



**LICENCE 3 DE PHARMACIE**  
**Unité d'Enseignement PHAR 353 : Sciences du médicament 2**

**Cours de**  
**PHARMACIE GALÉNIQUE**

**2016-2017**

**SOMMAIRE :**

- **Première partie : Les matières premières à usage pharmaceutique (MPUP)**
- **Deuxième partie : Les opérations pharmaceutiques**
- **Troisième partie : Les formes pharmaceutiques**
- **Quatrième partie : Le conditionnement**

## PREMIÈRE PARTIE : LES MATIÈRES PREMIÈRES À USAGE PHARMACEUTIQUE (MPUP)

### CHAPITRE I : DÉFINITIONS, COMPOSITION ET CLASSIFICATIONS DES MÉDICAMENTS

OBJECTIFS : Connaitre

1. Les définitions du médicament
2. La composition du médicament
3. La définition d'un principe actif
4. La définition d'un excipient
5. Les différentes catégories de médicaments

#### I.1- DÉFINITIONS DU MÉDICAMENT

La définition du médicament peut être déclinée sous deux angles : une définition légale et une définition technologique.

##### I.1.1- LA DÉFINITION JURIDIQUE (LÉGALE) DU MÉDICAMENT

Selon l'article L 511 du Code de la Santé Publique, on entend par médicament : «... *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques* ».

##### I.1.2- LA DÉFINITION TECHNOLOGIQUE DU MÉDICAMENT

La définition technologique du médicament découle de sa définition légale et se fonde sur deux principales notions : les **composants** et l'**aspect physique**.

- **Les composants ou matières premières**

Le médicament est rarement une substance seule. Il s'agit généralement d'un produit multi-composant, renfermant **le(s) principe actif(s)** et des **excipients** (cf. Chap. II).

- **L'aspect physique**

Le médicament est présenté sous une forme galénique contenue dans un conditionnement

- **La forme galénique / forme pharmaceutique**

Les formes galéniques sont généralement regroupées sous trois principales présentations physiques : les solides, les semi-solides et les liquides.

**Les solides :**  
**Comprimés Gélules**



**Les semi-solides :**  
**Pommade**



**Les liquides :**  
**Siróp**



- **Le conditionnement** (cf. Chap. IV) :
  - **Le conditionnement primaire** : l'emballage conteneur, en contact direct avec le médicament qu'il contient
  - **\*Le conditionnement secondaire (externe)** : le médicament dans son conditionnement primaire est introduit dans le conditionnement externe.

Conditionnement  
primaire



Conditionnement  
secondaire



### I.3- LES DIFFÉRENTES CATÉGORIES DE MÉDICAMENTS

#### I.3.1- LES MÉDICAMENTS CLASSÉS SELON LA RÉGLEMENTATION

1. La **préparation magistrale** : médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé;
2. La **préparation officinale** : médicament préparé en pharmacie selon les indications de la ou des pharmacopée (s) en vigueur ;
3. Le **médicament spécialisé de l'officine** : médicament préparé entièrement dans l'officine du pharmacien sous son contrôle direct et dont il assure la dispensation ;
4. La **préparation hospitalière** qui comprend :
  - a- Tout médicament, à l'exception des produits de thérapie génique ou cellulaire, préparé dans le lieu d'hospitalisation en l'absence de spécialité pharmaceutique adaptée;
  - b- Les gaz médicaux produits au moyen d'un générateur ou tout autre dispositif adapté.
5. La **spécialité pharmaceutique** : médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale ;
6. La **spécialité générique** d'une spécialité de référence qui est considérée comme une spécialité, qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs et la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence, et dont la bioéquivalence avec cette dernière a été démontrée par des études de biodisponibilité.
7. Le **médicament immunologique** consistant en :
  - a- **Allergène**, produit destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un agent allergisant ;
  - b- **Vaccin**, agent utilisé en vue de provoquer une immunité active ou passive ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité ;
8. Le **médicament homéopathique** : obtenu à partir de produits, substances ou compositions appelés souches selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la ou les pharmacopées en vigueur;
9. Le **médicament radiopharmaceutique** : médicament contenant un ou plusieurs isotopes radioactifs: dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales
- 10 Les **produits d'hygiène corporelle et les produits cosmétiques** renfermant une substance ayant une action thérapeutique au sens de la définition du médicament ou renfermant des substances vénéneuses à des doses et concentrations supérieures à celles fixées par voie réglementaire;

- 11 Les **produits diététiques** renfermant des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas par elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve ;
- 12 Les **dérivés stables du sang**
- 13 Les **produits présentés comme supprimant l'envie de fumer ou réduisant l'accoutumance au tabac** ;
- 14 Les **concentrés pour hémodialyse** ;
- 15 Les **solutés pour dialyse péritonéale** ;
- 16 Les **gaz médicaux** ;
- 17 Les **insecticides et acaricides destinés à être appliqués** sur l'homme ou sur l'animal;
- 18 Les **préparations à base de plantes médicinales inscrites à la pharmacopée**.
- 19 Le **produit officinal divisé** : toute drogue simple, tout produit chimique et toute préparation stable décrite par la pharmacopée, préparé à l'avance par un établissement pharmaceutique et divisé soit par lui soit par la pharmacie d'officine qui le dispense.

### I.3.2- LES MÉDICAMENTS CLASSÉS SELON LA MÉTHODE THÉRAPEUTIQUE

#### I.3.2.1- LES MÉDICAMENTS ALLOPATHIQUES

Méthode thérapeutique la plus répandue...

- *allos* = autre      - *pathos, pathê* = souffrance

##### A- Théorie fondée sur la « *loi des contraires* »

- **Traitement** de la maladie par une substance qui provoque chez le malade des symptômes contraires à ceux de la maladie.
- **Le remède manifeste des symptômes opposés aux symptômes de la maladie à traiter** :
  - l'*opium*, suc tiré du pavot, *calme et entraîne l'endormissement*,
  - *la douleur agite et tient éveillé*,
  - l'*opium* peut être utilisé comme *remède contre la douleur*.

##### B- Théorie nécessitant l'administration de « *doses pondérales* »

- **Le remède doit être administré en quantité « mesurable »...**
  - Ex. Poudre d'opium : 200 mg/prise et 500 mg/jour

#### II.3.2.2- LES MÉDICAMENTS HOMÉOPATHIQUES

- *homoios* = semblable, - *pathos, pathê* = souffrance

À la fois *conception médicale* et *technique thérapeutique*, l'homéopathie fondée par le médecin allemand Samuel Hahnemann (1755-1843). repose sur **3 principaux postulats** :

- la loi des semblables ou loi des similitudes,
- la loi de l'infinitésimalité ou des doses infinitésimales,
- la loi de globalité.

**A- La loi des semblables ou loi des similitudes** énonce que « *toute substance susceptible de faire apparaître chez un individu sain certains symptômes est également susceptible de faire disparaître chez un individu malade des symptômes semblables* ».

L'homéopathe administre au malade une substance capable de déclencher, chez un individu sain, des symptômes semblables à ceux que présente le malade.

- *Ex* : le quinquina qui guérit la fièvre chez un malade peut provoquer chez un sujet sain les apparences de la fièvre.

**B- La loi de l'infinitésimalité ou des doses infinitésimales** : « *l'effet thérapeutique d'une dose homéopathique augmente avec sa dilution. Ainsi, des doses infinitésimales de substance active auront une action thérapeutique supérieure à celle d'une dose plus forte de la même substance* ».

Le médicament homéopathique doit être administré à des doses « *non pondérales* », sous forme de *dilutions hahnemaniennes* exprimées en décimale (DH) ou en centésimale (CH) hahnemanienne. Plus la dose sera infinitésimale (diluée à l'extrême), plus l'effet de la substance sera important.

- basse dilution : 4 à 5 CH
- moyenne dilution : 7 à 9 CH
- haute dilution : 15 à 30 CH

**C- La loi d'individualisation (notion de terrain, loi de globalité)** énonce : « *chaque individu réagit à sa manière, selon sa constitution, son tempérament, son passé, etc., en un mot son « ego », à n'importe quelle maladie et il en va ainsi de tous les hommes. Il ne s'agira donc pas pour le médecin de soigner une maladie, mais un malade. Celui-ci est un tout qu'il faut traiter comme un tout. C'est pourquoi l'homéopathie est une médecine individuelle* ».

- L'homéopathie soigne 'un individu malade' et pas seulement une maladie.
- L'organisme est considéré comme un 'tout' somatique et psychique...

### **I.3.3- LES MÉDICAMENTS CLASSÉS SELON LA FORME (ASPECT PHYSIQUE)** (cf Chapitre : Les formes pharmaceutiques)

# PREMIÈRE PARTIE : LES MATIÈRES PREMIÈRES À USAGE PHARMACEUTIQUE (MPUP)

## CHAPITRE II : DÉFINITION, SOURCES ET FONCTIONS DES MATIÈRES PREMIÈRES

OBJECTIFS : Connaitre

1. La définition d'un principe actif
2. La définition d'un excipient
3. L'origine des matières premières médicamenteuses
4. Les fonctions des excipients

### II.1- DÉFINITION

Le Code de la santé publique considère comme matières premières à usage pharmaceutique tous les composants des médicaments, au sens de l'article définissant le médicament : la (les) substance(s) active(s), l' (les) excipient(s), les éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être utilisés chez l'homme ou chez l'animal ou à leur être administrés.

### II.2- NOTION DE « USAGE PHARMACEUTIQUE »

L'usage pharmaceutique est présumé lorsque ces matières sont cédées à un établissement pharmaceutique, une pharmacie à usage intérieur, une officine de pharmacie, un médecin, un vétérinaire ou toute personne autorisée à préparer des autovaccins à usage vétérinaire

### II.3- LES MATIÈRES PREMIÈRES

#### II. 3.1- LES PRINCIPES ACTIFS (PA)

##### II.3.1.1- PRINCIPES ACTIFS D'ORIGINE VÉGÉTALE

La Phytothérapie, ou traitement des affections par des substances actives végétales, pratique très ancienne connaît un regain d'intérêt du fait de l'échec des molécules issues de la chimie dans le traitement de certaines maladies comme les cancers, la maladie d'Alzheimer, etc.... et de la recherche par le grand public du '*naturel et de l'écologique*'.

### PRINCIPAUX MODES D'UTILISATION DES VÉGÉTAUX EN THÉRAPEUTIQUE

#### A- Plantes entières ou parties de plantes : Drogues végétales

Matières premières brutes, plantes ou parties de plantes ayant subi le minimum de manipulation et de transformation avant utilisation.

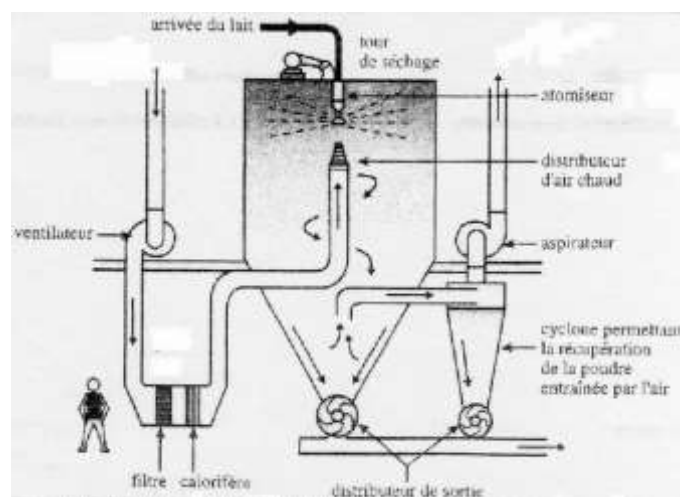
#### B- Préparations à base de plantes : procédés de dissolution extractive MATIÈRES PREMIÈRES

Produits obtenus en traitant les plantes de façon à réunir les constituants actifs sous un volume réduit de liquide (solvant).

- **LES TISANES**

- **Macération** : contact drogue-eau potable, à température ambiante ou à froid, pendant 30 min à plusieurs h (4 h)
- **Digestion** : contact entre drogue + eau potable à température supérieure à l'ambiante (25°C), mais inférieure à l'ébullition (100°C) pendant 1h à 15h.

- **Décoction** : contact drogue-eau, à l'ébullition pendant un certain temps (quelques minutes à plusieurs heures).
  - **Infusion** : macération à chaud pendant un temps court. L'eau bouillante est versée sur la drogue et le contact maintenu le temps nécessaire.
  - **Lixiviation ou percolation** : la drogue végétale pulvérisée (broyée) est traversée lentement, de haut en bas, par le solvant froid qui entraîne les substances à extraire.
- **LES TEINTURES VÉGÉTALES**
    - Liquides obtenus en traitant les plantes séchées par l'alcool.
    - Rapport plante séchée /alcool, en général de 1/ 5.
    - L'**éthanol** est le solvant le plus souvent recommandé.
    - Degré alcoolique de la préparation finale **60° à 70°**.
    - Ex. teintures de belladone, d'eucalyptus, d'arnica...
- **LES EXTRAITS**
    - Préparations de consistance liquide, semi-solides ou solides résultant généralement de l'évaporation ou de la concentration d'une solution extractive.
    - Selon le degré de concentration, il s'agit :
      - **Extraits fluides** : consistance liquide, à base d'éthanol,
      - **Extraits mous ou extraits semi-solides** : consistance pâteuse (10 à 20 % d'eau),
      - **Extraits secs pulvérulents** renfermant environ 8 % d'humidité résiduelle.
- **LES NÉBULISATS**
    - Extraits secs pulvérulents obtenus par un procédé particulier appelé **nébulisation**.
    - Le procédé consiste à disperser la solution extractive sous la forme de fines gouttelettes ou de brouillard dans une enceinte traversée par un courant gazeux très chaud (150 à 200 °C).
    - Les fines gouttelettes sont séchées instantanément et elles donnent une poudre.
    - Caractéristiques physiques d'un nébulisat :
      - Faible densité, poudre très légère,
      - Volume spécifique très élevé,
      - Poudre très hygroscopique

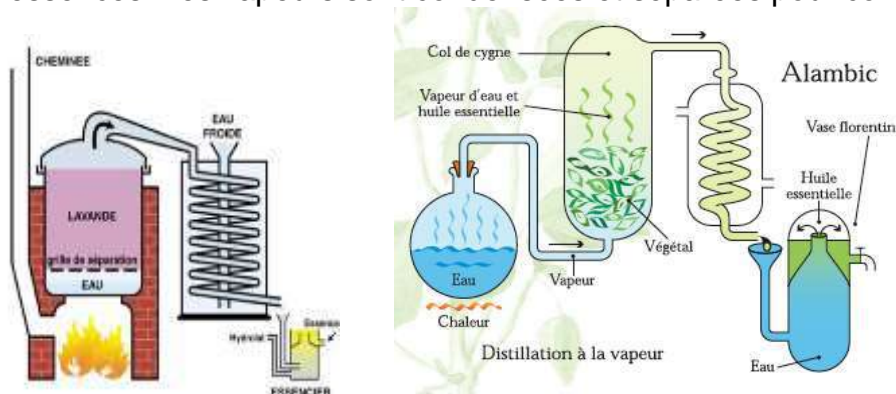


- **LES HUILES ESSENTIELLES (HE)**

- Liquides de composition complexe, volatils, aromatiques (odorants), contenus dans les plantes à essence.
- Les essences sont libérées de la plante sous l'action de la vapeur
- Liquides mobiles, très peu denses, en général de densité < à celle de l'eau
- Facilement miscibles aux liquides apolaires : huiles, alcool...
- Ex. d'huiles essentielles :
  - HE d'eucalyptus : antiseptique,
  - HE de menthe poivrée : aromatisant et digestive

La principale méthode de préparation des HE est la **distillation** :

- Les plantes ou parties de plante placées dans des récipients (« **alambics** »). Sous l'effet de la chaleur, les vapeurs de solvant (eau) entraînent les eaux florales et les essences. Les vapeurs sont condensées et séparées pour constituer l'HE.



### C- Substances chimiques pures isolées des plantes

- Présence d'impuretés ou de substances inutiles dans les préparations extractives (ex. chlorophylle)
- Évolution vers l'obtention de P.A. purs à partir des teintures ou des extraits.
- Mise en œuvre de techniques phytochimiques de séparation ' **fractionnement bioguidé** ' rendues possibles par les progrès de la chimie (fin 19<sup>e</sup> s).
- **Avantages procurés par les PA purifiés :**
  - Élimination des impuretés et substances inutiles
  - PA définis chimiquement
  - Meilleur contrôle de l'activité
  - Activité constante et souvent plus intense.
- **Quelques exemples :**
  - Feuilles de digitales : propriétés cardiotoniques
    - 18<sup>e</sup> s : tisane, puis teinture
    - 19<sup>e</sup> s : digitaline cristallisée (Nativelle, 1868)
  - Écorces de quinquina : propriétés fébrifuges
    - 18<sup>e</sup> s : tisane puis teintures
    - 19<sup>e</sup> s : quinine cristallisée (Pelletier et Caventou, 1820)

### II.3.1.2- PRINCIPES ACTIFS D'ORIGINE ANIMALE

**Opothérapie** : traitement par les tissus ou les organes animaux.

- Utilisation des tissus animaux ancienne, remonte 18<sup>e</sup> s,

- Progrès de la physiologie animale (19<sup>e</sup> s) : meilleure connaissance des hormones (du pancréas, des surrénales...),
- Essor de l'opothérapie au 20<sup>e</sup> s.
- **Problèmes liés à l'utilisation des tissus animaux :**
  - Mauvaise conservation des organes, activité inconstante...
  - Caractères organoleptiques (mauvaise odeur...),
  - Intolérance : allergies...
  - Encéphalopathie Bovine Spongiforme...

#### **A- Organes, tissus ou glandes desséchés**

Produits ayant subi le minimum de transformation, administrés sous forme de poudre ou de liquide:

Ex. Poudre de pancréas.. **sang** et **plasma...**

**N.B.** Les poudres opothérapiques ne sont pratiquement plus utilisées...

#### **B- Extraits de tissus ou de glandes**

- Extraits d'organes ou glandes fraîches (thyroïde, pancréas, foie, bile, .... )
- **Ex.** héparine obtenue à partir d'intestins de porc:
- Concentration du PA, mais activité toujours inconstante,
- Allergies...

#### **C- Constituants purifiés**

- **Ex.** Hormones (insuline...), enzymes (trypsine...),
- Extraction souvent longue et difficile...
- Inconvénients : faibles concentrations...
- Évolution : **hémi-synthèse, synthèse, biotechnologies...**

#### **II.3.1.3- PRINCIPES ACTIFS D'ORIGINE HUMAINE**

- **Produits Sanguins Stables** = médicaments dérivés du sang
  - Albumine, facteurs de coagulation, immunoglobulines...
  - Dons du sang
- **Produits Sanguins Labiles**
  - Plaquettes, Globules rouges ...
- **Traçabilité réglementaire très encadrée**

#### **II.3.1.4- PRINCIPES ACTIFS D'ORIGINE MICROBIO ET BIOTECHNOLOGIQUE**

Obtenus à partir de micro-organismes divers ou à partir de cellules.

#### **A- Évolution des médicaments d'origine microbiologique**

- **Utilisation de micro-organismes proprement dits**
  - Micro-organismes d'organismes inférieurs  
**Ex.** Champignon, levure de bière
  - Utilisation de bactéries, de virus tués ou atténués  
**Ex.** Vaccins : antitétanique (bacille) – contre hépatite B (virus)
- **Produits élaborés par les micro-organismes** : techniques de fermentation

- Production des antibiotiques par des champignons inférieurs  
Ex . *Penicillium* □ pénicilline
- **Produits élaborés par des cellules préalablement modifiées à cet effet**
  - Production de l'insuline humaine par l'intermédiaire d'une bactérie

## B- Évolution vers la biotechnologie moderne...

- **Exemples de classes de P.A. biotechnologiques :**
  - **Les hormones** : insuline, hormone de croissance...
  - **Les interférons** contre l'hépatite C, la sclérose en plaque
  - **Les interleukines** contre le carcinome cellulaire rénal
  - **Le facteur stimulant des cellules souches hématopoïétiques** : autogreffe de moelle osseuse
  - **Erythropoïétine (EPO)** contre anémies sévères...
  - **Facteurs de coagulation** contre l'hémophilie
  - **Anticorps monoclonaux** contre cancers du sein, leucémie, polyarthrite rhumatoïde
  - **Vaccins recombinants** : coqueluche, méningite à méningocoque...

### II.3.1.5- PRINCIPES ACTIFS D'ORIGINE MINÉRALE

- Utilisation ancienne.
- Peu d'innovations attendues de cette source de P.A.
- **Quelques exemples**
  - Sulfate de Na, de Mg : purgatifs
  - Bicarbonate de Na : correcteur d'acidité gastrique
  - Sulfates de Cu et de Zn ; antiseptiques
  - Carbonate de Li contre les troubles bipolaires.
  - Eau.....

### II.3.1.6- PRINCIPES ACTIFS D'ORIGINE SYNTHÉTIQUE

Leur développement a été fulgurant à partir de la fin du 19<sup>e</sup> siècle avec les grands progrès de la synthèse organique qui a progressivement remplacé la chimie traditionnelle. Les molécules provenant de la synthèse totale et de l'hémi-synthèse (à partir de molécules connues) représentent principale source de médicaments modernes.

Ex : Transformation de molécules en nouvelles molécules (synthèse de la méthadone à partir de la morphine).

- **Situations favorables... aux PA de synthèse**
  - Développement de la biologie moléculaire avec la notion de récepteur,
  - Connaissance accrue sur la structure moléculaire des enzymes,
  - Conception assistée de molécules par ordinateur ou modélisation

### II.3.1.7- PRINCIPES ACTIFS D'ORIGINE GAZEUSE

- Air médical
- Oxygène
- Monoxyde d'azote (contre la détresse respiratoire chez les nouveau-nés)
- Protoxyde d'azote (analgésique).

## II.3.2- LES EXCIPIENTS

### II.3.2.1- DÉFINITION

Un excipient pharmaceutique est **tout composant** :

- **présent dans un médicament**
- **autre que le(s) principe(s) actif(s).**

Il s'agit de substances :

- **inactive d'un point de vue thérapeutique,**
- **indispensables** pour accompagner le principe actif.

**Étymologie : Excipient, véhicule, adjuvant, substances auxiliaires**

- du latin

- **Excipient (excipere = recevoir)** : reçoit le PA
- **Véhicule (vehiculare)**: accompagne le PA jusqu'à son site d'administration, son site d'absorption, et parfois, son site d'action
- **Adjuvant (adjuvare) = assister, aider**

- **Auxiliaire = aide le PA à jouer son rôle.**

Longtemps considérés comme pharmacologiquement inertes et sans effets thérapeutiques propres, il est reconnu aujourd'hui qu'ils ne sont pas dénués d'activité du point de vue pharmacologique et toxicologique.

Selon leur nature chimique, ces composés peuvent interagir avec les autres constituants par des groupements fonctionnels (éthyle, alcool, propylène glycol) et induire une diminution de l'activité du médicament ou tout autre changement qualitatif.

Les excipients utilisés en pharmacie galénique sont estimés actuellement à plus d'un millier, allant des molécules simples aux polymères à haut poids moléculaire. Environ 200 d'entre eux ont été décrits par la Pharmacopée. La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients.

### II.3.2.2- LES FONCTIONS DES EXCIPIENTS

Les excipients jouent un rôle capital dans le médicament à plusieurs niveaux : conception, fabrication, conservation et administration du médicament.

- **Faciliter la fabrication de la forme** :
  - **Adjuvants de la compression** : diluants, liants, lubrifiants (stéarate de magnésium: empêche le grippage sur les presses industrielles à comprimer),
  - **Tensioactifs** dans les émulsions,
  - **Saccharose** dans les sirops,
- **Assurer la stabilité**
  - **microbiologique** (conservateurs antimicrobiens),
  - **physique** (agent gélifiant) ou chimique (conservateurs antioxydants)
- **Améliorer l'aspect et l'acceptabilité** (aromatisants, colorants, édulcorants),
- **Améliorer le profil biopharmaceutique.**

### II.3.2.3- PROVENANCE DES EXCIPIENTS

Les excipients sont d'une très grande diversité de par leurs sources de production, leur consistance et leur nature.

Leur emploi est liée aux rôles qu'ils doivent remplir en relation avec les caractéristiques physico-chimiques des PA dont ils sont les auxiliaires.

- **LES EXCIPIENTS D'ORIGINE ANIMALE**

- Acide stéarique, stéarate de sodium (graisses animales) (solide, surfactif lipophile, épaississant, surfactant / pommade, lubrifiant / comprimé)
- Cire d'abeille (solide, lipophile, agent de consistance pommade, lustrant comprimés enrobés)
- Gélatine (solide hydrophile, enveloppe des capsules)
- Lactose (diluant solide hydrophile)
- Lanoline (semi solide, amphiphile/ pommade)

**Remplacement par des produits IDENTIQUES d'origine végétale pour éviter les risques de contamination virale.**

- **LES EXCIPIENTS D'ORIGINE MARINE**

- **Squalène, Huile de foie de requin, morue, Hydrocarbure aliphatique triterpénique** : Excipient / pommades
- Acide alginique et alginates :
  - Source : Laminaria digitata (laminariacées)  
Fucus vesiculosus (fucacées)
  - Chimie : polyoside
- Sels sodique (soluble/eau) calcique (insoluble/eau) Excipient Délitamment, désintégrant, flocculant (flocculation contrôlée, gélifiant)
- Matrice hydrophile érodable
- Pharmacie:
  - Laxatifs mécaniques (hydratation, gonflement)
  - Protecteur gastrique
  - Alginate de calcium : hémostatique (coalginate ouate)
- **Chitosane**
  - Dérivé désacétylé de la chitine
  - Polymère cationique
  - Dégradable/ferment amino sucres
  - Non toxique
  - Mucoadhésif
  - Stérilisable / rayonnement, chaleur, vapeur, agent chimique.
- **Chitosanes modifiés**
  - solubilité, T° fusion, lipophilie, hydrophilie, réticulation, cristallinité
  - Emploi : Systèmes polymères à libération contrôlée, microparticules et nanoparticules

- **LES EXCIPIENTS D'ORIGINE MINÉRALE**

- Chlorure de sodium (solide, hydrophile, isotonisant)
  - Hydrocarbures: Vaseline, Huile de vaseline, Paraffine (diluant lipophile)
  - Oxyde de titane (solide opacifiant)
  - Phosphate de calcium (diluant, hydrophile, solide)
  - Talc (silicate de magnésium hydraté) (écoulement / poudres)
  - Silices colloïdales (adsorbant, gélifiant lipophile, écoulement / poudres)
- **LES EXCIPIENTS D'ORIGINE SYNTHÉTIQUE**
    - Carbomères (carbopols polymères d'acide acrylique (gélifiant hydrophile si associé à une base/ pommades, gels)
    - Glycérol / obtenu par hydrolyse des triglycérides (Liquide hydrophile)
    - Macrogols (polyoxyéthylène glycol) (liquide hydrophile, semi solide/pommades, solides / comprimés, suppositoires hydrosolubles)
- **LES EXCIPIENTS D'ORIGINE VÉGÉTALE**
    - Amidon (maïs, blé) (solide hydrophile, diluant forme solide)
    - Acide alginique, alginates (polymère hydrophile , gélifiant, délitant)
    - Cellulose et dérivés: méthylcellulose, carboxyméthylcellulose, hydroxyéthylcellulose (polymère gélifiant hydrophile, délitant)
    - Gomme (arabique, adragante) (polymère gélifiant hydrophile)
    - Glycérides hémi-synthétiques : esters (mono, di tri) de glycérol et d'acides gras (surfactif HLB faible, excipient suppositoire)
    - Huile végétale (soja, olive) (liquide lipophile, diluant) Saccharose (betterave) (solide, hydrophile, sirop, diluant).

#### II.3.2.4- LES QUALITÉS REQUISES DES EXCIPIENTS

La caractéristique essentielle requise d'un excipient c'est son «inertie» :

- vis-à-vis de l'organisme
- vis-à-vis du principe actif
- vis-à-vis du matériau de conditionnement.

#### II.3.2.5- IMPURETÉS DANS LES EXCIPIENTS

Les risques dus aux impuretés présents dans les excipients sont : le risque toxique et le risque d'interaction(s) avec le PA Tous les médicaments sont concernés par ces risques, les nouveaux produits et plus encore les produits génériques.

#### II.3.2.6.- EXIGENCES RÉGLEMENTAIRES

Les exigences pharmaceutiques applicables aux PA ne peuvent pas être appliquées en totalité aux excipients. Toutefois leur sécurité d'utilisation, comme pour les PA, repose sur des critères de pureté. Leur sécurité d'utilisation repose, comme pour les PA, sur des critères de pureté.

#### II.3.2.7- LES EXCIPIENTS À EFFET NOTOIRE (EEN)

Certains excipients possèdent par ailleurs des effets qui peuvent être gênants à de fortes quantités ou aux quantités habituelles d'utilisation. L'effet indésirable est souvent dû à des phénomènes allergiques ou à des intolérances individuelles.

Selon le Code de la Santé Publique : « on entend par excipient à effet notoire tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories de patients »

### Les excipients à effet notoire et leurs effets indésirables

Excipients	Contre-indications et effets indésirables
Acide borique et sels	Contre-indiqué chez les enfants de moins de 3 ans
Acide benzoïque et benzoate	Irritations de la peau, des muqueuses et des yeux (application locale), risque de jaunisse chez le nouveau-né(injections)
Acide sorbique et sels	Urticaire (application locale)
Alcool benzylique	Contre-indiqué chez les enfants de moins de 3 ans
Amidon de blé	Réactions allergiques chez les personnes allergiques au blé ou intolérantes au gluten (maladie cœliaque)
Aspartam	Contre-indiqué chez les personnes souffrant dephénylcétonurie
Broponol	Eczéma (application locale), troubles digestifs et diarrhées (voie orale)
Butylhydroxyanisole	Eczéma, irritation de la peau, des muqueuses ou des yeux (application locale)
Butylhydroxytoluène	Eczéma, irritation de la peau, des muqueuses ou des yeux (application locale)
Chlorure de benzalkonium	Irritation, eczéma, difficultés à respirer ; lentilles de contact endommagées
Composés organomercuriels	Irritation de la peau, eczéma, troubles oculaires
Éthanol (alcool)	Toxicité de l'alcool. Contre-indiqué chez les femmes enceintes, les enfants de moins de 12 ans, les personnes alcooliques ou épileptiques, les personnes atteintes de maladies du foie. Attention lors de conduite de véhicule ou d'utilisation de machines. Irritation de la peau (application locale)
Formaldéhyde	Eczéma (application locale), troubles digestifs (voie orale)
Fructose	Troubles digestifs (en cas d'intolérance). Apport calorique
Galactose	Troubles digestifs (en cas d'intolérance). Apport calorique Contre-indiqué chez les personnes souffrant degalactosémie
Glucose	Troubles digestifs (en cas d'intolérance). Apport calorique
Glycérol	Troubles digestifs
Huile d'arachide	Réactions allergiques Déconseillée chez l'enfant de moins de 3 ans

Huile de ricin et dérivés	Troubles digestifs Eczéma (application locale) Bouffée de chaleur, difficultés à respirer, chute de tension (injections) Déconseillée chez l'enfant de moins de 3 ans
Huile de soja et dérivés	Réactions allergiques
Huile de sésame	Réactions allergiques
Lactose	Troubles digestifs (en cas d'intolérance). Apport calorique
Lanoline (graisse de laine)	Eczéma
Maltitol (sirop de)	Voir Fructose
Mannitol	Troubles digestifs
Paraformaldéhyde	Eczéma (application locale), troubles digestifs (voie orale)
Parahydroxybenzoates et leurs sels	Irritation de la peau, urticaire, difficultés à respirer
Polyéthylèneglycol (Macrogol)	Troubles digestifs
Phénylalanine	Contre-indiqué chez les personnes souffrant de phénylcétonurie
Potassium	Douleur au point d'injection, phlébite Risque de complication lors d'insuffisance rénale Apport de potassium à prendre en considération chez les personnes qui suivent un régime pauvre en potassium
Propylèneglycol, sels et esters	Eczéma
Saccharose	Voir Fructose et Glucose
Sodium	Apport de sodium à prendre en considération chez les personnes qui suivent un régime pauvre en sodium
Sucre inverti	Voir Fructose et Glucose
Sulfites(métabisulfites)	Réactions allergiques
Tartrazine et colorants azoïques	Réactions allergiques
Xylitol	Troubles digestifs

### II.3.2.8- DIFFÉRENCES ENTRE INGRÉDIENT PHARMACEUTIQUE ACTIF (API) ET EXCIPIENT

Ingredient Actif	Excipient
<b>Sites de fabrication dédiés à la pharmacie</b>	Utilisations multiples autres que l'industrie pharmaceutique
<b>Petit volume mais grande valeur</b>	Volume élevé, faible valeur

<b>Sources limitées</b>	Sources multiples
<b>Plus réglementé</b>	Moins réglementés, volontariat
<b>Règles claires imposées</b>	Règles orientées client : alimentaires /cosmétiques / marché
<b>BPF</b>	Culture de gestion de la qualité
<b>Processus traitement par lot</b>	Processus continu de traitement en vrac
<b>Plus d'experts en affaires réglementaires</b>	Aucune expertise spécifique

### **II.3.3- LES MATÉRIAUX DE CONDITIONNEMENT**

Le terme de conditionnement recouvre un ensemble d'opérations qui, à partir d'un produit semi-ouvré (produit vrac) et d'articles divers, conduisent à un produit fini.

Le conditionnement d'un médicament (emballage) est composé de différents éléments (articles) destinés à remplir les rôles suivants ; rôle de protection; rôle fonctionnel, rôle d'identification et d'information.

De très nombreux matériaux sont employés : le verre, les papiers, les métaux, les élastomères, les matières plastiques (groupe en expansion constante)

Les exigences qualités requises d'un matériau de conditionnement sont spécifiques de la nature du matériau et de l'usage prévu, elles doivent correspondre à un cahier des charges très précis.

#### **II.3.3.1- LE VERRE**

Le verre est un des matériaux les plus neutres pour le stockage des produits pharmaceutiques. Cependant sa neutralité n'est totale, et les interactions dépendent de sa composition, du procédé de fabrication et de l'historique de stockage

Deux compositions de verre sont utilisées : le verre borosilicate ou verre neutre (type I) et les verres sodocalciques (types II et III)

Les récipients de verre de type I conviennent pour la plupart des préparations, qu'elles soient pour usage parentéral ou non.

Les récipients de verre de type II conviennent pour la plupart des préparations aqueuses acides et neutres, qu'elles soient pour usage parentéral ou non.

Les récipients de verre de type III conviennent, en général, pour les préparations en véhicule non-aqueux pour usage parentéral, pour les poudres pour usage parentéral (à l'exclusion des préparations lyophilisées) et pour des préparations pour usage non parentéral.

#### **II.3.3.2- LES ÉLASTOMÈRES**

Ce groupe comprend : le caoutchouc naturel, les caoutchoucs synthétiques et les caoutchoucs de silicones.

Emploi : accessoires d'emballages et objets divers : bouchons de flacons, joints de fermetures, tétines et capes de biberons, tubes et raccords des appareillages de perfusion ou de transfusion, sondes, préservatifs, etc..,

### **II.3.3.3- LES MÉTAUX**

#### **- ALUMINIUM : métal le plus utilisé**

Propriétés particulièrement intéressantes : légèreté, malléabilité et résistance chimique du fait de la formation rapide, en surface, d'une couche protectrice d'alumine (l'aluminium utilisé est l'alu à 99,5 %)

Les emballages d'alu, contrairement au fer blanc, ne sont pas sujets aux phénomènes électrochimiques.

L'alu a, en plus, l'avantage de donner des sels incolores et inoffensifs, qui ne donnent pas non plus de goût au produit.

Emploi : l'alu est très utilisé en feuilles ayant de nombreuses qualités : légèreté, résistance relativement satisfaisante à l'oxydation, étanchéité aux odeurs et aux gaz (mais micro-trous à craindre), opacité à la lumière et aux UV, pouvoir réfléchissant qui protège de la chaleur

#### **- ÉTAIN**

Importants avantages : inaltérabilité à l'air, malléabilité et innocuité (à condition d'employer de l'étain fin à 97 %)

Utilisé en feuilles mais remplacé, presque partout, par les feuilles d'alu moins cher.

#### **- PLOMB**

**De moins en moins utilisé : tubes pour pommades**

#### **- ACIER INOXYDABLE**

Différentes qualités d'acier inox de grande résistance chimique, très utilisées pour les cuves de stockage, réservoirs et matériels de fabrication.

### **II.3.3.4- LES MATIÈRES PLASTIQUES**

Vaste groupe en expansion constante, pour ce qui est de la variété des propriétés physiques et chimiques.

Produits de caractéristiques très différentes, obtenus par une simple modification du PM et de la structure mais aussi par addition de plastifiants, de charges, de lubrifiants et d'autres adjuvants. Double supériorité, économique et pratique, expliquant la faveur des fabricants et celle des consommateurs.

La panoplie de ces possibilités explique l'intérêt suscité par les plastiques et le développement de la production et de l'utilisation de ce type de récipients dans diverses industries, et notamment l'industrie pharmaceutique.

### **II.3.3.5- LES REVÊTEMENTS ET COMPLEXES**

Issus des différents matériaux de conditionnement qui peuvent être associés, ce qui permet d'augmenter considérablement la gamme des possibilités offertes par les matériaux considérés séparément.

- **LES REVÊTEMENTS** complètent les propriétés d'un matériau rigide jouant le rôle de support. Ils servent :
  - à l'intérieur d'un récipient pour éviter le contact support-contenu. Ex : tubes alu vernis intérieurement,
  - à l'intérieur ou à l'extérieur du récipient pour protéger des agents extérieurs. Ex : vernis hydrofuge sur le carton pour rendre le conditionnement imperméable à l'humidité.
  
- **LES COMPLEXES** : Associations de films et pellicules de matières différentes, les uns complétant ou compensant les propriétés ou les inconvénients des autres : dans un complexe alu-polyéthylène, l'alu apporte ses propriétés mécaniques et son opacité, le polyéthylène, en plus de sa résistance chimique permet l'auto-soudage du complexe.

#### **II.3.4- L'APPROVISIONNEMENT EN MATIÈRES PREMIÈRES**

Les matières premières à usage pharmaceutique doivent être :

- fabriquées, stockées selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF),
- distribuées selon les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD),
- les fabricants de médicaments sont encouragés à s'approvisionner en matières premières de préférence auprès d'établissements justifiant d'un statut conforme aux BPF

## DEUXIÈME PARTIE :

### CHAPITRE III : LES OPÉRATIONS PHARMACEUTIQUES

OBJECTIFS : Connaitre

1. La définition des différentes opérations
2. L'intérêt de chaque opération
3. Les modalités de mise en œuvre des opérations
4. Les applications des opérations

#### INTRODUCTION

Les matières premières pharmaceutiques font l'objet de différents traitements (**opérations pharmaceutiques**) destinés à leur conférer les propriétés physico-chimiques et pharmacotechniques optimales pour la mise en forme du médicament. Ces opérations ont chacune un objectif bien déterminé :

- opérations nécessaires pour faciliter d'autres opérations : dessiccation ou séchage, pulvérisation ou division, mélange
- opérations de transformations
  - amélioration des propriétés rhéologiques d'une poudre, de sa comprimabilité par la granulation
  - transformation d'un PA en sel ou sulfate pour améliorer ses propriétés de solubilité ce qui facilitera la mise en forme galénique, la biodisponibilité.
- opérations de mise en forme : : dispersion, compression
- opérations pour la conservation des médicaments : lyophilisation, stérilisation.

#### III.1- LA DESSICCATION

##### III.1.1- DÉFINITION

C'est l'opération qui consiste à éliminer un corps volatilisable contenu dans un autre corps non volatil. Les opérations de séchage auront pour objectif de stabiliser les solides chimiquement et physiquement. En pharmacie, généralement, le corps volatil est **l'eau, l'alcool ou un solvant organique** et la dessiccation aura pour but de débarrasser le corps non volatil (solides divisés : poudres, granulés) de son humidité.

##### III.1.2- LES PROCÉDÉS DE DESSICCATION

###### III.1.2.1- LE SÉCHAGE À L'AIR LIBRE

Procédé réalisable à l'ombre, au soleil ou en séchoir et utilisé pour des drogues dont les principes actifs sont peu altérables.

###### III.1.2.2- LE SÉCHAGE PAR LA CHALEUR

###### A- LES PROCÉDÉS UTILISANT L'AIR CHAUD (CONVECTION)

L'air chaud circule dans une enceinte ventilée et hermétiquement fermée et transmet ses calories au produit à dessécher : **étuves (fours) = armoire à séchage, séchoirs à lit d'air fluidisé ou séchoirs à colonne, séchoirs à bandes, nébuliseurs.**

## B- LES PROCÉDÉS UTILISANT LA CONDUCTION

Les calories sont apportées par contact avec des surfaces, des pièces chauffées : **étuves, séchoirs à tambours.**



Dessiccateur à plateaux



Dessiccation sur cylindres

### III.1.2.3- SÉCHAGE PAR IRRADIATION

Utilisation de l'effet calorifique du **rayonnement IR**, de grande longueur d'onde, très pénétrant qui chauffe en profondeur et provoque un dégagement de chaleur et la vaporisation de l'eau.

Utilisation en pharmacie pour les produits végétaux (feuilles, racines, écorces).

### III.1.2.4- SÉCHAGE PAR LES MICRO-ONDES (HYPERFRÉQUENCES)

Les molécules d'eau sont agitées par un champ électrique de fréquence (Hz) très élevée s'évaporent et le produit reste froid.

Cette méthode est utilisée pour les granulés et les extraits végétaux mais le prix de revient est très élevé.

### III.1.2.5- SÉCHAGE PAR LE FROID

La lyophilisation ou cryodessiccation consiste à congeler l'eau que contient une substance puis à sublimer la glace formée. La sublimation correspond à la transformation de la glace en vapeur d'eau sans passer par l'état liquide.

Le cycle de la lyophilisation peut être décomposé en trois étapes principales :

1. la congélation
2. la dessiccation primaire ou sublimation
3. la dessiccation secondaire ou séchage final.

### Applications

La méthode est utilisée pour des substances médicamenteuses : enzymes, hormones, antibiotiques, vitamines, dérivés sanguins, anticorps, vaccins inactivés, levures, greffons

Le lyophilisat présente une grande avidité pour l'eau ce qui permet une reconstitution rapide et intégrale de la forme initiale.

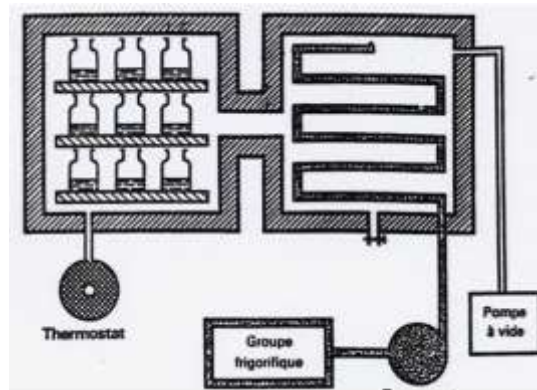


Schéma d'un lyophilisateur

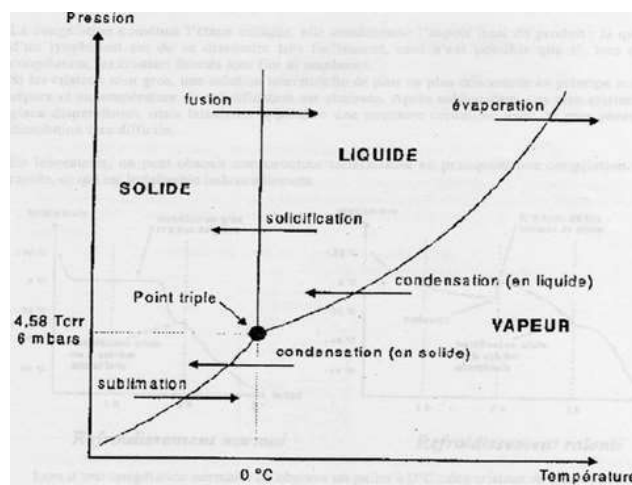


Diagramme des phases de l'eau

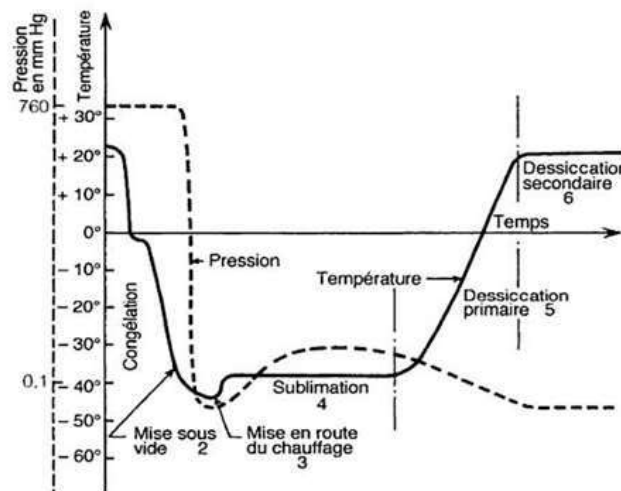


Diagramme des phases de l'eau

### III.1.2.6- LE SÉCHAGE SOUS VIDE

Ce procédé est, le plus souvent, combiné à une autre méthode de dessiccation pour en améliorer le rendement.



Dessiccateur à vide



Pompe à vide manuelle et dessiccateur

### III.1.2.7- SÉCHAGE PAR DES DÉSHYDRATANTS

Ils assurent la stabilité des substances peu riches en eau ainsi que les extraits de végétaux secs. Le déshydratant le plus efficace est **l'anhydride phosphorique**.

Caractéristiques	Déshydratation	Lyophilisation
<b>Accessibilité</b>	Très accessible	Pas très accessible
<b>Durée</b>	Courte à moyenne	Longue
<b>Coûts</b>	Peu coûteux	Très coûteux
<b>Efficacité</b>	Moyenne à bonne	Très bonne
<b>Durée de conservation</b>	► Quelques mois	► Quelques années
<b>Aspect du produit final</b>	Change souvent goût, couleur, texture	Très proche de l'aliment frais
<b>Temps de réhydratation</b>	Plusieurs min, dans eau très chaude	Quelques min, même dans eau tiède

## III.2- LA PULVÉRISATION

### III.2.1- DÉFINITION

La pulvérisation a pour but d'amener les particules initiales à un degré de ténuité (finesse) déterminé, adapté à l'usage prévu, notamment la préparation des différentes formes galéniques.

### III.2.2- INTÉRÊT DE LA PULVÉRISATION

- assurer l'homogénéité et faciliter l'utilisation des matières pulvérulentes.
- d'augmenter la vitesse de dissolution ou d'extraction qui sera d'autant plus élevée que la surface de contact entre la drogue et le solvant est plus grande.
- d'améliorer la stabilité des suspensions car plus une poudre est fine plus la préparation est stable.

### III.2.3- LES OPÉRATIONS PRÉLIMINAIRES

- un **séchage** pour faciliter le broyage de certaines drogues.
- la **mondation ou triage** pour débarrasser la matière première des parties inutiles.
- un **broyage** grossier :
  - rasion : par une râpe pour obtenir des copeaux (drogues semi-dures).
  - section : par des instruments tranchants (substances plus ou moins élastiques).
  - concassage : à l'aide de marteaux et de pilons (drogues très dures).

### III.2.4- LES APPAREILS DE PULVÉRISATION

### III.2.4.1- FACTEURS DÉTERMINANT LEUR CHOIX

Il faudra tenir compte des propriétés de la substance à pulvériser : sa dureté (ou friabilité), la taille des particules, la forme des particules à obtenir, la quantité à traiter.

### III.2.4.2- LE MATÉRIEL UTILISÉ EN OFFICINE

- Le **mortier et le pilon** : le plus souvent en porcelaine ou en verre, qui sont les plus utilisés pour les petites quantités.



- Le **porphyre** : plaque en verre dépoli, en marbre, ou en porphyre (roche de l'Estérel) sur laquelle est frottée une molette de la même matière, sorte de pilon avec une surface intérieure plane pour obtenir des poudres très fines.



- Le **broyeur à hélices ou à couteaux** : l'exemple type est le mixer dans lequel le broyage est effectué par percussion et cisaillement.
- Les **tamis et les cribles** : utilisés pour des substances très friables que l'on frotte dessus.



- Le **moulin** : type moulin à poivre

### III.2.4.3- LE MATÉRIEL UTILISÉ EN INDUSTRIE

#### A- LES BROYEURS À ÉCRASEMENT

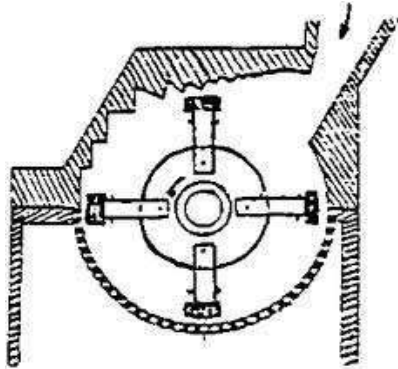
- Les **broyeurs à meule** : fonctionnent sur le principe des moulins à blé ou une roue en pierre écrase la substance en tournant sur un support également en pierre.
- Les **broyeurs à cylindres** : la substance est écrasée entre deux cylindres qui tournent en sens inverse.

## B- LES BROyeurs À CISAILLEMENT

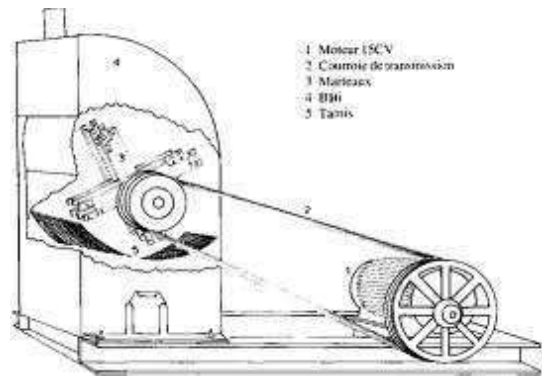
- Les **broyeurs à couteaux** : la substance est divisée entre une partie mobile (rotor) qui est sous la forme de couteaux et une partie fixe dentelée (stator).
- Les **broyeurs à dents / à pointes** : le produit est déchiqueté par passage entre deux plaques métalliques circulaires et parallèles hérissées de dents ou de pointes. Une plaque est fixe tandis que l'autre tourne à grande vitesse autour de son axe.

## C- LES BROyeurs À PERCUSSION

- Les **broyeurs à marteaux** : les substances sont pulvérisées grâce à la percussion violente des marteaux qui tournent à grande vitesse.



Broyeur à marteaux



Broyeur à marteaux MGM

- Les **broyeurs à percuteurs** : même principe mais avec des aiguilles, ou broches, au lieu des marteaux.
- Les **broyeurs à boulet** : le produit subit des chocs par percussion au contact de boulets, en acier inox ou en porcelaine, tournant dans des cylindres.
- Il existe une variante qui est le **broyeur vibrant** où la vibration permet d'améliorer l'efficacité.

## D- AUTRES TYPES DE BROyeurs

- Le **moulin colloïdal** constitué d'un rotor et d'un stator cannelés.
- Le **microniseur ou broyeur à air comprimé** : enceinte dans laquelle un fort courant d'air comprimé fait subir de nombreux chocs aux particules. De plus en plus employé malgré son coût car il augmente la biodisponibilité du PA.

### III.2.5- LE CONTRÔLE GRANULOMÉTRIQUE

La granulométrie influence la vitesse de dissolution, l'homogénéité, la stabilité des suspensions, le pouvoir absorbant des poudres, la répartition volumétrique des poudres ainsi que la biodisponibilité des PA peu solubles.

LE TAMISAGE  
LE COMPTAGE

Le comptage au microscope  
Le compteur de particules

### III.3- LE MÉLANGE

#### III.3.1- DÉFINITION

Le mélange est une opération qui associe plusieurs matières premières préalablement dosées et réparties uniformément. Le but est d'obtenir une distribution parfaite des particules d'un composant au sein des autres composants de la formulation. Le terme mélange désigne à la fois une opération mais aussi son résultat.

#### III.3.2- INTÉRÊT DU MÉLANGE

Le mélange, caractérisé par une homogénéité (**distribution parfaite**) qui se tiendra au cours du temps (**stabilité des mélanges**), intervient dans la fabrication de toutes les formes pharmaceutiques, avec pour **finalité l'obtention d'une association homogène** de constituants, indispensable **pour assurer un dosage constant en principe actif dans chaque unité de prise**.

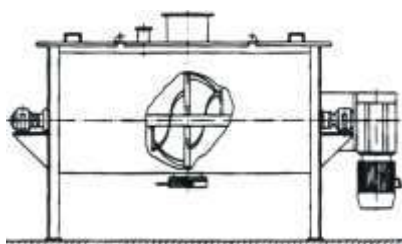
#### III.3.3- LES MÉLANGEURS POUR SOLIDES PULVÉRULENTS

Il existe de nombreux types mélangeurs qui peuvent être classés dans des groupes génériques :

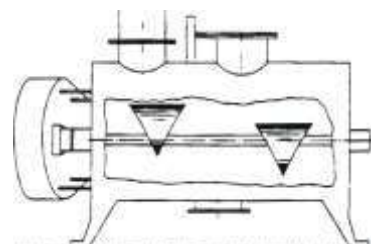
- les cuves tournantes,
- les mélangeurs convectifs,
- les mélangeurs à fort cisaillement,
- les mélangeurs statiques,
- les mélangeurs à lit fluidisé,
- les combinaisons de mélangeurs



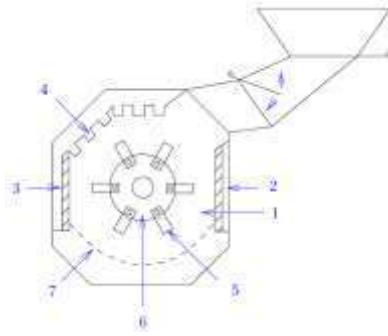
Mélangeur en V 8 litres Inox 316 (avec démotage)



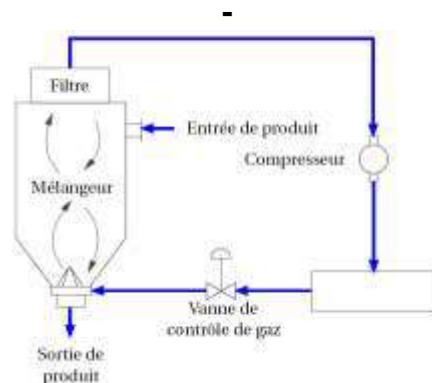
Mélangeur à rubans hélicoïdaux



Mélangeur à socs



Broyeur à marteaux, (1) chambre de broyage, (2) coque du broyeur, (3) plaques de chocs, (4) contre-marteaux, (5) marteaux, (6) rotor, (7) évacuation



Installation de mélange en lit fluidisé

### III.3.4- LES MÉLANGES DE LIQUIDES

#### A- LES DIFFÉRENTS TYPES DE MÉLANGES

Ils sont obtenus par agitation réalisant des préparations liquides (solutions, émulsions, suspensions) ou semi-solides (pommades), dont la principale propriété recherchée est l'homogénéité. Il s'agit de :

- mélanges liquides-liquides :
  - liquides miscibles : solutions
  - liquides non miscibles : émulsion
- mélanges solides-liquides
  - solide soluble dans liquide : solutions
  - solide insoluble dans liquide ; suspensions

#### B- LES ÉQUIPEMENTS ET PROCÉDÉS

##### 1- Le choix du mélangeur

- cf poudres

##### 2- Les appareils de laboratoire

- mortier + pilon : mortier haut le plus souvent,
- agitateurs magnétiques,
- agitateurs oscillants.



Agitateurs



Agitateurs magnétiques (chauffants)

### 3- Les équipements industriels

- agitateurs : cuves toujours fixes, avec mobile d'agitation, mobile à rotor...

#### III.3.5- LES DISPERSIONS

Une dispersion, ou un état dispersé, est le mélange d'un produit au sein d'un liquide ou d'un gaz dans lequel il est insoluble. Il existe ainsi différents états dispersés :

- **l'émulsion** : constituée par un système de deux phases liquides non miscibles dont l'une est finement divisée en gouttelettes dans l'autre. Trios types : hydrophile (L/H), lipophile (H/L) ou multiphase (H/L/H, L/H/L)
- **la suspension** : formée d'un système de deux phases constituées de fines particules solides dispersées dans un liquide, appelé véhicule, dans lequel elles sont insolubles.
- **la mousse** : résultat de la dispersion d'un volume important de gaz dans une préparation liquide.
- **l'aérosol** : dispersion d'un solide ou d'un liquide dans un gaz.
- **la solution micellaire ou colloïdale** : dans laquelle le solide n'est pas divisé à l'état moléculaire mais sous forme de plusieurs agrégats de molécules de dimension allant de 0,1 à 0,001  $\mu\text{m}$ .

#### III.4.- LA DISSOLUTION

##### III.4.1- DÉFINITION

La dissolution consiste à diviser une substance solide à l'état moléculaire au sein d'un liquide. Elle conduit à une préparation homogène : la solution.

##### III.4.2- INTÉRÊT DE LA DISSOLUTION

La forme solution permet de rendre les principes actifs rapidement disponibles pour l'organisme. Elle est utilisée pour toutes les voies d'administration, indispensable pour la voie intra artérielle.

### **III.4.3- LA DISSOLUTION SIMPLE / COMPLÈTE**

Une dissolution est dite complète lorsque le solvant en proportion suffisante est capable de dissoudre entièrement la substance pour donner une seule phase liquide homogène.

### **III.4.4- LA DISSOLUTION EXTRACTIVE**

La dissolution extractive s'applique à une substance incomplètement soluble dans le solvant utilisé. Les principes actifs extraits des drogues végétales sont souvent obtenus par cette méthode.

Pour réaliser la dissolution extractive il faut 4 conditions :

- l'extraction doit être sélective : le solvant doit dissoudre seulement les principes actifs et pas les substances inutiles.
- l'extraction doit être rapide pour diminuer le risque d'altération.
- l'extraction doit être économique : utiliser le minimum de solvant.
- le solvant ne doit modifier ni les structures ni les propriétés des PA.

#### **Les procédés de dissolution extractive**

- la macération
- l'infusion
- la décoction
- la digestion
- la lixiviation ou percolation

### **III.5- LES OPÉRATIONS DE SÉPARATION**

Elles ont pour but d'éliminer d'une drogue ou d'un médicament tous les corps étrangers inutiles ou nuisibles.

#### **III.5.1- LE TRIAGE / LA MONDASSION**

C'est une opération qui consiste à séparer d'une matière première, une drogue végétale généralement, les parties inutiles. Le triage peut se faire manuellement ou mécaniquement.

#### **III.5.2- LA LÉVIGATION**

L'opération permet de séparer, au sein d'un liquide, les parties les plus denses des parties les plus fines, en utilisant leurs différentes vitesses de précipitation.

#### **III.5.3- L'EXPRESSION**

Elle permet de séparer d'une substance molle, ou solide, les liquides qu'elle contient.

Il existe plusieurs procédés :

- la torsion à la main dans un morceau de tissu
- la presse de Colas qui est une superposition de filtres sur lesquels on exerce une pression avec un genre de tire-bouchon.
- la presse hydraulique utilisée dans l'industrie pour l'huile d'olive, amande douce, ricin.

#### **III.5.4- LA DÉCANTATION**

La décantation est une séparation mécanique, par différence de gravité, de **phases non miscibles** dont l'une au moins est liquide. Elle permet de séparer soit des liquides non miscibles de densités différentes, soit des solides insolubles en suspension dans un liquide.

Lorsque la décantation est difficile ou trop lente, le processus peut être accéléré par la centrifugation qui utilise la force centrifuge au lieu de la gravitation.

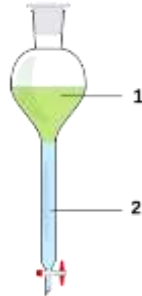
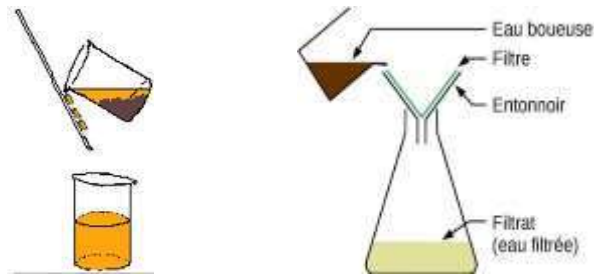


Schéma d'une ampoule à décanter

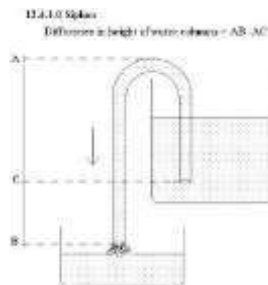
### A- L'ÉPANCHEMENT

Il consiste à faire s'écouler le liquide par inclinaison du récipient contenant le mélange, en prenant soin de ne pas remuer le dépôt au fond du récipient.



### B- LE SIPHONNAGE

Le liquide est transvasé en se servant du principe des vases communicants grâce à un siphon en verre ou un simple tube de plastique dit tube à douche. Pour maintenir l'écoulement, le récipient de recueil sera doit être placé au-dessous du récipient d'origine et le siphonnage sera amorcé par aspiration.



### III.5.5- LA CLARIFICATION

Le procédé permet de rendre limpide un liquide trouble et s'applique aux liquides trop visqueux pour être filtrés.

Il consiste à ajouter des adjuvants de filtration tel que de la pâte à papier, du charbon ou du talc qui vont absorber les composants à isoler (impuretés). La clarification peut

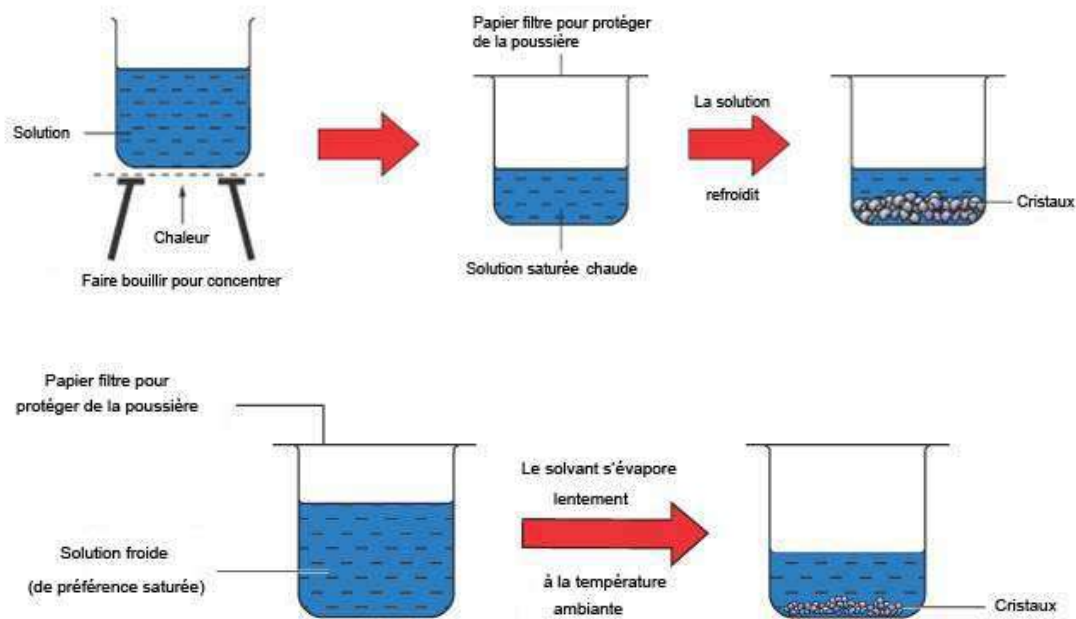
également consister à entourer les particules en suspension d'un agent coagulant puis à chauffer légèrement la solution avant de pouvoir séparer.

### III.5.6- LA CRISTALLISATION

Un soluté sera dissout en quantité d'autant plus grande que le volume du solvant et sa température sont élevés. Une solution qui ne peut plus dissoudre de soluté à une température donnée est dite saturée.

Lorsqu'une solution saturée est refroidie, ou évaporée, elle ne sera plus capable de garder le montant originel de soluté, car une partie de celui-ci se trouvera cristallisée hors de la solution.

Les cristaux seront purs et les impuretés resteront dans la solution.



### III.5.7- LA CENTRIFUGATION

Elle permet de séparer des molécules, par la force centrifuge, grâce aux différences de masse et de densité, en faisant tourner la solution à haute vitesse, à l'aide de centrifugeuses.

### III.5.8- LA CHROMATOGRAPHIE

Les techniques chromatographiques servent à séparer les constituants d'un mélange, à des fins analytique ou préparatoire.

La chromatographie sur papier, par exemple, permet de séparer un mélange de colorants en mettant à profit leurs différences de solubilité dans un solvant donné. Les colorants vont se déplacer, à des vitesses différentes avec le solvant qui monte par capillarité, à partir de leur point de dépôt au bas d'une feuille à chromatographier (sorte de feuille de papier buvard) placée dans une cuve où se trouve un solvant de migration.

Le chromatogramme obtenu peut servir à identifier les composants d'un mélange.

*Exemples d'applications :*

- une chromatographie permet de le vérifier qu'un pigment de couleur verte est composé à partir de pigments bleus et jaunes,
- le relevé de l'empreinte ADN utilise une technique de chromatographie.

### III.5.9- LA FILTRATION

#### III.5.9.1- DÉFINITION

La filtration consiste à séparer des particules solides en suspension dans un liquide ou un gaz, à l'aide d'un réseau poreux, d'une surface filtrante ou d'un filtre. Le liquide obtenu est un **filtrat**.

#### III.5.9.2- INTÉRÊT DE LA FILTRATION

Elle permet de purifier les solutions en éliminant les particules solides. Elle permet également de vérifier la bonne dissolution d'un principe actif en constatant l'absence de particules sur le filtre.

La filtration est aussi utilisée dans un but inverse pour récupérer sur le filtre des substances intéressantes.

#### III.5.9.3- LES SUBSTANCES FILTRANTES

##### A- LES FILTRES NON RIGIDES

- filtres en papier : les plus utilisés en pharmacie, plissés ou non.
- laine feutrée : sorte de chaussette, obtenue par traitement de déchets textiles.
- fibres plastiques : très actuellement répandues.
- membranes organiques : Elles sont en esters de cellulose.

##### B- LES FILTRES RIGIDES

- **Les bougies**, très peu utilisées de nos jours
  - Les **bougies de Chamberland**, à base de kaolin, permettent des filtrations très poussées puisqu'elles arrêtent même les micro-organismes. On les utilisait pour filtrer l'eau potable.
  - Les **bougies de Berkefeld** à base de silice, très peu utilisées.



Cartouche



Filtres Chamberland XIXe siècle



Filtres Chamberland actuels

- Le verre fritté
- Les filtres mécaniques
- Les poudres filtrantes

### III.5.9.4- LE MATÉRIEL DE FILTRATION

#### A- LES APPAREILS DE LABORATOIRE

- Sans pression : entonnoir en verre ou en matière plastique qui sert de support à du papier filtre. Le liquide passe à travers le filtre par gravité simplement par son poids.
- Par aspiration : filtre type Buchner, plaque perforée supportant à un réseau filtrant et qui s'utilise sur des flacons à vide.
- Sous pression : membranes filtrantes en esters de cellulose.

#### B- LES APPAREILS INDUSTRIELS

- Sous pression : filtres presses constitués par la juxtaposition de plateaux et de cadres, pour le traitement de grands volumes
- Par aspiration : filtres rotatifs constitués d'un cylindre dont la paroi poreuse est un réseau filtrant et où les liquides sont aspirés par le vide qui est fait à l'intérieur du cylindre.

### III.5.10- LA DISTILLATION

#### III.5.10.1- DÉFINITION

C'est une opération qui sépare des constituants volatils et des liquides. Elle consiste à faire passer un liquide à l'état gazeux puis à retransformer ce gaz en liquide (**distillat**), par refroidissement.

#### III.5.10.2- INTÉRÊT DE LA DISTILLATION

Elle permet la séparation de liquides miscibles entre eux, de solides et de liquides : quand les solides sont solubles dans les liquides mais en proportion trop faible pour pouvoir faire une dessiccation.

Elle sert à :

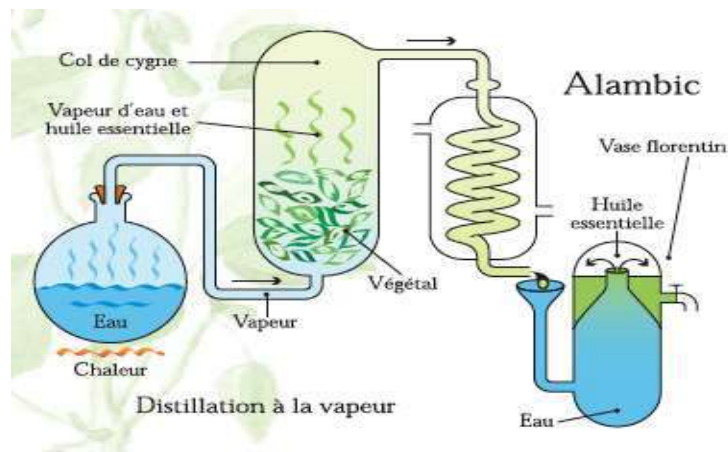
- extraire des huiles essentielles contenues dans une plante.
- préparer des eaux distillées florales.
- évaporer et recueillir le solvant d'un côté et le principe actif de l'autre après préparation d'une solution par dissolution extractive puis filtration.
- purifier les solvants en particulier de l'eau potable.
- obtenir l'eau pour préparations injectables.

#### III.5.10.3- LES APPAREILS

Un appareil à distiller est constitué de deux parties reliées entre elles : la 1<sup>ère</sup> est une enceinte chauffée pour vaporiser le liquide (= chaudière), la 2<sup>ème</sup> est conçue pour servir de système réfrigérant dont la paroi refroidie permet la liquéfaction de la vapeur formée dans la chaudière (= condenseur).

#### - L'ALAMBIC

Appareil qui distille à pression ordinaire, il comprend 5 parties : 1- cucurbite ou chaudière, 2- chapiteau, 3- col de cygne, 4- serpentin, 5- récipient de recueil

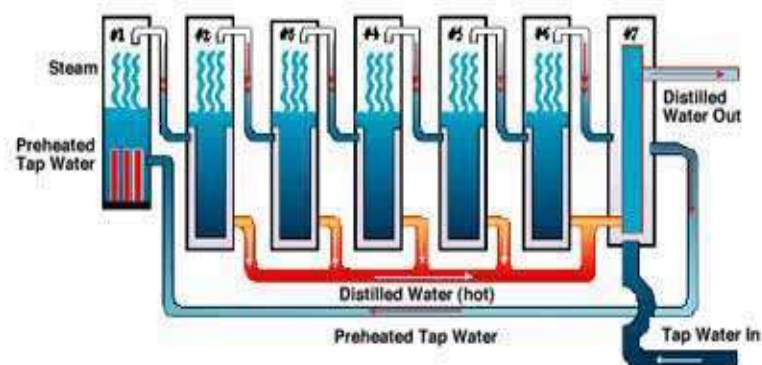


### - APPAREIL DE DISTILLATION À SIMPLE EFFET



### - APPAREIL DE DISTILLATION À EFFETS MULTIPLES

La vapeur générée dans une chaudière cède ses calories à la chaudière suivante et ainsi de suite. Les calories ainsi recyclées permettent une importante économie d'énergie et la multiplication des effets augmente la pureté de l'eau distillée.



### - APPAREILS DE DISTILLATION À THERMO-COMPRESSION

La vapeur comprimée augmente de température  
Appareil très économique : utilise un minimum d'énergie.

### - APPAREILS DE DISTILLATION SOUS PRESSION RÉDUITE

Distillation à température inférieure à la température d'ébullition, sous une pression inférieure à la pression atmosphérique. Convient aux substances thermolabiles.

### - APPAREILS POUR LA DISTILLATION MOLÉCULAIRE

Permettent de distiller des produits de poids moléculaires importants en utilisant le vide.

Méthodes de séparation	Propriétés physiques mises en jeu	Exemples
Filtration	Dimension des particules	Eau (petites particules) + sable (grosses particules)
Décantation	Grande différence des densités	Eau (faible densité), sable (forte densité)
Centrifugation	Faible différence des densités	Eau (faible densité), farine (densité >)
Évaporation	Grande différence de points d'ébullition	Eau (100 °C) et sel (1413 °C)
Distillation Simple	Grande différence de points d'ébullition	Eau (100 °C) et sel (1413 °C)
Distillation fractionnée	Faible différence de points d'ébullition	Alcool (78 °C) et eau (100°C)
Sublimation	Un solide se sublime, l'autre non	Iode (187 °C) et sable

## III.6- LA STÉRILISATION

### III.6.1- DÉFINITION

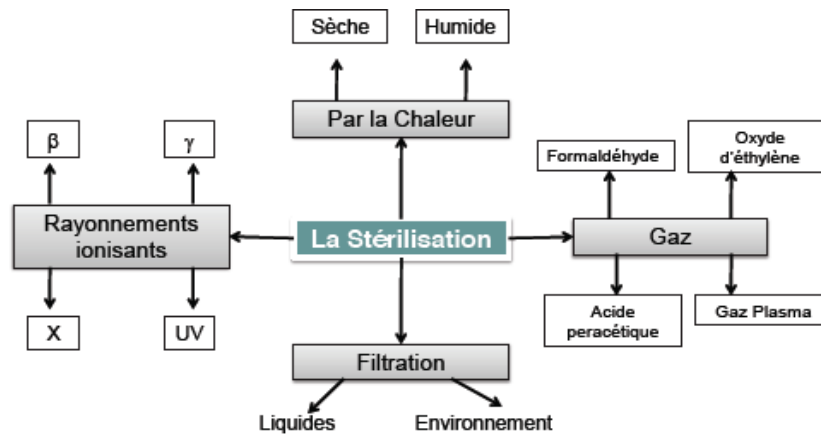
C'est l'opération qui consiste à débarrasser les produits ou objets de tous les microorganismes qu'ils contiennent. C'est une opération très importante en pharmacie puisque de nombreux médicaments doivent être stériles (préparations injectables, collyres).

### OBJETS À STÉRILISER EN PHARMACIE

- préparations injectables, collyres, pommades stériles (brûlés ...)
- matériel chirurgical, fils, ligatures
- pansements
- champs opératoires
- matériel d'injection (seringue, aiguille, cathéter ...)

### III.6.2- LES MÉTHODES DE STÉRILISATION

- **Stérilisation par des moyens physiques**
  - Stérilisation par la chaleur
  - Stérilisation par les radiations
  - Stérilisation par filtration
- **Stérilisation par des moyens chimiques**
  - Stérilisation par antiseptiques gazeux ou liquides
- **Autres méthodes**



## HISTORIQUE

### Nicolas APPERT (1749 -1841)

1795 : Appertisation (conservation aliments /chaleur)

### Louis PASTEUR (1822 -1895)

1861: Rôle des micro-organismes dans l'infection et la transmission des maladies

1863 : Pasteurisation

### Charles CHAMBERLAND (1851 -1908)

1880 : 1er stérilisateur à vapeur d'eau (autoclave)

### Gaston POUPINEL (1858 -1930)

1885 : 1er stérilisateur à air chaud (étuve du Dr Poupinel)

### Stérilisation chimique (liquides, gaz)

### Stérilisation physique (radiations)

### Stérilisation plasma (Menashi, 1968)

## III.6.2- LES MÉTHODES DE STÉRILISATION

### A- STÉRILISATION PAR LA CHALEUR SÈCHE

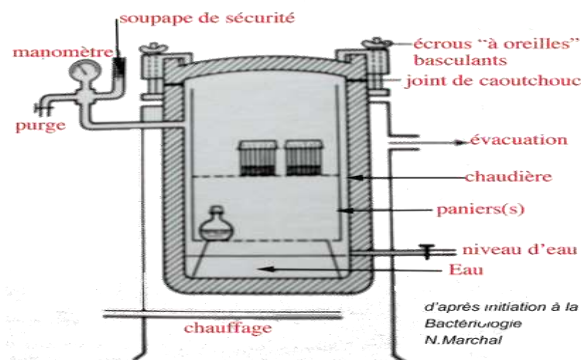
Dans ce système l'agent stérilisant est de l'air surchauffé dans un four : four Pasteur ou Poupine.

### B- STÉRILISATION PAR CHALEUR HUMIDE

C'est la méthode de choix pour les produits non thermolabiles car elle est efficace rapide et peu couteuse. L'appareil utilisé est l'**autoclave**

Le principe est de porter de l'eau à ébullition à une température de 120°C dans des appareils permettant une augmentation de la pression (stérilisation sous pression de vapeur d'eau). Dans ces conditions la destruction des germes est assurée en 20 minutes.

### SCHEMA AUTOCLAVE VERTICAL



- **STÉRILISATEURS À LA VAPEUR SOUS PRESSION CONTINUE**  
Pour stériliser des produits en grande quantité (ex : flacons)

### AUTRES MÉTHODES DE STÉRILISATION PAR LA CHALEUR

- **PASTEURISATION**
- **TYNDALLISATION**

### AVANTAGES DE LA STÉRILISATION PAR CHALEUR

- Efficace rapide peu coûteuse
- Adaptée aux produits thermostables.

### APPLICATIONS DE LA STÉRILISATION PAR CHALEUR

- Stérilisation des médicaments : préparations injectables, collyres instruments chirurgicaux, articles de pansements.

### C- STÉRILISATION PAR IRRADIATION

- **LES RAYONNEMENTS  $\beta$  et  $\gamma$**  : utilisés pour le matériel chirurgical à usage unique et les articles de pansements et de sutures en conditionnements étanches.
- **LES RAYONS X** : présentent un plus grand pouvoir de pénétration que les  $\beta$  et sont donc une alternative prometteuse aux autres rayonnements.
- **LES RAYONS ULTRAVIOLETS** : peu pénétrants et sont utilisés pour une stérilisation superficielle. Ils sont très efficaces mais ils sont arrêtés par le moindre obstacle et ils peuvent s'avérer très dangereux.

### D-STÉRILISATION PAR ANTISEPTIQUES GAZEUX

- **LES GAZ ALKYLANTS**
  - **LE FORMALDÉHYDE** : pour la stérilisation des enceintes et du matériel. Pour le rendre efficace il faut une atmosphère très humide et un contact de plusieurs heures. Il faut ensuite l'éliminer par ventilation avec de l'air stérile car il était irritant pour le personnel.

- **L'OXYDE D'ÉTHYLÈNE** : gaz utilisé pour stériliser le matériel médico-chirurgical. Inflammable et explosive, difficile à manipuler nécessitant une installation sophistiquée et du personnel qualifié. Il a une importante toxicité neurologique et hématologique.
- **LE DIOXYDE DE CHLORE** utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour les ligatures chirurgicales et les dispositifs médicaux complexes. Son activité est comparable à celle de l'oxyde d'éthylène mais il ne présente aucun effet carcinogène.
- **L'OZONE** : son efficacité décroît avec la température, le traitement est effectué à température ambiante et il a un pouvoir de pénétration faible.
- **LA STÉRILISATION EN PHASE PLASMA** : agit par des espèces hyperactives provenant de la dissociation du peroxyde d'hydrogène. Non toxique, d'utilisation plus facile, le seul inconvénient c'est qu'elle n'est pas utilisable pour stériliser compresses, linge, ou articles comprenant du papier, car la cellulose absorbe l'agent stérilisant et diminue son efficacité.

Le plasma est un gaz dont les molécules ont été dissociées par un apport d'énergie aboutissant à la formation de différentes espèces chimiques (ions, électrons libres, radicaux libres, molécules excitées).

Les espèces hyperactives ainsi formées sont à même de rompre les fonctions vitales des microorganismes, notamment au niveau des membranes cellulaires et des acides nucléiques.

**Avantage** : facile d'utilisation et non toxique.

**Inconvénient** : non utilisable pour les compresses, linges ou articles comprenant du papier car la cellulose absorbe l'agent stérilisant et diminue son efficacité.

## F- STÉRILISATION PAR FILTRATION

Elle s'applique à tous les fluides et particulièrement aux solutions qui ne supportent pas la chaleur : produits thermolabiles comme les solutions de sucre, les hormones ou les sérums mais elle ne convient pas aux solutions visqueuses, suspensions et émulsions.

Le procédé utilise des filtres en profondeur comme les fibres de cellulose ou les membranes filtrantes dont les pores ont une dimension inférieure à celle des bactéries, sous pression d'un gaz inerte. Ces filtres doivent être stérilisés avant leur emploi.

## G- AUTRES MÉTHODES DE STÉRILISATION

Divers procédés : mélange vapeur éthylique et vapeur d'eau ou alors le mélange ozone/eau oxygénée/acide acétique ou encore le mélange acide peracétique / plasma d'hydrogène / oxygéné / argon.

## LES BONNES PRATIQUES DE STÉRILISATION

- **Définition d'un cahier des charges** rigoureux lors du choix de l'appareillage et de ses annexes
- **Qualification du matériel** (examen de conformité aux spécifications et qualification opérationnelles)
- **Validation des procédés de stérilisation** : travailler à un niveau d'AQ maximal, l'essai de stérilité n'étant pas suffisant pour déclarer la stérilité d'un lot de produit



## TROISIÈME PARTIE :

### LES FORMES PHARMACEUTIQUES

OBJECTIFS : Connaitre

1. La définition et les caractéristiques des différentes formes
2. Les avantages et les inconvénients des différentes formes
3. Le mode de préparation des différentes formes
4. Les contrôles des différentes formes

#### RAPPELS :

##### - FORMULE GALÉNIQUE

- Un médicament est défini par sa formule galénique qui fixe, en qualité et en quantité, ses différents éléments constitutifs.
- La formule galénique idéale sera le compromis entre : la meilleure efficacité thérapeutique la meilleure tolérance clinique la meilleure observance, le plus faible coût de traitement

##### - COMPOSITION

- **Principe actif (PA)**, seul ou associé, support de l'activité thérapeutique, de l'identité du médicament.
- **Excipient ou adjuvant**, neutre, dépourvu d'activité thérapeutique, destinés à faciliter la fabrication, l'administration, la biodisponibilité et la conservation du médicament. l'emploi ou à reconstitue

##### - LA MISE EN FORME GALÉNIQUE

- La mise en forme est la réunion du ou des principe(s) actif(s) avec les excipients
- Pour chaque substance active, trouver la formulation médicamenteuse la mieux adaptée au traitement d'une maladie donnée, dans les conditions optimales de sécurité et de confort pour le patient.
- La mise en forme donne l'aspect physique final du médicament, tel qu'il sera utilisé chez le patient.
- Dépend des propriétés physicochimiques des constituants déterminées lors des études de préformulation.
- Influence le devenir du médicament (biodisponibilité, activité thérapeutique).

## **CHAPITRE IV : LES FORMES PHARMACEUTIQUES SOLIDES**

### **IV.1- LES POUDRES**

#### **IV.1.1- DÉFINITION**

Préparations constituées de particules solides sèches, libres classées en :

- poudres grossières, semi-fines, fines (très fines, extra fines et micro-fines).
- poudres simples : contenant un seul constituant (PA) ou composées : mélanges d'un ou plusieurs PA avec des excipients.

#### **IV.1.2- OBTENTION**

- Par broyage
- Mondation
- Division grossière
- Pulvérisation
- Micronisation

#### **IV.1.3- CONDITIONNEMENT**

- UNITAIRE : Paquets, sachets plastique, cachets, gélules
- MULTIDOSE : flacons : poudre pour suspension buvable d'antibiotique en pédiatrie, aérosols

### **IV.2- LES PAQUETS**

Formes constituées d'une prise unitaire de poudre, simple ou composée enveloppées dans une feuille de papier convenablement pliée en rectangles de papier de 7 à 10 cm de côté. Forme préparée en officine, progressivement supplantée par la forme sachet.

### **IV.3- LES SACHETS**

Formes constituées d'une prise unitaire de poudres ou de suspensions buvables.

- Au niveau industriel le contenu est enveloppé entre deux feuilles plastifiées, doublées d'aluminium et/ ou de papier, scellées par thermo-soudage.
- En officine : ce sont de petits sacs plats fermant par un rabat collé après remplissage => rare.

#### **- AVANTAGES**

- Bonne conservation
- Précision du dosage
- Forme propre, léger et facile à transporter
- Conditionnement de poudres, suspensions, pâtes
- Renseignements mentionnés sur chaque sachet,

#### **- INCONVÉNIENTS**

- Forme industrielle donc coût élevé,
- Ouverture « difficile »,
- Adhérence de la poudre sur les parois internes du sachet donc perte de PA

### **IV.4- LES CACHETS**

Forme constituée d'une enveloppe formée de deux parties ou cupules en pain azyme (amidon), de capacité variable renfermant une unité unitaire de poudre simple ou composée.

Forme aujourd'hui obsolète dans de nombreux pays, adaptée aux préparations magistrales. Actuellement abandonnée au profit des gélules car de mauvaise conservation : fragiles, sensibles à l'humidité (ramollissement), difficiles à avaler (taille importante).

## IV.5- LES CAPSULES

### IV.5.1- DÉFINITION

Préparations de consistance solide, à enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables contenant une dose unitaire de principe actif liquide, solide ou pâteux.



- **Les différents types de capsules**
  - Les capsules à enveloppe molle
  - Les capsules à enveloppe dure : gélules
  - Les gélules spéciales : à libération modifiée.
- **L'enveloppe des capsules**
  - Gélatine : protéine d'origine naturelle obtenue essentiellement à partir des os des animaux
  - Glycérine : plastifiant qui donne de la souplesse
  - Autres composants : opacifiants (oxyde de titane), colorants.
  - Ne doit pas être détériorée par le contenu.

### IV.5.2- AVANTAGES

- Administration de PA à caractères organoleptiques (saveur ou odeur) désagréables
- Mise au point simple, nombre d'adjuvants réduits, facilement réalisable à l'officine
- Fabrication à sec.

### IV.5.3-INCONVÉNIENTS

- Forme non fractionnable
- Plus cher que le comprimé
- Conservation délicate : à l'abri de l'humidité
- Collage de la gélule à la paroi de l'œsophage provoquant chez certains patients (administration sans eau, péristaltisme faible)

## IV.5.4- LES CAPSULES DURES OU GÉLULES

### IV.5.4.1- DÉFINITION

- Formes composées de 2 demi-capsules (coiffe et corps) de forme cylindrique, parfaitement calibrées, ouvertes à une extrémité et destinées à s'emboîter exactement, l'une dans l'autre.
- Les gélules contiennent des mélanges solides.

#### IV.5.4.2- CLASSIFICATION DES GÉLULES

Taille n°	Volume (mL)	Masse (mg)
5	0.13	27
4	0.20	44
3	0.35	55
2	0.40	66
1	0.50	80
0	0.70	105
00	0.90	130
000	1.40	170

#### IV.5.4.3- COMPOSITION DES ENVELOPPES

- Eau : 2/3,
- Gélatine : 1/3,
- Glycérine : - 5%
- Conservateurs (sulfites), colorants, opacifiants: (oxyde de titane)

#### IV.5.4.4- FABRICATION DES GÉLULES

- Préparation des enveloppes par un procédé entièrement industriel, schématisé en 3 étapes
  - 1- Mise au point de la masse capsulaire
  - 2- Enduction des broches ou embouts
  - 3- Découpe des demi-capsules :

#### IV.5.4.5- REMPLISSAGE DES GÉLULES

- **EN OFFICINE**
  - Préparation du mélange de poudres
  - Choix du numéro de la gélule à utiliser
  - Géluliers manuels : 2 plaques en plastique (partie supérieure perforée et socle) parfaitement superposables : séparation des corps et des têtes et mise en place des corps dans les alvéoles
  - Géluliers semi automatiques (séparation automatique du corps et des coiffes, remplissage puis mise en place automatique des coiffes)
  - Remplissage (arasage, compresse-doseur) et tassement
  - Placement des coiffes sur les corps et fermeture
  - Nettoyage.
  - Conditionnement : sachet en papier ou boîte en carton
- **DANS L'INDUSTRIE : PROCÉDÉ AUTOMATISÉ**
  - Arrivée des gélules vides sur un plateau, orientation par tamis vibreur, ouverture, présentation des corps

- Répartition de la poudre par piston ou vis sans fin,
- Arasage de l'excédent et fermeture.
- Le rendement atteint 180 000 gélules / h.

#### **IV.5.4.6- SYSTÈMES DE FERMETURE DES GÉLULES**

- Capsules standards : une des demi-capsules, la coiffe est enfilée par-dessus l'autre, le corps,
- Capsules à verrouillage : la coiffe emboîte et devient solidaire du corps emboîté par différentes contraintes.

#### **IV.5.4.6- LES CONTRÔLES DES GÉLULES**

- **Essais sur les gélules vides :**
  - identification des colorants et des opacifiants,
  - recherche des métaux lourds..
- **Essais sur les gélules pleines**
  - Uniformité de masse
  - Temps de désagrégation
  - Essais de dissolution

#### **IV.5.4.7- AVANTAGES**

- Faciles à réaliser
- Remplissage collectif de plusieurs unités à la fois
- Différentes couleurs pour améliorer l'identification
- Dosages adaptés en pédiatrie

#### **IV.5.4.8- INCONVÉNIENTS**

- Conservation dans des conditionnements étanches
- Sensibles à l'humidité
- Sensibles à la chaleur

### **IV.5.5- LES CAPSULES À ENVELOPPE MOLLE**

#### **IV.5.5.1- DÉFINITION**

Capsules dont l'enveloppe, plus épaisse que celles des gélules, est constituée d'une seule partie. De forme ovoïde (capsules sphériques = perles ou globules) et destinées à recevoir des substances fluides (huile de foie de morue, anticancéreux NAVELBINE<sup>®</sup>, des extraits végétaux TADENAN<sup>®</sup>)

#### **IV.5.5.2- COMPOSITION DES ENVELOPPES**

- Gélatine 36 %
- Eau 45 %
- Glycérine 19 %
- Conservateurs, colorants, opacifiants

#### **IV.5.5.3- FABRICATION DES ENVELOPPES**

- Moulage et remplissage simultanément.
  - 1- Préparation de la masse capsulaire.
  - 2- Préparation des capsules.

#### **IV.5.5.4- CONTRÔLES DES CAPSULES MOLLES**

- Idem gélules : désagrégation en 30 min maximum en milieu aqueux

#### **IV.5.5.5- AVANTAGES**

- Administration de PA à caractères organoleptiques désagréables,
- Souplesse de l'enveloppe : protection contre les chocs,
- Biodisponibilité améliorée car le contenu est liquide

#### **IV.5.5.6- INCONVÉNIENTS**

- Conservation délicate : à l'abri de l'humidité et de la chaleur
- Forme industrielle uniquement

#### **IV.5.6- LES CAPSULES GASTRO-RÉSISTANTES**

- Capsules à enveloppe dure ou molle; résistant à l'action des sucs gastriques, traversent l'estomac, sans modification, avant que l'enveloppe ne soit altérée par le suc intestinal et libère son contenu dans l'intestin.

#### **IV.5.7- CAPSULES À LIBÉRATION MODIFIÉE**

- Modulation de la libération des PA par modification
  - 1- la composition de l'enveloppe,
  - 2- l'enrobage de granulés ou micro-granules

### **IV.7- LES PILULES**

#### **IV.7.1- DÉFINITION**

Préparations de consistance solide, sous forme de masses sphériques, pesant entre 0,1 et 0,5 g, contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs solides, liquides ou pâteux, associés à des substances auxiliaires pour amener le mélange à la consistance voulue. Forme de moins en moins utilisée.

#### **IV.7.2- PRÉPARATION**

- La masse pilulaire (PA, liant et glycérine) est homogénéisée au mortier et transformée en un magdaléon.
- Une règle divise le magdaléon en masses sphériques.
- Les fragments sont roulés, arrondis puis enrobés d'une poudre inerte pour éviter le collage les uns aux autres ou sur les parois du conteneur.

### **IV.8- LES GRANULES**

#### **IV.8.1- DÉFINITION**

Petites sphères colorées, comparables à de petites pilules, pesant entre 0,05 g et 0,06 g, constituées de doses unitaires de substances très actives; pouvant être toxiques (Digitaline) et d'un mélange d'excipients comme la gomme arabique, le lactose ou le sirop simple.

- blanc = 1 mg par granule
- vert = ½ mg par granule
- jaune = ¼ mg par granule
- rose = 1/10 mg par granule.

#### **IV.8.2- PRÉPARATION**

Même procédé de fabrication que celui utilisé pour les pilules, mais les granules sont colorées en fonction de leur teneur en PA :

### **IV.9- LES GRANULÉS OU SACCHARURES GRANULÉS**

#### **IV.9.1- DÉFINITION**

Préparations constituées de grains solides, secs, agrégats de particules de poudre, principalement à base de sucre, et se présentant sous forme de petits grains vermiculés, de grosseur sensiblement uniforme, de forme irrégulière et plus ou moins poreux.

#### **IV.9.2- PRÉPARATION**

Par granulation humide d'une pâte, par passage forcé à travers une surface perforée.  
Excipients : liants (gomme arabique; sirop), aromatisants et délitants parfois.

#### **IV.9.3- UTILISATIONS**

- Voie orale, à croquer (MUCIPULGITE<sup>®</sup>) ou à absorber après dissolution ou mise en suspension dans l'eau (EXOMUC<sup>®</sup>).
- Administration plus facile et plus agréable que la poudre (Sirop pour enfants)
- Formes intermédiaires
- Granulés enrobés et granulés effervescents

### **IV.10- LES PASTILLES**

#### **DÉFINITION**

Saccharolés de consistance solide, le plus souvent de forme hémisphérique, pesant 1 à 3 g et destinés à se désagréger lentement dans la cavité buccale.

Saccharose en forte proportion, agglomérants (gomme), mucilage (gonfle avec l'eau et produit une substance visqueuse semblable à la gélatine.), colorants, aromatisants.

### **IV.11- LES PÂTES OFFICINALES**

#### **IV.11.1- DÉFINITION**

Saccharolés de consistance semi-molle, présentés sous forme de lanières ou de petits cubes pesant 1 à 3 g, composés à l'identique des pastilles mais avec plus de solution aqueuse et destinés à se désagréger lentement dans la cavité buccale.

#### **IV.11.2- PRÉPARATION**

- Préparer une solution aqueuse de saccharose et de gomme arabique.
- Ajouter à la solution les autres ingrédients
- Évaporer à  $T \leq 60$  °C, jusqu'à consistance convenable.
- Couler la masse encore tiède dans des moules métalliques ou dans des empreintes d'amidon
- Étuver à  $T < 100$ ° C pendant 24 h, retirer, puis séparer de l'amidon par brossage sur un tapis mécanique.

#### **IV.11.3- CONSERVATION**

Pour améliorer la conservation les pâtes peuvent être recouvertes soit d'un mélange de corps gras (candissage), soit d'un mélange de sucre (glaçage).

## **IV.12- LES TABLETTES**

### **IV.12.1- DÉFINITION**

Saccharolés de consistance solide, d'environ 1 g, présentés sous forme de petits rectangles, destinés à se désagréger lentement dans la cavité buccale.

### **IV.12.2- PRÉPARATION**

- Mélange du (des) PA avec du saccharose, un mucilage et des substances auxiliaires (aromatisants).
- Fabrication artisanale : la masse est étendue en couche uniforme, puis elle est découpée en tablettes qui sont séchées à l'étuve.
- Fabrication industrielle : par compression.

## **IV.13- LES COMPRIMÉS**

### **IV.13.1- DÉFINITION**

Le comprimé est une préparation de consistance solide, obtenu en agglomérant par compression des particules de poudres renfermant une unité de prise d'un ou plusieurs PA, additionnés d'excipients tels que des diluants, des liants, des désagréants, des lubrifiants, des colorants ou des anabolisants.

Les comprimés sont généralement ronds, lisses, de face plane ou convexe. Ils peuvent également porter une barre de sécabilité (pour fractionnement) et un signe (nom de la spécialité ou le dosage).

La plupart des comprimés sont avalés tel quel; d'autres sont dissouts, désagréés dans de l'eau ou placés directement dans la bouche (orodispersible). Certains comprimés sont utilisés par d'autres voies d'administration comme les comprimés vaginaux (voie transmuqueuse) ou les comprimés d'implantation (voie parentérale).

Il existe : les comprimés nus ou non enrobés, fractionnables ou non, les comprimés enrobés, qui sont recouverts de plusieurs couches de substances diverses comme des sucres ou des gommes, les comprimés spéciaux, destinés à modifier la libération du PA : formes à libération accélérée, formes à libération ralentie, formes à libération retardée.

### **IV.13.2- INTÉRÊT (en général)**

- Emploi facile
- Dosage précis
- Conservation excellente
- Grande diversité de comprimés
- Faible coût
- Libération du PA modulable

### **IV.13.3- LIMITES**

- Mise au point des comprimés : longue et délicate
- Les produits liquides sont difficiles à incorporer

#### IV.13.4- INCONVÉNIENTS

- Difficiles à mettre au point (composition)
- Incompatibilités de certains principes actifs
- Forme concentrée, donc risque d'agression de la muqueuse digestive si le délitement est lent
- Nécessité de nombreux excipients, avec risque d'effets secondaires (EEN).

#### IV.13.5- LES DIFFÉRENTS TYPES DE COMPRIMÉS

##### - LES COMPRIMÉS NON ENROBÉS

Comprimés à couche unique ou à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement.

Généralement à délitement buccal, solubles, dispersibles, parfois administrés par d'autres voies : implants, comprimés gynécologiques, comprimés urétraux.

##### - LES COMPRIMÉS ENROBÉS

Leur surface est recouverte de couches adhésives constituées de différentes substances (résines, sucres, cires, gommes, colorants, etc...) appliquées sous forme de solution ou de suspension, dans un liquide facilement évaporable.

##### TYPES D'ENROBAGES :

- Enrobage au sucre ou dragéification,
- Enrobage à base de poudre
- Enrobage à sec,
- Pelliculage.

Voir procédés de fabrication

##### - LES COMPRIMÉS SOLUBLES

Comprimés non enrobés destinés à être dissous dans de l'eau avant administration

##### - LES COMPRIMÉS DISPERSIBLES

Comprimés non enrobés qui donnent une dispersion dans l'eau

##### - LES COMPRIMÉS À DÉLITEMENT BUCCAL

Enrobés ou non, dont la formule permet une libération lente ou rapide et une action locale du ou des PA, ou leur libération et leur absorption dans une partie définie de la cavité buccale

À sucer, à croquer, orodispersibles, sublinguaux, gingivaux.

##### • LES COMPRIMÉS ORODISPERSIBLES

Comprimés à placer dans la bouche où ils se désagrègent rapidement au contact de la salive sans ajout d'eau avant d'être avalés. Le PA est résorbé dans le tractus digestif et absorbé à travers la muqueuse gastro-intestinale.

**La Pharmacopée réserve le terme de lyophilisat aux préparations pharmaceutiques divisées en doses unitaires puis lyophilisées (Exemple : comprimés « LYOCS » ou Lyophilisats oraux).**

##### • PRÉPARATION DES LYOCS

- Coulée d'une masse (pâteuse) dans des alvéoles,
- Lyophilisation,

- Dessiccation
- **ADMINISTRATION DES LYOCS**
  - Tels quels à laisser se déliter dans la bouche (administration sublinguale)., à croquer, à sucer ou bien à dissoudre ou à disperser dans l'eau.
- **INTÉRÊT DES LYOCS**
  - Très hydrophiles
  - La déshydratation, quasi-complète, rend les lyocs facilement dispersibles ou solubles dans l'eau et ce qui assure leur grande rapidité d'action.
- **LES COMPRIMÉS SUBLINGUAUX** ne doivent pas être avalés, mais placés sous la langue (avec ou sans « croquage »). Après dissolution, le PA est absorbé, plus ou moins rapidement, à travers la muqueuse sublinguale, puis résorbé pour une action générale et ne subit pas de métabolisme pré-systémique (« first pass effect »).  
Exemples : TEMGESIC® (buprénorphine), NITROLINGUAL® (nitroglycérine)
- **LES COMPRIMÉS GINGIVAUX** : ils ne doivent pas être avalés mais sont destinés à être placés contre la joue, pour que le PA soit absorbé par la muqueuse.  
Exemple : EFFENTORA® (fentanyl)

#### - **LES COMPRIMÉS À LIBÉRATION MODIFIÉE**

Enrobés ou non, préparés avec des excipients à caractéristiques particulières, et/ou par des procédés particuliers,

Objectifs : modifier la vitesse, le lieu où le moment de la libération du (des) PA : libération accélérée, retardée, ralentie, libération fractionnée, libération prolongée, soutenue

#### • **AVANTAGES**

- Traitement simplifié, meilleure observance
- Traitement sur une longue période (nuit)

#### • **INCONVÉNIENTS**

- Risque d'accumulation liée à la vitesse d'élimination
- Impossibilité de maîtriser intoxications, intolérances
- Importance du moment de la prise : fonction de la vidange gastrique

#### - **LIBÉRATION ACCÉLÉRÉE**

Vitesse de libération plus rapide donc action plus rapide : comprimés effervescents, solubles, dispersibles, lyocs, orodispersibles

#### • **LES COMPRIMÉS EFFERVESCENTS**

Non enrobés contenant un acide organique dont l'action sur un carbonate (ou bicarbonate), en présence d'eau dégage du CO<sub>2</sub> et assure le délitement;

À dissoudre ou à disperser dans l'eau : administration facile, donnant une meilleure biodisponibilité (EFFERALGAN®)

Formes délicates, doivent être fabriquées en atmosphère déshumidifiée

À conserver à l'abri de l'humidité et des chocs.

#### - LIBÉRATION DIFFÉRÉE

Comprimés, granulés, capsules, microgranules libérant le PA à un niveau déterminé de l'organisme.

Applications : PA irritant pour l'estomac (aspirine, AINS) ou détruit par le suc gastrique (Depamide®)

#### - LES COMPRIMÉS GASTRO-RÉSISTANTS

Recouverts d'un enrobage gastro-résistant, revêtement, à base d'acétophtalate de cellulose, résistant aux sucs gastrique et libérant les PA au niveau intestinal.

Utilisés pour les PA irritants comme l'aspirine ou ceux détruits en milieu acide.

#### - LIBÉRATION RALENTIE

Libération constante, longue qui permet de diminuer le nombre de prise

Difficulté : seuil activité, index thérapeutique

#### - LIBÉRATION FRACTIONNÉE

Plusieurs fractions libèrent le PA de façon échelonnée, dans le temps : comprimés à double noyaux, comprimés multicouches, micro-granules.

Les **comprimés à double noyaux** peuvent être constitués d'un noyau gastro-résistant et d'une couche externe qui procure la dose d'attaque,

Les **comprimés multicouches** constitués de plusieurs couches d'un mélange de grains à libération immédiate et de grains enrobés se dégradant en fonction du pH.

**But : modifier la vitesse de libération des PA, pour allonger leur temps de présence dans l'organisme et donc augmenter la durée de l'effet thérapeutique, assurer la libération initiale d'une dose d'attaque de principe actif relayée par une libération différée (qui peut être prolongée) d'une dose d'entretien.**

#### - LIBÉRATION PROLONGÉE

Comprimés caractérisés par une vitesse de libération du (des) PA, inférieure à celle qu'assurerait le comprimé à libération conventionnelle.

Libération prolongée par une composition spéciale dans la masse (comprimé matriciel) ou un enrobage (pelliculage), une membrane (système réservoir) ralentissant la diffusion du PA hors du comprimé

Composition spéciale dans la masse : supports inertes à partir desquels le PA diffuse régulièrement. Plusieurs types de supports : résines échangeuses d'ions, mini-granules, comprimés osmotiques, matrices

**Les RÉSINES ÉCHANGEUSES D'IONS** : fixation du PA sur des résines et libération par l'action de sucs digestifs (échanges avec ions H<sup>+</sup> au niveau stomacal), (échanges avec ions OH<sup>-</sup> au niveau intestinal)

Procédé adapté pour les substances acides ou basiques comme les alcaloïdes.

**Les MINI-GRANULES** : constitués de grains contenant le PA, enrobés avec des polymères à base d'éthyle cellulose pour une libération plus lente.

**Les COMPRIMÉS OSMOTIQUES** : formes enrobées d'une membrane semi-perméable à base d'acétate de cellulose percée d'un orifice et enveloppant un noyau. Le noyau est un comprimé bicouche dont la partie supérieure contient le PA; la partie inférieure un mélange d'agents osmotiques et un dérivé de cellulose.

Au contact du liquide stomacal, l'eau diffuse dans les deux parties du comprimé, par l'orifice de la membrane qui reste intacte, l'agent osmotique gonfle et pousse le PA vers l'extérieur, de façon régulière (12 h). La libération des PA est indépendante du pH, la membrane sera excrétée, intacte, dans les selles.

### **Les COMPRIMÉS OSMOTIQUES (Oros Push Pull)**

Un enrobage semi-perméable d'acétate de cellulose est percé d'un micro-orifice.

Le noyau est un comprimé bicouche dont la partie supérieure contient le PA et la partie inférieure un agent osmotique (NaCl, dérivés de la cellulose).

### **LES MATRICES**

Un comprimé matriciel ressemble à une éponge dont les trous sont remplis de PA. Les sucs digestifs pénètrent par les orifices et dissolvent le PA. Elles sont ensuite dégradées ou éliminées dans les selles : matrices hydrophiles, matrices lipophiles érodables, matrices plastiques inertes, matrices mixtes.

#### **- INTÉRÊT**

- Diminution du nombre de prises tout en assurant un taux plasmatique constant et un traitement continu sur une longue période.

#### **- INCONVÉNIENTS**

- Réalisation complexe,
- Impossibilité de maîtriser les accidents en cas d'intolérance ou d'intoxication.

## **IV.13.6- - FORMULATION ET FABRICATION**

### **IV.13.6.1- PRINCIPE GÉNÉRAL**

La fabrication des comprimés est souvent complexe, et précédée d'une phase de mise au point délicate

Quel que soit le procédé envisagé, il met en jeu plusieurs constituants (PA et substances auxiliaires) et diverses opérations.

Les caractéristiques des constituants et le mode d'introduction font la différence.

Outre le (les) PA, la formule d'un comprimé peut comporter différentes substances auxiliaires (adjuvants de compression), aux fonctions plurielles : les diluants, les liants ou agglutinants, les délitants ou désintégrant, les lubrifiants, les édulcorants, les colorants, les mouillants, les substances tampons, les adsorbants et absorbants, les aromatisants.

La réussite optimale d'un procédé de compaction et la formation d'un comprimé conforme requièrent une connaissance des propriétés fondamentales des poudres, de leurs mélanges, qui sont très sensibles à leur nature (provenance), aux opérations de manutention ou de transformation et à la conservation.

## IV.13.6.2- LES EXCIPIENTS

### - LES DILUANTS

Encore appelés agents de remplissage ou de charge : rôle de remplissage pour constituer des comprimés de taille convenable (quantité de PA trop faible).

Également choisis pour leurs propriétés secondaires : hydrosolubilité, pouvoir adsorbant ou absorbant, pH, propriétés rhéologiques.

Ajoutés, à hauteur de 10 à 90 % de la formule en poids sec.

Généralement utilisés à l'état sec, parfois en solution dans l'eau ou dans l'alcool, en plus de la gélatine ou du polyéthylène glycol (PEG).

- Amidons : de blé, de pomme de terre,
- Cellulose et dérivés,
- Sucres : fructose, lactose, saccharose,
- Sorbitol, mannitol : donnent des comprimés très durs (à sucer, à croquer) et effet rafraîchissant de la bouche
- Gommages,
- Sels minéraux sous forme de phosphates ou de carbonates (sels de calcium, hydrogène-phosphate dihydraté), matières plastiques lipides.

### - LES LIANTS (AGGLUTINANTS)

Fonction : lier les particules qui ne s'agglomèrent pas sous la seule action de la pression.

Favorisent les liaisons interparticulaires, donc la cohésion des particules, augmentent la densité de la poudre ce qui réduit la force nécessaire pour la compression.

Utilisés secs ou en solution aqueuse ou alcoolique.

La plupart des excipients hydrophiles donnant des solutions visqueuses peuvent servir de liants : sucres, gommages, dérivés cellulosiques (HPMC, HPC), alginate Na, gélatines, amidons, PEG (4000 et 6000, en poudre pour granulation sèche), PVP, povidone,

Pour la compression directe, les liants (cellulose, saccharose, lactose, amidon, sorbitol, mannitol) sont conçus pour leur donner des aptitudes particulières exigées par le procédé.

Optimisation expérimentale : pourcentage, nature, concentration et modalités d'emploi influencent fortement l'ensemble de la formule.

### - LES DÉLITANTS (DÉSINTÉGRANTS)

Rôle : assurer la libération du PA en accélérant la désintégration (ou dislocation) du comprimé et donc la dispersion des composants.

En général ces substances gonflent au contact de l'eau.

Il peut s'agir :

- 1- de produits dont la solubilité est différente de celle du PA (hydrosolubles si PA peu soluble dans eau) : amidons et dérivés (carboxyméthyl-amidon), lactose, sels minéraux.
- 2- de produits hydrophiles gonflant dans l'eau ce qui favorise la pénétration de l'eau, l'écartement des grains : cellulose et ses dérivés (CMC), amidons, gommages, alginate mélanges effervescents..

Pour un effet optimal, les délitants sont incorporés à sec, juste avant la compression, dans des proportions de l'ordre de 2 à 5 %.

Dans le cas particulier d'un mélange effervescent, les composants les plus utilisés sont : l'acide citrique, l'acide tartrique, le bicarbonate de Na.

## - LES LUBRIFIANTS

Leurs propriétés leur permettent de remplir différents rôles dans la fabrication et l'apparence d'un comprimé : pouvoir glissant ou régulateur d'écoulement, pouvoir anti-adhérent ou anti-grippage, pouvoir anti-friction.

Amidons de maïs, de riz, des cires d'abeille, des silicones, des silices comme le talc, des stéarates de magnésium ou de calcium. Le plus utilisé est le stéarate de Mg (anti-adhérent et antifricton) mais aussi d'autres stéarates (Ca, Zn, Al) et l'acide stéarique. Talc, amidons, poudres de silice, sont des comme régulateurs d'écoulement. PEG de haut poids moléculaire, benzoate de Na, ... sont solubilisés dans un solvant volatil.

**Lubrifiants à pouvoir glissant ou régulateurs d'écoulement ou agents de glissement** (talc, amidon, acide stéarique, silice, Aérosil 200 ...) : améliorent la fluidité du grain, ce qui facilite l'écoulement, le bon remplissage de la chambre de compression, donc l'uniformité de masse des comprimés,

**Lubrifiants à pouvoir anti-adhérent ou anti-grippage:** qui sont destinés à empêcher l'adhérence des particules ou grains aux poinçons et sur les parois de la matrice (talc).

**Lubrifiants à pouvoir anti-friction (= lubrifiants vrais) :** réduisent les frictions entre particules assurant ainsi une meilleure transmission de la force de compression dans le lit de poudre; ils réduisent aussi les frictions entre le comprimé et la paroi de la matrice (stéarate Mg, acide stéarique, paraffine, PEG, talc, acide borique).

En plus des rôles principaux, un lubrifiant permet également d'améliorer l'aspect des comprimés en rendant leur surface brillante, lisse et non poussiéreuse.

Les lubrifiants doivent être ajoutés juste avant la compression en très faible quantité, de l'ordre de 0,5 à 2 % de la masse du comprimé.

### • LUBRIFIANTS : Inconvénients

Les lubrifiants peuvent avoir des effets négatifs sur la résistance des compacts, en réduisant la création de liaisons interparticulaires et donc la cohésion des comprimés. Presque tous hydrophobes, ils nuisent à la mouillabilité, lorsqu'ils sont en excès.

## - LES ADJUVANTS DIVERS

Il s'agit d'adsorbants et absorbants, d'agents mouillants tensioactifs, de substances tampons, d'aromatisants, d'édulcorants, de colorants.

### • Les ADSORBANTS ET ABSORBANTS

Pour fixer des constituants volatils et incorporer des produits liquides ou visqueux. Silice, cellulose microcristalline,

### • Les MOUILLANTS

Les agents surfactifs permettent de compenser les caractéristiques trop hydrofuges de certains constituants et de favoriser ainsi la mouillabilité.

Inconvénient : peuvent rendre plus difficile le dosage du principe actif.

### • Les SUBSTANCES TAMPONS

Protègent le PA contre les variations de pH lors de la conservation, favorisent sa dissolution, permettent de réduire l'action irritante du PA au niveau des muqueuses.

Glycocolle, sels Ca, citrate Na, acides aminés,

- **Les AROMATISANTS** pour masquer les odeurs désagréables.
- **Les ÉDULCORANTS** pour adoucir les substances insipides ou amères (aspartam)
- **Les COLORANTS**

Permettent d'améliorer la présentation et la sécurité en limitant les risques de confusions.  
Jaune orange S, Rouge cochenille, Bleu patenté, ...  
Ajoutés secs ou en solution (aqueuse ou alcoolique).

#### **IV.13.6- FORMULATION ET FABRICATION (CN)**

##### **IV.13.6.3- LES PROCÉDÉS DE FABRICATION**

Différentes voies d'obtention des comprimés à partir d'un mélange pulvérulent :

- compression après granulation (par voie humide, par fusion, par double compression : pré-compression ou granulation par voie sèche)
- compression directe

##### **GRANULATION : 1- Définition**

La granulation est un procédé de transformation, par lequel, des particules de petites tailles sont associées pour constituer des agglomérats de plus grande taille, physiquement solides. Les granulés peuvent être conditionnés tels quels ou servir d'intermédiaires pour d'autres formes

##### **GRANULATION : 2- Objectifs**

- Améliorer la fluidité
- Augmenter la densité du matériau
- Améliorer l'uniformité de teneur
- Améliorer les propriétés de comprimabilité
- Contrôler la libération du PA
- Faciliter le dosage volumétrique et la répartition
- Réduire l'émission de particules : contamination atmosphère et personnels
- Améliorer l'apparence du comprimé.

##### **GRANULATION : 3- Techniques**

- Granulation par voie humide à fort taux de cisaillement, à faible taux de cisaillement, sur lit fluidisé
- Granulation par voie sèche
- Nébulisation
- Granulation par fusion

##### **- GRANULATION PAR VOIE HUMIDE**

Procédé le plus courant (90 % des cas), comporte 7 étapes : mélange, mouillage, granulation, séchage, criblage, mélange (final) et compression. :

1. Mélange PA + diluants + liants
2. Mouillage par solution aqueuse ou alcoolique

3. Granulation (passage de la pâte au tamis)
4. Séchage des granulés (étuve ou lit d'air fluidisé)\*
5. Tamisage
6. Mélange final avec délitants et lubrifiants
7. Compression finale.

- **GRANULATION PAR VOIE HUMIDE : INCONVÉNIENTS**

- Nécessité d'un équipement supplémentaire, souvent encombrant et coûteux,
- Étapes de fabrication supplémentaires, donc processus plus lent,
- Problèmes de stabilité pour les produits thermolabiles et/ou sensibles à l'humidité,.
- Perte de produits durant les différentes étapes : plus il y'a de manipulation, plus il y'a un risque de pertes.

- **GRANULATION PAR VOIE SÈCHE**

Procédé permettant d'obtenir des agglomérats, sous de l'effet d'une pré-compression (compactage ou de briquetage), Utilisé pour substances thermolabiles, hydrolysables ou très solubles dans le liquide de mouillage.

Concerne environ 10 % des cas

- 1- Mélange PA + diluants + liants.
- 2- Pré-compression du mélange (briquettes ou bandes)
- 3- Broyage et calibrage du grain par tamisage.
- 4- Ajout des délitants et des lubrifiants
- 5- Compression définitive

- **Étape de pré-compression du mélange**

- soit par briquetage : agglomération des particules par une force de compression avec une machine à comprimer alternative. De gros comprimés; imparfaits; appelés briquettes ou bandes sont ainsi obtenus à partir du mélange PA + diluants + liants.
- par compactage : compacteur constitué de deux cylindres tournant en sens inverse, l'un sous l'effet d'une force (par ex. hydraulique), l'autre par entraînement. L'écartement entre les cylindres, exerce une force qui transforme le mélange pulvérulent en une plaque fine, très friable qui se divise en grains lors du calibrage.

- **INCONVÉNIENTS : nombreux**

- L'effet abrasif des poudres sèches a pour conséquence une usure prématurée des outils. Cet inconvénient diminue avec les poudres humides,
- Le travail en milieu sec s'accompagne du risque d'une forte émission de poussière,
- La lenteur des cadences nécessite beaucoup plus de temps, donc plus grande sollicitation des outils,
- Procédé long, cher, utilisé en dernier recours.

## - LA COMPRESSION

Un cycle de compression, par machines alternatives, comporte 4 phases :

- 1- L'alimentation (remplissage) de la chambre de compression (matrice) par un sabot distributeur,
- 2- L'arasage de l'excès de poudre par le sabot distributeur, lors de son mouvement de retrait,
- 3- La compression : le poinçon supérieur s'enfonce dans la matrice et comprime la poudre contre le poinçon inférieur qui est fixe, à cette étape du procédé, et dont la position détermine la quantité de poudre, dont la masse du comprimé,
- 4- L'éjection : le poinçon supérieur retourne à sa position initiale, le poinçon inférieur coulisse vers le haut et expulse le comprimé qui est ensuite « chassé » par le retour du sabot distributeur pour un nouveau cycle.

Avec les machines rotatives, la station de distribution est fixe : c'est l'ensemble matrice et poinçons qui se déplace porté par un plateau circulaire. La compression est progressive et elle se fait simultanément sur les deux faces du comprimé.

## - LA COMPRESSION DIRECTE

Mélange PA + excipients (tous), en une seule fois, puis compression

Méthode de compression la plus simple, rarement réalisable, car exigeant des constituants, notamment des excipients (spéciaux), des propriétés intrinsèques particulières, les rendant aptes à subir ce procédé et à donner des comprimés conformes.

### • AVANTAGES :

- Procédé d'application facile et rapide,
- Nécessité de peu d'excipients,
- Réduction du nombre d'opérations (ni granulation, ni séchage),
- Atténuation des risques d'altérations et de pertes,
- Économie de temps, de place, d'équipements.
- Meilleure stabilité pour le principe actif : convient aux PA sensibles à la chaleur et à l'humidité,
- Absence totale d'eau : faible risque de contamination,
- Bonne désagrégation et temps de dissolution plus court des comprimés,
- Peu d'effet de vieillissement des comprimés (durcissement, coloration, ...).

### • INCONVÉNIENTS :

- Nécessité de très hautes pressions : propriétés intrinsèques pas besoin de l'étape de granulation (PA et excipients modifiées)
- Pas applicable aux produits de faible densité.
- Coûts et approvisionnement en excipients onéreux,
- Émanation de poussières toxiques.

### • FORMULATION

But : obtenir un mélange directement comprimable, pour cela deux possibilités, selon la dose de PA :

PA à forte dose, compression directe

PA à faible dose (< 20 %) : ajouter excipients (spéciaux) pour compression directe : cellulose microcristalline (Avicel®), amidon modifié (Lactose spray dry).

#### **IV.13.6.3.5- L'ENROBAGE DES COMPRIMÉS**

##### **DÉFINITION DE L'ENROBAGE**

Techniques permettant de recouvrir la surface des formes médicamenteuses (comprimés, capsules, granules) d'une ou plusieurs couches de mélanges de diverses substances (résines, gommages, gélatine, sucre, cires, colorants, opacifiants, etc ...).

##### **INTÉRÊT DE L'ENROBAGE**

- Masquer les caractères organoleptiques désagréables,
- Protéger le PA contre les agressions (oxygène, lumière, humidité ... action des sucs digestifs,
- Protéger la muqueuse digestive contre l'action irritante de certains PA,
- Prévenir certaines incompatibilités,
- Modifier la libération de certains PA.

##### **LA DRAGÉIFICATION**

###### **- LA DRAGÉIFICATION : PRINCIPE**

Encore appelé enrobage « classique » au sucre, consiste à appliquer sur un noyau (comprimé prêt), un sirop de sucre plus ou moins concentré qui, à l'évaporation, voit le sucre cristalliser et former une dragée.

###### **- LA DRAGÉIFICATION : APPAREILLAGE**

Turbines ± sphériques, en Cu ou acier inox, tournant autour de leur axe incliné à 45°. Un dispositif permet d'insuffler dans les turbines de l'air, chaud ou froid, selon les phases de l'opération et des perforations sur les parois laissent passer l'air dans la masse.

###### **- LA DRAGÉIFICATION : LES ÉTAPES**

###### **1. Vernissage**

Isolement du noyau pour le protéger contre l'humidité provenant des étapes suivantes, par application d'un vernis dont le choix influence la vitesse de délitement.

Le vernis : résines (gomme laque, polyvinyle acétate, macrogol 20000) en solution non aqueuse volatile (alcool 96°, acétone), parfois de substances hydrophobes (paraffine, huile de ricin, cire) pour le rendre imperméable.

###### **2. Gommage**

Fixation sur le noyau verni, alternativement, d'une solution adhérente (sirop de sucre, solution de gélatine ou de gomme arabique) et d'une poudre de gommage (talc, gomme arabique, produits divers).

But : faire adhérer les couches de montage.

###### **3. Montage ou grossissage**

Donne la forme et le volume, par additions de couches successives d'un sirop ± concentré, puis dilué à la fin pour combler les irrégularités de surface 'lissage' en

provoquant une cristallisation lente et fine du sucre. Le séchage des couches est assuré par un courant d'air chaud et le séchage final par un courant d'air froid, Les dragées sont ensuite étuvées plusieurs heures pour parfaire le séchage.

#### **4. Coloration**

Application du même sirop utilisé pour la phase de lissage, auquel a été ajouté un colorant. Le séchage est identique à celui des couches de sirop précédentes

#### **5. Lustrage ou polissage**

But : donner un bel aspect brillant aux dragées.

Consiste à laisser tourner un certain temps, dans la turbine les dragées, avec des cires (cires d'abeilles, cire carnauba, cire synthétique ...) en solution dans un solvant volatil ou sous forme de pains ou copeaux.

#### **- LA DRAGÉIFICATION : INCONVÉNIENTS**

- Procédé long, nécessitant des opérateurs expérimentés,
- Difficile à reproduire et à automatiser,
- Risques d'altération, par l'humidité et la chaleur, en cours de process.

#### **L'ENROBAGE À BASE DE POUDRE**

Procédé voisin, mais plus économique et plus rapide que la dragéification : des poudres très fines (talc, amidon, carbonate de Ca ...) sont délayées dans un sirop de sucre ou dans une solution de gomme arabique diluée. La couverture obtenue, bien que moins dure, est plus résistante à la chaleur et à l'humidité que celle d'une dragée

#### **LE PELLICULAGE**

##### **- LE PELLICULAGE : 1- PRINCIPE**

Enrobage par un film constitué de substances filmogènes à base de cellulose ou de PEG, de résines, d'agents plastifiants, etc....

Le comprimé pelliculé change très peu de taille (quelques  $\mu\text{m}$  contre quelques mm pour la dragée) et la libération des PA sera fonction de l'épaisseur de l'enrobage.

##### **- LE PELLICULAGE : 2- APPAREILLAGES**

Pelliculage en turbine ou sur LAF.

Le matériel utilisé doit être équipé d'un dispositif anti-déflagrant si le solvant est organique (risques d'explosion, d'inflammation ....)

##### **- LE PELLICULAGE : 3- FILMOGÈNES**

- **AGENTS GASTRO-SOLUBLES (protection, coloration, masquage de goût) :**
  - HMPC = hypromellose (Pharmacoat®, Methocel E®) : poudre, soluble dans l'eau ( $< 60^\circ\text{C}$ ), dissolution pH-indépendant, excellent filmogène.
  - Copolymères cationiques de l'acide acrylique et d'esters méthacryliques et copolymères de diméthylamionoéthyl

méthacrylate et d'esters neutres méthacryliques (Eudragit E® poudre).

- **AGENTS GASTRO- ET AGENTS ENTÉRO-RÉSISTANTS** : le polymère ne se dissout pas : pas de désagrégation du comprimé, mais passage de l'eau et diffusion du principe actif à l'extérieur.
  - Ethylcellulose (Ethocel®, Aquacoat®) : insoluble dans l'eau, semi-perméable si des excipients hydrophiles lui sont ajoutés.
  - Acétate de cellulose
  - Copolymères neutres d'esters acryliques et méthacryliques Eudragit RL®
  - Chlorure de poly(éthylacrylate, méthyl-méthacrylate, triéthylaminoéthylméthacrylate )
  
- **AGENTS PLASTIFIANTS** : améliorent la résistance mécanique du film et assurent sa souplesse, permet un meilleur étalement. Choisis en fonction de leur solubilité.
  - Agents hydrophiles, totalement hydrosolubles
  - Agents hydrophiles partiellement hydrosolubles
  - Agents lipophiles.

#### - **LE PELLICULAGE : AVANTAGES**

- Procédé court,
- Facilement reproductible et transposable,
- Peu de risques d'altérations.

### **L'ENROBAGE À SEC**

#### - **L'ENROBAGE À SEC : PRINCIPE**

Une 1<sup>ère</sup> charge de poudre est placée dans la chambre de compression, puis arrive un comprimé déjà prêt, et une 1<sup>ère</sup> compression est opérée.

Une 2<sup>nde</sup> charge de poudre arrive au-dessus du compact et une 2<sup>e</sup> compression permet d'obtenir un comprimé « double noyaux ».

#### - **L'ENROBAGE À SEC : INTÉRÊTS**

- Séparation des PA incompatibles : pour éviter les interactions entre PA, le comprimé ajouté est pelliculé.
- Utilisation de PA dans la couverture (libération rapide) et dans le noyau (libération différée)

### **IV.13.7- LES CONTRÔLES DES COMPRIMÉS**

#### - **Sur les matières premières**

- Identification
- Pureté

- **En cours de fabrication**
  - **Contrôles sur le grain**
    - Taux d'humidité (résiduelle)
    - Fluidité
    - Comprimabilité
  - **Sur le comprimé**
    - Uniformité de masse
    - Uniformité de teneur
- **Sur le produit fini**
  - Examen visuel
  - Essais de résistance mécanique (dureté, effritement)
  - Uniformité de masse
  - Essai de désagrégation / Essai de dissolution
  - Uniformité de teneur (identification et dosage PA)
  - Stabilité

#### **IV.13.8- LE CONDITIONNEMENT**

Le plus souvent en conditionnement unitaire sous bandes plastiques ou d'aluminium thermo-soudés (complexes préformés = blisters).

Il existe également le conditionnement multiple : boîtes, tubes, flacons.

## **CHAPITRE V : LES FORMES PHARMACEUTIQUES SEMI-SOLIDES**

### **V.1- GÉNÉRALITÉS**

Préparations destinées, généralement, à être appliquées sur la peau, ou sur certaines muqueuses, afin d'exercer une action locale ou transdermique, mais également pour leur action émolliente ou protectrice.

Plusieurs catégories de préparations :

- formes semi-solides ou pâteuses (crèmes, gels, pâtes, POMMADES, SUPPOSITOIRES),
- formes souples (cataplasmes, emplâtres médicamenteux, systèmes transdermiques),
- formes adhésives ou non.

Pour l'usage topique, deux types de produits peuvent être distingués :

- les topiques externes à étaler, à pulvériser ou à disperser sur les tissus cutanés.
- les topiques internes à appliquer sur les membranes des muqueuses (orale, vaginale, anale, rectale).

#### **- AVANTAGES DES SYSTÈMES À USAGE TOPIQUE**

- Bonne convenance et facilité d'application,
- Efficacité à faibles doses grâce à une administration continue,
- Possibilité d'éviter :
  - l'effet du premier passage,
  - les risques et inconvénients de l'administration parentérale,
  - les incompatibilités gastro-intestinales,
  - les variations des conditions d'absorption (changements de pH, présence d'enzymes, périodes de vidange gastrique, etc.),
  - les fluctuations de concentrations en principe actif et les variations inter- et intra-patients,
- Possibilité d'arrêter la médication au moment désiré
- Surface d'application plus large, comparativement à la cavité buccale ou nasale,
- Possibilité de délivrer les principes actifs sélectivement à un site d'action spécifique,
- Amélioration de l'observance des traitements,
- Utilisation de PA à demi-vie courte et à faible index thérapeutique.

#### **- INCONVÉNIENTS DES SYSTÈMES À USAGE TOPIQUE**

- Possibilité d'irritations, de réactions allergiques
- Risques de dénaturation par les enzymes (épiderme),
- Faible perméabilité de certaines molécules à travers la peau, les molécules sous forme de larges particules ne sont pas facilement absorbées,
- Seules les molécules ne nécessitant qu'une faible concentration plasmatique sont concernées.
- Possibilité d'irritations, de réactions allergiques
- Risques de dénaturation par les enzymes (épiderme),

- Faible perméabilité de certaines molécules à travers la peau, les molécules sous forme de larges particules ne sont pas facilement absorbées,
- Seules les molécules ne nécessitant qu'une faible concentration plasmatique sont concernées.

## V.2- LES DIFFÉRENTES FORMES

### V.2.1- LES CRÈMES

#### - DÉFINITION :

Préparations de consistance molle, peu épaisse, multiphasiques, le plus souvent biphasiques, constituées d'une phase lipophile et d'une phase hydrophile (crèmes hydrophiles et lipophiles = émulsions H/E et E/H épaissies). Pénétration plus aisée.

Stabilisants ; tensioactif, épaississant, viscosifiant.

#### - FORMULE D'UNE CRÈME

- Principe actif
- Phases lipophile et hydrophile
- Agent(s) tensioactifs = émulsionnants
- Agent(s) épaississant(s)
- Agents conservateurs (antioxydant, antimicrobien)
- Agents aromatisants et agents colorants...

#### - LES CRÈMES HYDROPHILES

Émulsions L/H stabilisées par des savons de Na ou de triéthanolamine, des alcools gras sulfatés, des polysorbates et des alcools gras polyoxyéthylénés.

#### - LES CRÈMES LIPOPHILES

Crèmes à phase externe lipophile, stabilisées par des émulsifiants tels que de la graisse de laine, des esters de sorbitan, des monoglycérides.

#### - LES CÉRATS

Préparations pâteuses, très épaisses, de consistance assez dure, résultant d'un mélange de cire et d'huile. Utilisés comme base de stick labial.

**REMARQUE** : le terme "crème" sans qualificatif s'applique généralement à une préparation dont le véhicule est une émulsion H/E (cas des crèmes hydrophiles).

La dénomination de préparations du type "Lipocrème<sup>®</sup>" prête à équivoque : leur véhicule étant une émulsion H/E, elles appartiennent au groupe des crèmes hydrophiles.

### V.2.2- LES GELS

Formes constituées de liquides, de consistance visqueuse, gélifiées à l'aide d'agents appropriés. Réparties en : gels hydrophobes et gels hydrophiles.

Formes pharmaceutiques pour application transcutanée les plus utilisées.

Convient dans un grand nombre de domaines médicaux peuvent véhiculer divers PA (anesthésiques, hormones, veinotoniques...).

#### • LES GELS HYDROPHILES (= HYDROGELS)

Excipient habituellement constitué par une substance (amidon, gomme adragante, alginate, dérivés de cellulose, carbomères, silicates de Mg ou Al) dispersée dans 70 à 80 % de solvant (eau, glycérol, PEG ou propylène glycol).

Procurent une sensation de fraîcheur (► cosmétiques), ne graissent pas la peau, sont lavables à l'eau, instables, à faible pouvoir pénétrant.

- **LES GELS HYDROPHOBES (= OLÉOGELS)**

Les gels hydrophobes ont, habituellement, un excipient constitué par gélification de 70 à 80 % d'une huile (huile de paraffine liquide additionnée de polyéthylène ou de savons d'Al ou de Zn, huiles grasses gélifiées par de la silice colloïdale).

### V.2.3- LES PÂTES

Préparations semi-solides, assimilées à des pommades très épaisses car contenant de fortes proportions de poudres (> 50.%) finement dispersées dans l'excipient. Réparties en : pâtes lipophiles et pâtes hydrophiles.

- **PÂTES HYDROPHILES**

Pâte à l'eau :

Oxyde de zinc	Glycérol	Talc	Eau purifiée
---------------	----------	------	--------------

- **PÂTES LIPOPHILES**

Pâtes lipophiles au monostéarate de glycérol, à l'amidon de pomme de terre, à la vaseline et à l'oxyde de zinc.

Exemple de formule d'une pâte hydrophobe

Oxyde de zinc 25 %, Amidon de blé 25 %
Lanoline 25 %, Vaseline 25 %.

### V.2.4- LES POMMADES

Préparations de consistance molle, onctueuse et épaisse, d'aspect homogène, destinées à être appliquée sur la peau ou sur certaines muqueuses, en vue d'une action locale ou parfois générale après pénétration percutanée.

Constituées d'un excipient monophasé, hydrophile ou non, dans lequel sont dissouts, ou dispersés, le (les) PA liquide(s) ou solide(s).

Réparties en trois catégories : pommades hydrophiles, pommades absorbant l'eau, pommades hydrophobes.

- **LES POMMADES HYDROPHILES**

Pommades à excipient constitué, habituellement, de mélanges de macrogols liquides et solides, miscibles à l'eau.

Peuvent contenir des quantités appropriées d'eau.

Exemple de pommade hydrophile

Macrogol 4000 : 25 %	Macrogol 400 : 65 %	Eau purifiée : 10 %
----------------------	---------------------	---------------------

- **LES POMMADES ABSORBANT L'EAU**

Peuvent absorber d'importantes quantités d'eau et conduire à différents types d'émulsions, selon les agents émulsifiants utilisés.

Différents types d'émulsions, selon les émulsifiants : E/H ou H/E

- E/H : alcool de graisse de laine, esters de sorbitane, monoglycérides, alcools gras
- H/E : alcool gras sulfatés, polysorbates, ester cétostéaryolique, macrogols, esters d'acides gras et de macrogol

## - LES POMMADES HYDROPHOBES

Peuvent absorber de très petites quantités d'eau.

Excipients les plus employés : paraffine, liquide ou solide, huiles végétales, graisses animales, glycérides, cires et polyalkylsiloxanes liquides.

### 1- EXCIPIENTS ANHYDRES HYDROPHOBES

A- Huiles de silicone : hydrophobie marquée, grande inertie chimique, excellente résistance à la chaleur (jusqu'à 300 °C, sans variation de viscosité). Absence de toxicité et bonne tolérance cutanée

B- B-Hydrocarbures : chimiquement inertes d'où leur grande stabilité, également importante hydrophobie  
Vaseline (jaune, blanche), paraffine (solide, liquide, liquide légère)

C- Glycérides des huiles végétales (olive, amande douce, ricin). Insolubles dans l'eau. Inconvénient : rancissement rapide, nécessité d'anti-oxydants. Utilisés pour les pommades dermatiques.

Cire d'abeille blanche et lanoline : les + utilisés pour pommades dermatiques. La présence d'alcools gras faiblement hydrophile, donne aux cires d'origine naturelle, un caractère de base auto-émulsionnable dans le sens E/H.

### • CAS PARTICULIER DES ONGUENTS

Préparations référant généralement à la catégorie des pommades hydrophobes mais de consistance beaucoup plus épaisse que celle d'une pommade.

Excipients, dérivés le plus souvent de substances résineuses, se liquéfient à la température du corps.

## - PROCÉDÉ GÉNÉRAL DE PRÉPARATION DES POMMADES

Fabrication réalisable à l'officine avec du matériel simple (mortier et pilon) ; plus complexe à l'échelle industrielle, elle nécessite des fondoirs, des mélangeurs, des filières de criblage, des lisseuses.

**Mode opératoire : comporte plusieurs étapes.**

- 1- Préparation des matières premières : pesées, broyage et tamisage
- 2- Fusion des corps gras à basse température et incorporation des composants liposolubles
- 3- Mise en solution des composants hydrosolubles
- 4- Mélange des phases
- 5- Homogénéisation : broyeurs trois cylindres, broyeurs colloïdaux, homogénéisateurs, lisseuses.

## - CONTRÔLES DES POMMADES

1- **SUR LES MATIÈRES PREMIÈRES** : identification et pureté

### 2- EN COURS DE FABRICATION

Homogénéité, Texture, pH, Vérifier absence d'agrégats ou de fractions isolées, dans les émulsions.

### 3- SUR LE PRODUIT FINI

- Identification et dosage des constituants
- Remplissage : + 5 % de la masse théorique : remplir à 103-104 % et déterminer le volume extractible du conditionnement.
- Force d'extrusion
- Force d'arrachement
- Homogénéité macroscopique par étalement en couche mince sur surface plane à l'aide d'une spatule; microscopique pour vérifier la bonne dispersion des particules dans une pommade émulsionnée.
- Consistance (dureté) : détermine la facilité d'expulsion et d'étalement d'une pommade. Mesurée à l'aide du pénétromètre constitué par un cône (cône de Mahler, 40 g) suspendu à un fil et qui s'enfonce dans la pommade. L'enfoncement dans la pommade est mesuré toutes les 10".  
Des pénétromètres initialement destinés à l'industrie du pétrole pour étudier la plasticité, l'élasticité, la solidification des graisses, des résines et des bitumes sont adaptés au contrôle des produits alimentaires (beurre), des cosmétiques et des médicaments.
- pH
- Stérilité :
- **Activité ou biodisponibilité : In vitro**
  - Vérifier que la pommade cède ces constituants à une phase aqueuse.
  - Inhibition de la culture microbienne en mettant en contact le prélèvement de la pommade avec la surface d'un milieu de culture préalablement ensemencé et on observe l'évolution.
  - Autre méthode : enduire l'intérieur de tubes essais avec la pommade, à introduire un volume donné d'une solution saline ou de sérum et à observer le passage des PA dans le liquide.
- **Activité ou biodisponibilité : In vivo, pour évaluer**
  - Pénétration
  - Absorption.
  - Irritation
- **Essais de vieillissement.**

## - CONDITIONNEMENT, ÉTIQUETAGE ET CONSERVATION DES POMMADES

**Pour le conditionnement** : pots en plastiques ou en verre brun : couvrir le dessus du pot avec un papier lipofuge, tubes (Al, Pb, matières plastiques), laqués (vernis) ou plaqués à l'intérieur, avec fermeture vissée étanche afin d'éviter évaporation et interactions.

Pour le conditionnement unitaire : capsules molles, auto-cônes. flacons pressurisés

**Pour l'étiquetage** : préciser la température de stockage et la stérilité le cas échéant.

Les pommades doivent être conservées dans des récipients clos, hermétiques en particulier si elles contiennent une phase aqueuse importante, source potentielle de développement de microorganismes.

Le lieu de conservation sera frais et à l'abri de la lumière si le contenant est transparent.

#### **IV.2.5- LES SUPPOSITOIRES**

##### **- DÉFINITION**

Préparations auxquelles est donnée une forme qui facilite leur utilisation est obtenue en coulant dans des moules appropriés ou en comprimant une masse déterminée d'une préparation.

Systèmes de délivrance pesant 1 à 3 g, employés pour une action locale ou systémique, après désintégration, dissolution ou fusion, dans une cavité naturelle : rectum (suppositoire rectal), vagin (suppositoire vaginal) ou urètre (suppositoire urétral).

##### **- FACTEURS DÉTERMINANT LE CHOIX DES SUPPOSITOIRES**

- Alternative à la voie digestive, lorsque :
  - le PA est susceptible d'être détruit par les enzymes ou le pH digestifs, le passage hépatique,
  - le PA a des propriétés organoleptiques gênantes,
  - le PA peut provoquer des troubles : nausées, vomissements, irritation gastrique,
- Facilité d'utilisation chez certains malades, nourrissons, troubles de la déglutition par exemple.

##### **- EXCIPIENTS POUR SUPPOSITOIRES**

- EXCIPIENTS LIPOPHILES fondant dans le rectum (beurre de cacao, huiles hydrogénées)
- EXCIPIENTS HYDROSOLUBLES : solubles dans le rectum (mélange gélatine-glycérine, PEG)
- ADJUVANTS DIVERS : pour modifier le caractère de certains composants :
  - Élévation du point de fusion : blanc de baleine, cire d'abeille,
  - Dispersion sous forme émulsionnée (cholestérol, lanoline, lécithine, monostéarate de glycérol).

##### **- QUALITÉS REQUISES DES EXCIPIENTS POUR SUPPOSITOIRES**

Tout excipient doit être inerte, chimiquement stable, non toxique, non irritant; non sensibilisant, compatible avec les autres constituants,

Un adjuvant pour suppositoires doit avoir, idéalement, les qualités suivantes : un point de fusion < T corporelle, une consistance convenable solide à température ambiante, une zone de solidification réduite, une libération rapide et totale des PA.

##### **- PRÉPARATION DES SUPPOSITOIRES**

La coulée après fusion est le procédé le plus utilisé, la compression permet également d'obtenir des suppositoires.

Principe général de préparation des suppositoires :

- Détermination de la masse des excipients à utiliser
- Traitement des constituants
- Incorporation des PA
  
- **DÉTERMINATION DE LA MASSE À UTILISER : FACTEUR DE DÉPLACEMENT DU PA SUR L'EXCIPIENT**  
Méthode expérimentale
  - 1<sup>ère</sup> phase : Calibrage avec excipient seul
  - 2<sup>e</sup> phase : Préparation de suppositoires
  - 3<sup>e</sup> phase : Calcul du facteur de déplacement f
  - 4<sup>e</sup> phase : Calcul de la masse d'excipient

#### **1<sup>ère</sup> PHASE : CALIBRAGE AVEC EXCIPIENT SEUL**

Faire fondre l'excipient au bain-marie  
Couler dans les moules  
Laisser prendre en masse.  
Placer quelques minutes au réfrigérateur.  
Retirer le moule (réfrigérateur), laisser un moment à la température ambiante puis démouler.  
Peser les suppositoires et noter le poids X (en grammes).

#### **2<sup>e</sup> PHASE : PRÉPARATION DE SUPPOSITOIRES (EXCIPIENT + PA)**

Peser PA et excipient  
Mélanger, homogénéiser  
Faire fondre le mélange au bain-marie.  
Répéter les étapes de la 1<sup>ère</sup> phase  
Peser et noter le poids Y (grammes) des suppositoires

#### **3<sup>e</sup> PHASE : CALCUL DU FACTEUR DE DÉPLACEMENT f (Méthode expérimentale)**

Si le PA et l'excipient ont des densités différentes, ils occuperont des volumes différents dans la masse :

- Densité PA > Densité Excipient : surdosage
- Densité PA < Densité Excipient : sous-dosage

**EXEMPLE : calculer le facteur de déplacement (f) d'un PA sur le beurre de cacao, dans des suppositoires de 2 g, dosés à 400 mg, 6 suppositoires pesant 13.6 g.**

- Poids théorique de 6 suppositoires avec le beurre de cacao seul,  $X = 12 \text{ g}$
- Poids de 6 suppositoires de beurre de cacao avec le PA,  $Y = 13.6 \text{ g}$
- Quantité de PA dans 6 suppo =  $0.4 \times 6 = 2.4 \text{ g}$
- Quantité de beurre de cacao + PA dans 6 suppositoires =  $13.6 - 2.4 = 11.2 \text{ g}$
- Quantité de beurre de cacao déplacée par 2.4 g de PA =  $12 - 11.2 = 0.8$
- Facteur de déplacement du PA =  $2.4 / 0.8 = 3$

## 4<sup>e</sup> PHASE : CALCUL DE LA MASSE D'EXCIPIENT

**Formule :  $M = F - f.s$**

M : masse d'excipient pour n suppositoires

F : contenance du moule

f : facteur de déplacement

s : masse du PA pour n suppositoires

### - FABRICATION PROPREMENT DITE

#### A- PRÉPARATION : PAR COULÉE

##### 1- Préparation de la masse

À l'officine, une partie de la masse (1/3) est mélangée à froid avec le (ou les) PA(s), l'autre *partie* est fondue à une température aussi basse que possible et ajoutée progressivement à la première partie. Ce mode opératoire convient à la préparation de faibles quantités : environ 10 suppositoires.

Dans l'industrie la méthode habituelle consiste à faire fondre la masse puis à y incorporer. On utilise des fondoirs, cuves en acier inox à double paroi permettant la circulation d'un fluide à température convenable. La masse liquéfiée traverse ensuite une grille qui va retenir les morceaux d'excipients non fondus avant d'être dirigée vers les mélangeurs. La masse bien homogène est mise à refroidir progressivement sous agitation lente pendant quelques heures et ramenée à la consistance semi-pâteuse qui se situe 1 à 2 °C environ en-dessous de la température de coulée.

##### 2- Division de la masse

- **Procédé manuel ou semi-automatique :**
  - Coulée
  - Refroidissement
  - Raclage
  - Démoulage
- **Procédé automatique en moules emballages préformés ou non.**

#### B- PRÉPARATION DES SUPPOSITOIRES PAR COMPRESSION

Les suppositoires obtenus par compression sont à teneur en PA relativement plus élevée que celle des suppositoires classiques. Ils sont constitués à hauteur de 20 à 50 % en poids d'excipients de type PEG (PM 5000-6000) et plus de cellulose microcristalline et d'autres excipients. La quantité de principe(s) actif(s) peut atteindre 75 %.

### - CONDITIONNEMENT DES SUPPOSITOIRES

- Moules emballages
- Plaques de matière plastique assez rigide creusées en demi-alvéoles préformées : les suppositoires sont placés entre deux plaques qui sont ensuite collées à chaud,
- Films thermocollants non préformés ; il s'agit de plaques de films de cellophane enduits sur la face interne d'une laque thermocollante.

## - CONTRÔLE DES SUPPOSITOIRES

### 1- Contrôles sur les matières premières

Déterminations physiques et chimiques pour attester la composition et la stabilité des produits.

- **Essais physiques** : point de fusion, point de solidification, dureté, densité, indice de réfraction, coloration
- **Essais chimiques** : indices d'acide, d'iode, d'hydroxyle, de saponification
- **Essais physiologiques**

### 2- Contrôles sur le produit fini

- Contrôles organoleptiques
- Homogénéité : vérifier l'aspect en surface et en profondeur (coupes horizontale et verticale) et relever les défauts : surface : unie, lisse et brillante, pas de fissuration même superficielle, pas d'efflorescence blanchâtre, pas de cristallisation du PA en surface, partie basale bien plane.
- Contrôles physiques
  - Résistance mécanique suffisante
  - Uniformité de masse (Ph. Eur.) sur un échantillon de 20 suppositoires représentatif du lot de fabrication : peser les 20 suppositoires. Calcul du poids moyen. Écart limite par rapport au poids moyen 5 % : 2 suppositoires, au plus, peuvent présenter un écart de poids compris entre  $\pm 10$  %.
  - Temps de désagrégation (Ph. Eur.) : il ne doit pas dépasser 30 minutes en milieu aqueux (excipient lipophile).
  - Temps de ramollissement (Ph. Eur.) : mesure effectuée sur des suppositoires lipophiles. Pas de spécifications, contrairement à l'essai de désagrégation.
  - Résistance à la rupture (Ph. Eur.) : uniquement pour excipients gras.
  - Point de fusion : méthode au tube capillaire ouvert (Ph. Eur.)
- Contrôles chimiques
  - Identifications et dosages
  - Uniformité de teneur en PA par suppositoire / Ph. Eur.)
- Essais physiologiques

## CHAPITRE V :

### LES FORMES PHARMACEUTIQUES LIQUIDES

Les formes médicamenteuses liquides sont des solutions, des suspensions ou des émulsions administrées par différentes voies, en vue d'une action locale (topiques cutanées : solutés, externes, lotions, liniments) ou générale (voie digestive, voie transmucoale, voie parentérale)

#### V.1- LES EAUX À USAGE MÉDICAL

Eau = élément le plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique : synthèse de principes actifs, formulation de produits finis, dissolution ou reconstitution d'un médicament, préparation de réactifs, nettoyage des contenants, équipements et conditionnements primaires, production de vapeur (chauffage, stérilisation)

Matière première ubiquiste et excellent solvant, l'eau est exposée à toutes sortes de contaminations : particules, micro-organismes, endotoxines, éléments inorganiques ou organiques.

La qualité de l'eau, facteur primordial pour les préparations pharmaceutiques et les réactifs, l'industrie pharmaceutique (réglementation) doit recourir aux méthodes de purification les plus poussées, pour **assurer** la qualité la plus élevée à l'eau entrant en contact avec le produit fini. Il existe différentes méthodes de purification : filtration, distillation, adsorption sur charbon actif, radiation par ultraviolet, déionisation.

#### V.1.1- LES EAUX INSCRITES À LA PHARMACOPÉE

##### V.1.1.1- EAU POTABLE

Définition : « L'eau potable est une eau destinée à l'alimentation humaine, agréable à consommer et qui n'est pas susceptible de porter atteinte à la santé » (Pharmacopée).

##### V.1.1.2- EAU PURIFIÉE (EP)

**Définition & Obtention** : « L'eau purifiée est préparée soit par distillation, soit à l'aide d'un échangeur d'ions, soit par tout autre procédé approprié, à partir de l'eau potable » (Pharmacopée).

**Usages** : préparation de médicaments non stériles ou comme réactif de laboratoire.

##### A- EAU PURIFIÉE EN VRAC (EPv)

**Obtention** : Eau potable, par distillation, à l'aide d'un échangeur d'ions, ou tout procédé approprié

##### B- EAU PURIFIÉE CONDITIONNÉE

**Obtention** : EPv répartie en récipients

##### V.1.1.3- EAU HAUTEMENT PURIFIÉE

Selon les normes de la Pharmacopée, l'EHP désigne l'eau destinée à être utilisée dans la préparation de médicaments exigeant une eau de qualité biologique élevée, sauf dans les cas où l'emploi d'Eau pour Préparations Injectables est requis.

**Obtention** : Osmose inverse à double passage, combinée à d'autres techniques (ultrafiltration et déionisation, électro-déionisation + générateur UV).

**Usages** : médicaments nécessitant une eau de qualité biologique élevée, préparation de solutions pour dialyse.

#### **V.1.1.4- EAU POUR PRÉPARATION INJECTABLE (EPPI)**

**Définition** : « L'eau pour préparation injectable est une eau destinée à la préparation de médicaments administrés par voie parentérale, dont le véhicule est aqueux (EPPI en vrac), à la dissolution ou à la dilution des substances ou préparations pour administration parentérale, au moment de l'emploi (eau stérilisée pour préparations injectable) » (Pharmacopée).

**Obtention** : distillation d'une eau potable ou d'une eau purifiée..

**Usages** : essentiellement pour la préparation de médicaments injectables mais aussi pour la dilution ou la dissolution de substances ou préparations destinées à une administration parentérale.

#### **A- EPPI. EN VRAC**

**Obtention** : distillation de l'eau potable ou purifiée..

#### **B- EAU STÉRILISÉE PPI**

**Obtention** : à partir de l'EPPI en vrac par stérilisation par la chaleur, eau exempte de tout additif.

Répartition en récipients appropriés : ampoules, flacons de verre, poches en matière plastique.

Les formes conditionnées, considérées comme des médicaments, doivent posséder une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

#### **V.1.1.5- EAU POUR DILUTION DES SOLUTIONS CONCENTRÉES POUR HÉMODIALYSE**

**Obtention** : à partir d'eau potable par distillation, par osmose inverse, par échange d'ions ou par tout autre procédé approprié.

**Usages** : fabrication des dialysats, utilisés pour l'épuration extra-rénale des insuffisants rénaux.

### **V.1.2- AUTRES EAUX À USAGE MÉDICAL**

#### **V.1.2.1- EAUX « BACTERIOLOGIQUEMENT MAITRISÉES »**

**Définition** : eaux obtenues à partir de l'eau potable dont la qualité microbiologique a été améliorée (diminution du nombre total de micro-organismes, absence de germes pathogènes)..

De par le mode de distribution en circuit ouvert, ce type d'eau n'est pas stérile (une eau stérile est définie par la Pharmacopée Française comme « dispensée en récipients étanches »).

**Obtention** : la technique de référence est la microfiltration, sur membranes minérales (alumine, oxyde de zirconium), sur membranes en acétate de cellulose ou en polymères

de synthèse non cellulosique (polysulfone). Les membranes de microfiltration ont des seuils de rétention absolue de 0,2 à 0,45 µm. L'utilisation d'autres techniques est déconseillée compte tenu de leurs inconvénients : javellisateurs, bouilleurs, UV.

**Usages** : utilisation actuellement très discutée : rinçage terminal des instruments médicaux non autoclavables (type endoscope),

**Contrôle** : aucune réglementation officielle spécifique.

### V.1.2.2- EAU DES PISCINES DE RÉÉDUCATION

**Définition & Obtention** : eau obtenue à partir de l'eau potable, généralement soumise aux mêmes traitements (floculation, filtration, désinfection) que l'eau des piscines à usage récréatif, afin d'être désinfectée et désinfectante.

**Réglementation** : bien que destinée à un usage thérapeutique, l'eau des piscines de rééducation ne fait l'objet d'aucune réglementation spécifique et suit la législation fixant les normes d'hygiène et de sécurité des piscines récréatives.

**Usages** : usage thérapeutique, lors du traitement de rééducation dans diverses pathologies post-traumatiques, rhumatismales,

**Contrôles** : exigences de l'eau des piscines récréatives (contrôles pH, teneur en chlore libre actif, dénombrement des germes totaux).

### IV-3. L'EAU CHAUDE SANITAIRE

**Définition & Obtention** : eau potable du réseau d'adduction traitée thermiquement et distribuée par un réseau interne dans les établissements de santé.

**Usages** : lavage des mains du personnel de santé, hygiène corporelle des malades, alimentation des piscines de rééducation. Ne doit jamais servir pour un usage alimentaire, ni pour le remplissage d'appareils produisant des aérosols (humidificateurs, brumisateurs).

**Réglementation** : exigences de qualité de l'eau potable, surveillance et prévention pour éviter la prolifération et la dissémination de légionnelles à partir de l'eau chaude sanitaire.

## V.2- SIROPS ET FORMES LIQUIDES ORALES

### V.2.1- LES SIROPS

#### V.2.1.1- DÉFINITION

Préparations aqueuses, épaisses et visqueuses, contenant une forte proportion de sucre, ce qui leur donne leur consistance et assure leur conservation sous certaines conditions. Le sucre utilisé est toujours le sucre blanc officinal ou saccharose.

En règle générale les sirops renferment les 2/3 de leur poids en sucre. Leur densité, voisine de 1,32 à 20 °C est de 1,26 au point d'ébullition situé à 105 °C environ.

La Pharmacopée admet l'appellation de sirop pour un soluté, à partir de la concentration de 45 % en sucre (saccharose 45 %, glycérol, xylitol, sorbitol, épaississants, aromatisants, colorants, antimicrobiens

#### V.2.1.2- INTÉRÊTS ET EMPLOIS

Administration facile, saveur agréable (enfants)

Emplois : activité thérapeutique, PA pour d'autres formes, liants, édulcorants (sirop simple)

### **V.2.1.3-ADMINISTRATION**

cuillère à café = 5 mL (6,60 g de saccharose)

cuillère à dessert = 10 mL, cuillère à soupe = 15 mL

### **V.2.4- MÉTHODES DE PRÉPARATION**

#### **1- DISSOLUTION DU SUCRE, À FROID OU À CHAUD : SIROP DE SUCRE OU SIROP SIMPLE**

- à froid : 180 g sucre + 100 g eau
- à chaud : ébullition à 105° C
  - récipient ouvert : 165 g sucre / 100 g eau
  - récipient fermé : 180 g sucre / 100 g eau.

#### **2- DISSOLUTION, OU DISPERSION, D'UN OU PLUSIEURS PA DANS DU SIROP DE SUCRE**

- Sirops de codéine, de chloral, de morphine (Tab C)
- Sirops d'opium du Codex :
  - sirop faible : sirop DIACODE (10-990)
  - sirop fort : sirop THEBAIQUE (50-950)

#### **3- DISSOLUTION DU SUCRE DIRECTEMENT DANS UNE SOLUTION DE PA OU AROMATIQUES**

- Dissolution du sucre, à froid, dans l'eau distillée de fleur d'oranger (Sirop de fleur d'oranger) ;
- Dissolution du sucre, à chaud, dans une solution de gomme arabique (Sirop de gomme);

### **V.2.2- LES POTIONS**

« Préparations aqueuses et sucrées contenant une ou plusieurs substances médicamenteuses et que l'on administre généralement par cuillerées. »

Obtenues par dissolution ou dispersion de substances, dans un véhicule aqueux ou hydro-alcoolique. Contiennent généralement : PA, véhicule (eau, eau distillée aromatique, extrait, sirop), édulcorant (saccharose souvent en sirop, possibilité d'un autre sucre ou polyol (sorbitol), colorants, aromatisants.

Différent des sirops par la présence d'un véhicule non exclusivement aqueux et par la concentration en sucre; plus faible qui limite leur conservation.

Délivrées sous volume restreint de 150 ml et destinées à être consommées rapidement (préparations magistrales extemporanées).

#### **- LES POTIONS DU CODEX**

- **POTION SIMPLE** : 40 g de sirop simple et 20 g d'eau distillée de fleur d'oranger.
- **POTION GOMMEUSE (JULEP GOMMEUX)** : même composition que la potion simple, plus 10 g de gomme arabique pulvérisée.
- **POTION GAZEUSE (POTION ANTI-VOMITIVE DE RIVIÈRE)** : dégagement gazeux au niveau de l'estomac grâce à deux potions, une acide et l'autre alcaline, administrées par cuillerées, séparément, en commençant par la potion alcaline.

### V.2.3- LES ÉMULSIONS BUVABLES

Émulsions H/E, stabilisées par de la gomme arabique ou adragante, de la pectine, de la gélose, etc.

Huiles administrées : huile de foie de morue, de ricin, de paraffine à des concentrations élevées (40 %) en plus de conservateurs, antioxydants et antifongiques.

Ex: Vitamine K1® dans le traitement et prophylaxie des hémorragies par carence.

### V.2.4- LES SUSPENSIONS BUVABLES

Dispersion de PA solides en fines particules insolubles dans un liquide

Formes de plus en plus utilisées, adaptées à de nombreux antibiotiques (palmitate de chloramphénicol) et sulfamides pour les prescriptions pédiatriques.

- 1- soit parce que le PA ne peut être dissous dans l'eau, ou sa dissolution et son absorption sont plus rapides qu'à partir d'un comprimé, par exemple les formes pédiatriques d'antibiotiques
- 2- soit parce qu'un dérivé insoluble du PA est préféré, par exemple, pour sa saveur moins désagréable.

### V.2.5- LES LIMONADES

Préparations aqueuses édulcorées et acidulées, à propriétés généralement rafraichissantes ou purgatives, parfois antiseptiques. Rendues gazeuses par mélange d'acide citrique, ou tartrique, et de bicarbonate de Na ajouté au moment de la fermeture du conditionnement. Conservation limitée.

### V.2.6- LES ÉLIXIRS

Préparations liquides contenant des substances médicamenteuses, du sucre, de l'alcool, de la glycérine, des principes aromatiques (= alcoolés)

Leur titre alcoolique varie de 20 à 50°, ce qui assure une bonne conservation.

### V.2.7- LES GLYCÉRÉS

Préparations à base de glycérine, de glycérine-eau ou de glycérine-eau-alcool souvent utilisées comme gargarismes et collutoires.

### V.2.8- LES SOLUTÉS BUVABLES

Obtenus par dissolution de PA dans un solvant approprié, aqueux, huileux ou hydro-alcoolique.

Présentation uni-dose (soluté en ampoule) ou multi-dose (gouttes).

Avantage : administration facile

Inconvénients : dosage peu précis sauf les ampoules, présence d'alcool pour certains; problèmes de stabilité

### **LES AMPOULES DE SOLUTÉ BUVABLE**

Préparations unitaires assurant une meilleure conservation des liquides altérables, sensibles à l'oxydation (extraits biologique, vitamines),

Conservation améliorée par remplissage sous gaz inerte, stérilisation (chaleur, filtration), addition de bactériostatiques autorisés.

Présentation généralement en ampoules deux pointes autocassables, colorées pour éviter la confusion avec les ampoules de soluté injectable.

### **LES GOUTTES BUVABLES**

**Solutions, suspensions ou émulsions soluté buvable concentrées, administrées en petits volumes, au moyen d'un dispositif approprié (Surmontil® : anti-dépressif)  
À boire généralement après dilution.**

## **V.3- FORMES LIQUIDES DESTINÉES À LA VOIE BUCCO-PHARYNGÉE**

### **V.3.1- LES COLLUTOIRES**

Préparations liquides destinées à être pulvérisés ou vaporisés sur les muqueuses de la cavité buccale et de l'arrière-gorge afin d'exercer une action locale

Dispositif de pulvérisation, dépôt de gouttelettes qui ne doivent être ni déglutis ni recrachés

Exemple : Hexaspray®

### **V.3.2- LES GARGARISMES ET BAINS DE BOUCHE**

Préparations liquides destinées au lavage de la bouche ou de la gorge

Application locale : ne doivent pas être avalés

Prêt à l'emploi ou à diluer. Exemple : Eludril®

### **V.4.1- LES LOTIONS**

Solutions, suspensions ou émulsions hydro-alcooliques, d'un ou plusieurs PA, destinées à être appliquées sur une peau, lésée ou non. Utilisées surtout en cosmétique pour nettoyer la peau.

Ex : Locoïd®

### **V.4.2- LES LINIMENTS**

Formes destinées à être appliquées sur une peau non lésée, en massage ou friction, pour une action locale, pour activer circulation sanguine ou échauffer les muscles

Ex : liniment oléo-calcaire.

## **V.5- FORMES LIQUIDES DESTINÉES À LA VOIE RECTALE**

Préparations liquides, suspensions, solutions ou semi-liquides, dans lesquelles le PA est dissout ou dispersé dans un excipient comme l'eau ou la glycérine (2,5 à 2000 ml), surtout en vue d'un effet évacuateur

Conditionnées en récipients souples, de forme adaptée à l'administration dans le rectum : canule rectale. Plusieurs présentations : lavement, mini-lavement si volume < 10 mL.

## **V.6- LES ÉMULSIONS**

### **V.6.1- DÉFINITION**

Une émulsion est définie comme étant une dispersion d'un liquide en fines gouttelettes, ou globules, dans un autre liquide, les deux liquides étant non miscibles.

Le système est thermodynamiquement instable mais peut présenter une stabilité cinétique, parfois considérable, avec l'addition de composés ou particules amphiphiles localisés à l'interface des phases. Les émulsions sont ainsi qualifiées de mélanges thermodynamiquement instables, macroscopiquement homogènes et microscopiquement hétérogènes.

Les émulsions sont fréquemment utilisées dans de nombreuses applications industrielles, telles qu'elles, ou pour servir de base dans une formule plus complexe : préparations pharmaceutiques, produits cosmétiques, etc...

### **V.6.2- COMPOSITION**

Les phases, non miscibles, d'une émulsion ont des profils de solubilité différents matérialisés par des symboles (lettres) :

- l'une des phases, lipophile ou hydrophobe, qualifiée de phase huileuse même si la nature n'est pas forcément lipidique, est désignée par H, L ou O.
- l'autre phase hydrophile, appelée phase aqueuse. est désignée par E, H ou W.

#### **V.6.2.1- LA PHASE LIPOPHILE**

Appelée phase huileuse, grasse ou organique, généralement composée d'un mélange d'ingrédients : huiles, cires et graisses (respectivement liquides, solides ou semi-solides à température ambiante) d'origine végétale, animale ou minérale, synthétiques dérivées ou non de substances naturelles.

#### **V.6.2.2- LA PHASE HYDROPHILE**

Constituée d'eau et de composants (soluté) hydrosolubles divers : ions minéraux, acides, bases, vitamines, glucides, protéines, etc.

#### **V.6.2.3- LES ÉMULSIFIANTS**

Les émulsifiants, encore appelés émulsionnants, émulsifs, tensioactifs, surfactifs, agents de surface, ou surfactants (en anglais) stabilisent les émulsions en formant un film interfacial mince (membrane interfaciale), autour des globules dispersés ou en augmentant la viscosité de la phase continue.

Les tensioactifs (TA) agents de surface, surfactifs ou surfactants, ont la propriété de s'adsorber aux interfaces pour former un film interfaciel mince (membrane interfaciale), et ainsi de diminuer la tension interfaciale eau/huile afin de permettre la dispersion de liquides non miscibles (augmentation de l'aire de l'interface).

Les TA sont le plus souvent de petites molécules de composés amphiphiles des molécules amphiphiles avec une partie (pôle) polaire et une partie apolaire ayant une

affinité (solubilité), respectivement, pour l'eau (partie polaire, hydrophile, lipophile) ou pour les huiles (partie apolaire, hydrophobe, lipophile).

La partie lipophile est constituée par une ou plusieurs chaînes hydrocarbonée(s) aliphatique(s), linéaire(s) ou ramifiée(s), ou aromatique(s) ou encore alkylaromatique(s).

La partie hydrophile, ou tête polaire, est constituée par un ou plusieurs groupements polaires, ioniques ou non ioniques.

Les agents TA sont classés en fonction de la nature de la partie hydrophile qui gouverne leurs propriétés. Il existe ainsi : des TA ioniques (anioniques, cationiques, zwitterioniques ou amphotères) et des tensioactifs non ioniques.

Lorsque le tensioactif (TA) est en concentration suffisante, ses molécules en excès s'associent en solution, sous forme d'agrégats appelés micelles. La concentration à partir de laquelle un TA forme des micelles en solution aqueuse est appelée concentration micellaire critique (CMC)..

Pour préciser la nature hydrophile ou lipophile d'un tensioactif, seront utilisés les concepts de formulation comme :

- la balance hydrophile/lipophile (HLB)
- la différence hydrophile/lipophile (HLD) .

#### **V.6.2.4- LES INGRÉDIENTS ACTIFS ET ADDITIFS**

De nombreuses substances ajoutées à l'une ou l'autre des phases, suivant leur solubilité. Outre les PA (pharmaceutiques ou cosmétiques), d'autres additifs confèrent diverses propriétés : modificateurs des propriétés sensorielles (goût, texture, aspect), conservateurs, humidifiants, etc.

#### **V.6.3- CLASSIFICATION**

En fonction :

- du nombre de phases présentes : émulsions primaires et émulsions multiples
- de la taille moyenne des gouttelettes, sont décrites : macro-émulsions, mini- ou nano-émulsions.

#### **V.6.3.1- SELON LE TYPE D'ÉMULSION**

##### **- ÉMULSIONS SIMPLES OU ÉMULSIONS PRIMAIRES**

Constituées d'une phase hydrophile, d'une phase lipophile et d'un émulsifiant et réparties en deux types : les émulsions eau-dans-huile (H/L, W/O, E/H) et les émulsions huile-dans-eau (L/H, O/W, H/E)

##### **• ÉMULSIONS SIMPLES (PRIMAIRES) EAU-DANS-HUILE (H/L, W/O, E/H)**

De type huileux : les gouttelettes, ou globules, de la phase aqueuse sont dispersées dans la phase huileuse. L'émulsion est généralement formée si la phase huileuse représente + 45 % du poids total et si un émulsifiant lipophile est utilisé.

Émulsions les moins courantes, parfois appelées émulsions inverses.

Applications : cosmétiques comme émoullients et dans le traitement des peaux sèches.

- **ÉMULSIONS SIMPLES (PRIMAIRES) HUILE-DANS-EAU (L/H, O/W, H/E)**

Les gouttelettes, ou globules, de la phase huileuse sont dispersées dans la phase aqueuse. L'émulsion est généralement formée si la phase aqueuse représente + 45 % du poids total et si un émulsifiant hydrophile est utilisé.

Applications : administration orale et cosmétiques (crème hydratante).

- **ÉMULSIONS MULTIPLES OU ÉMULSIONS SECONDAIRES**

Dispersions d'une émulsion dans une phase continue selon les cas de figure, correspondant au cas le plus simple d'émulsions multiples, les émulsions doubles dans lesquelles coexistent 3 phases (interne/intermédiaire/externe). Décrites comme des émulsions d'émulsions : émulsion dans laquelle coexistent deux types d'émulsion.

Dispersion d'une émulsion H/L dans une phase aqueuse (H) = émulsion H/L/H (E/H/E ou W/O/W)

Dispersion d'une émulsion L/H dans une phase huileuse (L) = émulsion L/H/L.

Considérées comme des réservoirs à membrane liquide offrant d'intéressantes opportunités, grâce à leur capacité d'encapsuler des PA. Chaque phase peut contenir des PA différents, permettant ainsi la présence d'actifs incompatibles, l'un en phase interne, l'autre en phase externe.

Le mot 'ordre' précédé d'une valeur représentant le nombre d'interfaces présentes dans l'émulsion symbolise les émulsions : une émulsion simple est de 1<sup>er</sup> ordre car ayant une seule interface, une émulsion multiple est de 2<sup>e</sup> ordre s'il y a deux interfaces. Il est possible d'avoir un 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> ordre, voire plus.

Chaque phase peut contenir des PA différents, ce qui permet la présence d'ingrédients incompatibles, donc de protéger un PA contenu dans la phase interne ou, plus généralement, de séparer des ingrédients solubles mais ne devant pas être en contact dans la même phase.

Destinées à retarder la libération des PA ou à augmenter leur stabilité.

Surtout utilisées en pharmacie et en cosmétique.

## **MICRO-ÉMULSIONS OU ÉMULSOÏDES**

Terme micro-émulsion introduit par Schulman (1959) pour décrire des émulsions transparentes.

Le plus souvent présentées comme des systèmes biphasiques composés de gouttelettes très fines (10-200 nm), d'où leur aspect lié au fait que les diamètres des gouttelettes sont inférieurs aux longueurs d'onde de la lumière visible.

Autre description : systèmes monophasiques faisant coexister, grâce à un émulsifiant, des molécules de phase aqueuse et de phase huileuse sous forme de micro-domaines d'une dizaine de nm : « Les micro-émulsions sont des mélanges d'eau, d'huile et d'amphiphile qui forment une phase unique à l'équilibre thermodynamique, au lieu de se séparer en une phase aqueuse et une phase huileuse » (De Gennes et Taupin, 1982).

La description la plus satisfaisante admet plusieurs structures en équilibre : une de type biphasique, avec des microgouttelettes dispersées, et une dite bicontinue.

### **V.6.3.2- SELON LA TAILLE DES PARTICULES**

En fonction de la taille moyenne des gouttelettes, sont décrites :

- des émulsions plutôt grossières, appelées émulsions ou macro-émulsions
- des émulsions plus fines, submicroniques, appelées mini- ou nano-émulsions.

### **V.6.4- PRÉPARATION**

#### **V.6.4.1- CONCEPTS DE FORMULATION**

- **VARIABLES DE COMPOSITION ET VARIABLES DE FORMULATION PHYSICO-CHIMIQUES**

La formulation des émulsions se ramène au choix des valeurs de 2 types de variables :

- 1- la variable de composition désigne les proportions relatives des constituants principaux du système : tensioactif, eau, huile.
- 2- les variables de formulation physico-chimiques : tout paramètre physique (température, pression) ou chimique (nature des constituants principaux, des additifs, proportion des additifs) susceptibles d'influer sur le système.

#### **V.6.4.2- RÈGLE DE BANCROFT**

Relie la solubilité préférentielle du TA vis-à-vis d'une des phases au sens de l'émulsion : la phase continue est celle dans laquelle le TA est le plus soluble.

Si la tension superficielle entre le TA et un liquide A est inférieure à celle entre le TA et le liquide B, A sera la phase externe et B la phase dispersée.

Relie la solubilité préférentielle du TA vis-à-vis d'une des phases au sens de l'émulsion : la phase continue est celle dans laquelle le TA est le plus soluble (Salager et al., 2001).

Les méthodes de la HLB ou de la HLD sont utilisées pour quantifier cette affinité du TA pour les phases de l'émulsion.

#### **V.6.4.3- MÉTHODE HLB (HYDROPHILIC LIPOPHILIC BALANCE)**

##### **NOTION DE HLB**

Les émulsifiants sont caractérisés par leur HLB. (hydrophilic-lipophilic balance) censé représenter l'équilibre entre les groupements hydrophiles et les groupements lipophiles : plus un surfactif est hydrophile, plus la valeur HLB est élevée.

##### **NOTION DE HLB CRITIQUE ou HLB OPTIMAL**

Pour une huile donnée, le HLB du mélange de surfactifs qui donne avec cette huile, l'émulsion la plus stable en présence d'eau, est appelé HLB critique. C'est une caractéristique de la phase huileuse dans des conditions précises.

**La MÉTHODE HLB (HYDROPHILIC LIPOPHILIC BALANCE)** est très utilisée pour formuler des émulsions stables (méthode de Griffin). Basée sur la classification des tensioactifs par hydrophilie croissante et sur l'utilisation de règles simples de calcul des propriétés des mélanges de tensioactifs.

La zone interfaciale est le lieu d'interactions moléculaires dont les deux plus importantes sont : l'interaction pôle lipophile-phase grasse et l'interaction pôle hydrophile-phase polaire. La méthode simplifie les interactions moléculaires en ne s'intéressant qu'à la contribution du TA et prend en compte l'importance relative du pôle hydrophile et du pôle hydrophobe le constituant. Basée donc sur la compensation entre hydrophilie et lipophilie et associe à chaque TA un rapport

Les TA sont souvent utilisés en mélange : le HLB d'un mélange d'émulsifiants peut être calculée en tenant compte du HLB des émulsifiants et de leurs proportions respectives, les valeurs étant additives.

$$\text{HLB final} = [(\text{HLB TA (A)} \times \text{Poids (A)}) + (\text{HLB TA (B)} \times \text{Poids (B)})] / \text{Poids (A + B)}$$

La valeur HLB finale d'un mélange de TA peut être calculée en tenant compte du HLB des TA et de leurs proportions respectives, les valeurs étant additives. Ceci permet d'obtenir un HLB précis situé dans une gamme d'activité désirée et d'orienter l'émulsion dans le sens choisi.

#### **V.6.4.4- PRÉPARATION DES ÉMULSIONS MULTIPLES**

Leur formation est fréquente, spontanément au moment de l'inversion de phase, lors de la préparation d'émulsions simples. Ainsi, à une température donnée, si un agent de surface est introduit dans l'huile, l'ajout progressif d'eau, produit une émulsion H/L; l'addition supplémentaire d'eau, donne une émulsion H/UH et pour une grande quantité d'eau, une émulsion L/H. La migration de l'agent de surface, hydrophile, vers l'eau, produit une inversion totale de phase.

- **PROCÉDÉ À DEUX ÉTAPES**
- **PROCÉDÉ EN CONTINU EN UNE ÉTAPE**
- **PROCÉDÉ PAR INVERSION DE PHASE**
- **PROCÉDÉ FAISANT APPEL AUX DIAGRAMMES TERNAIRES EAU/AGENT DE SURFACE/HUILE**

#### **V.6.5- APPLICATIONS PHARMACEUTIQUES**

**Administration des émulsions par voies entérale et parentérale.**

**Voie orale : problématique car beaucoup d'émulsions sont rapidement dégradées dans l'intestin du fait de l'interaction avec les sels biliaires**

#### **V.6.5- APPLICATIONS PHARMACEUTIQUES**

##### **V.6.5.1- LES ÉMULSIONS PARENTÉRALES**

Primaires ou secondaires avec un diamètre moyen des gouttelettes 200 à 500 nm, ne devant pas excéder le diamètre des capillaires (5 µm environ) pour applications intraveineuses.

Par exemple, une émulsion E/H sera utilisée pour améliorer et contrôler la libération d'un médicament injecté par voie IM. Inversement, une émulsion H/E sera indiquée comme transporteur de médicaments par voie IV.

Pour la voie IV : huiles végétales et TA naturels (phospholipides). Par exemple, émulsions lipidiques pour la nutrition parentérale, stabilisées par de la lécithine d'œuf, une mixture complexe de phospholipides.

Pour la voie IM : huiles végétales, huile de paraffine purifiée, TA non ioniques (Span, Tween

### ÉMULSIONS LIPIDIQUES

- Émulsions lipidiques comme systèmes de délivrance de médicaments
- Agents de contraste radiologiques
- Émulsions de perfluorocarbures comme substituts temporaires du sang

### V.6.5.2- LES ÉMULSIONS TOPIQUES

### V.6.5.3- LES ÉMULSIONS ORALES

### V.6.5.4- LES ÉMULSIONS OPHTALMIQUES

## V.7- LES COLLYRES

### V.7.1- DÉFINITION

« Les collyres sont des préparations généralement liquides destinées au traitement des affections des yeux » (Codex).

Il est précisé qu'ils doivent : être délivrés stériles dans des flacons spéciaux (flacons compte-gouttes, ampoules collyre, en verre ou matière plastique), avoir la même pression osmotique que les larmes, avoir un pH entre 6,4 et 7,8, sauf cas particulier.

Solutions ou suspensions stériles, aqueuse ou huileuses contenant un ou + PA. destinées à l'instillation oculaire.

Leurs propriétés rejoignent celles des préparations injectables, notamment l'exigence de stérilité.

### V.7.2- DIFFÉRENTS TYPES

- collyres antiseptiques
- collyres antibiotiques
- collyres anti-inflammatoires stéroïdiens ou non
- collyres antiglaucomateux
- collyres mydriatiques
- autres collyres : anesthésiques, cicatrisants, sédatifs, pour à examens ophtalmologique

### V.7.3- PROPRIÉTÉS

Les propriétés requises des collyres sont voisines de celles exigées des préparations injectables : ils doivent être limpides, neutres, indolores, de même pression osmotique que les larmes

Exigence de stérilité, liée au risque important de contamination lors de la préparation et des multiples ouvertures et fermetures pour l'administration.

Exigence de tolérance (non irritabilité) : si mal toléré ou irritant : génération de larmes réflexes, élimination rapide, risque d'irritation, voire d'altération.

#### **V.7.4- PRÉPARATION**

Dissolution ou dispersion des différentes matières premières (principes actifs, véhicules, adjuvants) d'une très grande pureté et d'une extrême finesse,

Stérilisation suivie d'une filtration clarifiante.

Remplissage et fermeture des récipients, identiques aux opérations pour les préparations injectables.

#### **V.7.5- CONDITIONNEMENT**

Critères requis

Les récipients pour collyres doivent être : faciles à stériliser, faciles à utiliser (pour le malade et son entourage) et assurer une bonne conservation

Matériaux utilisés : matériaux plastiques, verre, élastomères.

Généralement 3 à 5 ml suffisent pour un traitement de quelques jours. Ne pas dépasser 10 ml.

Conditionnements multidoses, de 3 à 10 ml. Nécessitent généralement un agent conservateur car utilisés plusieurs fois après la première ouverture.

Conditionnements monodoses, à usage unique, de contenance allant de 0,3 à 10 ml. Mieux tolérés du fait de l'absence de conservateur.

Les récipients ont des formes variables :

- flacons compte-gouttes
- ampoules en verre à une pointe avec embout en plastique
- flacons en matière plastique
- flacons type antibiotique.

#### **V.7.6- MODE D'ADMINISTRATION**

Instillation dans le creux de la paupière inférieure, ou cul de sac, et diffusion à travers la cornée mais surtout par la muqueuse conjonctivale.

Les gouttes de collyre sont de l'ordre de 20 à 50  $\mu$ L alors que le volume lacrymal est estimé à 6 à 11  $\mu$ L.

/

Règle absolue: 1 traitement/personne-

Durée max d'utilisation 15 j, après 1ère ouverture

### **V.7.7- ESSAIS**

- identification et dosage des constituants
- mesure du pH et de la pression osmotique
- essai de stérilité
- essais particuliers
- mesure de la viscosité
- contrôle granulométrique des suspensions.

### **V.8- LES SOLUTIONS POUR BAINS OPHTALMIQUES**

Préparations aqueuses stériles, constituées d'eaux distillées aromatiques comme véhicules (camomille, hamamélis) et destinées à rincer ou à baigner l'œil ou à imbiber des compresses oculaires.

Solutions décongestionnantes et antiseptiques pour l'hygiène ou le lavage en cas de brûlure, de mêmes caractéristiques que les collyres, sauf pour le volume (maximum 200 mL pour les flacons multidoses).

### **V.9- LES PRÉPARATIONS A USAGE PARENTÉRAL**

#### **GÉNÉRALITÉS**

Les préparations à usage parentéral sont destinées à être déposés à l'intérieur des tissus ou dans le torrent circulatoire, par effraction à travers la peau, le matériel perce la peau et injecte le médicament.

L'administration parentérale représente la voie d'urgence par excellence car, l'activité thérapeutique est obtenue beaucoup plus rapidement qu'avec les autres voies. Il y a peu ou pas de dégradation du PA, l'absorption est totale et la biodisponibilité maximale.

Actuellement que 10 à 15 % des formes médicamenteuses sont administrés par injection dans l'organisme.

#### **1- DÉFINITION (PHARMACOPÉE)**

Les préparations injectables sont des solutions, des suspensions ou des émulsions stériles, présentées dans des récipients transparents et clos, destinées à être introduites dans l'organisme en général par voie transcutanée.

Certaines d'entre elles sont réalisées (ou reconstituées) au moment de l'emploi, par dissolution ou mise en suspension d'une poudre dans un liquide, ou par mélange de deux solutés.

S'y ajoute les implants, préparations de polymères solides stériles, en forme de petits cylindres destinés à être implantés en vue d'une libération prolongée des principes actifs (Codex, 1976).

#### **2- VOIES D'ADMINISTRATION**

Il y a trois principales voies utilisées (le plus souvent) :

- voie intraveineuse IV (directement dans le sang par la veine) : pli du coude, poignet (volumes > 5-20 ml, en perfusion les volumes peuvent atteindre des centaines de ml)
- voie intramusculaire IM (en profondeur dans le tissu musculaire) : muscles fessiers ; (volumes compris entre 5 à 20 ml)
- voie sous cutanée SC ou hypodermique (dans le tissu conjonctif): ventre, face extérieure de la cuisse (faibles volumes: 1 à 2 ml. Ex. Insuline).

D'autres voies sont utilisées (moins souvent) :

- voie intra artérielle (directement dans une artère : artère fémorale)
- voie intra articulaire : au niveau d'une articulation (infiltration).
- voie intracardiaque (muscle cardiaque, en cas d'urgence pour l'injection d'adrénaline)
- voie intradermique : entre derme et épiderme
- voie intrarachidienne : au niveau du canal rachidien : anesthésies du petit bassin et des membres inférieurs.
- voie épidurale ou périurale : entre le canal rachidien et la dure mère dans l'espace périural : anesthésies du petit bassin pour les accouchements en particulier

### 3- PRÉSENTATIONS

Il s'agit de solutions, d'émulsions, de suspensions stériles contenant PA, eau PPI, liquides non aqueux stériles, ou mélange des deux, d'implants.

Solutions, émulsions et suspensions sont présentées prêtes à l'emploi ou à reconstituer extemporanément (poudre à dissoudre dans un solvant), en ampoules bouteille ou flacons ponctionnables, en flacons de verre ou poches (PVC ou non) à trocarder, en seringues pré-remplies

- solutions : IM, IV, SC, ID
- suspensions : IM, SC, ID
- émulsions : IV
- implants : formes à libération prolongée : IM ou SC.

#### 3.1- Préparations pour perfusion intraveineuse

Solutions aqueuses ou émulsions à phase continue aqueuse, stériles, et normalement isotoniques au sang.

Administrées à grand volume, elles ne contiennent pas de conservateurs antimicrobiens.

#### 3.2- Préparations à diluer pour injection ou perfusion intraveineuse

Solutions stériles destinées à être administrées par perfusion après dilution dans un liquide spécifié.

#### 3.3- Poudres pour injection ou perfusion intraveineuse

Substances solides et stériles, réparties dans leurs récipients définitifs, elles donnent soit une solution limpide et pratiquement exempte de particules, soit une suspension homogène, après agitation, avec le volume adéquat de liquide stérile spécifié (**ne jamais injecter en IV**, libération progressive du PA, Ex : insulines ou corticoïdes retard).

#### 3.4- Émulsions injectables

De type H/E, ce sont des lipides dans des poches de nutrition parentérale.

Semblables aux solutions sauf pour la limpidité

Vérifier l'homogénéité avant injection (IV) et ne jamais rien rajouter dans une émulsion.

#### 3.5- Formes injectables à libération prolongée

*Obtenues par*

- augmentation de la viscosité de l'excipient
- sels d'acides gras (Neuroleptiques retards)
- excipient huileux : seringues en verre...

- suspensions (Corticoïdes)
- implants en SC (Zoladex®)

Caractérisées par une durée d'action de 24 h à 3 mois (ASP, AP...)

Intérêts chez les patients difficiles (psychiatrie) ou les traitements longs (cancers)

Limites : intolérance au PA...

Utilisation : Injections SC, IM ou locales (intra-articulaires) **ne jamais injecter en IV**

### Avantages

La voie injectable présente de nombreux avantages :

- dosage précis de la quantité de médicament délivrée, la seringue étant un instrument de mesure précis :
- possibilité d'injection au lieu d'action désiré ;
- rapidité d'action, surtout par voie IV : pas de phase d'absorption ou phase d'absorption minimisée
- absorption totale de la dose médicamenteuse, biodisponibilité maximale: peu ou pas de dégradation du P.A.
- administration de produits non absorbables ou dégradables par d'autres voies : pas de destruction de certains médicaments par les sucs digestifs, certains médicaments inactifs par voie digestive peuvent être efficaces par voie parentérale (sérums, vaccins) :
- absence d'effets nuisibles de certains médicaments sur le tube digestif ;
- utilisation chez les malades inconscients :
- une bonne stabilité, dans le temps, par une meilleure conservation dans des enceintes stériles protégeant les préparations contre les contaminations et autres facteurs d'altérations.

### Inconvénients

À côté de ces avantages, il y a certains inconvénients :

- pas adapté au traitement ambulatoire ;
- nécessité d'appareillages adéquats manipulés par un personnel qualifié, pour une administration optimale :
- douleur à l'injection, possible :
- risque infectieux :
- coût élevé de fabrication.

### Propriétés

Les préparations injectables, devant franchir par effraction les barrières protectrices que constituent la peau et les muqueuses, doivent obligatoirement posséder certaines propriétés que sont : la stérilité, la limpidité, la neutralité, l'isotonicité et l'apyrogénicité.

- stérilité : absence de germe
- limpidité : solutions seulement
- neutralité : pH le plus proche du pH sanguin)
- isotonicité : même pression osmotique que le plasma (solutions isotoniques (G5, NaCl 0.9 %) ou hypertoniques possibles)
- apyrogénicité : absence de pyrogènes (surtout pour les grands volumes)

De plus, elles doivent aussi être indolores que possible, la sensation douloureuse étant liée à :

- l'hypotonicité ou l'hypertonicité de la préparation,
- un pH très loin de la neutralité,
- une substance active douloureuse par elle-même,
- un solvant irritant.
- une préparation très visqueuse.

### **Stérilité**

Au sens strict, la stérilité signifie l'absence de tout microorganisme vivant. Mais la stérilité absolue ne serait pas réalisable car il y a toujours une probabilité statistique qu'un microorganisme survive à la stérilisation.

Pour les produits pharmaceutiques, la stérilité est une qualité obligatoire et indique l'absence d'entités capables de survivre et/ou de se multiplier (BPF).

La Pharmacopée Européenne propose la notion de Niveau d'Assurance de Stérilité (NAS) qui est atteint **si** une seule unité non rigoureusement stérile pourrait être présente sur une population de 1 million ou  $NAS = 10^{-6}$ .

Les préparations à usage parentéral doivent être préparées dans des conditions rigoureuses garantissant leur stérilité :

- propreté « absolue » des locaux d'une» (salles stériles, salles blanches),
- stérilité des solvants et matériaux de conditionnement.

A ces précautions opératoires viendra s'ajouter la stérilisation par une méthode adaptée à la préparation.

### **Stérilisation des préparations injectables**

Deux approches : la destruction des microorganismes présents dans la préparation terminée (stérilisation finale) ou l'élimination (séparation) des microorganismes de la préparation médicamenteuse.

#### **Procédés par destruction**

Deux modes de destruction : physiques et chimiques

- moyens physiques
  - chaleur humide (autoclave) : chaque fois que possible, utiliser l'autoclavage (20 min à 120°C)
  - chaleur sèche : stérilisation + dépyrogénéisation dans un four à air filtré chauffé (filtre HEPA (High Efficiency Particulate Air)).
  - rayonnements ionisants bêta ( $\beta$ ) ou gamma.
- moyens chimiques
  - gaz toxiques : formol, acide peracétique, oxyde d'éthylène (le plus utilisé, car plus pénétrant).

#### **Procédé par élimination : filtration stérilisante**

Pour les produits thermolabiles non stérilisables dans leur emballage terminal, à l'aide d'un filtre écran, diamètre nominal des pores = 0,22  $\mu\text{m}$

- opérer une filtration clarifiante préalable (0,45  $\mu\text{m}$ )
- utiliser des filtres, matériel et récipients stériles
- filtrer sous pression d'un gaz stérile (azote stérile)
- filtrer rapidement le médicament après fabrication
- conditionner le produit stérile en zone classée A.

En pratique

- pour les liquides :
  - stérilisation par la chaleur humide (20 min à 120°C)
  - si le PA ne supporte pas la chaleur, travailler le plus aseptiquement possible et, éventuellement, ajouter des bactériostatiques (antiseptiques)
  - dans le cas de PA fragiles (thermolabiles) : utiliser la filtration stérilisante suivie d'une répartition aseptique.
- pour les solides : préparation et répartition aseptique en ampoules et flacons stériles.

Le Codex autorise la stérilisation par les gaz à condition qu'ils ne soient pas toxiques et soient totalement éliminés.

### **Contrôle de la stérilité des préparations injectables**

Selon une procédure définie par la Pharmacopée, des échantillons sont prélevés sur des lots de stérilisation : 1 à 2 ml du soluté sont mis en culture dans des bouillons ou sur des milieux spécifiques des germes recherchés.

Au bout de 24 h d'incubation, à 37°C, il ne doit se produire aucun développement microbien, trouble ou altération de l'odeur (odeur fétide).

### **Limpidité**

Les solutés injectables doivent être limpides et exemptes de particules en suspension visibles à l'œil nu, ou au moyen de dispositifs d'observation adéquats. Elles ne doivent pas voir leur aspect initial modifié au cours du temps : ni apparition d'un trouble ni changement de couleur.

### **Nature des substances étrangères**

Il s'agit de celles

- apportées par les récipients ou les filtres : débris de verre, particules de caoutchouc ou de charbon, matériaux plastiques, fibres de cellulose, etc.... ;
- introduites lors du remplissage : traces de graisse ;
- apparaissant au cours de la conservation : précipités dus à la modification du produit, aux microorganismes ou aux matières organiques.

### **Élimination des substances étrangères**

Une opération de filtration permet de les éliminer, en grande partie et pour les plus grosses.

Il n'y a pas de danger s'il en reste en très faible quantité et qu'il ne s'agisse pas de particules en verre acérées.

### **Neutralité - Ajustement du pH**

Le pH occupe une place cruciale dans la mise au point des solutés injectables dont il conditionne la stabilité en cours de conservation mais également la tolérance par l'organisme.

### **Relation pH et stabilité des principes actifs**

Certains principes actifs en solution ne sont pas stables à certaines valeurs de pH et le problème se pose particulièrement lorsque les PA ne sont pas stables au voisinage de la neutralité (pH 7) comme c'est le cas de l'insuline (pH 2,5 - 3,5), de l'adrénaline (pH 3,5 - 4,7) ou de la vitamine C (pH 5 - 6).

Il faut alors trouver un compromis qui tienne compte de la stabilité et de l'efficacité de la préparation, c'est-à-dire un pH qui ne soit pas trop mal toléré par l'organisme et qui soit en même temps compatible avec la sauvegarde de la stabilité de la préparation.

### **Tolérance de l'organisme aux variations de pH**

Le pH des milieux intérieurs (sang, lymphe, LCR) se situe entre 7,35 et 7,45, il faut donc autant que possible élaborer des préparations à des pH voisins de la neutralité.

Le sang a un pouvoir tampon, grâce à ses bicarbonates, phosphates, protides, lui permettant de tolérer l'injection de préparations de pH allant de 4 à 10.

Mais cette tolérance aux variations de pH est aussi fonction de la présence ou de l'absence de substances tampons dans la préparation.

### **Préparations non tamponnées**

L'organisme supporte mieux des préparations non tamponnées, car ses propres systèmes sont capables de ramener le pH de la préparation à la neutralité sans trop de douleur et sans risque de lésion des tissus.

### **Préparations tamponnées**

Dans le cas des préparations tamponnées, s'installe une compétition entre les deux systèmes tampons, celui du tissu et celui apporté par la préparation injectée. Le rétablissement de la neutralité est ralenti, d'où une sensation douloureuse plus durable et même des risques de lésions

Les préparations tamponnées au voisinage de la neutralité, c'est-à-dire à un pH physiologique, sont les moins douloureuses à l'administration.

Par contre celles qui sont tamponnées à un pH non physiologique sont moins bien tolérées que leurs équivalents non tamponnées.

### **Ajustement du pH**

Il faut envisager différents cas de figures :

- si la stabilité de la substance active requiert un pH non physiologique, il est préférable de ne pas tamponner mais d'ajuster à l'aide d'un acide (HCl) ou d'une base (NaOH);
- s'il est indispensable tamponner, parce que la zone de pH de stabilité est très étroite, on utilise un mélange à faible pouvoir tampon et en faible concentration.
- si un compromis n'est pas possible, la préparation peut être mise sous forme de poudre sèche stérile, à mettre en solution ou en suspension dans un solvant stérile au moment de l'emploi.
- si la zone de pH de stabilité optimale du principe actif en solution est dans une zone de pH étroite, au voisinage proche de la neutralité, il y a intérêt à ajuster avec un système tampon. La compétition entre le système tampon du sang et la substance tampon de la solution injectée sera de courte durée et la douleur éventuellement amoindrie.

### **Mélanges tampons employés**

#### **Phosphates mono- et disodiques**

Ce sont les plus utilisés et ils permettent de tamponner à des pH entre 5,4 et 8, en fonction des proportions relatives des différents sels ; le pouvoir tampon maximum se situant à 7,8.

### **Autres mélanges tampons**

- Acide citrique - citrate trisodique : 5,3
- Acide acétique - acétate de sodium : pH 3,6 à 5,6
- Carbonates mono- et disodiques : pH 9,2 à 10,7

### **Remarques :**

- 1- Le mélange acide borique - borate de sodium utilisé pour les collyres, ne convient pas aux solutés injectables à cause d'importants effets hémolytiques.
- 2- Les substances tampons ne sont pas à ajouter dans les solutés massifs sauf indication expresse.

### **Isotonicité**

Les solutés injectables doivent avoir la même pression osmotique que le sang (même concentration moléculaire), autrement dit iso-osmolaires au plasma (osmolalité = 270 à 300 mosm / kg ou / L) pour que les hématies y soient en équilibre.

La valeur de référence est une solution saline à 9 ‰ de NaCl dans l'eau.

En effet :

- Au contact d'une solution à 9 ‰ de NaCl dans l'eau, les hématies ne changent ni de forme ni de volume : cette concentration est dite isotonique au plasma.
- En présence d'une solution à 4 ‰ de NaCl, l'eau de la solution pénètre dans les hématies qui augmentent de volume (phénomène de turgescence) et finissent par éclater au-delà de certaines limites et libérer leur contenu (hémolyse).

Une solution à 4 ‰ de NaCl est dite hypotonique.

L'hémolyse apparaît à des concentrations de 4,8 à 4,4 ‰ en NaCl et est complète à 3,2 ‰.

- Avec une solution de NaCl à 50 ‰, l'eau interne quitte les hématies qui diminuent de volume (phénomène de plasmolyse), s'aplatissent et se recroquevillent

Une solution à 50 ‰ de NaCl est dite hypertonique.

### **Détermination de la concentration isotonique d'une solution**

La mesure est indirecte par la détermination, au moyen du cryscope de Beckman ou d'un osmomètre, de l'abaissement du point de congélation d'un soluté (abaissement cryoscopique) qui est proportionnel à la quantité d'éléments dissouts.

La **loi de Raoult**, appliquée aux solutions d'électrolytes, permet de connaître la concentration moléculaire isotonique d'une solution.

$$\Delta t = K \frac{C}{M}$$

K : constante dépendant du solvant (18,6 pour l'eau)

M : masse moléculaire de la substance dissoute  
C : concentration en grammes pour 100 g de solvant

Pour une solution contenant 1 molécule gramme d'eau dans 1000 g de solvant on trouvera  $\Delta t = -1,86^\circ$ .

L'abaissement du point de congélation du plasma  $\Delta t_{\text{plasma}}$  est égal à  $-0,52^\circ$ .

Le nombre de molécules (moles) que doit contenir une solution isotonique au plasma est donné par le rapport  $-0,52 / -1,86 = 0,279$  osmoles ou 279 milliosmoles.

### Exemples

- solution isotonique de glucose :  
 $\Delta t = 180 \times 0,279 = 50,2 \text{ ‰}$  (50,2 g pour 1000)
- solution isotonique de NaCl : dans ce cas, faire intervenir le coefficient de dissociation (ionisation  $i$ ) : à la concentration isotonique la dissociation du NaCl n'est pas complète ( $i = 1,85$ ) :  $58,5 \cdot 0,279$

$$\Delta t = K i \frac{C}{M}$$

$$\Delta t = - K i C/M \text{ NaCl} = - 8,82\text{‰} \cdot 1,85$$

### Ajustement de l'isotonie

Si la concentration du principe actif est insuffisante pour l'obtention de l'isotonie, il faut ajouter un isotonisant : un sel (le plus souvent NaCl) ou un sucre (le plus souvent du glucose) pour avoir les 279 milliosmoles nécessaires à réaliser la concentration isotonique.

Différentes méthodes permettent de déterminer la quantité de sel ou de sucre à ajouter :

### Formule de Lumière et Chevrotier

$$X\% = \frac{\Delta t - \Delta 1}{\Delta 2}$$

X : poids en gramme d'isotonisant à ajouter pour 100 ml de soluté  
 $\Delta t$  : abaissement du point de congélation du sang (plasma) : 0,52  
 $\Delta 1$  : abaissement du point de congélation du soluté à isotoniser  
 $\Delta 2$  : abaissement du point de congélation d'une solution à 1% d'isotonisant

### Exemple :

Isotoniser une solution injectable de chlorhydrate de morphine à 2% :

$\Delta t$  : 0,52  
 $\Delta 2$  : 0,585 pour solution de NaCl à 1%  
 $\Delta 1$  : 0,17 (déterminé par calcul ou par cryoscope)

$$X \% = (0,52 - 0,17) / 0,585 = 0,60 \%$$

Donc 100 ml d'une solution isotonique de chlorhydrate de morphine à 2 % contiendront 2 g de chlorhydrate de morphine + 0,60 g de NaCl.

### Méthode des équivalents

En référence au NaCl dont la solution à 9 ‰ est isotonique au plasma, l'équivalence est donnée par le rapport des poids moléculaires ou par des tableaux préparés à l'avance.

**Exemple** : solution de chlorhydrate de morphine à 2 %

PM du NaCl = 58,5

PM du Chl. de morphine = 375,8

**58,5 / 375,8 = 0,15**

1 g de chlorhydrate de morphine est équivalent à 0,15 g de NaCl, 2 g de chlorhydrate de morphine à 0,30 g de NaCl.

Pour isotoniser la solution de chlorhydrate de morphine à 2 %, il faut : 0,90 g – 0,30 g = 0,60 g de NaCl.

### **Méthode par dilution**

Il faut d'abord déterminer le volume d'eau dans lequel il faut dissoudre la quantité de principe actif pour avoir la concentration osmotique convenable, puis compléter au volume prévu par la solution à 9 ‰ de NaCl.

Par exemple une solution contenant 2 g de chlorhydrate de morphine dans 33,3 ml d'eau a un  $\Delta t$  de 0,52. Il faut lui d'ajouter 66,7 ml d'une solution à 9 ‰ de NaCl pour obtenir 100 ml d'une solution de chlorhydrate de morphine à 2 % isotonique.

**Conclusion** : l'ajustement de la pression osmotique est une étape délicate car dans de nombreux cas il faut en même temps isotoniser, tamponner et ajuster à un certain pH. C'est pourquoi l'isotonisant est aussi, souvent, un système tampon (exemple lactate).

### **Apyrogénicité**

Les préparations injectables ne doivent pas contenir de substances pyrogènes, c'est-à-dire des substances capables, après injections intraveineuses, de provoquer des symptômes dont le plus caractéristique est une élévation brusque et importante de température.

Ce sont surtout les grands volumes qui sont en cause ou des préparations d'origine biologique.

### **Historique**

Le terme de pyrogène a été utilisé pour la 1<sup>ère</sup> fois par Burdon-Sanderson (1876) pour désigner toute substance produisant de la fièvre. C'en 1925 que Seibert établit la relation entre fièvre et produits d'origine bactérienne dans les produits injectables et confirme le facteur responsable : une substance bactérienne des bactéries Gram  $\Theta$  (qui ne fixent pas le violet de gentiane), thermostable et filtrable.

Quinze ans plus tard, une étude collaborative de la FDA réalisée en injectant des filtrats de bactéries Gram  $\Theta$  aux lapins permit la définition du protocole d'essai des substances pyrogènes et de ses critères d'acceptation.

Les endotoxines bactériennes ne sont pas les seules substances pyrogènes, il existe d'autres pyrogènes

- d'origine microbiologique: toxine de *Staphylococcus aureus*, levures et moisissures.
- d'origine virale
- d'origine minérale.

Mais le pyrogène le plus puissant et le plus stable est de loin, l'endotoxine bactérienne. Pour les médicaments qui ne sont pas d'origine biologique complexe, 99,99% des pyrogènes sont des endotoxines.

### **Nature et mécanisme d'action des endotoxines bactériennes**

Ce sont des polysaccharides provenant des champignons ou des bactéries notamment les bactéries Gram  $\Theta$  dont elles entrent dans la composition des parois cellulaires. Elles sont thermostables (180-200°C), passent à travers les filtres et toxiques par voie injectable à l'état de traces (ng)

Les endotoxines activent, par leur fraction lipopolysaccharidique, la sécrétion de pyrogènes endogènes par les cellules phagocytaires (globules blancs, en particulier les monocytes et les macrophages) : lesquels pyrogènes endogènes agissent au niveau des centres thermorégulateurs de l'hypothalamus provoquant une hyperthermie par l'intermédiaire de la sécrétion de prostaglandines.

Le délai d'apparition de l'hyperthermie est différent selon la nature des pyrogènes :

- dès l'injection pour les pyrogènes endogènes et décroissance rapide
- décalage de 30 min. à 1 h pour les endotoxines, virus et persistance 4 h après l'injection.

### **Origine et précautions à prendre**

Elles proviennent du solvant, des substances dissoutes ou du matériel souillé par des microorganismes.

- **avec les solvants** : dans le cas des grands volumes c'est uniquement l'eau qui peut être source de contamination par les substances pyrogènes :
  - utiliser de l'eau doit fraîchement distillée
  - conservation dans des conditions ne permettant pas le développement des micro-organismes
  - entretien et nettoyage régulier des conduites (antiseptique, vapeur d'eau surchauffée).
- **avec les substances à dissoudre** :
  - utiliser des produits purs livrés en flacons clos.
- **concernant le matériel** :
  - nettoyer avec des solutions acides ou alcalines puis avec de l'eau apyrogène
  - chauffage à 160°C
  - utilisation dans les 24 h.

### **Procédés d'élimination des pyrogènes**

- adsorption sur charbon actif : efficace mais risque de perte de PA et source de substances étrangères,
- traitement par les oxydants ( $H_2O_2$ , hypochlorure de Na) : efficace mais non applicable aux substances sensibles à l'oxydation,
- fixation sur des résines échangeuses d'ions,
- chauffage en milieu acide ou alcalin : efficace mais incompatible avec les solutés à injecter.

Ces procédés sont applicables avant la répartition en ampoules ou en flacons du soluté, jamais sur un lot de produit fini (conditionné) reconnu contenir des substances pyrogènes.

### **Essais de détection**

#### **Essai de recherche des pyrogènes chez le lapin (Codex)**

Le 1<sup>er</sup> test de détection validé était un essai in vivo de recherche des substances pyrogènes chez le lapin (pharmacopées nationales, puis américaine, européenne et japonaise).

### Principe

On vérifie l'apyrogénicité en injectant un volume donné de la préparation à des lapins dont on suit l'évolution de la température rectale solutés.

### Description

- 3 lapins pesant 1,5 kg et de sensibilité normale aux pyrogènes (test témoin)
- Acclimatation dans des conditions atmosphériques constantes, 4 h avant et durant tout le test
- Injection, au niveau de la veine marginale de l'oreille, du soluté à tester porté à 38,5 °C n raison de 10 ml / kg de poids corporel
- Prise de la température rectale toutes les 30 min pendant 2 h.

### Interprétation des résultats

Le soluté est apyrogène si :

- aucun lapin ne présente une élévation de température > 0,6 °C
- la somme des élévations pour les 3 lapins ≤ 1,4 °C.

L'essai de recherche des pyrogènes chez le lapin a servi pendant plusieurs décennies et reste préconisé par le Codex ; mais il est long, couteux, inadapté aux thérapies nouvelles utilisant des produits cellulaires ou des agents spécifiques aux espèces et comporte des imprécisions. Par ailleurs l'homme est plus sensible que le lapin aux substances pyrogènes et notamment aux endotoxines posant des problèmes quant à l'interprétation des résultats du test.

D'autres essais ont été développés pour plus de précision, de spécificité, de reproductibilité et sauver des centaines de milliers d'animaux (officiellement près de 200.000 lapins déclarés chaque année).

### Essai des endotoxines bactériennes (LAL)

#### Principe

Le 2<sup>ème</sup> test mis au point a été un essai in vitro de détection des endotoxines bactériennes un réactif lyophilisé (lysate d'amœbocytes de limule) provenant du sang d'un animal marin, le limule (pharmacopées nationales, puis américaine, européenne et japonaise).

Le LAL est intéressant par sa source car il utilise du sang ou hémolymphe d'un animal marin *Limulus polyphemus* ou *Xyphosura polyphemus*, appelé limule ou crabe fer à cheval ou d'autres espèces proches.

Il utilise comme principe le fait que le sang du limule est extrêmement sensible à la présence de bactéries Gram négatif avec la coagulation de l'hémolymphe en réponse au contact des endotoxines bactériennes (**clotting methods**).

#### Mode opératoire

Mettre 0,1 ml du soluté en contact avec 0,1 ml du lysat de protéines dans des tubes, incubé à 37 °C et observer au bout de 15-20 min.

Interprétation des résultats:

Temps	Observation	interprétation
15 min	Gel ferme	Test positif
	Absence de gel	Attendre 20 min

20 min

Gel ferme  
Absence de gel

Test positif  
Test négatif

Mais le test LAL est limité à la détection des endotoxines des bactéries Gram  $\Theta$  laissant de côté les pyrogènes "non endotoxines" comme les toxines à Gram +, les virus et les champignons. Par ailleurs il peut être biaisé par l'interférence de substances non pyrogènes

### **Essais alternatifs**

Pour remplacer l'essai d'apyrogénicité sur le lapin et pallier les lacunes de l'essai LAL, une nouvelle génération de six essais in vitro, plus précis, plus rapides et plus rentables, a été initiée sous l'égide de l'Union Européenne, pour détecter les substances pyrogènes dans les médicaments parentéraux à l'aide de cellules sanguines.

Il s'agit de méthodes d'essai reposant sur la réaction des leucocytes humains (principalement les monocytes), qui produisent des médiateurs de l'inflammation (pyrogènes endogènes) en réponse à une contamination par des pyrogènes (pyrogènes exogènes).

Les études de validation suggèrent :

- qu'ils pourront remplacer totalement les essais sur les animaux
- que contrairement à l'essai LAL, ils détectent tout type de pyrogène et traduisent l'activité des différentes endotoxines chez les mammifères sans subir d'interférence des composants liés aux endotoxines dans les produits sanguins.

### **Formulation et répartition des préparations injectables**

#### **Principe de la fabrication**

Pour la fabrication des préparations injectables, la Pharmacopée préconise des dispositions à observer beaucoup plus rigoureuses, que pour les autres formes doivent être.

Ces règles s'appliquent aux locaux, au personnel, aux matières premières, aux matériaux de conditionnement.

#### **Les locaux**

Ils doivent être stériles : ce sont des enceintes stériles ou des salles blanches caractérisées par une surpression par rapport à l'extérieur, la circulation d'un air à flux laminaire (vertical ou horizontal) stérilisé par filtration, une humidité et une température confortables pour les manipulateurs.

A l'entrée de ces salles et des gaines où s'opère la filtration de l'air, sont disposées des baguettes de lumière ultraviolette germicide à titre de précaution supplémentaire.

Les techniciens qui manipulent à l'intérieur de ces salles doivent porter des blouses de protection stériles couvrant tête et pieds.

#### **Le personnel**

Il doit être correctement formé, régulièrement remis à niveau et motivé. Son comportement, au lieu de travail, ne doit entraîner aucun risque de contamination.

#### **Les matières premières et les objets de conditionnement**

Stérilisés séparément, puis introduits dans les ateliers via un sas, rendu stérile.

#### **Le solvant**

L'eau

Solvant le plus souvent, c'est de l'eau distillée ou bidistillée utilisée moins de 3 heures après sa fabrication sinon conservée moins de 24 heures dans des citernes en acier inoxydable à 70 - 80°C (pour empêcher le développement de pyrogènes).

### **Autres solvants**

Si le principe actif est insoluble ou instable dans l'eau, ou un effet prolongé est souhaité d'autres solvants sont utilisés :

- Huiles
  - végétales : olive, arachide
  - minérales : de vaseline (à ne jamais administrer en IV risque d'accidents graves)
- Alcools : éthanol
- Polyols : glycols, éthylène glycol
- Esters : acétate d'éthyle, benzoate de benzyle
- Ethers : polyoxyéthylène glycols (PEG 200, 300, 400).

### **Les excipients**

Les plus utilisés sont les

- solubilisants
- isophasants (ajustement de pH)
- isotonisants
- antioxydants
- conservateurs (antimicrobiens pour les multidoses).

### **Techniques de fabrication des préparations injectables**

Le type et la nature de la préparation injectable à réaliser détermine les différentes étapes de la fabrication :

- solutions qui peuvent être stérilisées dans leur récipient final
- solutions qui ne peuvent être stérilisées dans leur récipient final
- poudres pour préparations injectables.

### **Remarque**

Tout le processus de préparation des émulsions et des suspensions doit être exécuté dans un bloc stérile.

### **Conditionnement des préparations injectables**

#### **Le verre**

C'est le matériau le plus utilisé pour ses qualités de transparence, de dureté et de stabilité. Les verres de type I et II sont utilisés pour la confection des flacons et des ampoules contenant les préparations injectables aqueuses.

Le verre de type III est réservé aux préparations à solvant non aqueux et aux poudres pour solutions ou suspensions injectables.

#### **Les matières plastiques**

De plus en plus utilisées dans le conditionnement des préparations injectables pour leur souplesse et leur légèreté. Ainsi les poches en PVC ont supplanté les flacons en verre pour perfusion, seringues et cartouches pré-remplies sont souvent en matière plastique.

### **Répartition des liquides**

- **en ampoules en verre dites « deux pointes », par la méthode collective au vide** : rendement élevé mais la précision laisse à désirer.

La répartition se fait en deux étapes

- réalisation du vide dans les ampoules en position verticale dans un cristalliseur, pointes scellées en haut, pointes ouvertes plongeant dans la solution.
- rétablissement progressif de la pression atmosphérique, la solution monte dans les ampoules (90 %) qui sont ensuite scellées à la flamme.

- **en ampoules bouteille et flacons par la méthode individuelle à l'aiguille**, plus précise avec un volume constant de liquide dans chaque ampoule.

### **Répartition des poudres**

Par pesée à l'aide de balances spéciales ou par dosage volumétrique (compressor-doseur, vis sans fin, sillons, matrices).

### **Contrôles**

#### **Contrôles préliminaires**

##### **Contrôle des matières premières**

Contrôle analytique, chimique, biologique pour vérifier l'identité, l'activité, et la pureté.

##### **Contrôle des matériaux de conditionnement**

- contrôle analytique du type de verre (I, II, III),
- contrôle de la transparence et de la neutralité,
- recherche des pyrogènes et essai de toxicité des récipients en matière plastique.

##### **Contrôle du milieu de travail**

- désinfection des locaux
- conditions climatiques
- essais microbiologiques.

### **Contrôles du produit fini**

Les contrôles concernent les propriétés des préparations injectables : la limpidité et le changement de coloration éventuel, la neutralité et la mesure du pouvoir tampon, l'isotonie, la stérilité, la recherche des substances pyrogènes ou contrôle de l'apyrogénicité.

#### **Limpidité et changement de coloration éventuel**

Examen à l'œil nu des ampoules et flacons de solutés injectables, après légère agitation, sous un éclairage adéquat, par du personnel qualifié.

Examen sous un fort grossissement : loupes, microscopes, compteur électronique de particules, par exemple au niveau du développement.

Tout changement prévisible de couleur, doit être d'intensité inférieure à une certaine limite, comparée à une gamme étalon, sinon c'est un signe de dégradation.

#### **Neutralité et mesure du pouvoir tampon**

Les opérations de filtration ou de stérilisation par la chaleur peuvent modifier le pH des solutés injectables. Il est nécessaire de contrôler le pH avant et après stérilisation.

Le pH est mesuré par pH-mètre ou papiers indicateurs.

La capacité tampon est mesurée en déterminant la quantité de soude ou d'acide chlorhydrique à ajouter au soluté pour faire virer la couleur d'un indicateur.

### Isotonie

- **osmomètres**
- **méthode par hémolyse** : mise en contact du soluté à étudier avec le sang humain défibriné et centrifugation après un certain temps.  
La coloration du surnageant qui reflète le degré d'hémolyse est comparée à une gamme étalon obtenue avec le même sang traité avec des concentrations croissantes de NaCl : 3,2 à 5,2 ‰.
- **méthode à l'hématocrite** : mesure du volume occupé par les hématies dans des tubes, après un certain temps de contact entre :  
1 ml de purée globulaire et du plasma.  
1 ml de purée globulaire et un volume équivalent de la solution à étudier.

### Stérilité

Il se fait sur des unités prélevées d'un lot de stérilisation, dont une quantité estensemencée sur divers milieux (pour aérobies, anaérobies, levures) et incubée pendant une semaine à dix jours.

Le contenu prélevé des ampoules, flacons ou poudres après dissolution est filtré sur membrane inerte pour isoler et concentrer les germes éventuellement présents.

### Recherche des substances pyrogènes : contrôle de l'apyrogénicité

- méthode basée sur l'élévation de la température chez le lapin
- méthode basée sur la coagulation d'un lysat de protéines d'améboocytes (LAL : Limulus Amebocyte Lysat).

### Autres contrôles

Ils peuvent être effectués en cours de développement :

- dosage du principe actif par unité de volume.
- mesure de la taille des globules (émulsions) et des particules (suspensions).

## **QUATRIÈME PARTIE :**

### **CHAPITRE VI : LE CONDITIONNEMENT DES MÉDICAMENTS**

#### **VI.5.1- DÉFINITION**

Le terme de conditionnement regroupe l'ensemble des opérations qui, à partir d'un produit semi-ouvré (ou produit vrac) et d'articles de conditionnement, conduisent à un produit fini. Le conditionnement doit protéger le médicament, faciliter sa distribution et son administration, être sécurisant porter un étiquetage conforme à la réglementation. Les emballages doivent mentionner les recommandations concernant les conditions de conservation.

#### **VI.5.2- LES DIFFÉRENTS TYPES DE CONDITIONNEMENT**

Il faut distinguer : le conditionnement primaire, le conditionnement secondaire et le conditionnement tertiaire.

##### **VI.5.2.1- LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

C'est \* le récipient ou tout autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct \*

Cette phase de conditionnement primaire, où le produit semi-ouvré est placé dans son enveloppe de protection, est délicate puisqu'il est encore en contact avec le milieu extérieur.

Le conditionnement unitaire est toujours privilégié pour éviter l'altération du PA après l'ouverture

Pour les médicaments sensibles à la lumière des flacons teintés ou des blisters opaques en aluminium sont préférés

Pour les semi-solides les tubes en aluminium sont préférés aux pots

##### **VI.5.2.2- LE CONDITIONNEMENT SECONDAIRE**

Ce type de conditionnement, représenté en général par l'étui, n'est pas en contact direct avec le médicament mais il le protège. Il peut comporter plusieurs conditionnements primaires (blisters) ainsi qu'une notice.

Le papier et le carton, matériaux légers et peu chers, sont très utilisés pour cet emballage extérieur.

C'est un support pour les indications et le marketing.

##### **VI.5.2.3- LE CONDITIONNEMENT TERTIAIRE**

Il est constitué de :

- une mise en fardeau éventuelle des conditionnements secondaires (regroupement de plusieurs conditionnements secondaires).
- un regroupement en caisse pour le transport.
- les caisses sont ensuite regroupées en palettes.

#### **VI.5.3- LES INFORMATIONS INSCRITES SUR LE CONDITIONNEMENT**

Les informations retrouvées sur les articles de conditionnement sont imposées. Le conditionnement primaire, par exemple, doit porter les indications suivantes :

- la DCI,
- le numéro de lot,
- la date de péremption et si nécessaire date de fabrication,
- le nom de l'entreprise exploitant le médicament et si nécessaire nom du fabricant.

#### **VI.5.4- LA RÉGLEMENTATION DES OPÉRATIONS DE CONDITIONNEMENT D'UN POINT DE VUE BPF**

La réalisation du conditionnement des médicaments en production est soumise aux BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication).

Les BPF correspondent à un texte de référence dont le chapitre 5, spécialisé dans les opérations de production, précise les règles pour les opérations de conditionnement.

#### **VI.5.5- LA PLACE DU CONDITIONNEMENT DANS LA PRODUCTION DU PRODUIT FINI**

Le conditionnement est la dernière étape de la production pharmaceutique. Elle constitue une étape importante puisqu'elle garantit la stabilité du médicament et sa présentation au patient. Les réclamations liées au conditionnement donnent une mauvaise image de l'entreprise, et l'assurance d'une sécurité optimale pour le patient n'est pas garantie.

#### **VI.5.6- INTÉRÊTS**

##### **VI.5.6.1- PROTECTION DU MÉDICAMENT**

Le conditionnement doit protéger le médicament des éventuelles contaminations microbiennes, de la température et de la lumière.

Le conditionnement protège le médicament lors de son transport, c'est-à-dire assurer une solidité essentielle contre les chocs.

##### **VI.5.6.2- RÔLE FONCTIONNEL**

La prise de médicaments doit être facilitée par sa présentation quant à la dose à administrer (distributeurs de doses de broncho-dilatateurs, seringues à insuline réglables, pilules contraceptives avec l'inscription de dates sur le blister, blisters prédécoupés pour d'éventuelles séparations des unités ... ).

##### **VI.5.6.3- ÉLÉMENT DE SÉCURITÉ**

Le conditionnement ne doit pas porter atteinte à la santé de l'utilisateur. Il est retrouvé, par exemple sur les boîtes de médicaments à base de substances suivant la réglementation des stupéfiants, des sceaux sécuritaires garantissant l'inviolabilité du produit fini. Pour les sirops pédiatriques, des bouchons « child proof » empêchent l'enfant d'ouvrir seul son médicament.

##### **VI.5.6.4- RÔLE D'IDENTIFICATION ET D'INFORMATION**

L'emballage est un moyen d'identifier le produit et de le différencier rapidement des autres. Le nom du produit avec son dosage est retrouvé sur la boîte, le flacon, le blister, etc.

##### **VI.5.6.5- RÔLE MARKETING**

Le choix du design, des logos et des couleurs relève d'une décision marketing pour satisfaire le patient.. Cet aspect du conditionnement est un choix stratégique important pour l'industriel.