

INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

FACULTE DE PHARMACIE

LYON

TRAVAUX PRATIQUES
DE
PHARMACIE GALENIQUE

3^{ème} ANNEE

Laboratoire de Pharmacie Galénique Industrielle et Biogalénique

Professeur M. ROLLET

INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

FACULTE DE PHARMACIE

LYON

Laboratoire de Pharmacie Galénique Industrielle et Biogalénique

Professeur M. ROLLET

**TRAVAUX PRATIQUES
DE
PHARMACIE GALENIQUE**

3ème ANNEE

Maîtres de Conférences : J. BARDON

P. SEBERT

C. CHAUMAT

N. ROBELIN

"Le pharmacien est le responsable du médicament. Et, dans l'intérêt du malade, un monopole lui est reconnu, comparable au monopole du médecin."

**Droit et Déontologie Pharmaceutiques
Initiation au premier stage officinal**

PLAN

	Pages
- Rappel des règles d'étiquetage des préparations effectuées par le pharmacien	5
- Schéma d'une double pesée	7
1ère manipulation	
Les préparations liquides antiseptiques à l'officine	
Exemple : Solution dite de Dakin	9
2ème manipulation	
Les préparations stériles à l'officine	
Quelques préparations utilisées en ophtalmologie	13
3ème manipulation	
Les gélules : généralités	21
Les gélules : formulation	26
4ème manipulation	
Les gélules : préparations - contrôles	29
5ème manipulation	
Biopharmacie : étude in vitro de la dissolution d'un principe actif à partir d'une forme galénique sèche	38

RAPPEL DES REGLES D'ETIQUETAGE DES PREPARATIONS EFFECTUEES PAR LE PHARMACIEN

1 - ETIQUETTES

1.1 Médicaments destinés à être administrés par les voies nasale, orale, perlinguale, sublinguale, rectale, vaginale, urétrale, parentérale

1.1.1 Médicaments ne contenant pas de substances stupéfiantes, psychotropes ou inscrites dans les liste I (ancien Tableau A) et II (ancien Tableau C) des substances vénéneuses :

- étiquette blanche

1.1.2 Médicaments contenant une ou plusieurs substances stupéfiantes, psychotropes, ou inscrites dans les listes I et II des substances vénéneuses :

- étiquette blanche
- contre étiquette "Respecter les doses prescrites"
en caractères noirs sur fond rouge

N.B. Si les substances vénéneuses sont présentes à une dose inférieure à la dose d'exonération, la contre étiquette n'est pas nécessaire.

1.2 Médicaments destinés à être administrés par une autre voie (essentiellement cutanée)

1.2.1 Médicaments ne contenant pas de substances stupéfiantes, psychotropes ou inscrites dans les liste I et II des substances vénéneuses :

- étiquette blanche

1.2.2 Médicaments contenant une ou plusieurs substances stupéfiantes, psychotropes, ou inscrites dans les listes I et II des substances vénéneuses :

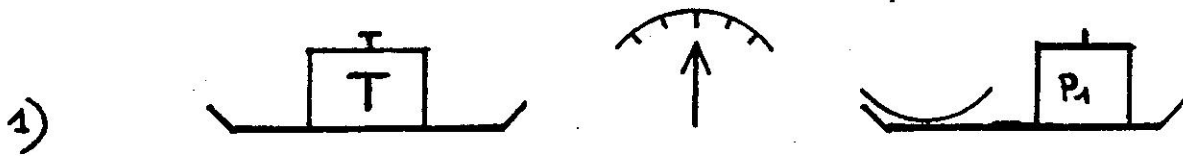
- étiquette blanche
- contre étiquette "Respecter les doses prescrites"
en caractères noirs sur fond rouge

2 - MENTIONS INDISPENSABLES A PORTER SUR L'ETIQUETTE

- Identification du Pharmacien responsable (nom et adresse)
- Identification de la préparation (forme galénique - nom - numéro d'ordonnancier)
- Mode d'emploi du médicament
- Date de la préparation
- Date de péremption
- Eventuellement :
 - . présence de certains constituants (exemple : conservateurs dans les collyres)
 - . modalités de conservation du médicament

SCHEMA D'UNE DOUBLE PESEE

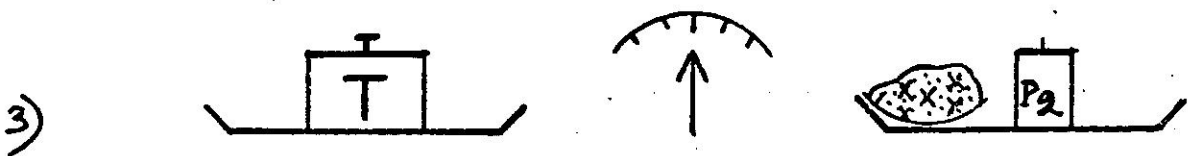
1er cas : Pesée d'une quantité donnée d'un produit



T = tare

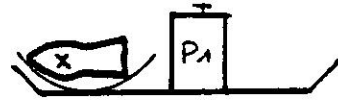
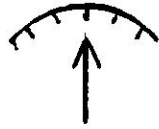
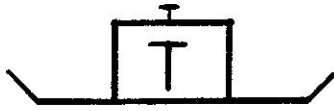


$P_1 - P_2$ = quantité donnée du produit à peser

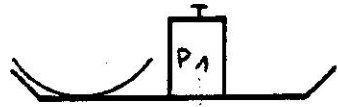
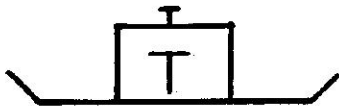


2ème cas : Recherche de la masse d'un corps

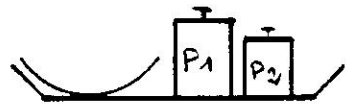
1)



2)



3)



LES PREPARATIONS LIQUIDES ANTISEPTIQUES A L'OFFICINE

EXEMPLE : SOLUTION NEUTRE DILUEE D'HYPOCHLORITE DE SODIUM (SOLUTION DITE DE DAKIN)

1 - GENERALITES

Les préparations liquides antiseptiques sont, en règle générale, sujettes à mauvaise conservation. Aussi, doivent-elles être préparées par petites quantités et conservées durant un temps limité.

Le délai de péremption est parfois mentionné à la Pharmacopée Française (Exemple : 2 semaines pour la solution dite de DAKIN) ainsi que les conditions de conservation (Exemple : à l'abri de la lumière et à une température inférieure à 15°C pour la solution dite de DAKIN).

Diverses préparations liquides antiseptiques à usage externe sont inscrites à la Pharmacopée Française : solutions de peroxyde d'hydrogène, solution neutre d'hypochlorite de sodium...

Aux Travaux Pratiques, il sera préparé 250 ml de solution neutre diluée d'hypochlorite de sodium et il sera effectué le contrôle d'une solution dite de DAKIN périmée.

2 - MANIPULATION

2.1 Préparation de 250 ml de solution dite de DAKIN

2.1.1 Formule

La Xème Edition de la Pharmacopée Française donne la formule suivante

- | | |
|-------------------------------------|---|
| - Bicarbonate de sodium | 15 g |
| - Solution d'hypochlorite de sodium | QS correspondant à 5 g de chlore actif* |
| - Permanganate de potassium | 0,01 g |
| - Eau exempte de dioxyde de carbone | QSP 1000 ml* |

*Notes: - Solution d'hypochlorite de sodium = Eau de Javel

- Eau exempte de dioxyde de carbone obtenue par ébullition d'eau déminéralisée

2.1.2 Mode opératoire

2.1.2.1 Déterminer la formule pour préparer 250 ml de solution

Remarques : - le titre de l'eau de Javel à utiliser devra être déterminé (2.1.2.3)

- Pour une plus grande facilité de manipulation, la quantité de KMnO_4 sera incorporée à partir d'une solution aqueuse à 2,5 % m/v.

2.1.2.2 Faire bouillir 400 ml d'eau déminéralisée et la laisser refroidir à l'abri de l'air

2.1.2.3 Doser le chlore actif contenu dans l'eau de Javel :

a) Préparer une dilution aqueuse au 1/10 de l'eau de Javel à titrer dans un ballon jaugé de 100 ml.

b) Introduire dans un erlenmeyer :

- . 50 ml d'eau déminéralisée
- . Quelques cristaux d'iodure de potassium (= 1 g)
- . 5 ml d'acide acétique cristallisable

c) Ajouter une prise d'essai de 10 ml de la dilution au 1/10 de l'eau de Javel précédemment préparée

d) Titrer l'iode libéré par la solution de thiosulfate de sodium $\approx 0,1 \text{ N}$ (le titre exact figure sur le récipient).

e) Calculer la teneur en chlore actif, exprimée en grammes par litre d'eau de Javel, sachant que :

1 ml de thiosulfate de sodium 0,1 N correspond à 3,546 mg de chlore actif

2.1.2.4 Préparer 250 ml de solution dite de DAKIN à partir de l'eau de Javel précédemment titrée

a) Faire dissoudre le carbonate monosodique dans 125 ml d'eau bouillie froide

b) Ajouter le volume calculé d'eau de Javel

c) Ajouter le volume calculé de solution de KMnO_4 à 2,5 %

d) Compléter à 250 ml avec l'eau bouillie froide

2.1.2.5 Contrôler la solution préparée

Parmi les essais mentionnés à la P.F. Xème Ed., seuls seront effectués :

- *La vérification des caractères organoleptiques* : la solution dite de DAKIN est un "liquide limpide, légèrement rose violacé, à faible odeur de chlore...".

- *Le dosage du chlore actif*

a) Introduire dans un erlenmeyer :

- . 50 ml d'eau déminéralisée
- . Quelques cristaux d'iodure de potassium (= 1 g)
- . 5 ml d'acide acétique cristallisable

b) Ajouter une prise d'essai de 10 ml de la solution dite de DAKIN préparée

e) Titrer l'iode libéré par la solution de thiosulfate de sodium $\approx 0,1$ N.

d) Calculer la teneur en chlore actif, exprimée en grammes par litre de solution dite de DAKIN sachant que 1 ml de thiosulfate de sodium 0,1 N correspond à 354,6 mg de chlore actif par litre de solution à examiner.

La solution dite de DAKIN contient "au minimum 4 g et au maximum 5 g de chlore actif par litre".

2.1.2.6 Donner la conclusion : la solution préparée peut-elle être délivrée à l'officine ? Justifier la réponse.

2.1.2.7 Conditionner la solution préparée en flacon de verre et étiqueter

2.2 **Contrôle d'une solution dite de DAKIN ayant dépassé la date de péremption**

2.2.1 Vérification des caractères organoleptiques (voir précédemment)

2.2.2 Dosage du chlore actif

2.2.3 Conclusion

PLAN DE TRAVAIL

- 1 - Faire bouillir l'eau déminéralisée**
- 2 - Doser le chlore actif de l'eau de Javel**
- 3 - Préparer la solution dite de Dakin**
- 4 - Doser le chlore actif des 2 solutions de Dakin**

**Un compte rendu doit être remis à l'issue de la séance
Il doit être rédigé sur les feuilles spéciales**

LES PREPARATIONS STERILES A L'OFFICINE QUELQUES PREPARATIONS UTILISEES EN OPHTALMOLOGIE

1 - GENERALITES

1.1 Les collyres (Pharmacopée Française Xème Edition)

Les collyres sont des "préparations oculaires" destinées à une administration oculaire en vue d'une action locale.

Les collyres sont des solutions ou des suspensions stériles, aqueuses ou huileuses, contenant une ou plusieurs substances médicamenteuses destinées à l'instillation oculaire.

Les collyres doivent :

1 Etre stériles

Néanmoins il ne doit pas s'y développer de microorganismes contaminants tout au long de leur utilisation (pour cela il est adjoint un conservateur à la formulation dans le cas des collyres multidoses).

2 Etre dans la mesure du possible isotoniques aux larmes

Leur point de congélation doit donc être égal à $-0,56^{\circ}\text{C} \pm 0,02$; ce qui correspond à des solutions aqueuses contenant $0,9 \pm 0,1$ % de chlorure de sodium.

Le point de congélation convenable peut être obtenu en ajoutant à la solution des principes actifs du chlorure de sodium.

3 Avoir un pH compris entre 6,4 et 7,8 sauf si la réalisation et la conservation de la préparation sont incompatibles avec ces valeurs.

4 Etre limpides si ce sont des solutions

Les collyres sont présentés :

- soit en conditionnement multidose en verre ou en matière plastique, ils renferment alors au maximum 10 ml de préparation : ampoules collyres, flacons de verre standardisés munis au moment de l'emploi d'un embout doseur en matière plastique, flacons totalement en matière plastique...
- soit en conditionnement unitaire en matière plastique (exemple : OPHTADOSE[®])

1.2 Les préparations pour lentilles de contact (Pharmacopée Française Xème Edition)

L'utilisation des lentilles de contact nécessite pour leur entretien et leur application l'emploi de préparations aux propriétés spécifiques.

Ces solutions sont de nature différente selon leur rôle et selon le type de lentilles (dures ou molles) :

- Solutions de nettoyage pour l'élimination des dépôts ayant tendance à s'accumuler à la surface des lentilles. Elles agissent par effet physique, chimique, enzymatique.
- Solutions de décontamination pour l'élimination ou la destruction des micro-organismes présents à la surface des lentilles. Elles agissent par voie chimique.
- Solutions de neutralisation pour l'élimination des traces d'oxydants résiduels au niveau des lentilles. Elles agissent par action chimique, physique ou enzymatique.
- Solutions de trempage pour assurer une bonne conservation aux lentilles en dehors des périodes d'utilisation. Elles agissent par trempage prolongé.
- Solutions de rinçage pour l'élimination, la plus complète possible, des substances ne devant pas entrer en contact avec l'oeil et susceptibles d'être absorbées par les lentilles.
- Solutions de lubrification, destinées à être déposées sur la lentille au moment de l'application en vue d'en améliorer la pose.

Les préparations pour lentilles de contact sont généralement stériles. Elles sont conditionnées en récipients multidoses (elles peuvent alors contenir un agent antimicrobien) ou, de préférence, unidoses.

2 - MANIPULATION

2.1 Préparation des contenants

2.2.1 Stérilisation des flacons

- a) Laver soigneusement 3 flacons de verre standardisés de 15 ml (flacons dits "type antibiotique") avec de l'eau permutée contenant un surfactif. Puis, rincer à l'eau pour préparations injectables.
- b) Sécher à l'étuve pendant 15 minutes.
- c) Emballer individuellement chaque flacon dans successivement 3 feuilles de papier d'aluminium.
- d) Stériliser pendant 1 h 30 à 180°C à l'étuve.

N.B. - Vérifier la température de l'étuve avant l'introduction des flacons
- Vérifier régulièrement (tous les 1/4 heure) la température de l'étuve en cours de stérilisation.

2.1.2 Stérilisation des bouchons en élastomère

- a) Laver et rincer soigneusement les bouchons comme cela est indiqué précédemment pour les flacons
- b) Les enfermer dans une bande de gaze hydrophile (sans faire de noeud) et porter dans un bain d'eau purifiée bouillant pendant 30 min. Au bout de ce temps, poser la capsule sur la paillasse à proximité du bec Bunsen allumé au maximum de sa puissance.

2.1.3 Nettoyage des capsules métalliques de sertissage par lavage, rinçage et séchage

2.2 Préparation des solutions

2.2.1 Le collyre

Formule

Acide borique	0,80 g
Borate de sodium	0,50 g
Chlorure de sodium	QSP isotonie aux larmes
Borate de phénylmercure	0,002 g
Eau pour préparations injectables	QSP 100 ml

Mode opératoire

a) Déterminer la quantité de chlorure de sodium (q) nécessaire pour obtenir l'isotonie aux larmes de 100 ml de solution en utilisant la "méthode des graphiques". Ces graphiques montrent directement les quantités de chlorure de sodium qu'il faut ajouter à toute solution hypotonique de la substance considérée pour la rendre isotonique au liquide lacrymal.

La concentration (en g/100 ml) du principe actif figure en abscisse. L'ordonnée de la courbe correspondant à cette abscisse est la quantité de chlorure de sodium (en g/100 ml) qu'il faut ajouter à la solution pour obtenir une solution isotonique au liquide lacrymal.

Si la solution renferme "n" principes actifs (n = nombre de principes actifs), il faut :

1) trouver la quantité de chlorure de sodium (q_1, q_2, \dots) qu'il faut ajouter à chaque principe actif prescrit, à la concentration prescrite, pour préparer une solution, de cette seule substance, qui soit isotonique aux larmes.

2) La somme des "n" quantités de chlorure de sodium trouvées (en g/100 ml) moins $(n - 1) \times 0,9$ (g/100 ml) donne la quantité (q) de chlorure de sodium (en g/100 ml) qui rend isotonique au liquide lacrymal la solution composée prescrite.

Remarque : on considère comme négligeable le rôle du borate de phénylmercure sur la tonicité.

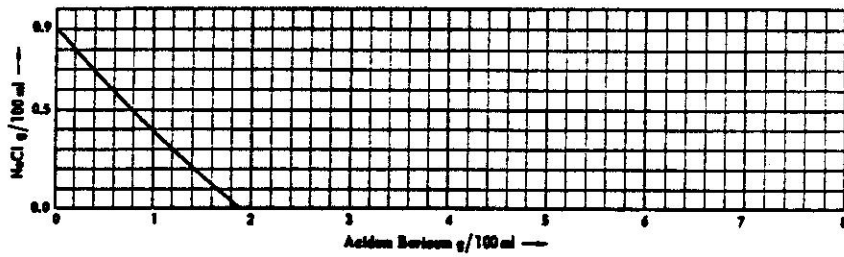
b) Peser tous les constituants par double pesée

c) Préparer la solution dans une fiole jaugée de 100 ml bouchant émeri, par dissolution.

Graphique n° 1 : Acide borique

Acidum Boricum

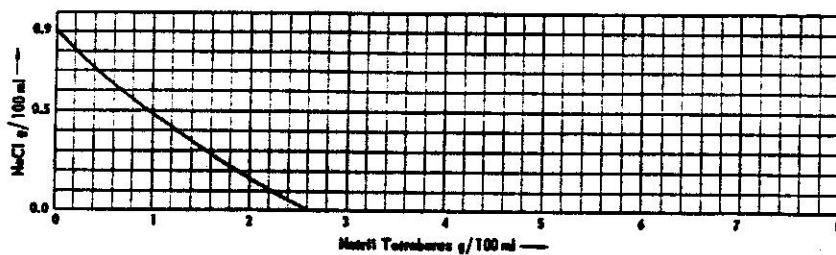
g/100 ml:	0.2	0.5	1.0	1.5
NaCl g/100 ml:	0.79	0.64	0.40	0.17



Graphique n° 2 : Borate de sodium

Natrii Tetraboras

g/100 ml:	0.2	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
NaCl g/100 ml:	0.79	0.66	0.48	0.31	0.16	0.02



2.2.2 La solution de nettoyage pour lentilles de contact

Formule

Méthylcellulose	0,05 g
Chlorure de benzalkonium	0,025 g
Chlorhexidine	0,005 g
Eau purifiée	QSP 100 ml

Mode opératoire

a) Disperser dans un bécher, par agitation, la méthylcellulose dans 70 ml d'eau purifiée portée à 100 °C.

b) Laisser refroidir en prenant soin d'obturer l'ouverture du bécher.

c) Pendant ce temps, peser les substances actives par double pesée.

d) Dans une fiole jaugée de 100 ml, bouchant émeri, solubiliser les principes actifs dans 10 à 15 ml d'eau purifiée.

e) Ajouter la solution de méthylcellulose refroidie.

f) Compléter à 100 ml avec de l'eau purifiée.

2.3 Répartition aseptique de chaque solution dans 3 flacons de 10 ml

Cette étape va nécessiter la filtration stérilisante de chaque solution suivie d'un remplissage aseptique des flacons stériles.

La filtration stérilisante consiste à retenir sur une membrane filtrante (le plus souvent constituée par un ester de cellulose) toutes les particules dont la taille est supérieure à 0,2 μm : les microorganismes, à l'exception de certains virus de petite taille, sont donc arrêtés par cette membrane.

Cette méthode de stérilisation n'est utilisable que pour les solutions. Elle est particulièrement indiquée dans le cas de principes actifs thermolabiles.

2.3.1 Répartition aseptique du collyre

a) Vérifier que le bec Bunsen est allumé au maximum de sa puissance : dans ces conditions, l'atmosphère est stérile dans un rayon de 10 à 15 cm autour du bec Bunsen.

b) Disposer dans l'espace stérile :

- les flacons stériles refroidis (dans leur emballage)
- le bain marie contenant les bouchons stériles (cf. : 2.1.2)
- le dispositif de filtration stérilisante (à usage unique, préalablement stérilisé par le fabricant)

c) Transvaser le contenu de la fiole jaugée dans un bécher.

d) Prélever la solution dans le bécher à l'aide d'une seringue.

e) Disposer la seringue dans l'espace stérile

f) Vérifier l'intégrité du dispositif de protection du filtre stérile ; puis ouvrir ce dispositif **sans toucher au filtre.**

Remarque : le filtre est constitué par un support dans lequel est fixée une membrane stérilisante. Support et membrane ont été préalablement stérilisés par le fabricant par une méthode appropriée (exemple : oxyde d'éthylène).

g) Maintenir le dispositif de filtration dans sa pochette et le fixer par l'embout femelle LUER à la seringue.

h) Retirer l'emballage de protection des flacons dans l'espace stérile.

i) Remplir chaque flacon avec 10 ml de solution à l'aide du montage seringue/filtre en appuyant modérément sur le piston de la seringue.

j) Flamber l'extrémité d'une pince brucelle par passage rapide dans la flamme au point le plus chaud.

k) Prélever un bouchon un élastomère à l'aide de cette pince et le placer sur le flacon à l'aide de la pince.

l) Enfoncer le bouchon à l'aide de la pince, sans toucher à la partie qui sera en contact avec l'intérieur du flacon.

m) Sortir le flacon de l'espace stérile. Placer immédiatement une capsule métallique sur le bouchon et la sertir à l'aide d'une pince sertisseuse.

Remarque : Les étapes f à l doivent impérativement se faire dans l'espace stérile.

2.3.2 Répartition aseptique de la solution de nettoyage pour lentilles de contact

Reprendre les mêmes étapes en changeant, notamment, de dispositif de filtration et de seringue.

Remarque : Des précautions complémentaires, mais non indispensables, visant à garantir la manipulation aseptique pourraient être prises. Mais, elles pourraient avoir une incidence non négligeable sur le prix de revient de la préparation.

2.4 Etiquetage

Il doit être conforme à la législation en vigueur.

Remarque : Aucun des principes actifs, aux concentrations utilisées, n'est inscrit à une liste.

3 - COMPTE RENDU

Rédiger le compte rendu au fur et à mesure de l'obtention des résultats.

LES GELULES : GENERALITES

1 - DEFINITIONS

Les capsules font l'objet d'une monographie à la Pharmacopée Française Xème Edition.

Les capsules sont des préparations solides généralement destinées à la voie orale.

Elles sont constituées :

- d'une enveloppe de forme et de capacité variables contenant une quantité de médicament qui est utilisée en une fois.

L'enveloppe de consistance dure ou molle, est le plus souvent à base de gélatine.

Elle peut contenir également d'autres excipients tels que :

- des opacifiants
- des agents de conservation
- des matières colorantes autorisées
- ...

- Le contenu des capsules :

- . est constitué par 1 ou plusieurs principes actifs éventuellement additionnés d'1 ou de plusieurs excipients;
- . ne doit pas provoquer de détérioration de l'enveloppe.

Du fait de leur composition,
de leur mode de fabrication
de leur utilisation

les capsules destinées à la voie orale peuvent être classées en plusieurs catégories :

- les capsules à enveloppe dure ou gélules
- les capsules à enveloppe molle
- les capsules à enveloppe gastro-résistante
- les capsules à libération modifiée.

2 - LES CAPSULES A ENVELOPPE DURE OU GELULES

L'enveloppe préfabriquée comporte 2 parties de forme cylindrique à fond hémisphérique qui s'emboitent l'une dans l'autre.

Le contenu est en général solide.

La sécurité de la fermeture peut être améliorée par un moyen approprié.

Des gélules vides de 8 calibres différents dont la contenance va de 1,40 ml à 0,12 ml (000, 00, 0, 1, 2, 3, 4, 5) sont fournies par les fabricants.

Lors de la préparation des gélules, à l'officine et dans l'industrie, la principale difficulté est de diviser rapidement les poudres aux doses indiquées en quantités égales dans les cupules réceptrices.

La division des poudres se fait par un procédé de répartition volumétrique.

La division volumétrique se fait de deux manières :

Soit : en mesurant chaque fois le volume de poudre correspondant au poids d'une unité (compresso-doseur)

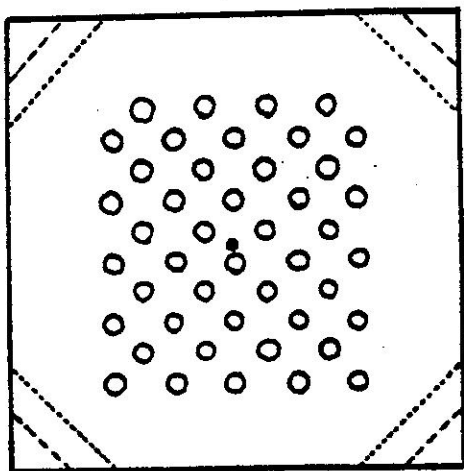
Soit : à refus c'est-à-dire en choisissant une gélule dont la capacité correspond au volume de la dose de médicament prescrite et en remplissant complètement cette dernière (seule méthode utilisée à l'officine actuellement).

A l'officine le remplissage se fait à l'aide d'appareils manuels : les géluliers.

Un gélulier comporte :

- 1 socle fixe
- des plaques mobiles transparentes percées de trous dont le diamètre est égal à celui des gélules correspondantes. Ces plaques sont mobiles autour d'un axe central.

Elles peuvent occuper 3 positions.



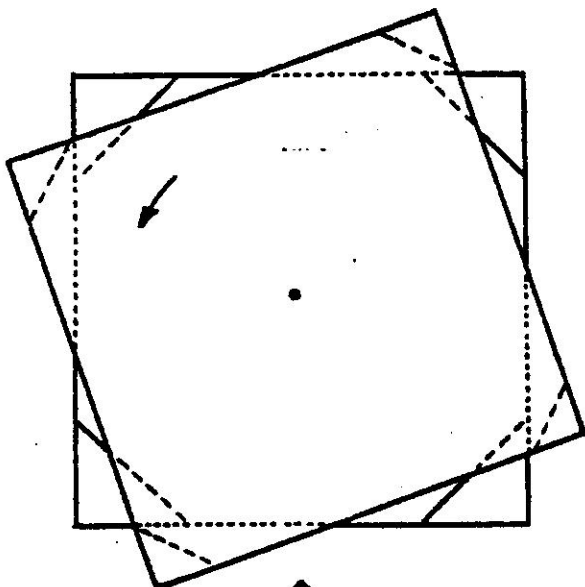
gélulier manuel

"Equipart"

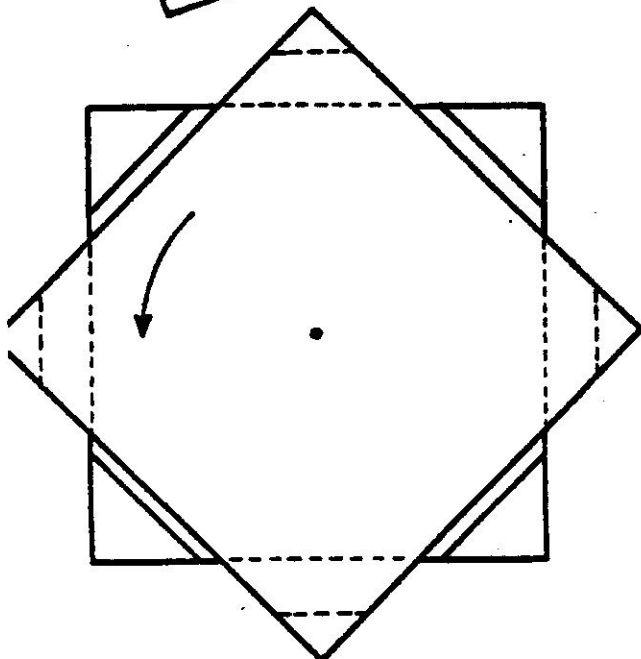
axe central



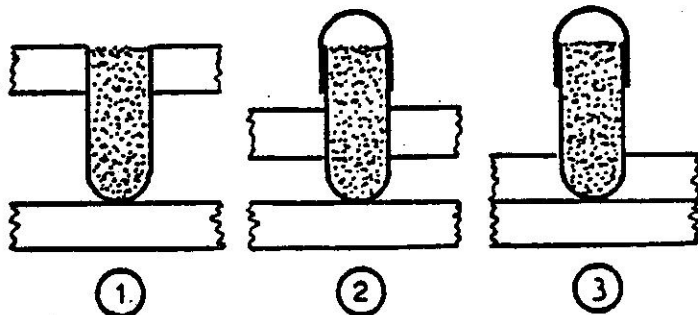
- 1 - position haute:
remplissage des gélules
placées ouvertes dans l'appareil



- 2 - position moyenne:
mise en place des chapeaux



- 3 - position basse:
éjection des gélules terminées



3 - LES GELULES A ENVELOPPE GASTRO-RESISTANTE

Gélules entériques

Gélules entérosolubles

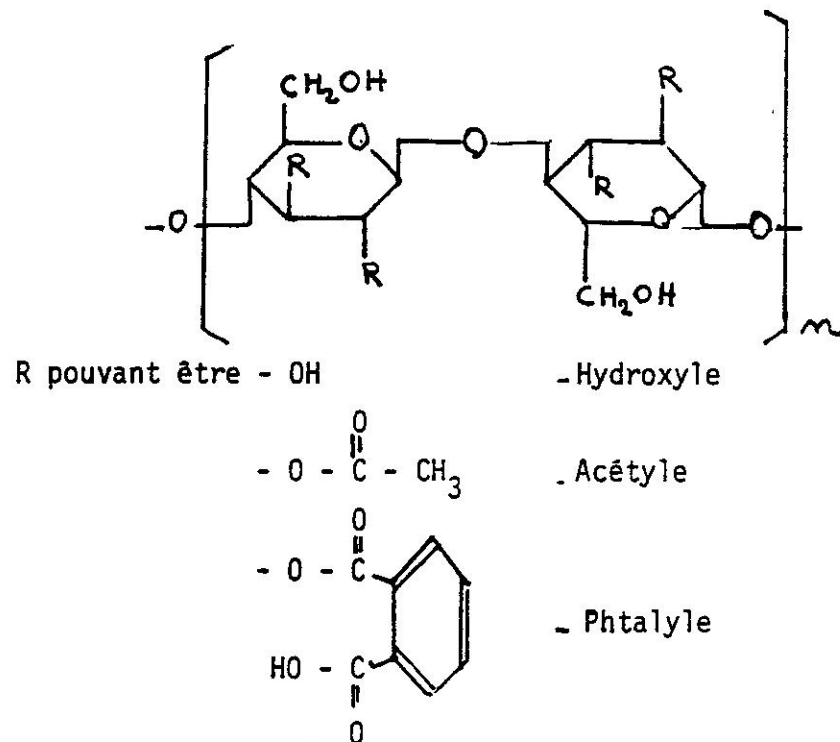
L'enveloppe entérique va permettre à la gélule enrobée :

- de traverser l'estomac sans être atteinte par le contenu gastrique
- de se dissoudre dès son introduction dans l'intestin grêle

Différents procédés ont été proposés pour rendre les gélules gastro-résistantes :

- soit des procédés par trempage : formolisation
- soit des procédés par enrobage :

*La substance d'enrobage utilisée est l'acétophthalate de cellulose dont la formule peut être représentée ainsi :



*D'autres polymères sont également très utilisés tels que :

- le phtalate d'hydroxypropyl méthylcellulose
- l'acétophthalate de polyvinyle
- les dérivés polyméthacryliques : EUDRAGIT[®]

Ces substances sont adaptées aux données physiologiques qui montrent qu'un produit gastro-résistant et entérosoluble :

- doit résister en milieu gastrique pendant une durée de 3 à 5 heures,
- doit se déliter dans l'intestin grêle rapidement et à un pH inférieur à 7.

Les méthodes de contrôle des Pharmacopées tentent de reproduire les conditions physiologiques du tractus gastro-intestinal et se font en 2 temps :

- 1) en premier lieu s'effectue la simulation du passage dans l'estomac, observation de la résistance de la gélule à un séjour en milieu gastrique artificiel
- 2) dans un 2ème temps le transfert de la gélule dans un milieu intestinal reconstitué dans lequel la gélule doit se désagréger en un temps minimum.

Ces tests s'effectuent avec l'équipement usuel de mesure du temps de désagrégation des comprimés.

FORMULATION DES GELULES

I - PROBLEMES A RESOUDRE

Les principaux problèmes posés par la réalisation des gélules, concernent les propriétés d'écoulement, la masse volumique apparente et la capacité de tassement du mélange pulvérulent.

Les mélanges à répartir en gélules peuvent ne pas présenter de propriétés favorables. Il est donc nécessaire de corriger ces défauts à l'aide de substances auxiliaires et de diverses opérations annexes (ex : calibrage des particules afin d'obtenir une granulométrie homogène).

Parmi les substances auxiliaires, l'adjonction d'un agent d'écoulement peut avoir un effet bénéfique. C'est le cas, notamment, de la silice colloïdale (AEROSIL[®]) qui possède des propriétés intéressantes : agent régulateur d'écoulement, agent absorbant (protection contre l'humidité, absence de mottage).

II - FORMULATION DE GELULES D'ASPIRINE

1. Constituants de base

Pour une gélule :

- Aspirine moulinée	320 mg
- Lactose	80 mg

2 - Influence de la silice colloïdale sur les propriétés rhéologiques du mélange

L'influence de la silice colloïdale, utilisée au taux de 2 %, est mise en évidence par l'étude de la capacité de tassement du mélange.

2.1 Préparation des mélanges

Réaliser, au mortier, 25 g des mélanges homogènes suivants :

Mélange A : Aspirine moulignée	80 %
Lactose	20 %
Mélange B : Aspirine moulignée	80 %
Lactose	18 %
AEROSIL®	2 %

2.2 Mesure de la capacité de tassement

- En vous aidant d'un entonnoir transférer le mélange dans une éprouvette de 50 ml : noter le volume (V1)
- Effectuer 50 tassements sur une surface protégée (polycop) : noter le volume (V2)
- Calculer la capacité de tassement de chaque mélange A et B

$$\text{Capacité de tassement} = \frac{V1 - V2}{V1} \times 100$$

- Commentaires

3 - Remplissage des gélules et étude de la régularité de répartition

3.1 Remplissage

- Répartir 20 g de chaque mélange dans 50 gélules
En fonction du volume de mélange pulvérulent, choisir à l'aide du graphique la taille de gélules appropriée

N.B. Exceptionnellement, puisqu'il s'agit d'une étude de formulation, ne pas compléter au volume optimal avec du lactose

- Modalités pratiques : se reporter à la manipulation 5 (paragraphe 2.1.3)

3.2 Etude de la régularité de répartition

- Peser individuellement 20 gélules pleines
- A partir des masses individuelles obtenues, calculer les paramètres statistiques suivantes :

. moyenne : $\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$

. écart type : $s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$

. coefficient de variation : $C.V. = \frac{s}{\bar{x}} \times 100$

N.B. Ce contrôle de masse est un contrôle d'orientation, car il ne prend pas en compte la variabilité de la masse de la gélule vide. Il est donc différent du contrôle du lot tel qu'il est défini à la P.F.

Le contrôle type "Pharmacopée" est effectué dans le cadre de la manipulation 5. C'est bien sûr le seul contrôle qui garantit la conformité d'un lot de gélules aux normes qui lui sont imposées par la Pharmacopée Française.

- Commentaires

III - CONCLUSIONS GENERALES

Analyser les résultats obtenus et montrer l'influence de la silice colloïdale.
Rédiger le compte-rendu pré-établi.

FABRICATION ET CONTROLES DES GELULES

MANIPULATION

1 - REMPLISSAGE DES GELULES

1.1 Formule

Acide acétylsalicylique	0,140 g	8
Caféine	0,040 g	2,4
Poudre de quinquina	0,040 g	9,6
Lactose	Q.S.P.	

Pour 1 gélule n° 60

Les gélules mises à disposition sont de la taille 0.

23,6778

11,8388

1.2 Préparation du mélange

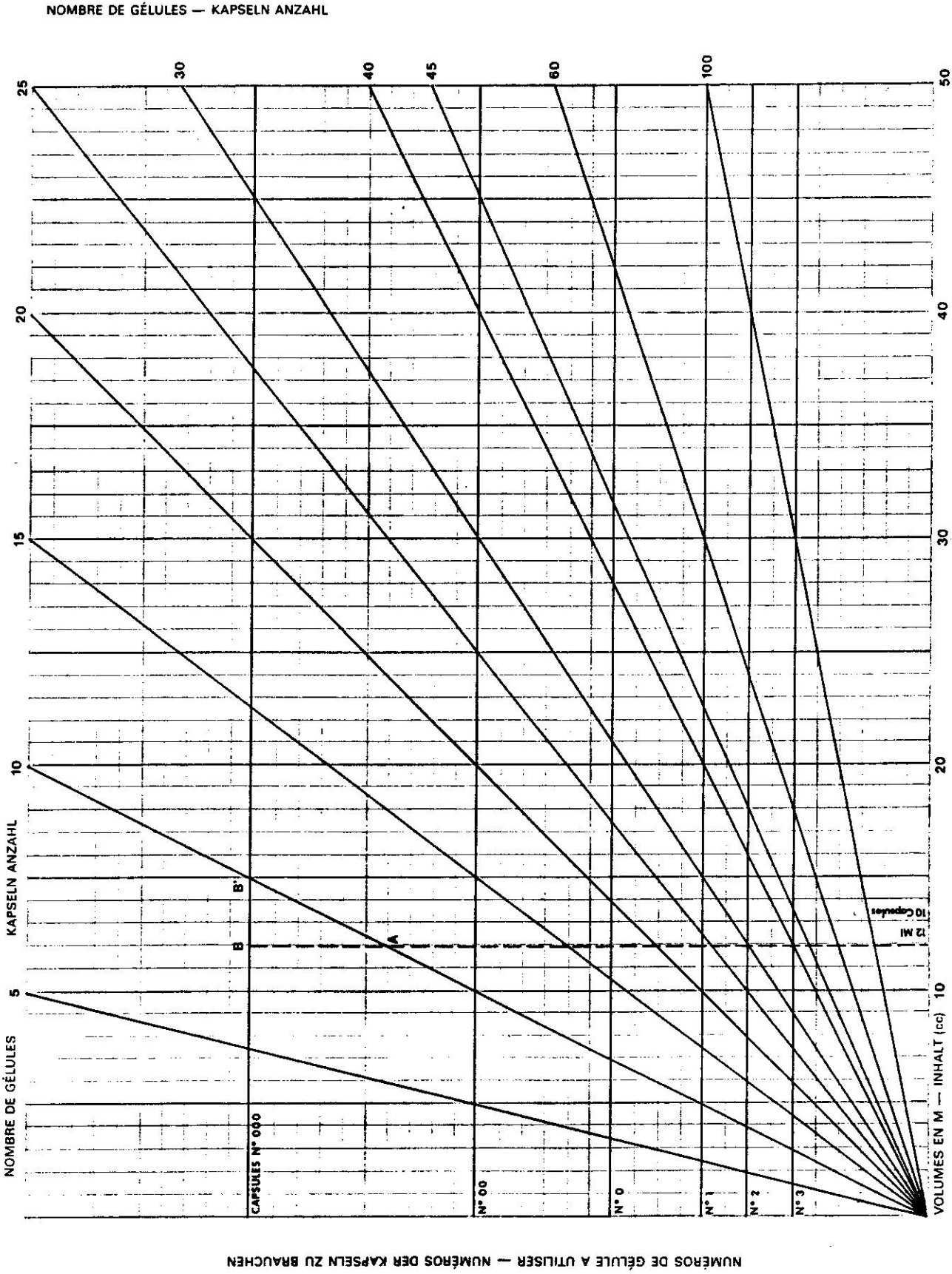
- Peser les principes actifs par double pesée
 - Homogénéiser dans un mortier
 - Mesurer à l'éprouvette graduée le volume de poudre, en tassant modérément
 - Se reporter à la table de remplissage qui donne le numéro de gélule à utiliser en fonction du nombre d'unités à remplir et du volume de poudre mesuré précédemment
- Ce graphique permet de plus, de déterminer le volume de lactose à ajouter pour avoir des gélules parfaitement remplies.
- Homogénéiser à nouveau au mortier principes actifs et lactose si nécessaire
 - Peser la quantité totale de la poudre. La partager en 2 de façon à remplir 2 fois 30 gélules.

1.3 Répartition du mélange

- Mettre la plaque choisie sur le socle en position haute
- Placer les gélules débouchées dans les trous réservés à cet effet.
- Verser la poudre sur la plaque garnie de ses gélules et la répartir à l'aide d'une carte. Tasser par vibration pour faire rentrer la poudre complètement dans les gélules.

TABLE DE REMPLISSAGE :

Mesurer à l'éprouvette graduée le volume de poudre en tassant modérément par vibration. Se reporter à la table de remplissage qui vous donnera le numéro du gélulier et des gélules à utiliser.



MODE D'EMPLOI - Exemple : Soit 12 Ml de poudre pour 10 capsules. Quel N° employer et quel est le complément de poudre inerte pour un remplissage parfait ?
 - La verticale des 12 Ml rencontre la ligne représentant 10 capsules en A qui se trouve dans la zone des capsules N° 000. Le complément est représenté par BB' soit 3 Ml.

- Tourner d'environ 30° autour de son axe la plaque qui descend et prend alors la position moyenne. Les gélules sortent juste assez pour remettre les chapeaux.
- Tourner la plaque jusqu'à 45°. C'est la position basse. Retourner le gélulier et les gélules terminées tombent d'elles mêmes.

1.4 Contrôle des gélules

La Pharmacopée Française prescrit deux essais généraux :

- l'essai d'uniformité de masse
- l'essai de désagrégation

1.4.1 L'essai d'uniformité de masse

- Cet essai s'effectue sur 20 gélules prélevées au hasard.
- On pèse une gélule pleine.
- On ouvre la capsule et on élimine le contenu aussi complètement que possible.
- On pèse l'enveloppe.
- La masse du contenu est obtenue par différence.
- On répète l'opération sur 19 autres gélules.

On détermine la masse moyenne.

Masse moyenne	Ecartes limites en pourcentage de la masse moyenne
< 300 mg	± 10 %
≥ 300 mg	± 7,5 %

1.4.2 L'essai de désagrégation

La monographie de la Pharmacopée renvoie aux essais correspondants des comprimés. L'essai se fait dans les mêmes conditions que pour les comprimés non enrobés, avec un disque dans chaque tube.

Toutes les gélules devront être désagrégées au bout de 30 minutes.

La Pharmacopée Française prescrit également un essai supplémentaire (uniformité de teneur) dans le cas des capsules dont la teneur en principe actif est inférieure à 2 mg ou dans lesquelles le principe actif représente moins de 2 % de la masse totale.

1.5 Conditionnement des gélules

Conditionner 20 gélules prises au hasard parmi les 60 gélules préparées et étiqueter.

2 - FABRICATION DES GELULES A ENVELOPPE GASTRO-RESISTANTE

2.1 Mode opératoire

- Préparer 10 gélules entériques
- Mettre les gélules remplies, pendant 10 secondes, dans la solution suivante :

Acétophtalate de cellulose	10 g
Chloroforme	23 g
Acétone	100 g
- Les retirer de cette solution
- Puis les sécher en mouvement sous un courant d'air chaud en les faisant tourner
- L'ensemble des opérations dure moins d'une minute. Et le séchage s'effectue en quelques secondes.
- Recommencer éventuellement l'opération jusqu'à un enrobage complet.
- Cette méthode n'est valable que pour une trentaine de gélules à la fois.

2.2 Contrôle

- On procède à l'essai de désagrégation. L'essai est identique et les limites sont les mêmes que pour les comprimés à revêtement gastro-résistant.
- Dans chacun des 6 tubes, introduire 1 gélule. Placer l'assemblage dans le vase à précipité contenant du CIH 0,1 N. Faire fonctionner l'appareil pendant 2 heures, sans ajouter de disque.
- Ce temps écoulé, retirer l'assemblage et examiner les gélules. Aucune d'entre elles ne devra présenter de signes de désagrégation ni de fissures, pouvant entraîner une perte du contenu.

- Remplacer la solution acide contenue dans le vase à précipité par une solution tampon au phosphate pH 6,8 et introduire 1 disque dans chacun des tubes.
- Faire fonctionner l'appareil pendant 60 min. Ce temps écoulé, retirer l'assemblage et examiner l'état des gélules. Toutes les gélules devront être désagrégées.

3 - COMPTE RENDU

V.5.1.1.

V.5. MÉTHODES DE PHARMACOTECHNIE

V.5.1. ESSAI DE DÉSAGRÉGATION

V.5.1.1. DÉSAGRÉGATION DES COMPRIMÉS ET DES CAPSULES

Cet essai est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des comprimés et des capsules à se désagréger, en milieu liquide, dans le temps prescrit. En utilisant l'appareil dans les conditions expérimentales décrites ci-dessous, la désagrégation est considérée comme atteinte lorsque:

- a) il n'y a plus de résidu sur la grille,
- b) s'il subsiste un résidu, ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné,
- c) il ne subsiste que des fragments d'enrobage (comprimés) ou des fragments d'enveloppe qui peuvent éventuellement adhérer à la face inférieure du disque en cas d'utilisation de celui-ci (capsules).

Appareillage. — La partie principale de l'appareillage (voir figure ci-après) est constituée par un assemblage rigide supportant 6 tubes cylindriques de verre. Chaque tube a une longueur de $77,5 \pm 2,5$ mm et un diamètre intérieur de 21,5 mm; la paroi a une épaisseur de 2 mm environ. Chacun de ces tubes est pourvu d'un disque cylindrique (diamètre $20,7 \pm 0,15$ mm - épaisseur $9,5 \pm 0,15$ mm) de matière plastique transparente d'une densité relative de 1,18 à 1,20. Chaque disque est percé de part en part de 5 trous de 2 mm de diamètre: un trou central et 4 autres également espacés et disposés sur un cercle de 6 mm de rayon; la face latérale du disque est munie de 4 encoches également espacées de 9,5 mm de largeur sur 2,55 mm de profondeur à la partie supérieure et de 1,6 mm sur 1,6 mm à la partie inférieure. Les tubes sont maintenus verticaux par 2 plaques, séparées et superposées, de matière plastique transparente, de 90 mm de diamètre et de 6 mm d'épaisseur, percées chacune de 6 trous. Les trous sont équidistants du centre de la plaque et également espacés entre eux. Sous la plaque inférieure est fixée une toile métallique en fils d'acier inoxydable de 0,635 mm de diamètre et à mailles de 2,00 mm. Les plaques sont maintenues en place à une distance

V.5.1.1. DÉSAGRÉGATION DES COMPRIMÉS ET DES CAPSULES

de 77,5 mm par des tiges métalliques verticales situées à la périphérie; la plaque supérieure porte également, fixée en son centre, une tige métallique qui permet de relier cet assemblage à un dispositif mécanique destiné à assurer un mouvement vertical, alternatif et régulier, dont l'amplitude est de 50 mm à 60 mm; le nombre de déplacements complets, montée descente, est de 28 à 32 par minute.

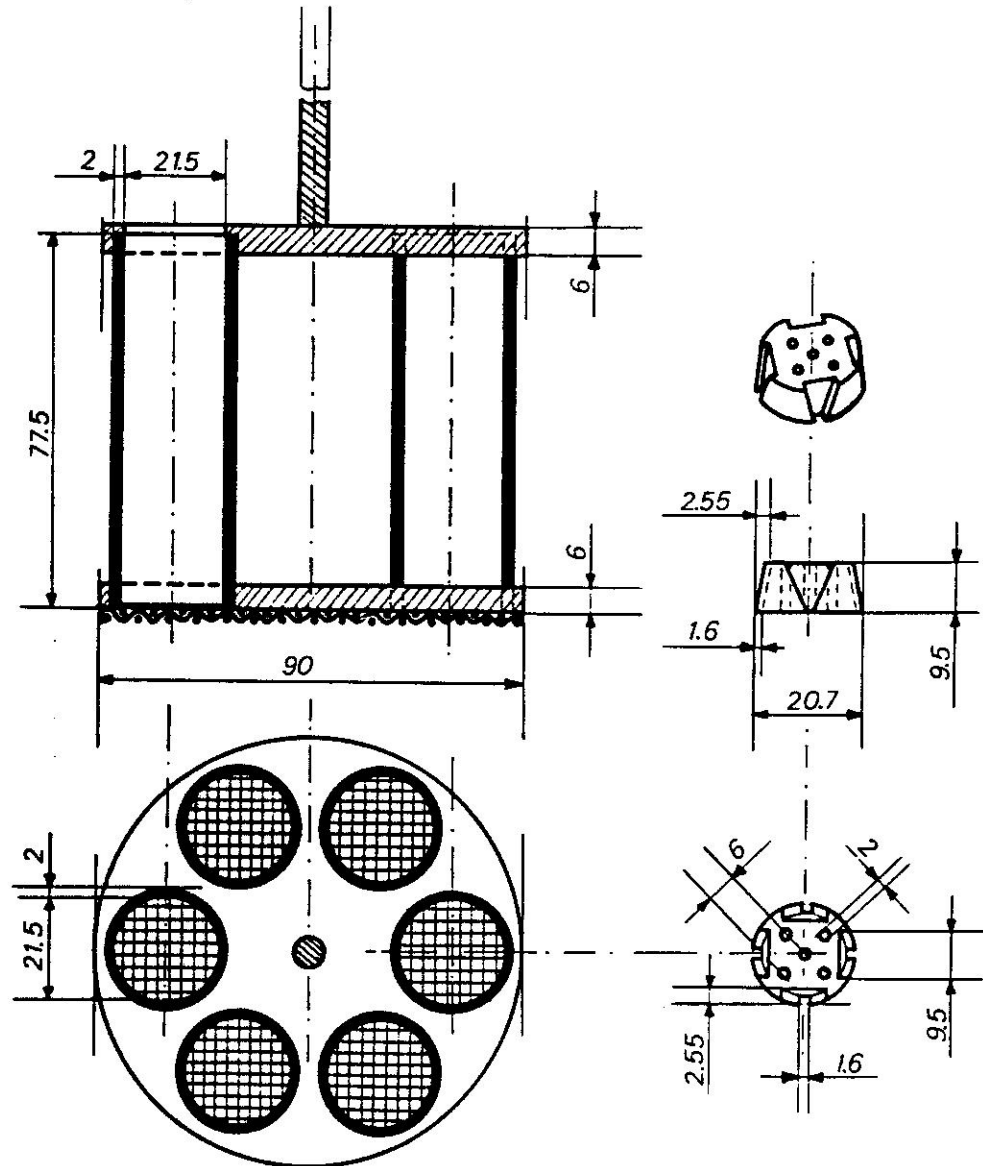
L'appareil est placé de préférence dans un vase cylindrique d'un litre, ou dans tout autre récipient convenable. Le volume de liquide à verser dans le récipient est tel que, lorsque l'assemblage est dans la position la plus élevée, le tamis métallique est au moins à 15 mm en-dessous de la surface du liquide, et lorsque l'assemblage est dans sa position la plus basse, le tamis est au moins à 25 mm du fond, les extrémités supérieures des tubes ouverts demeurant au-dessus de la surface du liquide. Un dispositif adéquat maintient la température de l'ensemble de 36 °C à 38 °C.

Les éléments mécaniques décrits peuvent subir des modifications de détail, mais les cotes des tubes et de la toile métallique doivent être conformes aux prescriptions décrites ci-dessus.

Mode opératoire. — Dans chacun des 6 tubes, introduisez un comprimé ou une capsule, puis un disque s'il est prescrit; placez l'assemblage dans le vase cylindrique contenant le milieu liquide indiqué. Faites fonctionner l'appareil pendant le temps prescrit. Ce temps écoulé, retirez l'assemblage et examinez l'état des comprimés ou des capsules. L'essai est satisfaisant si tous les échantillons sont désagrégés.

DÉSAGRÉGATION DES COMPRIMÉS ET DES CAPSULES

V.5.1.1.

*Dimensions en millimètres*

Juillet 1987.

V.5.2. ESSAIS D'UNIFORMITÉ

V.5.2.1. UNIFORMITÉ DE MASSE

DES PRÉPARATIONS PRÉSENTÉES EN UNITÉS DE PRISE

Pesez individuellement 20 unités ou, pour les préparations unidoses présentées en récipients individuels, le contenu de 20 unités prélevées au hasard et déterminez la masse moyenne. La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le Tableau ci-dessous, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

Dans le cas des capsules et des poudres pour usage parentéral, opérez comme suit:

CAPSULES

Pesez une capsule pleine. Sans perdre de fragments de l'enveloppe, ouvrez la capsule et videz-la aussi complètement que possible. Dans le cas des capsules à enveloppe molle, lavez l'enveloppe à l'éther ou avec un autre solvant convenable et laissez à l'air libre jusqu'à disparition de l'odeur du solvant. Pesez l'enveloppe et calculez la masse du contenu par différence. Répétez l'opération sur 19 autres capsules.

POUDRES POUR USAGE PARENTÉRAL

S'il y a lieu, privez le récipient de son étiquette, lavez-le, séchez-le et ouvrez-le. Pesez immédiatement le récipient et son contenu. Videz le récipient aussi complètement que possible en le tapotant doucement et, si nécessaire, rincez le flacon à l'eau, puis à l'alcool R. Séchez à 100-105 °C pendant 1 h ou, si le matériau utilisé ne supporte pas cette température, séchez à une température inférieure jusqu'à masse constante. Refroidissez dans un dessiccateur. puis pesez. Calculez la masse du contenu par différence. Répétez l'opération sur 19 autres récipients.

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Écarts limites en pourcentage de la masse moyenne
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	80 mg ou moins	10
	plus de 80 mg et moins de 250 mg	7,5
	250 mg ou plus	5
Capsules, granulés non enrobés et poudres (en unités de prise)	moins de 300 mg	10
	300 mg ou plus	7,5
Poudres pour usage parentéral (en unités de prise) ⁽¹⁾	plus de 40 mg	10
Suppositoires et ovules	sans distinction de masse	5

(1) Lorsque la masse moyenne est égale ou inférieure à 40 mg, la préparation n'est pas soumise à l'essai d'uniformité de masse, mais à l'essai d'uniformité de teneur des préparations présentées en unités de prise (V.5.2.2).

BIOPHARMACIE

ETUDE IN VITRO DE LA DISSOLUTION D'UN PRINCIPE ACTIF A PARTIR D'UNE FORME GALENIQUE ORALE SOLIDE

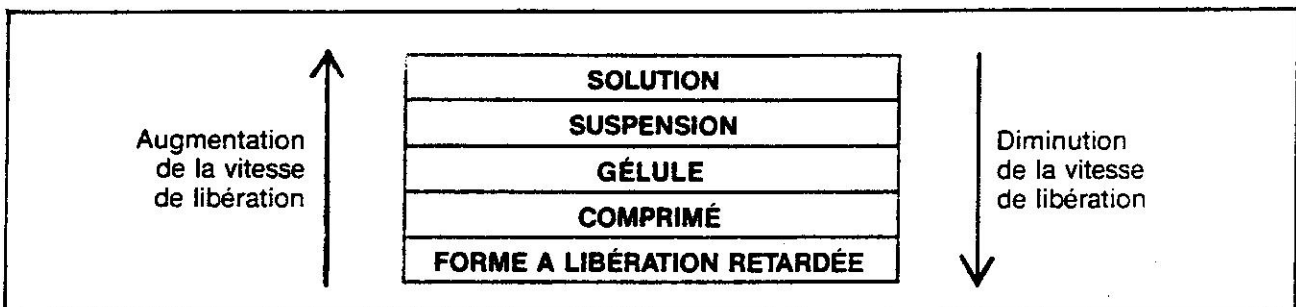
I - GENERALITES

La notion de biodisponibilité est généralement définie comme : la mesure de la vitesse et du taux d'absorption d'un principe actif.

Cette notion de disponibilité du principe actif d'un médicament est née de la constatation d'une inéquivalence thérapeutique entre des spécialités jusque là considérées comme interchangeables en raison d'un principe actif commun, d'une dose unitaire identique et d'une présentation pharmaceutique voisine. Divers incidents ou accidents (inefficacité ou toxicité) ont été à l'origine de ce constat d'inéquivalence.

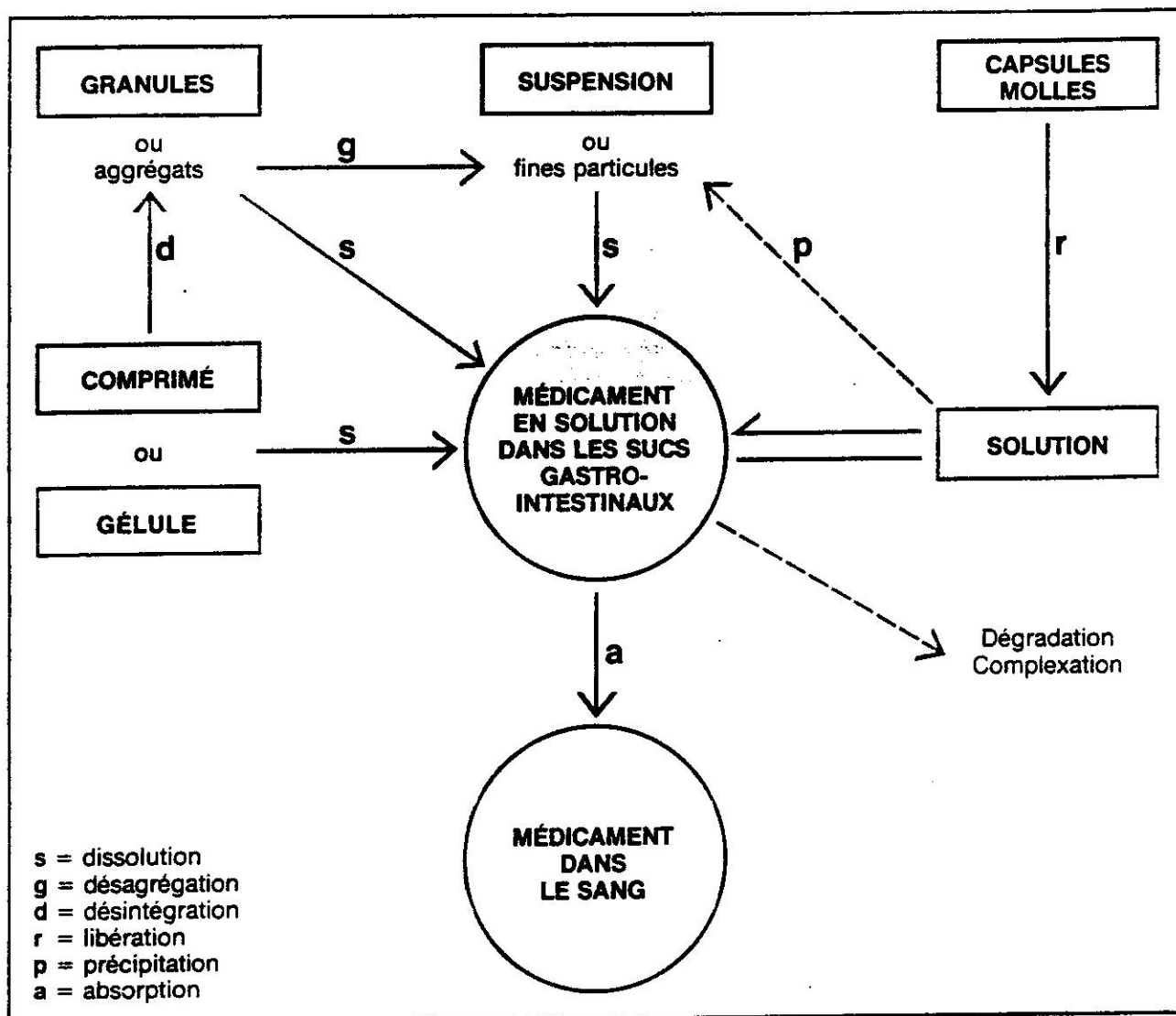
En effet l'action d'un principe présenté sous une forme pharmaceutique donnée, dépend non seulement de son activité pharmacologique intrinsèque mais aussi de nombreux facteurs en relation avec le système biologique et la formulation.

La forme sous laquelle le principe actif est administré et ses propriétés peuvent avoir une influence marquée sur l'absorption du principe actif.



A la suite de l'administration orale d'un principe actif présenté sous forme de comprimés ou de gélules, la vitesse d'absorption dépend souvent de la vitesse à laquelle le principe actif se dissout dans les sucs digestifs au niveau du site d'absorption.

Schéma de la libération du principe actif à partir d'une forme pharmaceutique destinée à la voie orale



Une relation générale décrivant le processus de dissolution a été établie par NOYES-WHITNEY

$$\frac{dc}{dt} = KS (C_s - C_t)$$

avec

- $\frac{dc}{dt}$ = vitesse de dissolution
- K est une constante égale à D/h où D est le coefficient de diffusion de la substance en cours de dissolution et h l'épaisseur de la couche de diffusion
- S = surface de contact du solide en cours de dissolution
- C_s = solubilité du principe actif mesurée par sa concentration à saturation
- C_t = concentration du principe actif au temps "t"

II- CONTROLE DE LA DISPONIBILITE IN VITRO - MESURE DE LA VITESSE DE DISSOLUTION

Bien que la désagrégation conditionne en général la vitesse de dissolution, sa mesure ne donne qu'une idée approchée de ce qui se passe dans l'organisme et ne dispense nullement de l'essai de dissolution. Ces deux essais assurent une garantie technologique comme tests de reproductibilité d'un lot de fabrication à l'autre.

Les facteurs qui interviennent dans une détermination de vitesse de dissolution peuvent être classés en :

- facteurs dépendant du médicament
- facteurs dépendant de la méthode : nature et volume du milieu de dissolution, modalités d'agitation, forme du réacteur, température...)

III - ETUDE PRATIQUE DE LA LIBERATION DE LA VINCAMINE A PARTIR DE DIFFERENTES FORMES ORALES SOLIDES

L'étude portera sur des comprimés ou gélules à action immédiate ou prolongée contenant de la vincamine.

Ce principe actif procure à la spécialité, les propriétés thérapeutiques suivantes :

- oxygénation cérébrale
- vasodilatation cérébrale

1. Protocole opératoire

1.1 Appareillage

Il s'agit de l'appareil décrit à la Xème Edition de la Pharmacopée Française (V.5.4).

Cette méthode propose l'utilisation d'un panier cylindrique dont les parois et le fond sont constitués par une toile d'acier inoxydable de maille 420 µm ou d'une palette tournante. Un réacteur destiné à recevoir le liquide de dissolution, possède un couvercle percé de 4 orifices prévus pour l'introduction d'un thermomètre, d'une tige verticale tenant le panier rotatif ou la palette, pour l'introduction et le prélèvement du liquide de dissolution.

Toutes les cotes de l'appareillage sont définies avec précision.

La rotation de l'agitateur doit être uniforme, sans oscillation importante.

La vitesse de rotation du panier doit être contrôlée avec une précision de $\pm 4 \%$.

Le réacteur est muni d'une double enveloppe, reliée à une pompe à circulation thermostatée qui permet de maintenir le milieu de dissolution à $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$ (La Pharmacopée Française propose un bain thermostaté).

1.2 Milieux de dissolution

La composition du milieu artificiel est la suivante : milieu gastrique artificiel :

- Dissoudre 2 g de chlorure de sodium (R) dans l'eau,
- Ajouter 80 ml d'acide chlorhydrique N et compléter à 1 000 ml de la solution.

1.3 Etude pratique

Dans cette étude expérimentale il s'agit de comparer la vitesse de libération de la vincamine à partir de formes orales à action immédiate ou prolongée.

1.3.1 Prise d'essai

L'essai s'effectue sur :

- 2 comprimés ou gélules de vincamine à 10 mg
- 1 comprimé ou gélule de vincamine à 20 mg ou à 30 mg

1.3.2. Etude expérimentale

- Mettre en marche très rapidement la pompe à circulation afin de thermostatier le réacteur à 37° C
- Au début de l'essai, introduire 500 ml de milieu artificiel gastrique préalablement porté à 37° C.
- Chaque prise d'essai doit être déposée dans le panier cylindrique décrit précédemment
- Plonger le panier tournant dans le liquide gastrique artificiel et réaliser l'essai de dissolution pendant 60 min. sous agitation
- Doser le principe actif dissous toutes les 10 minutes.

2. Dosage du principe actif (vincamine)

2.1 Principe

Le dosage de la vincamine est effectué par détermination spectrophotométrique. On mesure la densité optique des solutions dans l'acide chlorhydrique 0,1 N pour la longueur d'onde 268 nm, en utilisant la solution de milieu gastrique artificiel 0,1 N comme blanc et des cuves en quartz.

2.2 Courbe d'étalonnage

On réalise un gamme étalon allant de 0,5 mg à 5 mg de vincamine pour 100 ml d'acide chlorhydrique 0,1 N.

A partir d'une solution mère de vincamine pure à 20 mg pour 200 ml HCl 0,1 N, on prépare les dilutions suivantes :

Solution à	Solution mère (ml)	HCl 0,1 N Q.S.P. (ml)
5 mg p. 100 ml	50	100
2,5 mg p. 100 ml	25	100
1 mg p. 100 ml	10	100
0,5 mg p. 100 ml	5	100

On trace la courbe d'étalonnage après avoir mesuré la densité optique de chacun des dilutions à 268 nm par rapport à HCl 0,1 N (blanc).

N.B Les valeurs permettant de tracer cette courbe sont fournies.

2.3 Technique de dosage

Effectuer sur le liquide de dissolution les opérations suivantes :

- Toutes les 10 min, prélever environ 5 ml de liquide de dissolution à l'aide d'une pipette prolongée par une tige en verre munie d'un embout en verre fritté.
- Mesurer la densité optique de la solution obtenue, à 268 nm par rapport à la solution de milieu gastrique artificiel (blanc)
- En déduire la concentration de cette solution en se reportant à la courbe d'étalonnage
- Calculer la quantité de vincamine dissoute dans le liquide de dissolution correspondant
- Replacer le volume de liquide prélevé, dans le réacteur AVANT le prélèvement suivant

3. Expression des résultats

Indiquer, pour une unité thérapeutique la quantité (mg) de principe actif (vincamine) libéré au bout de 10, 20, 30, 40, 50 et 60 minutes.

Connaissant le poids moyen théorique de vincamine contenu dans chaque unité thérapeutique, calculer le pourcentage de principe actif libéré au bout de 10, 20, 30, 40, 50 et 60 minutes.

Commentaires concernant :

- vos résultats
- les résultats de l'autre groupe (comparaison)

4. Préparation du milieu de dissolution

En fin de manipulation, préparer 1 litre de milieu gastrique artificiel.