

Chapitre 4: Les formes pharmaceutiques

La mise en forme pharmaceutique de l'ensemble principe actif et excipient est le domaine de la pharmacie galénique.

I) Formes pharmaceutiques destinées à la voie orale

A) Les formes solides

Principales avantages : la conservation du principe actif est la meilleure possible dans les produits secs. Les formes solides constitue 55 % des médicaments.

1) **Poudres orales:** Ce sont des préparations constitué de particule solides, libres, sèches et +/- fines. Elles peuvent être effervescentes. Elles sont absorbées parfois à la cuillère et parfois après suspension dans l'eau. Boite multi dose où l'on prélève avec une cuillère à café.
Inconvénients : quantité de poudre prélevé varie selon que la cuillère est +/- à raser.

2) **Formes obtenues par répartition des poudres dans des enveloppes:** Bonne sécurité d'emploi puisque l'on connaît exactement la quantité de principe actif administré à chaque fois que le patient absorbe une unité de prise.

a) Les sachets: Petit sac dont les bords sont soudés ou collés qui renferme une unité de prise médicamenteuse, la poudre sert à la préparation de solution en suspension orale. Cette forme est très utilisée en pédiatrie.

b) Les gélules ou capsules dures : Constituée d'une enveloppe de forme cylindrique à base hémisphérique renfermant une unité de prise du médicament. L'enveloppe est constitué de deux capsules à emboîtement dont la paroi à base de gélatine est dure et mince. Le contenu peut être pulvérulent ou granuleux. Elle se conserve à l'abris de la chaleur (température inférieure à 30°C). Formes industrielles très utilisée. Avantages : fabrication simple et rapide, principe actif très vite libéré dans le tube digestif par destruction de l'enveloppe, en pédiatrie on peut vider la gélule dans les aliments. Il est possible de fabriquer des gélules gastro résistantes ou à libération modifiée, elles ne doivent pas être ouvertes.

3) Formes obtenues par traitement des poudres

a) Comprimés Formes pharmaceutique: la plus répandue, uniquement industrielle.

Définition : préparation de consistance solide obtenu en agglomérant par compression des particules de poudres renfermant une unité de prise du médicaments avalé, croqué ou dissout dans l'eau. Avantages : solidité suffisante pour résister aux manipulations, conservation facile, possibilité de fabriquer de nombreuses variétés.

☐ Comprimés non enrobés : plus simple et plus répandue ☐

Comprimés effervescents : renferment dans leur composition des produits acides et bicarbonate qui réagissent rapidement avec l'eau et libération de gaz carbonique. Dissolution rapide. ☐

Comprimés solubles ou dispersibles : comme les effervescents mais sans effervescence, enrobés ou non, facilement mis en solution ou en suspension dans l'eau avant absorption. ☐

Comprimés enrobés : recouvert d'une ou plusieurs couches constituant l'enrobage, lorsque

l'enrobage est très mince : comprimé pelliculé. Avantages : déglutition facilitée, paroi lisse (pas de collage), protection des principes actifs avec l'humidité. ☒

Comprimés gastorésistants : destinés à résister aux sucs gastriques et à libérer leur principe actif dans l'intestin. Ils sont utilisés pour les principes actifs détruits par l'acidité gastrique. ☒
Comprimés à libération modifiée : enrobés ou non dont les excipients spéciaux et les procédés de fabrication particuliers permettent de modifier la vitesse ou le lieu de libération du principe actif.

Comprimé à libération prolongée (LP) dont le principe actif est libéré durant un temps assez long. Cela réduit le nombre de prises journalières, ils ne doivent pas être écrasés. ☒

Comprimés à utiliser dans la cavité buccale : destinés à se dissoudre dans la bouche, 2 applications : comprimé à sucer avec action locale du principe actif, comprimé sublingual avec absorption de principe actif par la muqueuse buccale qui permet un effet général.

b) Granulés : Ce sont des préparations constituées par des grains solides et secs formés par agrégation de particules de poudre. Avalés tels quels, croqués, dissout ou désagrégés dans l'eau, effervescent. Présentés soit dans une boîte multidoses où l'on prélève à la cuillère soit en dose unitaire. Fabrication industrielle.

4) **Capsules molles**: Constituées d'une enveloppe épaisse, d'un seul bloc et de forme variable renfermant une unité de prise de médicament. Enveloppe = gélatine élastique, contenu pâteux ou liquide, conservé à l'abri de la chaleur. Fabrication industrielle.

B) Les formes liquides Avantage : forme d'action rapide, car elle ne nécessite pas de dissolution dans le tube digestif (environ 12 % des médicaments).

1) Formes multidoses

a) Sirops : Préparation aqueuse de saveur sucrée et de consistance visqueuse. Un sirop renferme 550 g de sucre / L. La forte teneur en sucre assure une protection antimicrobienne. Se conserve dans une bouteille bien bouchée. (cuillère à café : 5 ml, cuillère à dessert : 10 ml, cuillère à soupe : 15 ml). Fabrication officinale et industrielle.

b) Liquides pour administration orale: Solution, émulsion ou suspension contenant un ou plusieurs principes actifs dans un solvant approprié : eau, alcool et les huiles. Administration à la cuillère ou par goutte diluée dans de l'eau. Fabrication officinale et industrielle.

2) Formes unitaires

a) Ampoules buvables: Répartition d'un soluté buvable dans des ampoules (en verre jaune ; ampoule injectable : verre incolore). Fabrication industrielle.

II) Formes pharmaceutiques destinées à la voie parentérale

1) Définition: Il existe 3 catégories principales de préparations destinées à être injectées, perfusées ou implantées.

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

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

- **Poudres pour injection ou perfusion I.V** : ce sont des substances solides et stériles réparties dans leur récipient définitif, elles forment rapidement une solution ou une suspension après agitation avec le volume prescrit d'un liquide approprié et stérile.

2) Qualité des préparations injectables

a) Qualités obligatoires - Stérilité : une préparation injectable ne doit pas contenir de microorganisme vivant qui provoquerait une infection lors de l'injection.

- Absence de pyrogène : une préparation injectable ne doit pas contenir de substance pyrogène qui provoquerait des excès de fièvre.

- Aspect macroscopique correct : les solutions doivent être limpides et ne pas renfermer de particules visibles à l'œil nu. Les émulsions doivent avoir un aspect homogène et ne pas présenter de séparation des phases. Les suspensions peuvent présenter une sédimentation mais une légère agitation doit redonner une suspension suffisamment stable pour permettre des prélèvements homogènes.

b) Qualités facultatives Isotonie : une préparation injectable doit avoir une pression osmotique aussi proche que possible de celle du sang afin de ne pas risquer de détruire les hématies. La pression osmotique dépend de la quantité de produit dissout dans l'eau. L'isotonie est surtout importante pour les solutés massifs. En cas d'hypertonie, il faudra faire une injection lente.

3) Récipients utilisés

a) En verre: Les ampoules et flacons doivent être en verre incolore afin d'éviter une confusion avec les ampoules buvables en verre jaune.

Avantages : transparence, résistance à la chaleur, inertie chimique et imperméabilité aux gaz.

b) En matières plastiques: Les flacons, poches et seringues préremplis doivent être en matière plastique transparente. Avantages : légèreté et résistance aux chocs.

4) Avantages et inconvénients

- Avantages : rapidité d'action, cette voie évite la destruction du principe actif par les sucs digestifs, possibilité d'une action locale, garantit d'absorption de la dose totale du médicament.

- Inconvénients : risque d'infection, effet douloureux, nécessité d'un personnel compétent, obligation d'un appareillage approprié.

III) Formes pharmaceutiques destinées à la voie cutanée: Elles sont appliquées sur la peau ou certaines muqueuses afin d'exercer une action locale ou de réaliser la pénétration percutanée des principes actifs.

1) Pommades: Ce sont des préparations composées d'un excipient mono phase hydrophile ou lipophile dans lequel sont dispersés des substances liquides ou solides, leur consistance est semi solide.

2) Crèmes: Ce sont des préparations composée d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse, le tout ayant une consistance fluide.

3) Gels: Ce sont des liquides gélifiés à l'aide d'agent approprié, la consistance est visqueuse.

IV) Formes pharmaceutiques destinées à la voie rectale: Elles permettent une action locale ou systémique du principe actif.

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

2) Suspensions et solutions à usage rectales Ce sont des préparations liquides contenant une unité de prise de médicament. Le principe actif est dissout ou dispersé dans un excipient comme l'eau ou la glycérine. Leur volume varie de 2.5 à 2000 ml. Le récipient est de forme adapté à l'administration dans le rectum.

V) Formes pharmaceutiques destinées à la voie vaginale :

1) Ovules: Ce sont des préparations solides de forme ovoïde contenant une unité de prise du médicament. Leurs volumes et leurs consistance sont adaptés à l'administration par voie vaginale.

2) Capsules vaginales: Ce sont des capsules molles de formes ovoïdes à paroi lisse et contenant une unité de prise de médicament.

VI) Formes pharmaceutiques destinées à la voie oculaire: Ce sont des préparations destinées à être appliquées sur le globe oculaire et les conjonctives ou à être introduite dans le cul de sac conjonctif de l'œil.

1) Collyres: Ce sont des solutions ou suspensions stériles, aqueuse ou huileuses contenant un ou plusieurs principes actifs et destinés à l'instillation oculaire. Les flacons sont multidoses : un conservateur antimicrobiens et leurs volumes est limité à 10 ml. L'étiquette doit indiquer la durée limite d'utilisation après ouverture (maximum 4 semaines). Il existe des récipients uni dose notamment pour la chirurgie ophtalmologique.

2) Les solutions pour lavage ophtalmologique: Ce sont des solutions aqueuses, stériles destinées à rincer ou à baigner les yeux ou encore l'imbiber des compresses oculaires. Elles ont les même caractéristiques que les collyres sauf que les flacons multidoses contiennent au max 200 ml.

VII) Formes pharmaceutiques destinées à la voie respiratoire: Ce sont des préparations solides ou liquides destinées à être administrées sous forme de vapeur, d'aérosol ou de poudre dans la partie inférieure des voies respiratoires en vue d'une action locale ou systémique.

1) Liquides pour nébulisation: Ce sont des solutions, des suspensions ou des émulsions aqueuses destinées à être convertit en aérosol au moyen de nébuliseur. Les aérosols sont constitués par une dispersion de particules liquides dans un gaz. Il y a les nébuliseurs pneumatiques et ultrasons. La performance de l'appareil réside dans la finesse des micro gouttelettes qu'il génère.

2) Inhalateurs pressurisés à valve doseuse: Ils sont constitués d'une solution, suspension ou émulsion conditionnée dans un récipient comportant une valve doseuse et maintenu sous

pression avec un gaz propulseur liquéfié. L'ouverture de la valve permet l'injection d'une quantité déterminée de médicaments, sous forme d'aérosol quelque soit la durée d'ouverture. Les gaz utilisés sont le butane ou le propane.

3) Inhalateurs à poudre sèche: Ce sont des dispositifs permettant l'inhalation d'une poudre médicamenteuse sous l'effet d'une profonde inspiration. Formes multidoses, la quantité de poudre est mesurée à chaque utilisation par un système doseur intégré dans l'inhalateur ou des formes unitaires dans une capsule portée par un disque qui est introduit dans l'inhalateur.

Quelques définitions:

*En pharmacologie, la **biodisponibilité** est la proportion d'une substance qui atteint la circulation sanguine sous forme inchangée. C'est un outil essentiel en pharmacocinétique, car la biodisponibilité doit être prise en considération lors du calcul des doses pour des voies d'administration autres qu'intraveineuse.

*La **biopharmacie** est une discipline des sciences pharmaceutiques qui se situe à l'interface entre la galénique et la pharmacocinétique. Elle étudie l'impact des formes galéniques d'un médicament sur son absorption par l'organisme.

*Un **antibiotique** est une substance naturelle ou synthétique qui détruit ou bloque la croissance des bactéries. Dans le premier cas, on parle d'**antibiotique** bactéricide et dans le second cas d'**antibiotique** bactériostatique.

*en pharmacologie, la **dermopharmacie** est l'ensemble des préparations pour les affections dermatologiques.

*L'**homéopathie** ou **homœopathie** (« souffrance » ou « maladie ») est une pratique pseudo-scientifique de médecine alternative inventée par Samuel Hahnemann en 1796.

La croyance sur laquelle se base l'homéopathie est celle d'une possibilité de soigner un patient en diluant très fortement des substances qui, si elles étaient concentrées, provoqueraient des symptômes similaires à ceux qu'il rencontre.

*L'**opothérapie** est le traitement des maladies par des cellules d'origine animale provenant de tissus, d'organes, ou de leurs extraits, par exemple d'hormones sécrétées par les glandes endocrines ou d'enzymes sécrétées par des glandes exocrines.

*Selon le premier article de la loi du 4 juillet 2001 « La **pharmacie vétérinaire** porte sur la préparation, l'importation, l'exportation, la vente, la détention et la délivrance de médicaments vétérinaires et de dispositifs médicaux pour usage vétérinaire.

*D'après la norme ISO 8402-94, l'**assurance qualité** c'est « Ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que de besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux

exigences pour la qualité.

***Ligature**: Opération qui consiste à serrer un vaisseau sanguin avec un lien pour prévenir ou arrêter l'hémorragie. Lien pour cette opération. Opération consistant à lier. Ligature des trompes opération consistant à ligaturer les trompes de Fallope pour empêcher définitivement la conception.

***Un pansement** est l'application sur une plaie de tissu stérile et éventuellement de substances médicamenteuses, destinés à protéger la plaie, arrêter l'hémorragie, absorber les sécrétions et éventuellement la traiter.

VIII) Formes pharmaceutiques nouvelles :

- ✓ Formes à libération contrôler
 - Polymères Hydrophobes
 - Polymères hydrophytes

Types de systèmes :

Systèmes à diffusion contrôler, systèmes contrôler chimiquement, contrôler par pénétration de solvant (osmotiques, gonflants), systèmes biodégradables.

- ❖ Systèmes osmotiques : Oros® => membrane semis perméable, principe actif comme agent osmotique, par pénétration d'eau.
Oros-Push-Pull® => membrane semis perméable, agent osmotique, membrane imperméables isole les 2 compartiments, l'agent osmotique gonfle et le PA sort d'un orifice calibré (pour les PA peu solubles)
 - ❖ Systèmes de résidence gastrique : Systèmes flottant : comprimés [couche hydraté => libère lentement le PA], gélules, gaz [comprimés, ou gélules avec un agent effervescent] Systèmes bio adhésifs : carbopoles ou CMC permet l'adhésion à la muqueuse gastrique Systèmes à haute densité : >1,4 dépôt dans l'estomac Systèmes à grande taille : dépliables (expansibles, fabrication industrielle complexe), gonflables Systèmes super poreux : polymères hydrophiles qui gonflent à 1000 fois le volume initiale Systèmes magnétiques : ferrites de magnésium => par un aimant
 - ❖ Systèmes thérapeutiques transdermiques TTS : Passifs : Diffusion membranaire : ESTRADERM®
Systèmes matricielle :
- ✓ Matrice de diffusion : [NICORETTE®]
 - ✓ Adhésive dispersion : [EVRA®, CLIMARA®].
 - ✓ Microréservoir de dissolution : [NITRO-DUR®].

Actifs :

- Iontophorèse : E-TRANS
- Electropration
- Sonophorèse SONOPREP®
- Micro effraction : MACROFLUX®

- ❖ Systèmes à libération contrôlé pour la voie parentérale : Implanter chirurgicalement, ou par injection au niveau du bras, abdomen ou cuisse.

-Implants polymériques :

Non biodégradables : NORPLANT® (contraceptif => 5ans)

Biodégradable : ZOLADDEX® (contraceptif => 1 à 2 semaines)

- Pompes implantables : AZET® : pompe osmotique pour expérimentation chez l'animal

Système DUROS : pompe osmotique => VIADUR® (1ans, cancer de prostate)

INFUSAID® : pompe par gaz (fréon) rechargeable + cathéter (injection IV)

- ❖ Systèmes à libération prolongé pour la voie oculaire :

Formes topiques :

Hydrogels : par augmentation de la viscosité mais altère la vision

Inserts :

✓ Solubles : LACRISERT®

✓ Insolubles : OCUSERT®

Matrice biodégradable : libération variable intra et inter individus. Libère le PA par érosion

Intraoculaires :

○ Biodégradables : VITASERT®

○ Non biodégradables

○ Iontophorèse : OCUPHOR®

❖ Systèmes à libération prolongé Intra utérine : Progestasert ®, miréna ®

❖ Systèmes à libération prolongé Intra vaginale Nuvaring (contraceptif mensuel)

Vie d'un médicament de la conception

La période de la conception aboutit à la réalisation d'un lot rigoureusement défini dont les unités sont soumises à divers essais cliniques. Ces derniers ayant permis de préciser les indications thérapeutiques, une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) est adressée à l'autorité ministérielle compétente. L'AMM obtenue, le fabricant peut aborder la période de fabrication industrielle.

Dans le premier temps, le *galéniste*, en collaboration étroite avec l'*analyste*, met tout en œuvre pour réaliser une formule de médicament, la meilleure possible dans l'état des connaissances scientifiques du moment. Dans le second temps, son objectif est de reproduire en quantité industrielle des médicaments conformes à la qualité du lot prototype qui a servi aux essais cliniques. Il le fait en appliquant les bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments. On a donc la chronologie suivante:

Conception

Les composantes de la qualité d'un médicament sont très nombreuses. Tout au long de la mise au point d'un médicament nouveau, il y a des choix à faire en ce qui concerne la voie d'administration, la forme galénique, les excipients et les matériaux de conditionnement, le procédé de fabrication, les contrôles, les articles de conditionnement et les conditions de conservation. Ces choix ne peuvent être faits sans une connaissance aussi complète que possible du principe actif.

Dans l'industrie pharmaceutique, les travaux de formulation sont effectués dans les services de recherche et de développement galéniques en étroite relation avec les laboratoires de contrôle.

Connaissance du principe actif

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

Propriétés physiques

Parmi les propriétés physiques, la connaissance de la solubilité dans l'eau est essentielle car elle oriente le choix de la forme d'administration et joue un grand rôle dans la biodisponibilité. Il est de la plus grande importance de connaître la solubilité du principe actif dans l'eau à différents pH et de savoir comment il se partage en fonction du pH en présence de deux phases, l'une aqueuse et l'autre huileuse.

Propriétés chimiques

Les propriétés chimiques sont essentielles pour l'étude de la stabilité: il faut savoir comment le principe actif résiste aux variations de température et d'humidité et quelle peut être l'influence sur lui de l'oxygène de l'air et de la lumière. Il faut s'efforcer de connaître les produits de dégradation afin de pouvoir les identifier après les épreuves de stabilité du médicament terminées. Pour cela, le principe actif est soumis à des variations exagérées de température dans différentes conditions d'humidité et d'éclairage, en présence ou non d'oxygène, etc., de façon à obtenir des produits de dégradation en quantité suffisante pour pouvoir les étudier et mettre au point des méthodes d'identification. Ces dernières permettent par la suite de suivre l'évolution de la formation des produits de dégradation dans des conditions normales de conservation et de fixer la durée limite d'utilisation du médicament.

Une étude chimique plus complète permet de prévoir les incompatibilités du principe actif avec les autres constituants du médicament et son comportement dans les milieux biologiques.

Devenir dans l'organisme

Les éléments concernant le sort du principe actif dans l'organisme sont fournis par le pharmacologue et complétés par le clinicien. Les études pharmacocinétiques préalables nous renseignent sur sa répartition et ses biotransformations dans l'organisme puis sur son élimination. Pour ce qui est de l'activité thérapeutique, nous devons nous efforcer d'en savoir le plus possible sur le lieu et sur le mécanisme de son action. Un élément essentiel est la marge thérapeutique, c'est-à-dire l'écart entre la dose thérapeutique et la dose pour laquelle apparaissent les effets secondaires ou toxiques. Enfin et surtout pour le galéniste, il faut chercher à savoir comment le principe actif peut pénétrer dans l'organisme : ce sont les études préalables de biodisponibilité qui vont le dire. L'idéal avant toute étude de formulation serait de connaître le profil optimal de biodisponibilité à réaliser. Une imprégnation prolongée à un taux déterminé dans l'organisme est souvent souhaitable, mais les pics de concentration sanguine ne sont pas systématiquement à éviter. Cela dépend du mode d'action de la substance active, de la possibilité de fixation par les tissus et du seuil de toxicité. La silhouette optimale peut varier d'un médicament à l'autre selon qu'il s'agit d'agonistes ou d'antagonistes, d'agents chimiothérapeutiques ou d'anticancéreux par exemple

Formulation

L'énumération des propriétés du principe actif à connaître correspond à un idéal vers lequel il faut tendre mais qu'il est bien difficile d'atteindre pour de nombreux principes actifs. Les phénomènes qui régissent le passage et le devenir des principes actifs dans l'organisme sont maintenant largement explorés et doivent être pris en compte lors de la conception d'une nouvelle forme pharmaceutique.

Quoi qu'il en soit, c'est à partir des propriétés connues du principe actif que se font les choix successifs suivants au cours de la formulation d'un nouveau médicament.

Principe actif

Le principe actif peut exister sous plusieurs formes cristallines ou sous la forme de dérivés tels que sels, hydrates... Le choix se fait en fonction du mode d'administration et de considérations de stabilité, de solubilité et de biodisponibilité.

Voie d'administration

Le choix de la voie d'administration dépend:

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

La voie orale est la voie d'administration la plus normale. C'est celle qui est adoptée pour la plupart des principes actifs: les trois quarts des prescriptions concernent la voie orale.

Forme galénique

Le choix de la forme galénique découle de celui de la voie d'administration. Bien que l'éventail des possibilités ne cesse d'augmenter du fait des succès de la recherche galénique en ce domaine, on a presque toujours recours à un nombre limité de formes courantes. Dans la majorité des cas, on se limite à une ou deux alternatives.

Excipients

Pour les excipients, ce que le galéniste recherche avant tout, c'est l'inertie chimique et l'innocuité. Pour avoir le maximum de garanties, il cherche à n'utiliser que des produits de composition chimique connue et fixe avec rigueur les taux d'impuretés admissibles. Le choix s'oriente donc en priorité vers les excipients qui font l'objet d'une monographie à la Pharmacopée.

Quant aux précisions sur leurs propriétés physiques et mécaniques, des progrès ont été réalisés grâce aux nombreux chercheurs, industriels et surtout universitaires, qui se sont fixés comme objectif leur utilisation plus rationnelle. La liste des caractéristiques qui peuvent être chiffrées ne cesse de s'allonger: granulométrie, fluidité, compressibilité, pouvoir glissant, pouvoir anti-adhérent...

Le galéniste s'intéresse particulièrement à l'influence des excipients sur la biodisponibilité. Le choix judicieux d'excipients aux caractères bien définis permet de régler la vitesse de libération du principe actif.

Articles de conditionnement

Les articles de conditionnement jouent plusieurs rôles dont il faut tenir compte dans la mise au point d'un médicament. Le facteur le plus important pour la formulation est évidemment la nature du matériau qui sera au contact direct du médicament, c'est-à-dire celle de l'article de conditionnement primaire. Le choix s'oriente, ici encore, de préférence vers les matériaux dont une monographie existe à la Pharmacopée.

Il est de la plus grande importance de rappeler que les essais de conservation permettant de fixer la durée limite d'utilisation d'un médicament doivent être réalisés dans le conditionnement qui sera définitivement adopté.

Quant aux textes imprimés sur les articles de conditionnement, ils doivent être conçus pour éviter toute confusion et pour la meilleure utilisation du médicament par le malade.

Procédés de fabrication et de contrôle

Les procédés de fabrication doivent être choisis en fonction des objectifs à atteindre mais aussi du matériel utilisable. À chaque étape, les *paramètres critiques*, c'est-à-dire ceux dont les variations peuvent avoir une influence sur la qualité du médicament terminé, doivent être contrôlés par des moyens appropriés. Chaque option dans les procédés de fabrication et de contrôle est à fixer en tenant compte des répercussions éventuelles sur l'homogénéité des lots, sur la stabilité du médicament et sur la biodisponibilité du principe actif.

Autorisation de mise sur le marché Le dossier de demande d'AMM comprend quatre parties:

- Pharmaceutique (galénique et analytique)
- Toxicologique
- Pharmacologique
- Clinique

Il doit être présenté au format européen « CTD » (*common technical development*).

Le premier, le dossier pharmaceutique, a pour objectif de définir le médicament, de façon aussi précise et indiscutable que possible, à la fois par les conditions de fabrication et par les contrôles effectués sur les matières premières, en cours de production et sur le produit fini.

Il comprend, par conséquent, les *éléments* suivants:

- Composition qualitative et quantitative
- Description du procédé de fabrication
- Contrôles des matières premières et des articles de conditionnement
- Contrôles effectués sur les produits semi-finis
- Contrôles des produits finis
- Description des conditions de conservation et du mode d'administration

Du fait que chaque médicament est un cas particulier, des explications doivent être données pour justifier les choix qui ont conduit à l'établissement de chacun de ces éléments. Toutes ces justifications reposent essentiellement sur les données des recherches antérieures faites sur le produit, dont en particulier les études galéniques et analytiques approfondies dites de *préformulation*, réalisées au cours de la période de conception. Au cours de ces études, il est tenu compte des recherches faites pour

l'établissement des autres parties du dossier d'AMM (pharmacocinétique, biodisponibilité et marge thérapeutique) ainsi que des contraintes réglementaires, technologiques et économiques.

Un point très important est à retenir: les seuls véritables essais d'un médicament sont les essais cliniques qui, évidemment, ne peuvent être répétés en routine. Les essais sur l'homme sont effectués une fois pour toutes avec des *unités du lot prototype*, d'où l'importance de décrire ce dernier avec précision pour pouvoir le reproduire. En routine, c'est-à-dire sur chaque lot de fabrication, ce sont des essais de substitutions physicochimiques qui permettent de vérifier la qualité constante du médicament.

