des comprimés par une machine alternative (adaptée à partir de **Aulton's Pharmaceuticals, 2022**).

3.2.3. Les procédés de la fabrication

Les étapes de fabrication des comprimés dépendent surtout du type de procédé choisi (granulation humide, granulation sèche, compression directe), mais on retrouve toujours la même logique : préparation des poudres, mise en forme (granulation/compression), éventuellement enrobage, puis contrôle qualité et conditionnement (Figure 8).

3.2.2. Essais de comprimés

Les contrôles sont à effectuer sur les matières premières, sur les phases intermédiaires en cours de fabrication et sur les produits finis. Les contrôles doivent être réalisés à toutes les étapes : matières premières, phases intermédiaires et produits finis, afin de garantir la qualité et la sécurité des comprimés.

Contrôles sur les matières premières : Le contrôle des matières premières vise à s'assurer de la qualité des principes actifs et des excipients avant leur utilisation en fabrication.

- Identification et pureté : Ce contrôle permet de vérifier l'identité des matières premières ainsi que leur degré de pureté, afin de garantir leur conformité aux spécifications pharmaceutiques.
- Contrôle des propriétés physicochimiques Les principales propriétés évaluées sont la granulométrie ; la densité apparente et la densité tassée ; la fluidité ; la compressibilité ; l'hygroscopicité ; le taux d'humidité.

Contrôles en cours de fabrication : Les contrôles en cours de fabrication concernent le granulé et les comprimés afin d'assurer la régularité du procédé.

- **Contrôles sur le granulé** : vérification de l'homogénéité du mélange, de l'humidité résiduelle et de la fluidité, afin de garantir un remplissage uniforme des matrices.
- **Contrôles sur les comprimés** : des prélèvements réguliers sont effectués pour contrôler l'uniformité de masse et la dureté, assurant ainsi la conformité des comprimés tout au long de la compression.

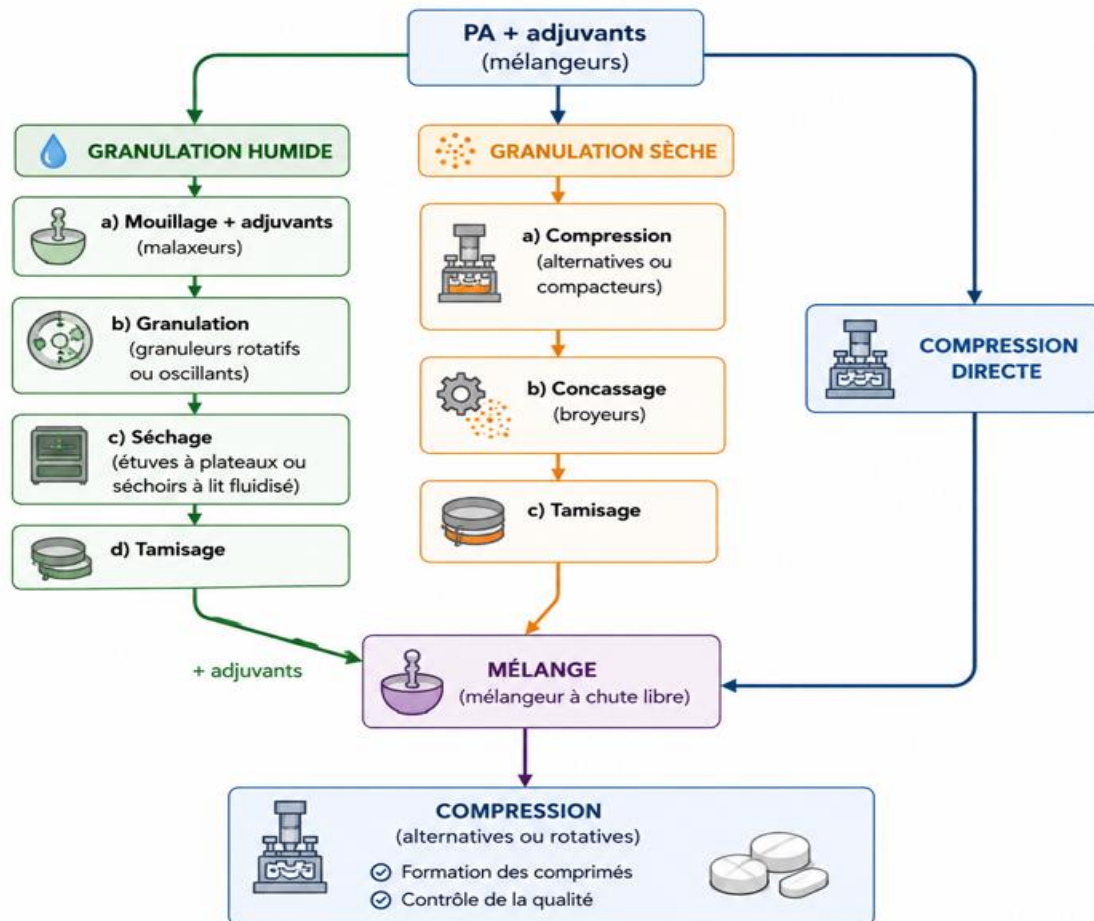


Figure 8. Procédés de fabrication des comprimés (Le Hire et al., 2001).

Contrôle sur le produit fini : Le contrôle du produit fini permet de vérifier que les comprimés répondent aux exigences de qualité fixées par les pharmacopées avant leur mise sur le marché. Il comprend les essais suivants :

- **Contrôle macroscopique** : examen visuel des comprimés afin de vérifier leur **aspect général**, leur **couleur**, leur **forme**, ainsi que l'absence de fissures, d'écaillage ou d'autres défauts de fabrication.
- **Contrôle des dimensions** : mesure de l'**épaisseur** et du **diamètre** des comprimés à l'aide d'un pied à coulisse ou d'un micromètre, afin de garantir leur uniformité.
- **Essai de dureté** : détermination, à l'aide d'un **duromètre**, de la force nécessaire pour casser un comprimé, afin d'évaluer sa résistance mécanique.
- **Essai de friabilité** : mesure, au moyen d'un **friabilimètre**, de la perte de masse des comprimés après une série de chocs et de rotations. La perte de masse doit respecter les limites fixées par la Pharmacopée.
- **Essai de dissolution** : évaluation de la vitesse et du pourcentage de libération du principe actif dans un milieu de dissolution approprié, maintenu à $37 \pm 0,5$ °C, afin de vérifier la performance biopharmaceutique du comprimé.

- **Dosage et identification** : vérification de l'identité du principe actif et détermination de sa teneur par une méthode analytique validée, afin de confirmer la conformité du médicament.
- **Essai de désagréation** : détermination du temps nécessaire à la désagréation complète des comprimés dans un milieu liquide à 37 ± 2 °C, conformément aux exigences de la Pharmacopée.
- **Études de stabilité** : évaluation de la stabilité physique, chimique et microbiologique des comprimés après conservation dans différentes conditions de température, d'humidité et de lumière, afin de déterminer leur durée de conservation.

3.3. Les comprimés enrobés

3.3.1. Définirons : Les comprimés de cette catégorie ont leur surface recouverte d'une ou de plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que : les résines naturelles ou synthétiques, gomme, sucres substances plastifiantes, cires, matières colorantes autorisées. L'enrobage sert à améliorer l'aspect et le goût du comprimé, à protéger le principe actif, à séparer des principes actifs incompatibles et à contrôler le siège de désagréation dans le tube digestif. Quand l'enrobage est très mince il est dit « pelliculé ».

3.3.2. Les procédés d'enrobage : Dans un comprimé enrobé il y a deux parties : le comprimé nu ou noyau et l'enrobage appelé la couverture. On peut classer les méthodes d'enrobage comme suit : Dragéification ou enrobage au sucre, Enrobage à base de poudre, Enrobage par film et Enrobage à sec ou par faible compression.

- **Dragéification** : Ce terme est réservé à l'enrobage de sucre (couverture = sucre) c'est le mode de l'enrobage le plus classique et le plus ancien. Elle est réalisée dans les turbines et qui comporte plusieurs étapes (Tableau 5).

Tableau 5. Les étapes de la dragéification (Le Hire et al., 2001).

Etapes	But	Principe	Matières utilisées
1. Vernissage	Protection du noyau contre les liquides du montage	Appliquer une pellicule de résine en solution dans un solvant non aqueux volatil.	- Solvants : alcool, acétone - Vernis : gomme, laque acétophtalate de cellulose
2. Gommage	Permettre d'adhésion des couches de montage	Appliquer alternativement : Solution adhésive + mélange de poudre	Solution adhésive : sirops de sucre additionnée de gomme arabique + gélatine. Mélange de poudre : talc + amidon + gomme arabique
3. Montage ou Grossissage Blanchissage lissage	Conduire à la forme et au volume définitive de la dragée Faire grossir la dragée Comblers les irritabilités de surface	Sirops de sucre à 60°C + oxyde de titane Sirops de sucre dilué sans opacifiants	Sucre + H ₂ O
4. Coloration	Réaliser une coloration de surface	Sirops de sucre + colorant autorisé	Sucre + H ₂ O
5. lustrage ou polissage	Donner aux dragées un bel aspect brillant	Mettre des morceaux de produits lustrants avec les dragées en turbine tapissé de feutre	Cires naturelles (cire d'abeilles, cire de carhauba) cires synthétique

- **Enrobage à base de poudres :** L'enrobage à base de poudres suit le même principe que la dragéification, mais utilise des poudres insolubles dans l'eau (talc, carbonate de calcium, amidon...), ce qui donne un enrobage plus plastique et plus résistant à la chaleur.
- **Enrobage à sec ou par double compression :** L'enrobage à sec (par double compression) est un procédé automatisé où l'on dépose d'abord une moitié du grain d'enrobage, on place le noyau et le centre par une légère compression, puis on ajoute la seconde moitié du grain avant d'effectuer la compression définitive pour entourer complètement le noyau.
- **Enrobage par film (pelliculage) :** L'enrobage par film consiste à pulvériser une solution d'agents filmogènes sur des noyaux en mouvement, puis, après évaporation du solvant, à former une fine pellicule continue autour du comprimé.

3.3.3. Essais des comprimés enrobés

Les comprimés enrobés subissent les mêmes contrôles que les comprimés nus (masse, dureté, friabilité, dosage et uniformité de teneur en principe actif, dissolution, etc.), mais avec des essais spécifiques supplémentaires sur la désagrégation et la dissolution pour vérifier le comportement de l'enrobage (simple film ou gastrorésistant).

Essai de désagrégation des comprimés enrobés : Le test de désagrégation est adapté à la présence de l'enrobage.

- Comprimés simplement enrobés (pelliculés) : on teste la désagrégation dans un milieu approprié (souvent eau ou milieu gastrique simulé) à 37 ± 2 °C, en général avec un temps maximal plus long (jusqu'à 60 minutes selon les pharmacopées).
- Comprimés entériques (gastro-résistants) : test en deux étapes d'abord immersion en milieu acide (pH gastrique) sans désagrégation (l'enrobage doit rester intact). Puis transfert en milieu tampon à pH intestinal, où la désagrégation doit se produire dans un délai fixé (normes pharmacopées).

Essai de dissolution des comprimés enrobés : La dissolution permet de vérifier le profil de libération en présence de l'enrobage.

- On utilise un appareil de dissolution (cuves agitées) avec un milieu choisi selon le type d'enrobage (acide, tampon, eau), à 37 °C.
- On mesure le pourcentage de principe actif libéré à des temps donnés et on compare aux spécifications de la monographie (profil de libération attendu pour un film simple, un enrobage entérique ou une forme à libération modifiée).

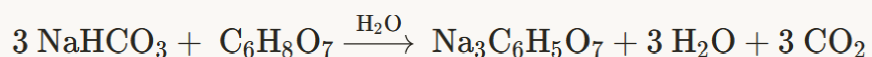
Contrôles spécifiques de l'enrobage : Certains contrôles visent directement la couche d'enrobage.

- Contrôle visuel : homogénéité, absence de défauts (craquelures, zones non enrobées, marbrures).
- Épaisseur / masse de l'enrobage (sur échantillons) pour vérifier la régularité et l'impact sur la dissolution.
- Pour les enrobages entériques ou fonctionnels : tests ciblés pour confirmer la résistance en milieu acide et la dissolution en milieu intestinal.

3.4. Les comprimés spéciaux

3.4.1. Comprimés effervescents

Les comprimés **effervescents** sont des comprimés non enrobés contenant généralement un acide organique (comme l'acide citrique) et un carbonate ou bicarbonate (de calcium ou de magnésium), qui réagissent rapidement en présence d'eau en libérant du dioxyde de carbone. Ces comprimés sont dissous ou dispersés dans l'eau avant prise pour accélérer la libération du principe actif. La réaction typique peut être illustrée par l'équation suivante :



3.4. 2. Les comprimés lyophilisés :

Ces comprimés sont le produits d'une lyophilisation (lyophilisat-lyocs) destinés à séjourner dans la bouche ou à être dissous-dispersés dans de l'eau avant administration. Pour la fabrication de ces comprimés : Le mélange de principe actif et d'excipients est versé à l'état liquide dans des moules en forme de cachets ou réparti sous forme pâteuse dans les alvéoles d'un blister, puis il est congelé à environ -40°C pendant une cinquantaine de minutes, soumis à une dépression à basse température pour permettre la sublimation de l'eau (lyophilisation), avant d'être finalement conditionné dans son emballage

3.4.3. Les comprimés dispersibles :

Ce sont des comprimés qui se désagrègent dans l'espace de 3 mn dans une faible quantité de liquide. Ex. dans une cuillère à soupe ou dans un verre d'eau pour donner une suspension au goût agréable. Mais ils peuvent aussi être placés directement sous la langue et être sucés.

3.4.4. Les comprimés à revêtement gastro-résistant

Ce sont des comprimés destinés à résister à l'action du suc gastrique et à ne se désagréger que dans le suc intestinal. Ils sont produit en recouvrant les comprimés d'un enrobage gastro-résistant, soit en préparant le comprimé à partir de granuler ou de particules déjà recouvert d'un enrobage gastro-résistant (solution d'acétophthalate, ou d'eudragit L insoluble en milieu acide, $\text{pH} > 6$).

3.4. 5. Comprimés à libération accélérée

Ce sont des Lycos (comprimés lyophilisés oraux) : de gros comprimés très poreux et légers, à forte dose de PA, administrés après dissolution, délitement, ou en sublingual, et obtenus par lyophilisation d'un mélange de PA et de pâte (dextran, gommés) formant un réseau rigide mais friable. Exp. SPASFON LYOC 80 mg, lyophilisat oral (phloroglucinol).

3.4.6. Comprimés à libération fractionnée (échelonnée)

La forme galénique peut résulter de la division du médicament en plusieurs unités regroupées dans une même forme (comprimé ou gélule) pour obtenir des profils de libération particuliers. Les principales formes spécifiques sont :

- Les **comprimés à double noyau** : deux noyaux distincts dans un même comprimé, permettant par exemple une libération différée ou séquentielle (ex. Polaramine répétab).
- Les **comprimés multicouches** : plusieurs couches superposées, chacune se dégradant successivement (souvent en fonction du pH du tube digestif), comme certaines formes d'Artane ou de vitamine C.

- Les **lentérules** (comprimés à grains de vitesse de dissolution différente) : comprimés obtenus par agglomération de plusieurs types de grains enrobés, se dissolvant à des vitesses différentes.
- Les **spansules** (gélules à grains de vitesse de dissolution différente) : gélules contenant divers types de granules enrobés différemment, pour une libération échelonnée du principe actif.

3.4.7. Les comprimés à libération continue ou prolongée

Ces formes délivrent d'abord une dose de charge pour atteindre rapidement la concentration thérapeutique, puis libèrent le principe actif de façon contrôlée à partir d'un support inerte, de manière à compenser son élimination et à maintenir un niveau d'effet stable dans le temps.

- **Les résines échangeuse d'ions** : Les résines échangeuses d'ions sont des supports sur lesquels le principe actif est fixé, puis libéré progressivement dans le tube digestif par échange d'ions avec les sucs digestifs (ions H^+ dans l'estomac, ions OH^- dans l'intestin), la libération dépendant du pH d'ionisation du PA.
- **Les minigranules** sont de petits granulés contenant le principe actif, enrobés par des polymères comme des esters méthacryliques ou l'éthylcellulose. Cet enrobage permet une libération plus ou moins lente du PA.
- **Les comprimés osmotiques** : Ces comprimés de type OROS Push-Pull sont des formes bicouches entourées d'une membrane semi-perméable d'acétate de cellulose, qui expulsent la solution de principe actif à travers un micro-orifice sous l'effet d'un noyau osmotique, assurant une libération contrôlée indépendante du pH, la coque étant éliminée telle quelle et ces formes étant réservées à des situations nécessitant une très grande stabilité des concentrations plasmatiques (par exemple certains antihypertenseurs).
- **Les matrices** : Les comprimés matriciels sont des systèmes de libération contrôlée dans lesquels le principe actif est dispersé de manière homogène au sein d'une matrice solide, comparable à une éponge poreuse. Après administration, les liquides digestifs pénètrent dans les pores de la matrice, dissolvent progressivement le principe actif, qui diffuse ensuite vers le milieu extérieur à une vitesse contrôlée. Selon la nature de la matrice, celle-ci peut se dégrader progressivement, gonfler, s'éroder ou rester intacte et être éliminée dans les selles après la libération complète du principe actif. Les matrices peuvent être de différentes natures : hydrophiles, hydrophobes (lipidiques), polymères insolubles, minérales ou biodégradables (Figure 9).



Figure 9. Comprimés spéciaux (Auteur).

4. Les Gélules

4.1. Définition

Les **gélules** ou (capsule dure) sont des préparations pharmaceutiques solides unidoses constituées d'une enveloppe dure rigide composée de deux semi-capsules très mince à fond hémisphérique s'emboîtant exactement l'une sur l'autre (corps et coiffe), renfermant une ou plusieurs substances actives, avec ou sans excipients. Le contenu peut être présenté sous forme de poudre, granulés, pellets, pâte, suspension ou liquide, selon le type de gélule. Elles sont principalement destinées à l'administration par voie orale et sont conçues pour se désagréger ou se dissoudre dans les liquides gastro-intestinaux.

4.3. Avantages et Inconvénients

Les gélules sont des formes pharmaceutiques appréciées pour leur facilité d'administration, leur dosage précis et leur capacité à masquer le goût et l'odeur des principes actifs. Elles assurent une bonne protection du médicament et peuvent contenir des poudres, des granulés ou des liquides, avec une libération immédiate ou modifiée selon la formulation. Cependant, elles sont sensibles à l'humidité et à la chaleur, ne conviennent pas aux patients ayant des difficultés de déglutition et sont généralement plus coûteuses que les comprimés. De plus, leur enveloppe de gélatine peut être d'origine animale, bien que des alternatives végétales soient aujourd'hui disponibles.

4. 4. Différents types de gélules

Selon la taille ; il existe huit tailles de gélules classées par numéro, la gélule n° 5 étant la plus petite et la G n°000 la plus grande (Tableau 6).

Tableau 6. Classement des gélules selon le volume et la longueur (<https://ruidapacking.com/fr>).

N°	Volume en ml	Longueur mm
5	0.13	10.7
4	0.20	13.6
3	0.35	15.2
2	0.40	17.2
1	0.50	18.7
O	0.70	20.9
00	0.90	23.0
000	1.40	26.1

4.5. Fabrication

L'enveloppe des capsules dures se compose de deux cupules cylindriques s'emboîtent très exactement l'une sur l'autre, appelées corps et coiffe. Les deux demi-cupules sont très minces et parfaitement calibrés et ne peuvent donc être fabriqués que mécaniquement et à grand échelle. Dans le cas des capsules dures la fabrication de l'enveloppe et le remplissage n'est donc pas simultanée comme dans le cas des capsules molles. L'obtention des gélules nécessite une succession de manipulation, depuis la fabrication des gélules vides jusqu'à leur fermeture après remplissage (**Figure 10**).

4.5.1. Fabrication des gélules vides

Il consiste à plonger des formes métalliques spéciales dans des solutions de gélatine, il se forme ainsi un film autour du moule métallique qui est séché. Les demi-capsules sont préparées sur deux chaînes parallèles, l'une pour les coiffes, l'autre pour les corps. Le stockage se fait à une température comprise entre 20 et 25°C et une humidité relative de l'air de 30 à 70 %. Les étapes sont :

- **Préparation de la solution de gélatine** : La gélatine est dissoute dans de l'eau purifiée sous agitation et à température contrôlée (50–60 °C). Des colorants, opacifiants, plastifiants ou conservateurs peuvent être ajoutés selon la formulation.
- **Moulage par trempage** : Des broches métalliques correspondant au corps et à la coiffe de la gélule sont plongées dans la solution de gélatine afin de former une fine couche d'enveloppe.
- **Rotation et égouttage** : Les broches tournent pour répartir uniformément la gélatine et éliminer l'excès de matière.
- **Séchage** : Les enveloppes sont séchées dans des conditions contrôlées de température et d'humidité jusqu'à atteindre une teneur en eau d'environ 13 à 16 %.
- **Démoulage** : Les enveloppes séchées sont retirées des broches métalliques.
- **Découpe et emboîtement** : Les corps et les coiffes sont découpés à la taille souhaitée puis emboîtés pour obtenir des gélules vides, prêtes à être remplies.

4.5.2. Remplissage de la gélule

Après préparation du mélange, les gélules vides sont remplies automatiquement avec des poudres, granulés, pellets, microcomprimés ou liquides non aqueux, selon des techniques de dosage adaptées à la nature du contenu. Quelque soit la méthode utilisée, il existe 5 étapes pour le remplissage : Orientation des gélules vides, Ouverture des gélules vides, Remplissage des corps, Fermeture des gélules pleines et en fin Éjection. Après le remplissage, les deux parties de la gélule sont emboîtées et verrouillées. Un scellage doit être réalisé pour empêcher l'ouverture des gélules.

Le remplissage à l'officine se fait dans des géluliers manuels. En industrie pharmaceutique plusieurs type de machine sont utilisées :

- **Machine à disque doseur (Dosator)** : adaptée aux poudres fluides.
- **Machine à piston de tassage (Tamping Pin)** : la plus utilisée pour les poudres pharmaceutiques grâce à sa précision et à sa polyvalence.
- **Machine volumétrique** : utilisée pour les granulés, pellets et microcomprimés.



Figure 10. Procédé de fabrication industrielle des gélules dures Adapté de (*Aulton's Pharmaceuticals*, 2022)

4.6. Contrôle des gélules

- **Contrôle de l'aspect** : Les gélules doivent présenter un aspect homogène, une couleur uniforme et être exemptes de fissures, de déformations, de taches ou de défauts de fermeture.
- **Uniformité de masse** : Cet essai consiste à peser individuellement un nombre défini de gélules afin de vérifier que les variations de masse restent dans les limites fixées par la pharmacopée.
- **Uniformité de teneur** : Lorsque le principe actif est présent à faible dose ou représente une faible proportion du contenu, un dosage individuel est réalisé afin de garantir que chaque gélule contient une quantité appropriée de principe actif.
- **Essai de désagrégation** : Les gélules sont placées dans un appareil de désagrégation contenant un milieu liquide maintenu à 37 ± 2 °C. Cet essai permet de vérifier que l'enveloppe se désagrège dans le temps spécifié par la pharmacopée.
- **Essai de dissolution** : L'essai de dissolution évalue la vitesse et le pourcentage de principe actif libéré dans un milieu de dissolution normalisé. Il constitue un indicateur important de la performance biopharmaceutique de la gélule.
- **Détermination de la teneur en eau** : La teneur en eau influence la souplesse et la stabilité de l'enveloppe. Une humidité excessive favorise le développement microbien, tandis qu'une humidité insuffisante rend les gélules cassantes.
- **Contrôle microbiologique** : Les gélules doivent satisfaire aux limites microbiologiques définies par la pharmacopée afin de garantir leur innocuité.
- **Études de stabilité** : Les études de stabilité permettent de vérifier que les gélules conservent leurs caractéristiques physiques, chimiques et microbiologiques pendant toute leur durée de conservation.

5. Les capsules

5.1. Définition

Les capsules sont des préparations de consistance solide constituées d'une capsule plus épaisse, l'enveloppe ne comporte qu'une partie et affecte des formes variées. Les enveloppes sont formées, remplies, fermées au cours d'un même cycle de fabrication.

5.2. Fabrication des capsules molles

La fabrication des capsules molles comprend deux étapes principales : la préparation de la masse gélatineuse destinée à former l'enveloppe et la mise en capsule, au cours de laquelle l'enveloppe est formée, remplie et scellée simultanément. Ce procédé permet d'obtenir des capsules hermétiques contenant des préparations liquides, semi-solides ou pâteuses.

5.2.1. Préparation de la masse gélatineuse

La masse gélatineuse utilisée pour fabriquer les capsules molles est principalement composée de gélatine, de glycérine (plastifiant) et d'eau purifiée. Les proportions de ces constituants varient selon la formulation et les propriétés recherchées. À titre indicatif, une formule classique comprend 100 parties de gélatine, 50 parties de glycérine et 125 parties d'eau. La gélatine est d'abord hydratée dans l'eau, puis la glycérine est ajoutée. Le mélange est ensuite chauffé au bain-marie sous agitation jusqu'à obtenir une masse homogène. Des colorants, opacifiants, conservateurs ou autres excipients peuvent être incorporés avant la mise en capsule.

5.2.2. Mise en capsule

Les liquides sont mis directement en capsule. Les solides sont dissous ou dispersés dans un excipient approprié pour obtenir une solution ou une dispersion de consistance plus ou moins pâteuse. Trois procédés sont utilisés

Procédé au trempé

Le procédé au trempé est une méthode de fabrication des capsules molles dans laquelle des moules métalliques en forme d'olive sont immergés dans une solution de gélatine afin de former les enveloppes. Après refroidissement, les capsules sont démoulées, remplies avec la préparation liquide, puis fermées par application de gélatine chaude. Elles sont ensuite séchées à une température de 20 à 25 °C jusqu'à l'obtention de leur consistance et de leur résistance mécanique optimales.

Procédé par injection et soudure simultanée (Procédé à matrices rotatives)

Le procédé par injection et soudure simultanée (Rotary Die Process) est la technique la plus utilisée pour la fabrication industrielle des capsules molles. Une pompe volumétrique injecte une quantité précise de préparation liquide entre deux bandes de gélatine. Sous l'action de deux cylindres rotatifs, les bandes sont moulées, soudées et découpées simultanément, formant des capsules hermétiques. Les capsules sont ensuite nettoyées, puis séchées sous des conditions contrôlées jusqu'à l'obtention de leurs propriétés mécaniques et de leur stabilité finale.

Le procédé à la goutte

Il est utilisé pour fabriquer des capsules molles sphériques, appelées perles. Il repose sur un système de deux injecteurs concentriques : l'injecteur externe délivre la solution de gélatine, tandis que l'injecteur interne injecte le liquide médicamenteux. Le jet formé se fragmente en gouttes sphériques lorsqu'il traverse une colonne d'huile de paraffine, sous l'effet de la tension superficielle et de la viscosité des liquides. Un pulseur est utilisé pour réguler la formation des gouttes et assurer l'uniformité de leur taille. Les capsules obtenues sont ensuite récupérées, lavées et séchées avant leur conditionnement (Figure 11).

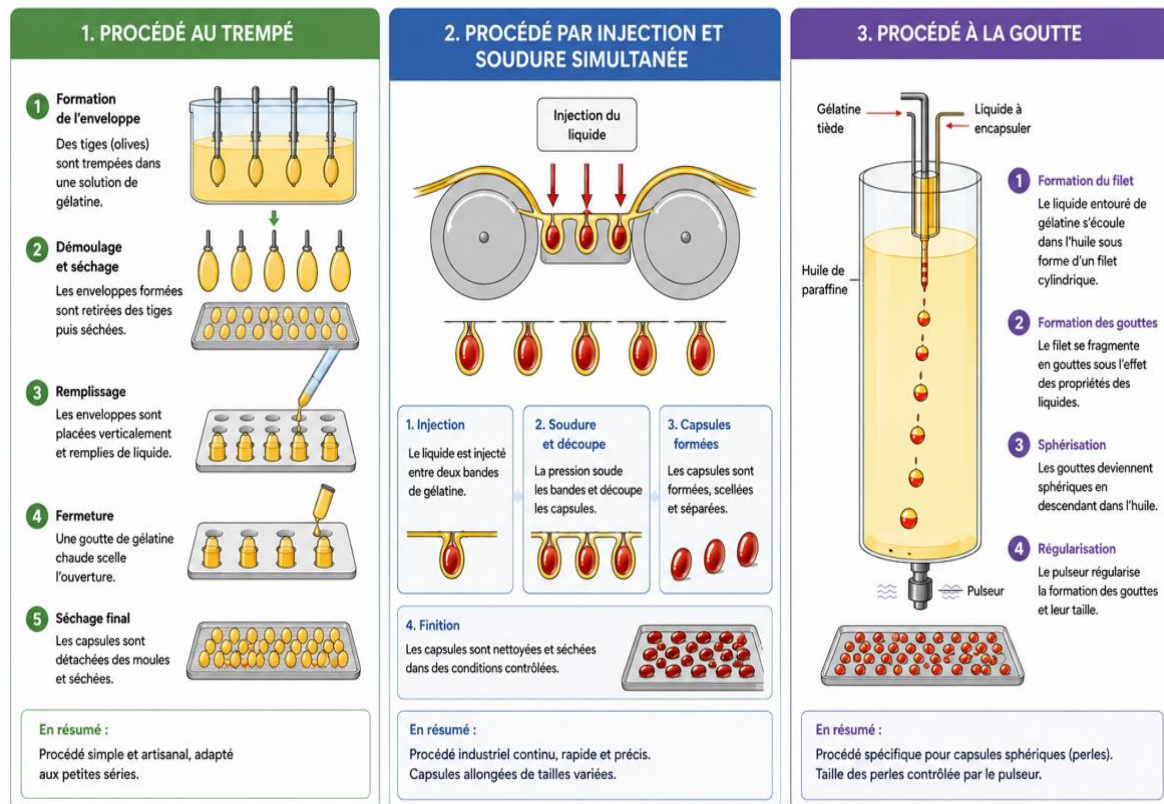


Figure 11. Schéma simplifié des procédés de fabrication des capsules molles en industrie pharmaceutique (adaptée à partir d'Aulton's Pharmaceuticals, 2022).

5.3. Tests de contrôle des capsules

Les principaux essais réalisés sur les capsules molles sont les suivants :

- **Contrôle de l'aspect** : vérification de la couleur, de la forme et de l'absence de défauts (fissures, fuites, déformations).
- **Uniformité de masse** : contrôle de la régularité du remplissage.
- **Uniformité de teneur** : vérification de la quantité de principe actif dans chaque capsule.
- **Essai de désagrégation** : mesure du temps nécessaire à la désintégration de la capsule.
- **Essai de dissolution** : évaluation de la vitesse de libération du principe actif.
- **Dosage et identification** : confirmation de l'identité et de la teneur du principe actif.
- **Teneur en eau** : contrôle de l'humidité de l'enveloppe.
- **Étanchéité (capsules molles)** : vérification de l'absence de fuite.
- **Études de stabilité** : évaluation de la qualité des capsules au cours de leur conservation.

6. Les aérosols à poudre sèche

6.1. Définition

Les **inhalateurs à poudre sèche (Dry Powder Inhalers, DPIs)** sont des préparations pour inhalation contenant une ou plusieurs substances actives sous forme de poudre sèche micronisée, administrées au moyen d'un dispositif spécifique. Contrairement aux aérosols-doseurs pressurisés (pMDIs), les DPIs ne contiennent pas de gaz propulseur ; la dispersion de la poudre est assurée par l'inspiration du patient. Les particules destinées à atteindre les voies respiratoires profondes présentent généralement un diamètre aérodynamique compris entre 1 et 5 μm .

6.2. Classification des dispositifs d'inhalation

Les principaux dispositifs d'administration pulmonaire sont :

- **Aérosols-doseurs pressurisés (pMDIs)** : utilisent un gaz propulseur pour délivrer une dose précise, mais nécessitent une bonne coordination entre l'actionnement et l'inspiration.
- **Inhalateurs à poudre sèche (DPIs)** : sans gaz propulseur, déclenchés par l'inspiration du patient ; leur efficacité dépend du débit inspiratoire.
- **Inhalateurs à brume douce (SMIs)** : produisent une brume lente par un mécanisme mécanique, améliorant la déposition pulmonaire.
- **Nébuliseurs** : génèrent un aérosol à partir d'une solution ou d'une suspension, principalement utilisés chez les jeunes enfants, les personnes âgées et les patients hospitalisés.

6.3. Principes généraux : La voie pulmonaire permet d'obtenir :

- **Une action locale**, pour le traitement de l'asthme, de la BPCO ou des infections respiratoires, avec une forte concentration pulmonaire et peu d'effets systémiques.
- **Une action systémique**, grâce à l'absorption rapide des médicaments au niveau des alvéoles pulmonaires, favorisée par leur grande surface d'échange et leur riche vascularisation.

Les performances des dispositifs dépendent principalement : de la taille aérodynamique des particules ; des propriétés de la poudre ; du débit inspiratoire du patient ; de la technique d'inhalation.

6.5. Mécanismes de dispersion des poudres

Dans les inhalateurs à poudre sèche (DPIs), la dispersion de la poudre est assurée par l'inspiration du patient, sans utilisation de gaz propulseur. Le flux d'air inspiratoire désagglomère les particules, sépare le principe actif de l'excipient porteur et génère une fraction respirable capable d'atteindre les voies respiratoires profondes.

6.6. Caractéristiques des poudres pour inhalation

Les (DPIs) doivent présenter des propriétés garantissant une administration pulmonaire efficace :

- Granulométrie adaptée : diamètre aérodynamique de 1 à 5 μm pour atteindre les voies respiratoires profondes.
- Bonne fluidité : assure une dose uniforme et reproductible.
- Faible cohésion : facilite la dispersion des particules lors de l'inhalation.
- Faible hygroscopicité : limite l'agglomération des particules en présence d'humidité.
- Bonne stabilité : maintient les performances de la formulation pendant le stockage.

Le principe actif est généralement mélangé à un excipient porteur, le plus souvent du lactose, afin d'améliorer l'écoulement et la dispersion de la poudre.

6.7. Formulation, fabrication industrielle et conditionnement

6.7.1. Formulation

Les poudres pour inhalation sont constituées d'un principe actif micronisé (1–5 μm), administré seul ou mélangé à un excipient porteur, généralement le lactose monohydraté, afin d'améliorer la fluidité,

- l'homogénéité du mélange et l'uniformité de la dose. Des agents antiagglomérants, tels que le stéarate de magnésium, peuvent également être incorporés pour améliorer la dispersion.

6.7.2. Fabrication industrielle : La fabrication des DPIs comprend les principales étapes suivantes :

- **Micronisation** du principe actif pour obtenir une taille de particules adaptée.
- **Tamisage** des poudres afin d'éliminer les agglomérats.
- **Mélange** du principe actif avec l'excipient porteur jusqu'à obtention d'un mélange homogène.
- **Remplissage** de doses précises dans des capsules, des blisters ou des réservoirs multidoses.
- **Conditionnement** dans des emballages assurant une protection contre l'humidité.

6.7.3. Conditionnement ; Les DPIs sont conditionnés dans des dispositifs garantissant la stabilité de la poudre. On distingue :

- **Dispositifs unidose** : une capsule est chargée avant chaque inhalation.
- **Dispositifs multidoses sous blister** : chaque dose est protégée individuellement.
- **Dispositifs multidoses à réservoir** : plusieurs doses sont stockées dans un réservoir intégré.

6.8. Contrôle qualité et stabilité : Le contrôle qualité des inhalateurs à poudre sèche (DPIs) garantit la sécurité, l'efficacité et l'uniformité des doses délivrées. Les principaux essais sont :

- Identification et dosage du principe actif ;
- Uniformité de la dose délivrée ;
- Granulométrie et diamètre aérodynamique médian en masse (MMAD : Mass Median Aerodynamic Diameter)
- Fraction de particules fines (FPF) ;
- Humidité résiduelle ;
- Contrôle microbiologique, si nécessaire.

6.8.3. Stabilité : Les études de stabilité, réalisées selon les recommandations **ICH**, vérifient que le médicament conserve sa qualité pendant toute sa durée de conservation. Les paramètres suivis sont notamment :

- la teneur en principe actif ;
- l'uniformité de la dose délivrée ;
- les performances aérodynamiques;
- l'humidité et l'aspect de la poudre.

6.9. Applications thérapeutiques

Les inhalateurs à poudre sèche (DPIs) sont principalement utilisés pour le traitement des maladies respiratoires, notamment l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Ils permettent également l'administration de certains antibiotiques, mucolytiques et autres médicaments destinés à une action locale ou systémique grâce à une déposition efficace dans les voies respiratoires.

6.10. Innovations

Les recherches actuelles portent sur le développement de formulations à haute performance, de particules poreuses, de nanoparticules et de dispositifs intelligents (« **smart inhalers** ») capables de suivre l'observance du traitement. Ces innovations visent à améliorer la déposition pulmonaire, la précision de la dose délivrée et l'efficacité thérapeutique.

Chapitre 6 : Les formes médicamenteuses semi-solides

1. Les suppositoires

1.1. Définition : Les suppositoires sont des préparations pharmaceutiques semi-solides, destinées à être introduites dans le rectum. Ils contiennent une ou plusieurs substances actives incorporées dans une base qui fond, se ramollit ou se dissout à la température du corps, permettant ainsi la libération du médicament. Leur forme, leur taille et leur consistance sont adaptées à l'administration rectale. Chaque suppositoire constitue une unité de prise, avec une masse généralement comprise entre 1 et 3 g chez l'adulte. Ils peuvent exercer une action locale ou systémique.

1.2. Mode d'action : Le rectum possède une bonne capacité d'absorption, permettant aux suppositoires d'exercer une action locale ou systémique. Une partie des principes actifs est absorbée par les veines hémorroïdaires inférieures et moyennes, rejoignant directement la circulation générale, ce qui réduit le premier passage hépatique. Une autre partie est absorbée par les veines hémorroïdaires supérieures, avec passage par le foie, tandis qu'une faible fraction peut être absorbée par la voie lymphatique.

Les suppositoires peuvent également exercer une action locale, notamment les suppositoires laxatifs, qui stimulent la muqueuse rectale et favorisent la défécation. Les substances hygroscopiques qu'ils contiennent renforcent cet effet en attirant l'eau dans le rectum.

Le pH du rectum, voisin de 7, favorise l'absorption des acides et des bases faibles, car ils sont faiblement ionisés à cette valeur de pH.

1.3. Excipients des suppositoires : Un excipient pour suppositoires doit être inerte, non irritant, stable et compatible avec le principe actif, tout en assurant une bonne conservation et une facilité de fabrication. Il doit également fondre ou se dissoudre à la température corporelle afin de garantir une libération rapide et complète du médicament. Les excipients des suppositoires sont classés en :

1.3.1. Excipients lipophiles : Les excipients lipophiles **fondent à la température du corps** et libèrent le principe actif.

- **Beurre de cacao :** excipient naturel dont le point de fusion est de 32 à 35 °C. Il assure une bonne libération du médicament, mais présente une faible stabilité et incorpore difficilement les solutions aqueuses.
- **Huiles hydrogénées :** plus stables que le beurre de cacao, elles fondent entre 33 et 36 °C. Elles comprennent les huiles hydrogénées simples (Anolène) et dispersibles (Labrafil).
- **Glycérides semi-synthétiques :** largement utilisés en industrie pharmaceutique en raison de leur excellente stabilité et de leur facilité de fabrication (Suppocire®, Witepsol®).

1.3.2. Excipients hydrosolubles : Les excipients hydrosolubles se dissolvent dans les liquides rectaux pour libérer le principe actif.

- **Glycérine :** liquide hygroscopique utilisé principalement dans les suppositoires laxatifs.
- **Gélatine :** protéine d'origine animale utilisée, avec la glycérine, dans les suppositoires glycéro-gélatinés.
- **Polyéthylène glycol (PEG ou Carbowax) :** polymère hydrosoluble offrant une excellente stabilité et adapté aux suppositoires qui se dissolvent progressivement sans fondre.

1.4. Essais des excipients

1.4.1. Essais physiques : Ils comprennent le point de fusion, le point de solidification, la dureté et la densité, ainsi que l'indice de réfraction et la couleur, afin de garantir leur qualité, leur identité, leur stabilité et leur aptitude à la fabrication des suppositoires.

1.4.2. Essais chimiques : Ils sont contrôlés par la mesure des indices d'acide, de saponification, d'iode, d'hydroxyle et de peroxyde, qui renseignent sur leur qualité et leur stabilité. La recherche de traces de métaux est également réalisée afin d'éviter la dégradation des principes actifs.

1.4.3. Essais physiologiques : Des essais de tolérance, souvent réalisés chez l'animal après des administrations répétées, permettent de s'assurer qu'ils n'entraînent ni irritation ni altération de la muqueuse rectale.

1.5. Les adjuvants : Les adjuvants sont répertoriés selon la classification suivante:

- Élévateurs de point de fusion : pommade à l'eucalyptol
- Agents de dispersion : lécithine, la lanoline
- Les absorbants : transforme les liquides en poudre, la silice colloïdale
- Les conservateurs : meilleur stabilité

1.6. Préparation et conditionnement des suppositoires

1.6.1. Notion de facteur de déplacement (f) : Selon la *Pharmacopée française*, le facteur de déplacement (f) est défini comme la masse d'excipient déplacée par 1 gramme de principe actif (PA) dans une base suppositoire. Il s'exprime par la relation suivante :

$$f = \text{masse d'excipient déplacée} / \text{masse de PA}$$

Exemple : Le camphre possède un facteur de déplacement de 0,98. Cela signifie que 1 g de camphre déplace 0,98 g de beurre de cacao dans la masse suppositoire.

1.6.2. Calcul de la masse d'excipient : La masse d'excipient nécessaire pour la préparation des suppositoires est déterminée par la formule :

$$M = F - (f \times S)$$

où : **M** : masse d'excipient nécessaire pour la préparation, **F** : masse totale des suppositoires préparés sans PA (base seule), **f** : facteur de déplacement du PA, **S** : masse totale du principe actif utilisée dans la formulation.

1.6.3. Procédés de fabrication

Procédé par fusion

Le principe actif (PA), préalablement finement pulvérisé, est d'abord trituré avec environ un tiers de l'excipient jusqu'à obtention d'un mélange homogène. Les deux tiers restants de l'excipient sont ensuite fondus au bain-marie, en veillant à ne pas dépasser sa température de fusion. La première fraction contenant le PA est incorporée progressivement à la phase fondue sous agitation douce afin d'assurer une répartition uniforme. La masse obtenue est ensuite coulée dans des moules préalablement lubrifiés. Après solidification complète par refroidissement, les suppositoires sont démoulés.

Procédé à froid

Le principe actif et l'excipient sont finement pulvérisés puis intimement mélangés. La masse obtenue est ensuite comprimée à l'aide d'une presse munie d'une matrice et d'un poinçon ayant la forme de suppositoire. Ce procédé permet le façonnage direct des unités sans étape de fusion (Figure 12).

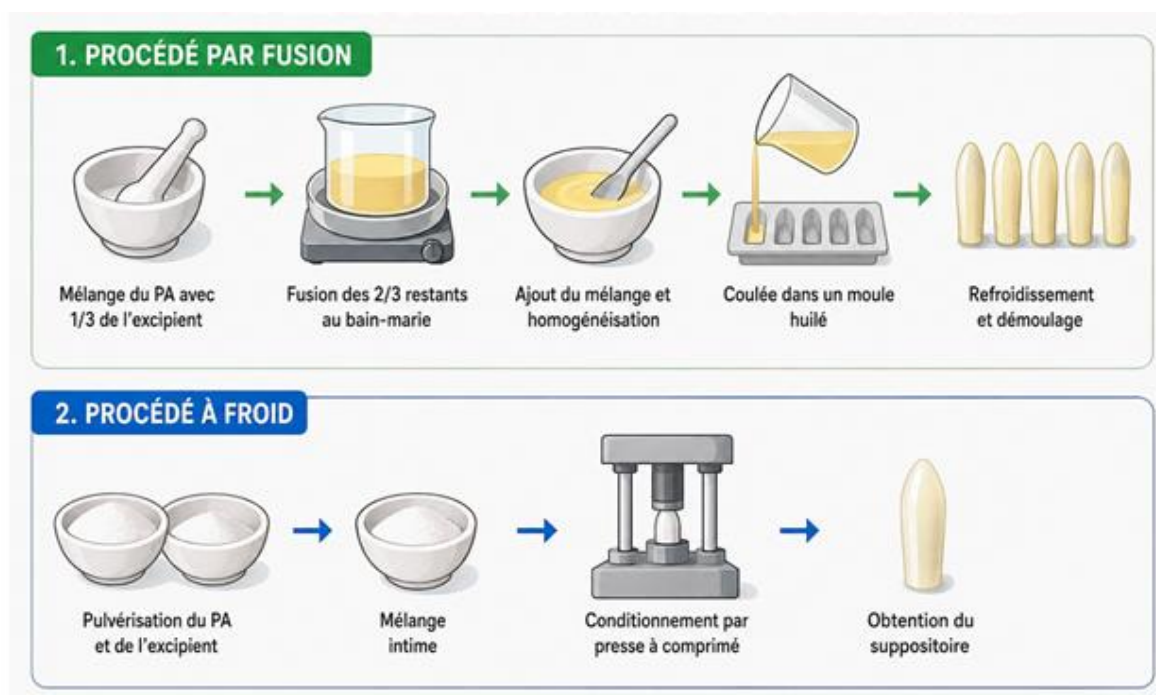


Figure 12. Procédés de fabrication de suppositoires (Auteur).

1.7. Contrôles et essais des suppositoires

1.7.1. Contrôles organoleptiques

Ils permettent d'évaluer les caractéristiques macroscopiques des suppositoires, notamment :

- l'aspect général (surface lisse, homogène, brillante et coloration uniforme) ;
- l'absence de cristallisation en surface ;
- l'absence d'agglomération ou de sédimentation des principes actifs ;
- l'absence de fissures, de déformations ou de cavités internes, vérifiée par observation de la section longitudinale.

1.7.2. Contrôles physicochimiques et pharmaceutiques

Conformément aux exigences de la Pharmacopée, ces essais permettent de garantir la qualité, la stabilité et les performances des suppositoires. Ils comprennent notamment :

- le contrôle de l'uniformité de masse ;
- le dosage et, si nécessaire, l'uniformité de teneur en principe actif ;
- la mesure de la dureté (si applicable) ;
- la détermination du temps de ramollissement ou de désagrégation, selon la nature de la base ;
- la détermination du point ou de l'intervalle de fusion (pour les bases lipophiles) ;
- l'essai de dissolution ou de libération du principe actif, lorsque requis par la monographie ou le développement pharmaceutique.

2. Les pommades

2.1. Définition

Les **pommades** sont des préparations pharmaceutiques semi-solides destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses afin d'exercer une action locale ou transdermique et de produire un effet protecteur, émollient, cosmétique ou thérapeutique. Elles sont constituées d'une ou de plusieurs substances actives incorporées dans une base appelée excipient ou véhicule, qui détermine leurs propriétés physiques, leur stabilité et leur mode d'action.

Selon la Pharmacopée, les pommades sont des préparations homogènes, de consistance molle, destinées à une application locale. Elles peuvent contenir des substances actives (principes actifs) dissoutes, dispersées ou émulsionnées dans une base appropriée unique ou composée de plusieurs excipients.

2.2. Rappel sur la structure de la peau

La peau est le plus grand organe du corps humain, représentant environ **15 à 16 % du poids corporel** chez l'adulte. Elle assure une fonction de barrière protectrice contre les agressions physiques, chimiques, microbiologiques et les rayonnements ultraviolets, tout en participant à la thermorégulation, à la perception sensorielle et au maintien de l'équilibre hydrique de l'organisme.

Elle est constituée de trois couches principales : **L'épiderme**, couche superficielle dépourvue de vaisseaux sanguins, est composé principalement de kératinocytes organisés en plusieurs strates. Sa couche la plus externe, appelée couche cornée (stratum corneum), constitue la principale barrière à l'absorption percutanée des médicaments. **Le derme**, situé sous l'épiderme, est un tissu conjonctif riche en fibres de collagène et d'élastine, en vaisseaux sanguins, en terminaisons nerveuses ainsi qu'en annexes cutanées (follicules pileux, glandes sébacées et glandes sudoripares). Il assure la nutrition de l'épiderme, la résistance mécanique et l'élasticité de la peau. **L'hypoderme**, ou tissu sous-cutané, est principalement constitué de tissu adipeux. Il joue un rôle dans l'isolation thermique, la réserve énergétique, la protection contre les chocs mécaniques et contribue au passage de certains médicaments administrés par voie transdermique (Figure 13).

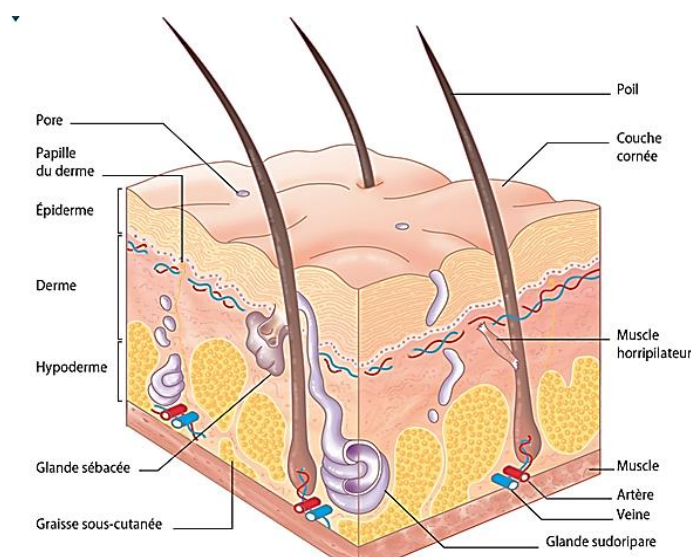


Figure 13. Structure anatomique de la peau humaine montrant l'épiderme, l'hypoderme et les principales annexes cutanées (<https://www.toomed.com/blog/la-composition-de-la-peau>).

2.3. Facteurs influençant l'absorption des médicaments à travers la peau

L'absorption percutanée dépend de facteurs liés à la peau, au principe actif et à la formulation galénique.

- **Facteurs physiologiques** : l'épaisseur et l'hydratation de la couche cornée, l'intégrité de la peau, le site d'application, l'âge et la vascularisation cutanée influencent la perméabilité de la peau.
- **Facteurs liés au principe actif** : la masse moléculaire, la lipophilie, le degré d'ionisation et la concentration déterminent la capacité du médicament à traverser la peau.
- **Facteurs liés à la formulation** : la nature de l'excipient, le temps de contact, l'occlusion et l'utilisation de promoteurs de pénétration modifient la libération et la diffusion du principe actif.

Une absorption optimale est obtenue avec un principe actif **lipophile**, de **faible poids moléculaire**, **peu ionisé**, formulé dans un **véhicule approprié** et appliqué sur une **peau bien hydratée**.

2.4. Principaux classes de pommades

Les pommades sont classées selon la nature de leur excipient (base), qui détermine leurs propriétés, leur mode d'action et leurs indications thérapeutiques (Tableau 7).

Tableau 7. Classification des pommades en fonction de leur base d'excipient (adapté de la *European Pharmacopoeia*, 12th ed., 2026).

Classe de pommade	Composition	Caractéristiques	Exemples d'excipients
1. Pommades lipophiles (hydrocarbonées ou grasses)	Constituées exclusivement de corps gras	Très occlusives, émollientes, non lavables à l'eau, favorisent l'hydratation de la peau	Vaseline, paraffine, cire d'abeille
2. Pommades absorbantes	Bases grasses contenant des agents absorbant l'eau	Peuvent incorporer une certaine quantité d'eau et former une émulsion Eau/Huile (E/H)	Lanoline anhydre, alcools de laine
3. Pommades émulsionnées	Émulsions Eau/Huile (E/H) ou Huile/Eau (H/E)	Bonne étalabilité, adaptées aux lésions suintantes ou sèches selon le type d'émulsion	Cold cream (E/H), crème hydrophile (H/E)
4. Pommades hydrosolubles	Bases sans corps gras, hydrophiles	Lavables à l'eau, non occlusives, libèrent rapidement les principes actifs	Polyéthylène glycol (PEG, macrogols)

Autres types

1. Cérats : Les cérats sont des préparations dermatologiques semi-solides contenant une forte proportion de cires (notamment la cire d'abeille) associées à des corps gras, avec éventuellement une faible quantité d'eau. Ils présentent une consistance ferme et sont principalement utilisés pour leurs propriétés protectrices, émollientes et légèrement occlusives.

2. Gels : Les gels sont des préparations semi-solides obtenues par la gélification d'un liquide à l'aide d'un agent gélifiant approprié. Ils peuvent être hydrophiles ou lipophiles et sont destinés à l'application sur la peau ou les muqueuses. Leur texture légère favorise une libération rapide du principe actif et procure un effet rafraîchissant.

3. Mousses cutanées : Les mousses cutanées sont des préparations constituées d'une dispersion de gaz dans une phase liquide ou semi-solide, généralement conditionnées dans un récipient pressurisé. Après libération,

elles forment une mousse légère facilitant l'application uniforme du médicament, notamment sur les zones pileuses.

4. Pâtes dermatologiques : Les pâtes dermatologiques sont des préparations semi-solides contenant une forte proportion de poudres insolubles finement divisées (20 à 50 %) dispersées dans une base appropriée. Elles possèdent des propriétés protectrices, absorbantes et asséchantes, particulièrement adaptées aux lésions exsudatives.

2.5. Les types d'excipients des pommades

Les **excipients** sont des substances pharmaceutiquement inertes qui servent de support au(x) principe(s) actif(s). Ils assurent la stabilité, la consistance, l'étalement, la libération du médicament et influencent sa pénétration cutanée. Selon leur nature, les excipients des pommades sont classés en quatre grandes catégories (Tableau 8).

Tableau 8. Les types d'excipients des pommades (*European Pharmacopoeia* 12th ed, 2026).

Type d'excipient	Caractéristiques principales	Exemples
Lipophiles (hydrocarbonés)	Très gras, occlusifs, émollients	Vaseline, paraffine, cire d'abeille
Absorbants	Absorbent l'eau et forment des émulsions E/H	Lanoline, alcools de laine
Bases émulsifiées	Base Eau/Huile (E/H) ou Huile/Eau (H/E). bonne étalabilité	Cold cream, crème hydrophile
Hydrophiles	Hydrosolubles, non gras, lavables à l'eau	PEG

2.6. Procédés de fabrication des pommades

Les pommades sont fabriquées selon trois procédés principaux : l'incorporation, la fusion et l'émulsifiassions. Le choix de la méthode dépend de la nature de l'excipient, des propriétés du principe actif et du type de préparation (Figure 14).

- **L'incorporation** consiste à mélanger le principe actif à l'excipient sans chauffage. Cette méthode est utilisée pour les substances thermolabiles.
- **La fusion** consiste à faire fondre les excipients, puis à incorporer le principe actif avant le refroidissement sous agitation. Elle est adaptée aux bases grasses.
- **L'émulsification** repose sur le mélange de deux phases (aqueuse et huileuse) chauffées séparément afin d'obtenir une émulsion stable. Elle est utilisée pour les crèmes et les pommades émulsionnées.

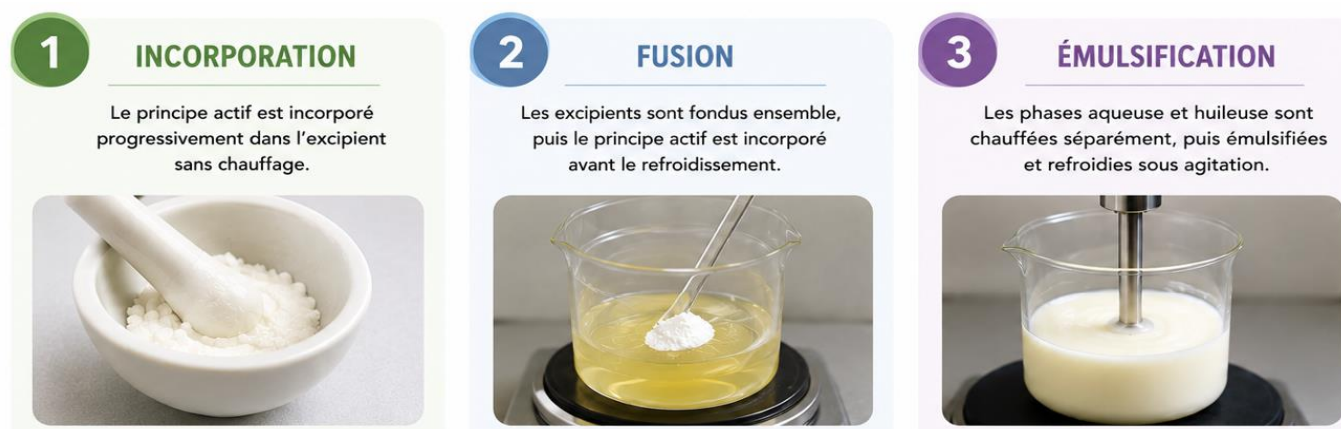


Figure 14. Procédés de fabrication des pommades (adaptée à partir d'Aulton et Taylor , 2022).

2.7. Contrôle de qualité des pommades : essais à réaliser

Le contrôle de qualité des pommades est indispensable pour garantir leur sécurité, leur efficacité et leur stabilité. Les essais réalisés portent sur les caractéristiques physiques, physicochimiques, microbiologiques et, selon le cas, biopharmaceutiques (Tableau 9).

Tableau 9. Principaux essais de contrôle des pommades (Allen, 2020).

Essai	Objectif
Contrôle organoleptique	Vérifier l'aspect, la couleur, l'odeur, la texture et l'homogénéité.
Homogénéité	S'assurer de la répartition uniforme du principe actif dans l'excipient.
pH (<i>pour les préparations contenant une phase aqueuse</i>)	Vérifier la compatibilité avec la peau et la stabilité de la formulation.
Viscosité / Rhéologie	Évaluer la consistance, l'étalement et le comportement à l'application.
Étendabilité (Spreadability)	Mesurer la facilité d'étalement sur la peau.
Extrudabilité	Évaluer la facilité de sortie de la pommade de son tube ou de son conditionnement.
Taille des particules (<i>si présence de solides</i>)	Contrôler la finesse de dispersion afin d'éviter toute sensation de granulation.
Uniformité de teneur	Vérifier que chaque unité contient la quantité prévue de principe actif.
Dosage du principe actif	Déterminer la teneur réelle en substance active.
Libération in vitro du principe actif	Évaluer la vitesse de libération du médicament à partir de la pommade.
Contrôle microbiologique	Vérifier l'absence de contamination microbienne et la conformité aux limites microbiologiques.
Essais de stabilité	Évaluer la stabilité physique, chimique et microbiologique au cours du stockage.

2.8. Conditionnement et étiquetage

Le conditionnement des préparations semi-solides doit assurer leur protection contre la lumière, l'humidité, l'air et toute contamination, tout en garantissant leur stabilité pendant la durée de conservation. Les conditionnements les plus courants sont :

- les tubes en aluminium verni ;
- les tubes multicouches en matériau plastique ;
- les pots en verre ou en polypropylène, principalement utilisés pour certaines préparations, mais moins recommandés en raison d'un risque accru de contamination lors de l'utilisation.

L'étiquetage doit comporter les informations essentielles, notamment le nom de la préparation, la composition ou le principe actif, la voie d'administration, les conditions de conservation, la date de péremption, le numéro de lot et, le cas échéant, les précautions d'emploi.

Chapitre 7. La vectorisation

1. Définition : La vectorisation est un phénomène qui consiste à administrer des médicaments directement à la cellule malade afin d'éviter le fait de subir l'action de ce médicament à toutes les cellules du corps humain. Elle correspond au transport des molécules actives jusqu'à leur cible biologique.

2. Intérêt de la vectorisation : La vectorisation des médicaments a pour but de :

- Permettre la distribution de molécules actives uniquement au site d'action sans affecter les tissus sains comme la spécialité Daunoxone®, utilisée dans le traitement des tumeurs cancéreuses.
- Faciliter le franchissement de certaines barrières physiologiques comme la barrière hémato-encéphalique, et de certains types de cellules.
- Administrer des médicaments par l'autres voies que la voie traditionnelle, par exemple l'administration de l'insuline par voie orale au lieu de la voie sous cutanée.
- La protection éventuelle du principe actif contre son inactivation prématurée.
- L'augmentation de la pénétration cellulaire ou intracellulaire de principe actif inaccessible par simple diffusion.
- Améliorer la cinétique des principes actifs dans l'organisme pour qu'ils ne soient pas trop vite éliminés. Permettre l'éviction d'excipients entraînant des effets secondaires graves.
- Sélectivité de la libération. Dans conditions, la vectorisation peut apporter un ciblage du médicament grâce à des ligands à la surface des vecteurs qui sont capables d'interagir spécifiquement avec des cellules cibles.

3. Notion du vecteur : Un vecteur est une structure capable de véhiculer un principe actif en modifiant sa distribution tissulaire et/ou cellulaire ou ses interactions avec des cellules cibles. Cette vectorisation permet d'une part d'éviter l'injection directe du médicament dans l'organisme et d'autre part d'améliorer les caractéristiques pharmacocinétiques du principe actif après encapsulation.

4. Propriétés d'un vecteur idéal : Afin d'accomplir sa tâche, un vecteur doit être :

- Biocompatible
- Furtif « stealth »
- Spécifique de l'organe ou du tissu visé.
- Biodégradable
- Taux de libération maximal.

5. Les différents types de vecteurs pharmaceutiques

Les vecteurs sont des systèmes de transport destinés à acheminer les principes actifs jusqu'à leur site d'action. Ils améliorent la stabilité, la biodisponibilité et la libération contrôlée des médicaments. Selon leur structure, ils sont classés en vecteurs moléculaires, vecteurs vésiculaires et vecteurs colloïdaux.

5.1. Les vecteurs moléculaires

Ce sont des molécules porteuses auxquelles un principe actif est lié par des liaisons covalentes ou des interactions non covalentes. Ils assurent le transport, la protection et la libération contrôlée du médicament, souvent déclenchée par des stimuli biologiques (pH, enzymes, rupture de liaison) :

5.1.1. Polymères

Les polymères sont les vecteurs moléculaires les plus utilisés en vectorisation des médicaments. Ils peuvent être naturels (chitosane, gélatine, albumine, alginate, dextrane) ou synthétiques [PEG (polyéthylène glycol), PLGA (poly(acide lactique-co-glycolique)), PLA (acide polylactique) et PCL (polycaprolactone)]. Ils assurent la protection du principe actif, permettent une libération contrôlée ou prolongée et augmentent le temps de circulation du médicament dans l'organisme.

5.1.2. Cyclodextrines

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques capables de former un complexe d'inclusion avec certaines molécules. Le principe actif est emprisonné dans leur cavité hydrophobe. Ils améliorent la solubilité, protection contre l'oxydation, amélioration de la stabilité

5.1.3. Anticorps monoclonaux : Les anticorps monoclonaux sont des protéines capables de reconnaître spécifiquement un antigène exprimé à la surface des cellules cibles. Ils assurent un **ciblage actif** des médicaments, améliorant ainsi leur efficacité et réduisant les effets indésirables. Ils sont principalement utilisés en cancérologie et en immunothérapie.

5.1.4. Pro-médicaments (Prodrugs)

Les pro-médicaments sont des composés pharmacologiquement inactifs ou peu actifs, transformés in vivo en principe actif par des réactions enzymatiques ou chimiques. Cette stratégie permet d'améliorer la biodisponibilité, de réduire la toxicité, de protéger le principe actif contre la dégradation et, dans certains cas, d'assurer un ciblage plus spécifique du tissu ou de l'organe cible.

5.2. Les vecteurs vésiculaires (Liposomes)

Les vecteurs vésiculaires sont des systèmes constitués d'une ou plusieurs bicouches phospholipidiques entourant un compartiment aqueux, dont les liposomes sont les principaux représentants. Un liposome est généralement composé de phospholipides, souvent associés au cholestérol, et d'un cœur aqueux. Il peut encapsuler des molécules hydrophiles dans son compartiment interne et des molécules lipophiles au sein de la bicouche lipidique, assurant ainsi la protection et la libération contrôlée du principe actif.

5.2.1. Liposomes unilamellaires

Les liposomes unilamellaires sont des vésicules constituées d'une seule bicouche phospholipidique entourant un compartiment aqueux. Selon leur taille, ils sont classés en : SUV (Small Unilamellar Vesicles) : petites vésicules unilamellaires, de diamètre généralement compris entre 20 et 100 nm. LUV (Large Unilamellar Vesicles) : grandes vésicules unilamellaires, de diamètre généralement supérieur à 100 nm, pouvant atteindre 1 µm.

5.2.2. Liposomes multilamellaires (MLV)

Les liposomes multilamellaires (MLV) sont constitués de plusieurs bicouches phospholipidiques concentriques, permettant une encapsulation importante et une libération prolongée du principe actif. Le médicament est libéré par diffusion, fusion membranaire, endocytose ou dégradation enzymatique. Les MLV présentent une excellente biocompatibilité, protègent le principe actif et peuvent assurer un ciblage passif ou actif, mais leur utilisation est limitée par leur instabilité, leur coût élevé et leur durée de conservation relativement courte (**Figure 15**).

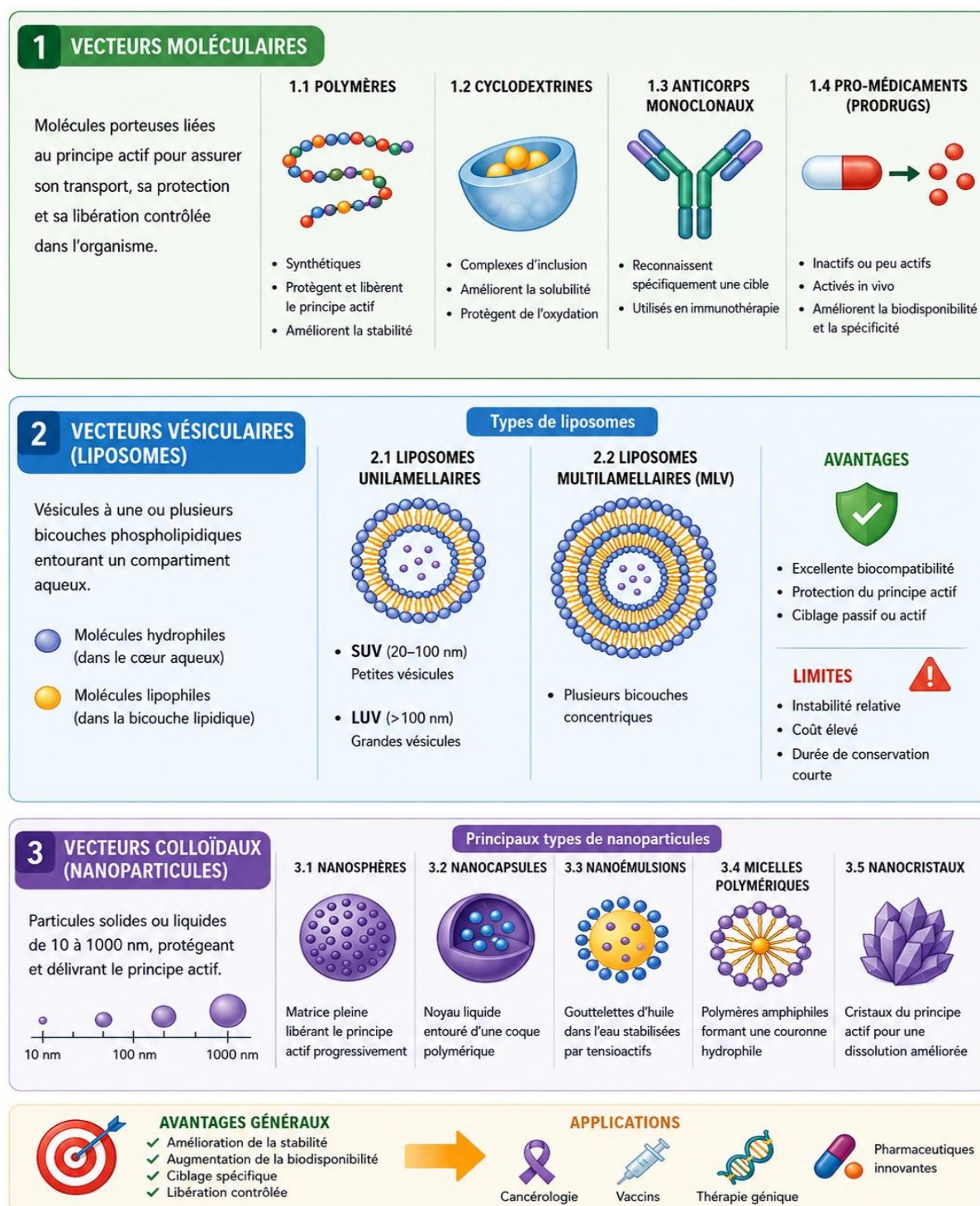


Figure 15. Les différents types de vecteurs (adapté à partir d'Alexandre and Dubois, 2000).

5.3. Les vecteurs colloïdaux (Nanoparticules)

Les vecteurs colloïdaux sont des particules solides ou liquides dispersées dont le diamètre varie généralement entre **10 et 1000 nm**. Ils représentent aujourd'hui l'un des domaines les plus développés de la nanomédecine.

Le principe actif est encapsulé, adsorbé ou dispersé à l'intérieur de la nanoparticule. La nanoparticule protège ensuite le médicament jusqu'à son site d'action. Les principaux types sont :

- **Nanosphères** : Le médicament est réparti dans toute la matrice polymérique et assure une libération progressive.
- **Nanocapsules** : Le médicament est contenu dans un noyau liquide entouré d'une membrane polymérique.
- Structure comparable à une capsule miniature.
- **Nanoémulsions** : Dispersion de gouttelettes d'huile dans l'eau. Ils sont très utilisés pour les médicaments lipophiles.
- **Micelles polymériques** : Constituées de polymères amphiphiles. Elles possèdent un cœur hydrophobe et une couronne hydrophile
- **Nanocristaux** : Constitués uniquement de principe actif. Ils permettent : une dissolution très rapide et une biodisponibilité améliorée.

Les nanoparticules améliorent la stabilité, la dissolution, le ciblage et la libération contrôlée des principes actifs, ce qui renforce leur efficacité thérapeutique. Malgré une fabrication complexe, un coût élevé et des contraintes réglementaires importantes, elles sont largement utilisées en cancérologie, dans les vaccins, la thérapie génique et diverses formes pharmaceutiques innovantes.

Conclusion

Les vecteurs moléculaires, vésiculaires et colloïdaux constituent les trois grandes familles de systèmes de vectorisation des médicaments. Chacun possède une structure, un mode de fonctionnement et des applications spécifiques. Les vecteurs moléculaires reposent sur une liaison directe entre le principe actif et une molécule porteuse, les vecteurs vésiculaires utilisent des membranes lipidiques pour encapsuler le médicament, tandis que les vecteurs colloïdaux exploitent des particules nanométriques pour améliorer la stabilité, la biodisponibilité et le ciblage. Ces technologies sont aujourd'hui au cœur du développement des médicaments innovants et de la médecine personnalisée. Elles jouent un rôle majeur en nanomédecine, en thérapie ciblée et dans la conception de nouvelles formes pharmaceutiques à libération contrôlée.



Références bibliographiques

- Alexandre M, Dubois P. Polymer-layered silicate nanocomposites: preparation, properties and uses. *Materials Science and Engineering: R*. 2000;28(1–2):1–63.
- Allen LV. *The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding*. 6th ed. Washington (DC): American Pharmacists Association; 2020.
- Allen TM, Cullis PR. Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2013;65(1):36–48.
- Aulton ME, Taylor KMG. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. 6th ed. Elsevier; 2022.
- Ansel HC, Allen LV, Popovich NG. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 12th ed. Wolters Kluwer; 2022.
- Brossard D, Charreau C, Chaumeil JC, Crauste CM, Le Hir A. *Pharmacie galénique*. Elsevier Health Sciences; 2016.
- Brigitte C, et al. *Guide du préparateur en pharmacie*. Masson; 2004.
- Danaei M, et al. Impact of particle size and polydispersity on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems. *Pharmaceutics*. 2018;10(2):57.
- Dangoumau J, Moore N, et al. *Pharmacologie générale*. Université Victor Segalen Bordeaux 2; 2006.
- European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). *European Pharmacopoeia*. 11th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2023.
- European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). *European Pharmacopoeia*. 12th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2025–2026.
- European Commission. *EudraLex – Volume 4: EU Guidelines for Good Manufacturing Practice (GMP)*. Brussels.
- European Medicines Agency (EMA). *Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products*.
- Falson-Reig F, Faivre V, Pirot F. *Nouvelles formes médicamenteuses*. Tec & Doc / Lavoisier; 2004.
- Fessi H, Puisieux F, Devissaguet JP, Ammouy N, Benita S. Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition. *International Journal of Pharmaceutics*. 1989;55(1):R1–R4.
- Florence AT, Attwood D. *Physicochemical Principles of Pharmacy*. 6th ed. Pharmaceutical Press; 2016.
- Ghante M, Potdar M, Bhusari V, eds. *Modern Aspects of Pharmaceutical Quality Assurance*. Springer; 2024.
- Huynh-Ba K, ed. *Analytical Testing for the Pharmaceutical GMP Laboratory*. Wiley; 2022.
- International Council for Harmonisation (ICH). ICH Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products; 2003.
- International Council for Harmonisation (ICH). ICH Q2(R2): Validation of Analytical Procedures; 2023.
- International Council for Harmonisation (ICH). ICH Q8(R2): Pharmaceutical Development; 2023.
- Kumar R, Singh V, Gupta P. Advances and challenges of additive manufacturing in pharmaceuticals. *arXiv*. 2024.
- Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 3rd ed. Lea & Febiger; 1986.
- Le Hir A. *Abrégé de pharmacie galénique*. 8th ed. Masson; 2001.
- Lüllmann H, Mohr K, Ziegler A. *Atlas de poche de pharmacologie*. 2nd ed. Flammarion; 1998.
- Müller RH, Shegokar R, Keck CM. Lipid nanoparticles (SLN & NLC): development and applications. *Current Drug Discovery Technologies*. 2011;8(3):207–227.
- Pattni BS, Chupin VV, Torchilin VP. New developments in liposomal drug delivery. *Chemical Reviews*. 2015;115(19):10938–10966.
- Rautio J, et al. Prodrugs: design and clinical applications. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2008;7:255–270.
- Roesti D, Goverde M. Microbiological control strategy in non-sterile pharmaceutical manufacturing. Wiley; 2020.
- Sandle T. *Sterility, Sterilisation and Sterility Assurance for Pharmaceuticals*. Woodhead Publishing; 2025.
- Seiller M, Martini MC. *Formes pharmaceutiques pour application locale*. Lavoisier; 1996.
- Sinko PJ. *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 7th ed. Wolters Kluwer; 2017.
- Stella VJ, He Q. Cyclodextrins. *Toxicologic Pathology*. 2008;36(1):30–42.
- Wang Y, Thanou M. Targeting nanoparticles to cancer. *Pharmaceutical Research*. 2010;27:100–112.
- Wehrlé P. *Formes pharmaceutiques et voies d'administration*. Université de Strasbourg; 2012.
- Wingate G, ed. *Pharmaceutical Computer Systems Validation*. 2nd ed. CRC Press; 2024.
- World Health Organization (WHO). *Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products*. 2024. <https://www.who.int>
- United States Pharmacopeia (USP). USP–NF General Chapter <601>: Aerosols, Nasal Sprays, Metered-Dose Inhalers, and Dry Powder Inhalers.
- European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). General Chapter 0671: Preparations for Inhalation.
- Food and Drug Administration (FDA). *Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products – Quality Considerations*.
- Remington JP. *The Science and Practice of Pharmacy*. Pharmaceutical Press; 2020.