

**INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES DE LYON**

FACULTE DE PHARMACIE

**TRAVAUX PRATIQUES
DE
PHARMACIE GALENIQUE**

3 ème ANNEE

**C. LAFFORGUE
J. DOUCET**

**LABORATOIRE DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT DE
PHARMACIE GALENIQUE INDUSTRIELLE**

Professeur F. FALSON

TABLE DES MATIERES

REMARQUE	1
RECOMMANDATIONS GENERALES	2
REGLES GENERALES CONCERNANT L'ETIQUETAGE	4
ENSEIGNEMENTS DIRIGES ET TRAVAUX PRATIQUES	
<u>LES SYSTEMES DISPENSES</u>	6
Manipulation n°1	
Émulsion type lano-vaseline : Pommade de Dalibour	16
Suspension : Pâte à l'oxyde de zinc	19
Manipulation n°2	
Emulsion ionique : Crème au stéarate de triethanolamine	21
Utilisation des gommes comme stabilisateurs de dispersions :	
Emulsion purgative à l'huile de ricin	24
Manipulation n°3	
Suspension orale anti-acide	26
Gel aqueux	28

LES SUPPOSITOIRES

30

Manipulation n°4

Détermination du "facteur de déplacement" d'un principe actif dans les suppositoires	33
Suppositoires au paracétamol	36

Manipulation n°5

Contrôle des suppositoires	38
Suppositoires de caféine	40

REMARQUE

Les enseignements de Pharmacie Galénique prévoient 5 séances de T.P. incluant les enseignements dirigés. **En conséquence, ces manipulations seront l'application du cours et interviendront dans le contrôle final des connaissances de 3ème année.**

Afin d'harmoniser l'ensemble de l'année, notre travail est organisé en 5 séances de 3 heures 30. Les deux axes de travail sont les suppositoires (traités en cours par le Pr. FALSON) et les systèmes dispersés.

De plus, pour une meilleure compréhension des études pharmaceutiques, nous avons associé nos préparations au T.P. de Chimie Analytique de D. DERUAZ ; c'est dans ce but que seront fabriqués des suppositoires de caféine qui seront analysés en Chimie Analytique. Vous pourrez ainsi apprécier votre travail !

RECOMMANDATIONS GENERALES

1- UTILISATION DU POLYCOP

Il vous est demandé de lire attentivement le polycop afin d'organiser au mieux votre travail et d'éviter les questions sur des points précisés sur ce document.

2- PROPRETÉ DES ZONES DE TRAVAIL

Pour le bien-être de tous et pour respecter, autant que possible, les Pratiques de Bonnes Fabrication, nous vous demandons de travailler le plus proprement possible; de reboucher et de remettre en place tous les récipients que vous aurez utilisés et de laisser après utilisation les balances et votre zone de travail aussi propre que possible.

3- MATÉRIEL

Avant de commencer toutes manipulations, il vous est demandé de faire l'inventaire du matériel mis à votre disposition. La liste du matériel que vous aurez à utiliser est indiquée dans votre polycop pour chaque manipulation et vous devez en début de séance signaler tout manque de matériel.

Le matériel ne sera pas nettoyé par les assistants du laboratoire; mais par l'utilisateur précédent. A chacun de jouer son rôle!

4- INFORMATIONS

Un tableau d'affichage est situé dans la salle de T.P.; nous vous demandons de le consulter régulièrement. Toutes informations concernant les horaires et les dates de T.P. y seront affichés en fonction des groupes.

5- NOTATIONS

Lorsque vous avez terminé vos préparations et nettoyé votre zone de travail, vous demanderez au responsable de noter votre travail.

Une appréciation sera donnée sur votre travail mais la note ne sera pas fournie dans la mesure où elle pourra faire l'objet d'une délibération en fin d'année. Elle doit donc rester secrète selon le règlement en vigueur.

REGLES GENERALES CONCERNANT L'ETIQUETAGE

applicables au 8/12/90

Après avoir réalisé vos différentes préparations et au moment de l'étiquetage, vous vous poserez sans doute, la question de savoir comment il faut considérer ces préparations.

En effet, le problème peut être envisagé de 2 façons différentes :

- soit qu'on considère qu'il s'agit d'une préparation magistrale auquel cas figure sur l'étiquetage de la préparation simplement le n° d'ordonancier précédé du sigle SLF (selon la formule), la formule étant recopiée de façon exhaustive sur l'ordonancier de l'officine.
- soit la préparation est considérée comme une formule officinale inscrite à la Pharmacopée ou sur le formulaire National auquel cas l'étiquetage doit comporter le nom de la préparation.

Afin de simplifier les choses et bien que cela ne soit pas systématique, vous voudrez bien considérer les préparations réalisés comme des formules officinales c'est à dire que devront figurer en matière d'étiquetage uniquement le nom du produit et vous voudrez bien vous conformer à la législation concernant les produits inscrits sur les listes, à savoir :

-Préparation inscrite sur aucune liste : étiquette blanche mentionnant le nom de la préparation.

-Préparation inscrite sur les listes I ou II ou liste des stupéfiants :

1) Pour la voie orale, nasale, perlinguale, rectale, vaginale, urétrale ou transcutanée
: étiquette blanche sur laquelle est indiqué le nom de la préparation et contre
étiquette rouge portant la mention "respecter les doses prescrites".

2) Autre voie : étiquette totalement rouge ou présentant un encart blanc sur
laquelle on indique le nom de la préparation et au bas la mention "Ne pas avaler"
et contre étiquette rouge comportant la mention "Respecter les doses prescrites".

REMARQUE : Les préparations normalement inscrites sur les listes mais délivrées
au malade à des doses inférieures aux doses d'exonération sont considérées
comme n'appartenant à aucune liste et doivent être étiquetées en conséquence.

**ENSEIGNEMENTS
DIRIGES**

ET

TRAVAUX PRATIQUES

LES SYSTEMES DISPERSÉS

DÉFINITION

A la différence d'une dissolution qui aboutit à une seule phase, la dispersion conduit à un système biphasique.

Il existe plusieurs types de dispersions :

- dispersion d'un solide dans un liquide = *une suspension*
- dispersion d'un liquide dans un autre liquide = *une émulsion*
- dispersion d'un gaz dans un liquide = *une mousse*
- dispersion d'un solide ou d'un liquide dans un gaz = *un aérosol*

LES SUSPENSIONS

Ce sont des préparations généralement liquides constituées d'un ou plusieurs éléments dispersés sous forme de fines particules solides dans lequel elles sont insolubles. On a donc:

- une phase liquide dispersante, continue
- une phase solide dispersée, discontinue

PREPARATION

* Par voie chimique : précipitation en fines particules au sein même d'un liquide.

* Par voie physique : microbroyage en milieu liquide ou microbroyage à sec puis mise en suspension.

En officine, et ici en T.P., elles seront réalisées au mortier.

STABILITE

Elle est directement liée au **mouillage** des particules. Si le mouillage est mauvais voir nul; il y a de l'air autour des particules provoquant un agglomérat et les éléments viennent flotter à la surface.

====> quelquefois nécessité d'un agent mouillant.

Il peut aussi y avoir rupture de la suspension par:

- modification des cristaux
- sédimentation ou remontée à la surface

Sédimentation est régit par la loi de Stokes qui donne la vitesse de sédimentation

$$v = \frac{2r^2(D_1 - D_2)g}{9\eta}$$

Pour limiter la sédimentation lors de la mise au point d'une formulation on peut donc jouer sur :

- la tailles des particules (r)
- la différence de densité par addition à l'eau distillée de glycérine de sorbitol ou de PEG (D₁-D₂)

CONTROLES

Viscosité

Dispersibilité

Taille des particules

- granulométrie des particules : microscope ou Coulter counter

Stabilité

- Stabilité physique : * sédimentation naturelle
 - * sédimentation par centrifugation (aspect du surnageant)
- Essai de remise en suspension : la remise en suspension stable pouvant être suffisante le temps de la prise du médicament.

En T.P. seront effectuées 2 suspensions :

- * Pâte à l'oxyde de zinc
- * Suspension orale anti-acide

LES EMULSIONS

Elles sont constituées par un système de deux liquides non miscibles dont l'un est finement divisé en gouttelettes dans l'autre.

Ce sont donc des dispersions liquides constituées de sphérules liquides non miscibles dans un deuxième liquide : leur apparence est laiteuse.

La phase dispersée est appelée phase interne ou discontinue

La phase dispersante est appelée phase externe ou continue.

Lorsque la phase dispersée est lipophile et la phase dispersante hydrophile, l'émulsion est de type aqueuse (L/H)

Lorsque la phase dispersée est hydrophile et la phase dispersante lipophile, l'émulsion est de type huileux (H/L)

Il existe des émulsions dites multiples (H/L/H)

Préparation des émulsions

Préparation par mélange intime des deux phases dans lesquelles on a dissous les autres constituants et les émulsionnants qui sont stabilisateurs des émulsions.

A la surface d'une solution, les forces intermoléculaires augmentent et la solution prend une surface minimale. en chaque point de cette surface, il existe une force qui est la **tension superficielle**. Entre deux solutions, cette force est **la tension interfaciale**.

Plus la tension interfaciale est élevée, moins le mélange est possible.

==> **nécessité d'un surfactif**.

SURFACTIFS : corps amphiphiles caractérisés par la présence dans leur molécule de 2 parties : l'une hydrophile ou polaire et l'autre lipophile ou apolaire.

>>>>>> utilisation d'un **surfactif**

Un surfactif peut agir sur la stabilité de trois façons:

- soit en diminuant la tension interfaciale en formant un film à l'interface, une extrémité de chaque molécule se plaçant dans l'eau et l'autre dans l'huile: cas des **tensio-actifs**.
- soit en agissant sur la tension interfaciale et sur la viscosité: cas des surfactifs non ioniques ; une partie agit à l'interface et l'autre augmente la viscosité de la phase aqueuse dispersante.

>>>>>> utilisation des gommages : en augmentant la viscosité de la préparation.

CLASSIFICATION DES SURFACTIFS

SURFACTIFS SYNTHETIQUES

Anioniques : s'ionisent dans l'eau et l'ion actif est un anion

- savons : sels d'acides gras
- dérivés sulfatés (lauryl sulfate de sodium)
- dérivés sulfonés

Cationiques : s'ionisent dans l'eau et l'ion actif est un cation

- sels d'amines et sels d'ammonium quaternaires.

Amphotères : selon le pH ils se comportent comme des anioniques ou des cationiques. ; le groupement basique est le plus souvent un azote quaternaire et le groupement acide un carboxyle. (essentiellement détergents)

- bétaïnes, lipoaminoacides

Non ioniques : classés selon le type de liaisons entre la partie lipophile et la partie hydrophile.

- liaisons esters R-COOR
- liaisons etheroxyde R-OR
- liaisons amides R-CONHR

SURFACTIFS NATURELS

Dérivés de cellulose :

= stabilisants d'émulsions

Carboxy Méthyle Cellulose sodique

Méthyle Cellulose (incompatibles avec les alcools)

Alginates - Pectines - Dextrines :

= épaississants , stabilisants , associés à d'autres émulsionnants

(agar-agar limite le crémage)

Gommes :

= épaississants de la phase aqueuse

Émulsifiants d'origine animale :

-gélatine

-caséines du lait

-cires (blanc de baleine, la cire blanche...)

-lanoline (absorbe au moins 2 fois son poids d'eau)

-stérols (cholestérol)

-lécithines

Solides divisés :

= produits d'origine minérale

-bentonites, argiles, silice : plus mouillable par l'eau que par l'huile

⇒ émulsions H/E

-Veegum, magnésie, charbon : plus mouillables par l'huile que par

l'eau ⇒ émulsions E/H

Propriétés des émulsions :

Viscosité

Dispersibilité ou dilution de l'émulsion

Taille des globules et aspect de l'émulsion

Taille des globules	Apparence macroscopique
> 5mm	Émulsions grossières ± stables
5 à 1 mm	Émulsions moyennes laiteuses blanches
1 mm à 0,1 mm	Émulsions fines à reflets bleutés
< 0,1 mm	Émulsions légèrement translucides Micro émulsions translucides Solutions micellaires

Stabilité des émulsions :

C'est le principal problème posé par les émulsions.

Une émulsion se rompt:

- par coalescence
- par crémage ou sédimentation

S'il y a crémage ou sédimentation, l'homogénéité est facilement rétablie par simple agitation

S'il y a coalescence, il y a rupture complète et irréversible de l'émulsion.

Essais et contrôles

Détermination du type de l'émulsion
Contrôle de l'homogénéité
Mesure de la viscosité ou étude rhéologique
Stabilité
Détermination du pH

En T.P. seront effectuées 3 émulsions :

- * Pommade de Dalibour
- * Émulsion purgative
- * Crème au stéarate

LES MOUSSES

Les mousses résultent de la dispersion d'un volume important de gaz dans une préparation liquide contenant un ou plusieurs principes actifs et divers adjuvants dont un agent de surface assurant sa formation.

Elles sont formées au moment de leur utilisation. Les propulseurs sont généralement des gaz liquéfiés; l'expansion du gaz expulsé provoque la formation de mousse.

Selon la nature du gaz propulseur et celle de la préparation liquide on obtient:

- des mousses dites aqueuses : une émulsion L/H dont la phase lipophile contient en solution le propulseur
- des mousses hydroalcooliques : une solution homogène d'un surfactif dans un mélange approprié d'eau, d'alcool et de propulseur
- des mousses non aqueuses formées d'une solution de surfactif, soit une huile miscible au propulseur, soit dans un solvant type glycol, peu soluble ou insoluble dans le propulseur.

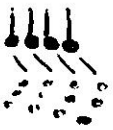

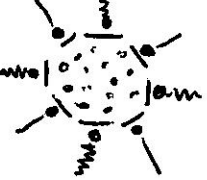
LES AEROSOLS

Les générateurs d'aérosols transforment extemporanément un liquide médicamenteux en fines particules de l'ordre du micron qui sont dirigées vers les alvéoles pulmonaires sans être arrêtées par les obstacles que peuvent constituer les voies respiratoires supérieures (parois buccales, pharynx).

LES SOLUTIONS MICELLAIRES

Ce sont des mélanges ternaires pour lesquels on observe des "solutions" limpides, thermodynamiquement stables et isotropes. Grâce à la présence du surfactif, une quantité assez faible d'huile est "solubilisée" dans une assez grande quantité d'eau.

RECAPITULATIF DES SYSTEMES DISPERSÉS

	Émulsion	Dispersion colloïdale	Système micellaire	Micro émulsion
Aspect optique	laiteux anisotrope	transparent anisotrope	transparent anisotrope	transparent isotrope
Ø des particules	20 à 200 nm	1 nm	2 à 6 nm	10 à 200 nm
Stabilité	coalescence	thermo- dynamiquement instable	thermo- dynamiquement stable	thermo- dynamiquement stable
Dilution possible	-	+	+	+++
Viscosité	+++	-	+	-
Forme des particules eau libre ... eau liée /// surfactif cosurfactif				
Forme des particules	vésicules sphériques	système moléculaire	plans parallèles de surfactants entre les phases	vésicules sphériques d'huile ou d'eau

LES EMULSIONS

Émulsion type lano-vaseline

POMMADE DE DALIBOUR

1 - DEFINITION de la forme pharmaceutique pommade

Préparation de consistance molle obtenue en incorporant des substances médicamenteuses à des excipients appropriés. Ce sont des préparations destinées à être appliquées sur la peau et les muqueuses.

2 - USAGES THERAPEUTIQUES

La pommade de Dalibour est utilisée dans certaines dermatoses pour ses propriétés astringentes et antiseptiques (impétigo, eczéma, acné ...)

Cette préparation est inscrite sur la liste II mais présente une exonération égale à 160 g; compte tenu des quantités préparées ici, cette préparation n'est donc pas inscrite sur la liste II.

3 - FORMULE CENTESIMALE

Principe	(Sulfate de Cuivre CuSO_4	0,10 g	30 mg
Actif =	Sulfate de Zinc ZnSO_4	0,35 g	105 mg
Dalibour	\ Camphre	0,10 g	30 mg
Excipient	(Oxyde de Zinc	10 g	30g
	Eau distillée	10 g	30g
	Lanoline	20 g	60g
	\ Vaseline	100 g	17,855g
	q.s.p.		

Chaque étudiant réalisera 30 g de préparation.

4 - MATERIEL

3 verres de montre
1 pipette 5 ml
1 mortier moyen
1 pilon
1 spatule
1 petit becher
5 cartes manquées

5 - MODE OPERATOIRE

Peser le sulfate de cuivre, le camphre et le sulfate de zinc sur des verres de montre à la balance monoplateau de précision. L'oxyde de zinc et les excipients seront pesés sur des feuilles à la balance monoplateau.

Dans un erlen ou dans un bécher, dissoudre le sulfate de cuivre et le sulfate de zinc dans l'eau distillée (mesurée à la pipette).

Dans un mortier, triturer longuement l'oxyde de zinc et le camphre; au mélange obtenu ajouter la lanoline. Mélanger jusqu'à l'obtention d'une pâte homogène à laquelle on incorpore peu à peu la solution précédente.

Quand toute la solution est incorporée, on ajoute la vaseline jusqu'à obtention d'une pâte homogène.

Mettre en tube

6 - MISE EN TUBE

Placer la feuille de papier ou de polyéthylène mise à votre disposition, sur le bord de la paillasse de façon à ce que 3 cm débordent de l'angle.

A l'aide d'une spatule ou d'une carte disposer la pommade sur la feuille en essuyant votre spatule ou votre carte sur la tranche de la paillasse, formant ainsi une sorte de boudin parallèle au grand axe de la feuille.

Percer l'orifice de sortie de la pommade au niveau du tube.

Rouler ensuite la feuille en enfermant la pommade de manière à construire un cylindre qui sera introduit par le fond dans le tube d'aluminium. A l'aide d'un ustensile rond (flacon), pousser la pommade à l'intérieur du tube après avoir ouvert l'extrémité vissée de façon à éliminer l'air emprisonné dans le tube. Lorsque vous avez écrasé environ 1 cm du tube et que par conséquent la pommade se trouve toute entière dans ce dernier, retirer la feuille de plastique en empêchant la pommade de sortir en appuyant sur la base du tube avec le tranchant de la main. Revisser le bouchon puis à l'aide de la pince spéciale, plier 2 fois l'extrémité du tube.

Étiqueter.

LES SUSPENSIONS

PATE A L'OXYDE DE ZINC

1 - DEFINITION

(Pharmacopée X^{ème} Édition - Juin 1985)

Les pâtes contiennent de fortes proportions de poudres finement dispersées dans le ou les excipients.

2 - INDICATIONS

Cette pâte à l'oxyde de zinc est utilisée en usage externe. Elle est employée comme antiprurigineuse et antiseptique dans les eczémas.

3 - FORMULE CENTESIMALE

	/PEG 1540	11 g	5,5%
	PEG 400	11 g	5,5%
	Glycérine	23 g	11,5%
Excipients	Eau	5 g	2,5%
	Talc $Mg_6(Si_6O_5)_4(OH)_4$	25 g	12,5%
	\ + silicate d'Al		
Phase			
Dispersée	Oxyde de Zinc	25 g	- Principe Actif 12,5%

Chaque étudiant préparera 50 g de pâte

4 - MATERIEL

1 mortier
1 pilon
1 spatule
5 cartes manquées
6 feuilles 1/4 format
1 capsule pm

5 - MODE OPERATOIRE

Peser le talc puis l'oxyde de zinc sur une feuille de papier à la balance monoplateau.

Mélanger le talc et l'oxyde de zinc au mortier.

Peser dans une capsule émaillée les 2 P.E.G. et la glycérine. Faire chauffer en agitant sur le bec bunsen à feu doux jusqu'à fusion complète du mélange, ajouter l'eau.

Lorsque le mélange est homogène, l'introduire fondu dans le mortier contenant le mélange de poudre, peu à peu en mélangeant avec le pilon.

Répartir encore chaud dans un pot de polyéthylène.

Afin d'améliorer la préparation, il faut lisser la pâte. Pour ce faire, éliminer d'abord l'air se trouvant dans le pot en tapotant celui-ci sur la paille. Lisser la surface avec une carte puis pour améliorer ce lissage retourner le pot sur la flamme d'un bec bunsen réglée au minimum. Veiller à ne brûler ni le pot, ni vos doigts. Cette opération assure une fusion superficielle de la pâte et permet une meilleure finition de la surface. Fermer le pot. Étiqueter.

LES EMULSIONS

Utilisation des surfactifs

CREME AU STEARATE

1 - DEFINITION

Les crèmes au stéarate sont des émulsions à phase continue aqueuse dont la stabilité est assurée par un tensioactif ou la formation *in situ* d'un savon ; ici le stéarate de triéthanolamine.

2 - INDICATION

Usage dermatologique

3 - FORMULE CENTESIMALE

Phase	(Acide stéarique	5 g
Grasse	Alcool cetylique	0,9 g
	(Huile de vaseline	9 g
		<u>14 g</u>
Phase	(Triéthanolamine	2,5 g 0,65
Aqueuse	P.H.B. de méthyle sodé	0,2 g - Conserv. 0,7 g
	(Eau distillée	q.s.p 100 g
		+ 0,3 g 85,15 g

Chaque étudiant préparera 100 g d'émulsion

4 - MATERIEL

2 béchers
1 capsule émaillée
2 spatules
1 flacon de 90 ml
1 thermomètre

5 - MODE OPERATOIRE

Peser tous les constituants de la phase grasse, les mélanger dans un bécher.

Faire de même avec la phase aqueuse.

Placer les 2 béchers au bain-marie. Lorsque les 2 phases ont atteint la température de 70°C; verser la phase aqueuse dans la phase grasse sous agitation.

Maintenir le mélange sous agitation au bain-marie pendant 5 min puis refroidir sur la paillasse tout en agitant.

Conditionner 50 g de préparation.

6 - CONTROLES

Sur les 50 g restant :

- Effectuer une centrifugation à 100000 trs/min pendant 5 min.
- Observer l'émulsion obtenue au microscope entre 2 lames.
- Vérifier le sens de l'émulsion avec le rouge Soudan d'une part et l'éosine d'autre part.

7 - FICHE DE CONTROLE

Établir une fiche contenant:

- la formule de la préparation
- les caractères organoleptiques
- le résultat de la centrifugation
- l'observation microscopique
- le sens de l'émulsion

LES EMULSIONS

Utilisation des gommés

EMULSION PURGATIVE A L'HUILE DE RICIN

1 - DEFINITION

Il s'agit de préparations liquides constituées du mélange de 2 liquides non miscibles, l'un étant dispersé dans l'autre. Pour stabiliser l'émulsion, on ajoute ici de la gomme arabique qui diminuera la tension interfaciale entre l'huile de ricin (phase dispersée) et l'eau; et augmentera également la viscosité de la phase continue.

2 - INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Il s'agit d'un très vieux médicament inscrit pour la première fois au Codex de 1866 à visée purgative.

3 - FORMULE CENTESIMALE

Phase dispersée et P.A.	(Huile de ricin	21 g
	/Gomme arabique	5,6 g
Stab. Émulsion	\pulvérisée	
	/Eau distillée de menthe	10,4 g
Phase dispersante	Eau distillée	42 g
	\Sirop simple	21 g

Chaque étudiant préparera 100 g d'émulsion

4 - MATERIEL

- 1 mortier moyen
- 1 pilon
- 1 éprouvette 50 ml
- 2 béchers moyens
- 1 pipette 10 ml
- 1 spatule
- 3 cartes manquées
- 2 feuilles 1/4 format
- 1 flacon 90 ml

5 - MODE OPERATOIRE

Triturer d'abord la gomme arabique avec son poids d'eau de manière à faire un mucilage dans lequel on incorporera le sirop simple puis l'huile lentement; triturer énergiquement. Compléter en rajoutant successivement l'eau distillée, puis l'eau de menthe en goutte à goutte, tout en maintenant une agitation modérée.

Introduire ensuite la préparation dans un flacon.

Étiqueter.

LES SUSPENSIONS

SUSPENSION ORALE ANTI-ACIDE

1 - DEFINITION

Une suspension est un système hétérogène constitué par deux phases, une phase continue liquide et une phase dispersée solide insoluble ou pratiquement insoluble dans le milieu dispersant.

2 - INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Émulsion anti-acide, protecteur de la muqueuse gastro-duodénale.
Préparation transparente aux rayons X.

3 - FORMULE CENTESIMALE

	(Magnésie hydratée $Mg(OH)_2$	4 g	} Principes
	Hydroxyde d'Aluminium $Al_2(OH)_3$	4 g	} Actifs
Phase	Sorbitol	10 g	
Dispersée	Carboxyméthyle cellulose sodique	1 g	
	\ p- hydroxybenzoate de méthyle sodé	0,1 g	- Conserv.
Phase			
Dispersante	(Eau distillée	q.s.p. 100 g	80 ⁶⁵

Chaque étudiant préparera 100 g de suspension

4 - MATERIEL

1 mortier moyen ou 1 petit et 1 moyen

1 pilon

1 éprouvette 100 ml

1 spatule

4 feuilles 1/4 format

1 flacon 90 ml

5 - MODE OPERATOIRE

Dans un mortier, triturer ensemble toutes les poudres.

Lorsque le mélange est homogène et les particules finement divisées, ajouter l'eau très lentement tout en triturant et en évitant la formation de grumeaux.

Conditionner dans un flacon en verre .

Étiqueter.

Systemes dispersés

GEL AQUEUX

La forme gel constitue un type de préparation non gras.

REALISATION D'UN GEL DE CARBOPOL®

Les Carbopol® sont des polymères de l'acide vinylique dispersibles dans l'eau, les solutions alcooliques ou glycéринiques, sous agitation rapide.

La gélification intervient au moment de la neutralisation ; celle-ci est réalisée par apport de soude, de potasse ou de triéthanolamine, sous agitation lente, pour incorporer le minimum d'air.

attention : le dépassement du point de neutralité entraîne une chute de la viscosité.

FORMULE CENTÉSIMALE :

Carbopol 940®	1g		
Eau	48g) 52	134
Alcool 95°	48g		
Triéthanolamine	q.s.p.		
	pH = 7	3°	

Chaque sous-groupe d'étudiants préparera 200g de gel.

MATERIEL

- 1 becher métallique
- 1 pipette 10 ml
- 2 cartes manquées

MODE OPERATOIRE

Dans le becher contenant le mélange eau-alcool disperser au "turbo" la poudre de Carbopol® finement divisée. Une fois la dispersion bien réalisée, diminuer la vitesse d'agitation et commencer la neutralisation en ajoutant goutte à goutte la triéthanolamine jusqu'à un début de consistance. Mesurer le pH de la préparation et ajuster la base jusqu'à l'obtention du pH = 7.

Répartir dans des pots.

Etiqueter.

LES SUPPOSITOIRES

La voie rectale est de nos jours encore très utilisée. Ce sont les suppositoires qui constituent la forme galénique la plus fréquente.

Depuis une cinquantaine d'années, cette forme galénique, qui était destinée à une action locale, a vu son utilisation se développer fortement au profit d'une action générale.

Les classes pharmacologiques les plus concernées sont :

- * les antalgiques,
- * les antiinflammatoires,
- * les antispasmodiques,
- * les antiinfectieux,
- * les antiasthmiques.

Définition

La pharmacopée propose la définition suivante :

Les suppositoires sont des préparations de consistance solide contenant chacun une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils sont administrés généralement en vue d'une action locale ou de l'absorption d'un principe actif dans la circulation générale. Leur forme, volume et consistance, sont adaptés à l'administration par voie rectale. La masse d'un suppositoire est généralement de 1 à 3 grammes.

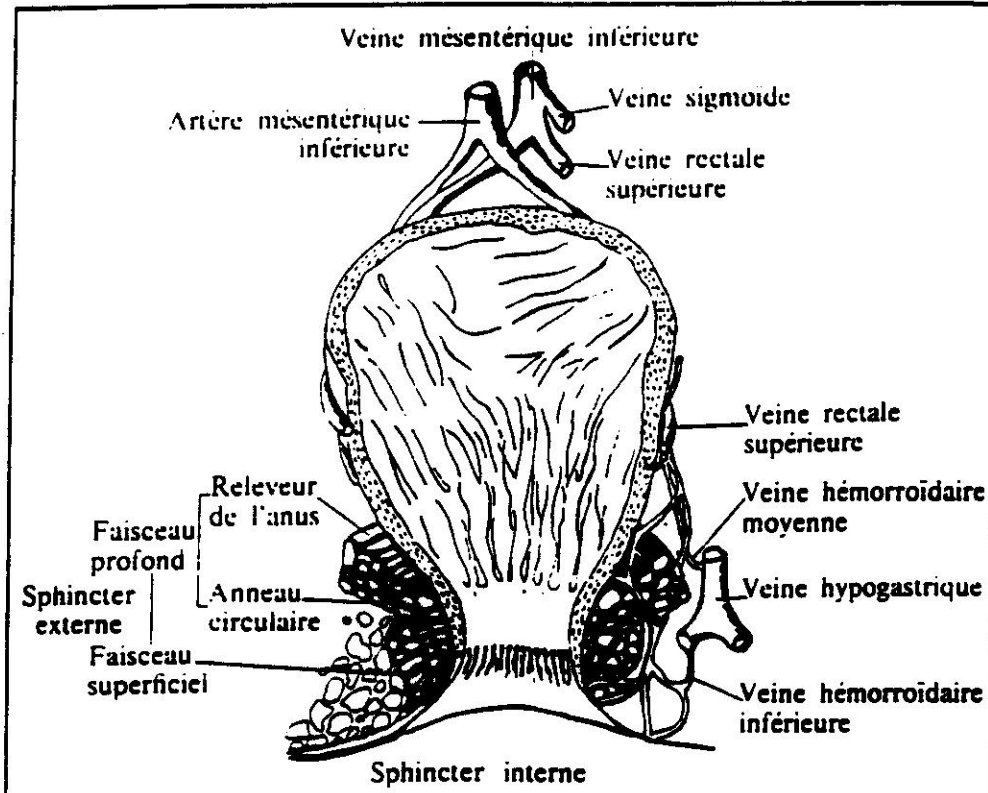
Généralités

La trace des premières thérapies rectale remonte à la plus haute antiquité mais c'est au 19ème siècle que furent élaborées les bases scientifiques

de cette thérapeutique. C'est en effet à cette époque que l'on met en évidence le système veineux au niveau du rectum :

- veines hémorroïdales moyennes et inférieures qui rejoignent la circulation générale par la veine cave inférieure sans passer par le foie, supprimant les phénomènes de détoxification hépatique de premier passage ;

- veines hémorroïdales supérieures qui, elles, passent par le foie via la veine porte.



Cette subdivision n'est toutefois pas aussi simple du fait de la présence d'un très important réseau d'anastomoses porto-cave.

Sur le plan pharmacocinétique, cette voie offre un certain nombre d'avantages : outre le détournement du foie dont nous avons déjà parlé, il faut signaler également l'absence de passage gastrique souvent nocif pour le principe actif, qui peut être détruit par un pH très acide ou des enzymes digestifs, ou pour la paroi gastrique, lorsque le principe actif présente une certaine "agressivité".

Enfin, on a coutume de considérer que la biodisponibilité d'une forme rectale est comparable à celle d'une forme orale présentant un léger effet retard ; cette comparaison supporte quelques variantes en fonction des principes actifs envisagés.

Formulation

En dehors du principe actif, le suppositoire contient au moins un excipient utilisé pour lui donner sa forme.

C'est le cas le plus simple. Souvent aussi, on est amené à incorporer dans ce mélange un certain nombre d'autres composés pour satisfaire certaines exigences particulières. Ces substances peuvent être regroupées sous le terme générique d'adjuvants.

L'excipient

Sous ce vocable, on définit le (ou les) composé(s) qui vont donner au suppositoire sa forme :

Il en existe plusieurs sortes =

- mélange gélatine glycérine,
- mélange de polyéthylène glycol de différents poids moléculaire pour ce qui est des excipients susceptibles de se dissoudre dans l'ampoule rectale,
- beurre de cacao et glycéride semi-synthétique pour ceux qui fondent dans le rectum

(si le beurre de cacao a été très largement utilisé, il est actuellement supplanté par les glycérides semi-synthétiques qui offrent un éventail très large de possibilités parfaitement adaptées aux buts recherchés :

- * point de fusion particulier,
- * vitesse de cristallisation plus importante,
- * indice de rétraction facilitant le démoulage,
- * etc....)

DETERMINATION DU "FACTEUR DE DEPLACEMENT" **d'UN PRINCIPE ACTIF DANS LES SUPPOSITOIRES**

Contrairement aux autres formes pharmaceutiques, le poids final d'un suppositoire est conditionné par un volume, il s'agit du volume du moule qui a servi à sa fabrication.

D'une part, il faut savoir que ce que l'on appelle un suppositoire de 2 g (enfant) ou 3 g (adulte) ne correspond qu'à une approximation et que pour un même moule le poids du suppositoire peut varier en fonction du ou des principes actifs, de leur concentration et du type d'excipient utilisé.

D'autre part, connaissant le poids d'un suppositoire constitué par l'excipient qui servira à sa fabrication, il ne suffit pas de soustraire du poids de l'excipient, le poids de principe actif que l'on va rajouter pour obtenir un suppositoire contenant un poids défini de principe actif car ce dernier n'a pas forcément la même densité que l'excipient.

Pour ces différentes raisons lors de la formulation de suppositoire, on est amené (pour les principes actifs contenus en forte proportion) à déterminer leur facteur de déplacement dans l'excipient considéré.

DEFINITION

Le facteur de déplacement est la quantité d'excipient déplacée par 1 gramme de principe actif c'est-à-dire le poids d'excipient qu'il faudrait enlever dans un suppositoire si l'on voulait le remplacer par 1 gramme de principe actif de façon à obtenir un suppositoire parfaitement rempli.

Ce facteur de déplacement peut être mesuré expérimentalement apprécié approximativement ou recopié dans une table de valeurs.

MODE OPERATOIRE (mesure expérimentale)

Plus que pour la réalisation de suppositoires, il est nécessaire ici de travailler le plus rigoureusement possible pour éviter les erreurs de mesure. Les suppositoires doivent être parfaitement remplis, sans cratère. Pour se faire, il faut les couler à une température aussi basse que possible en évitant toutefois d'emprisonner des bulles d'air et ne pas hésiter à couler un excès au-dessus du moule car si le cratère doit se former, qu'il soit dans cet excès.

I - ETALONNAGE DU MOULE

La première opération consiste à réaliser un suppositoire d'excipient seul, ceci d'une part pour étalonner le moule mis à sa disposition, d'autre part parce que c'est un élément du calcul du facteur de déplacement.

On réalisera 6 suppositoires. Soit P1 le poids moyen de ces suppositoires.

II - DETERMINATION D'UN POIDS D'UN SUPPOSITOIRE DE COMPOSITION CONNUE

La deuxième étape permet le calcul du poids d'un suppositoire dont on connaît la quantité de principe actif.

Pour cela préparer un mélange à 30 % de principe actif dans le glycéride semi synthétique :

soit pour 6 suppositoires : 14 g d'excipient – 6 g de principe actif

soit P2 le poids moyen de ces nouveaux suppositoires

P3 correspond au poids de principe actif que contient P2, soit

$$P3 = P2 \times 0,3$$

P4 correspond au poids d'excipient contenu dans P2, soit

$$P4 = P2 - P3 = P2 \times 0,7$$

Le facteur de déplacement est donné par la formule suivante

$$F = \frac{P1 - P4}{P3} = \frac{P1}{0,3 P2} - 2,333$$

ou compte tenu des pourcentages utilisés :

$$F = \frac{P}{0,3 P2} - 2,333$$

Le chiffre trouvé sera utilisé pour le calcul de la formule finale.

SUPPOSITOIRES AU PARACETAMOL

1 – DEFINITION

Les suppositoires sont des préparations de consistance solide contenant chacun une unité d'une ou plusieurs substances médicamenteuses. Ils sont administrés en général en vue d'une action locale ou de l'absorption d'un médicament dans la circulation générale. Leur forme, volume et consistance sont adaptés à l'administration par voie rectale. La masse d'un suppositoire est généralement de 1 à 3 g.

2 – INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Le paracétamol est l'antalgique le plus utilisé en tonnage. Il a dépassé l'acide acétyl salicylique en 1986.

Le dosage proposé destine ces suppositoires aux grands enfants et aux personnes âgées.

3 – FORMULE (pour un suppositoire de 2 g)

Paracétamol	300 mg
Solution de colorant (*)	1 goutte
Suppocire BS2X qsp	1 suppositoire

La quantité de suppocire BS2X sera calculée en fonction du facteur de déplacement du paracétamol dans l'excipient, déterminé dans la première partie de la séance de TP en utilisant la formule suivante

$$M = P1 - (Fx)$$

ou M est la quantité d'excipient nécessaire pour fabriquer 1 suppositoire

P1 est le poids d'un suppositoire ne comportant que l'excipient

F = facteur de déplacement du paracétamol

x = quantité de paracétamol contenue dans 1 suppositoire (exprimée dans les mêmes unités que P1).

4 - MODE OPERATOIRE

Réaliser 6 suppositoires de 2 g en prévoyant une masse totale pour tenir compte des pertes (pour 10 suppositoires).

Faire fondre le suppicire BS2X (glycéride semi-synthétique) au bain-marie en évitant de dépasser les 50° C. Lorsque la masse est totalement fondue, laisser refroidir à 40 ° C avant d'introduire le paracétamol qui aura été préalablement pulvérisé au mortier.

Homogénéiser. Laisser refroidir encore à 35° C, puis ajouter la solution de colorant. Homogénéiser à nouveau et couler dans les moules à une température aussi basse que possible.

Ne pas hésiter à laisser déborder le mélange au-dessus du moule.

Laisser refroidir. Dès que le mélange est pris en masse, araser à l'aide d'une spatule et mettre au réfrigérateur pendant 10 minutes.

Démouler et conditionner.

Etiqueter.

Ces suppositoires seront utilisés la semaine suivante pour quelques essais.

CONTROLE DES SUPPOSITOIRES

I - ETUDE DE CINETIQUE DE LIBERATION D'UN PRINCIPE ACTIF A PARTIR D'UN SUPPOSITOIRE

Comme pour toutes formes pharmaceutiques, un principe actif ne peut remplir son action que s'il est libéré de la forme et dissous dans la phase aqueuse qui l'entoure.

Une approche simple du phénomène consiste à placer la forme pharmaceutique dans des conditions artificielles aussi proches que possible de celles qu'elle rencontre lorsqu'elle est administrée chez un malade. Il s'agit des études de libération du principe actif "in vitro".

Mode opératoire

Vous utiliserez les suppositoires au paracétamol préparés lors de la précédente séance de T.P. Le principe actif analysé ici sera, par commodité, le colorant.

A noter, bien sûr, qu'il ne s'agit pas du principe actif (qui est le paracétamol) et que ce colorant a été ajouté en solution donc on analysera que la libération du colorant (ce type de mesure habituellement analyse la libération du PA de la forme et sa dissolution dans le milieu).

Placer dans le bain-marie réglé à 37° C un erlen meyer de 25 ml, introduire 20 ml d'eau, mettre en marche l'agitateur, attendre 10 mn que l'eau soit thermostatée à 37°C.

Au temps T_0 , introduire 1 suppositoire.

Prélever 1 ml de solution au temps $T_1 = 3 \text{ mn}$
 $T_2 = 6 \text{ mn}$
 $T_3 = 9 \text{ mn}$
 $T_4 = 12 \text{ mn}$; etc....jusqu'à

libération totale du colorant du suppositoire.

Chaque échantillon sera ensuite mesuré au spectrophotomètre au maximum d'absorption du colorant.

Construire la courbe de libération. Commentez les résultats.

~~36,5~~ 36,5

II - MESURE DU POINT DE FUSION D'UN SUPPOSITOIRE

Introduire une carotte prélevée sur un suppositoire dans un tube capillaire.

Fixer le tube avec un élastique sur un thermomètre de façon à ce que l'échantillon se trouve à la hauteur du réservoir du thermomètre.

Préparer un becher de 400 ml rempli d'eau et le placer sur un bec bunsen muni d'une veilleuse. Allumez la veilleuse de façon à ce que la montée en température de l'eau soit la plus faible possible (de l'ordre de 1°C / mn).

Pongez le thermomètre dans l'eau pour que l'échantillon soit largement immergé. Surveillez le moment où l'échantillon remonte dans le tube (du fait de la fusion de l'échantillon et de la poussée d'Archimède exercée), notez la température.

FABRICATION DE SUPPOSITOIRE A LA CAFEINE

La caféine par voie générale n'est que très peu utilisée seule (caféine Aguetant 25 % en soluté injectable).

Son activité thérapeutique repose sur des propriétés diurétique et stimulante cardiaque.

Le but de cette préparation originale, hormis l'intérêt de vous entraîner à fabriquer des suppositoires, est de réaliser une forme à partir de laquelle vous doserez ce principe actif en chimie analytique au cours du second semestre.

Mode opératoire

Formule :

Caféine..... 250 mg

Excipient : glycéride semi synthétique qsp 1 suppositoire.

Vous réaliserez 6 suppositoires en prévoyant des quantités pour 10 (pour tenir compte des pertes) considérant que le facteur de déplacement de la caféine dans l'excipient utilisé est de 0,72 et que la masse d'un suppositoire ne contenant que de l'excipient est de 1,800 g.

Vous préciserez le poids de vos suppositoires terminés. Conditionner et étiqueter la fabrication.

$$D = P - F \times X$$

40

$$D = 1,8 - 0,72 \times 0,850$$

→ 16,5 g
3,5 g