

## INTRODUCTION

La pharmacie galénique est une discipline parmi les sciences pharmaceutiques.

### I. OBJECTIFS

- Préparation
- Conservation
- Vérification de la qualité
- Délivrance
- Dispensation

5

des formes pharmaceutiques

### II. LES MOYENS DE LA GALENIQUE

- Les connaissances scientifiques : connaître les structures physiques et chimiques.  
Exemple : s'il s'agit d'un solide savoir quel est le point de fusion, et connaître les propriétés pharmacologiques,
- Les connaissances techniques : préparations, officine, industrie.

### III. LA QUESTION DES PHARMACOPEES

Les pharmacopées sont des sortes de formulaires, des ouvrages officiels. Donc, l'ouvrage est publié sous hospices d'un gouvernement et d'après ses ordres. On y trouve des règles que les pharmaciens doivent suivre impérativement. Règles pour :

- préparer,
- conserver,
- réaliser les tests sur un certains nombre de médicaments.

L'ensemble constitue les monographies.

Les règles sont des normes physiques qui réalisent une uniformité de composition, de nature, de qualité des médicaments contenus dans les ouvrages.

Exemple : sirop de bromoforme composé --> il figure à la pharmacopée. C'est une préparation officinale.

### IV. EVOLUTION

Les normes de l'AFNOR (Association Française de Normalisation) existent dans le domaine pharmaceutique où ce sont des recommandations et dans le domaine non pharmaceutique où ce ne sont pas des recommandations mais des normes rendues obligatoires pour le pharmacien.

L'inspection des pharmacies vérifie l'application de ces normes pharmaceutiques.

- La Pharmacopée Française existe depuis longtemps.

Liste des éditions successives françaises :

- . 1818 I → I - 1818
- . 1837 II

φ → recommand  
non φ → oblig.



- . 1866 III
- . 1884 IV
- . 1908 V
- . 1937 VI
- . 1949 VII
- . 1965 VIII
- . 1972 IX
- . 1983 X

X = 1983

Ce système existe dans d'autres pays.

- GB (Grande Bretagne) - British Pharmacopoeia (BP)
  - British Pharmaceutical codex (BPC)  
elle est officielle
- US (United States) - United States Pharmacopoeia (USP)
  - 22<sup>e</sup> édition (janvier 90)
  - National Formulary (NF)

USP et NF ont fusionné et il existe une nouvelle édition tous les 5 ans.

- All (Allemagne) - Deutsches Arzneibuch (DA)

- De même, il existe d'autres pharmacopées en Belgique, Suisse...

- Mais ces pharmacopées ont assez rapidement élaboré une normalisation entre elles.

- Un pharmacien sous Louis XIV a rédigé en français une pharmacopée universelle.

La pharmacopée internationale est rédigée par des experts nommés par OMS (Organisation Mondiale de la Santé), la première en 1950, la deuxième en 1967, la troisième en 1980). → 3<sup>e</sup> - 1980

Le succès de la pharmacopée internationale n'a pas abouti, car elle contenait peu de monographies, on est allé trop vite.

La réalisation de l'ouvrage est faite par des experts nommés par l'OMS, mais cette nomination n'est pas démocratique.

Les pays qui acceptent d'appliquer la pharmacopée internationale doivent montrer :

- un même niveau social,
- un degré voisin d'avancée technique,
- des régions géographiques voisines.

- Pharmacopées Européenne :

Elle tente de normaliser les pharmacopées.

1<sup>ère</sup> édition : 1977

2<sup>ème</sup> édition : 1980 : 12 fascicules → 1980 2<sup>e</sup>.

Pour les pays adhérant à la CEE, les pharmacopées internationales (toujours tolérées) doivent s'aligner sur la pharmacopée européenne.

Cela signifie que les exigences de pureté, qualité des médicaments décrites dans la pharmacopée nationale doivent être au moins aussi exigeantes que celles de la pharmacopée européenne.

Les monographies européennes des pharmacopées françaises sont signalées par de nombreuses étoiles.



La rédaction des documentations européennes est le fait d'experts élus.  
D'un côté, on a les sciences pharmaceutiques qui évoluent d'une façon très rapide, ce qui est dû aux progrès techniques.  
D'un autre côté, on comprend facilement que l'élaboration d'un texte officiel est un travail lourd car il faut associer les pharmaciens d'officine, universitaire et d'inspection --> progression lente du travail.

Il existe fatalement un décalage entre la science et la science normalisée, figée, c'est-à-dire celle des ouvrages --> description de technique périmée.  
Comment éviter ce décalage ? Où trouver la documentation ?

## I. DOCUMENTATION

### 1) Encyclopédies

- Encyclopédies polyvalentes dans tous les domaines type Larousse, universaliste...
- Dans tous les domaines chimiques et pharmaceutiques :
  - . Ullmann (Allemand)
  - . Il existe une édition anglaise
  - . Kirk Othmer (Anglais) : Encyclopedia of Chemical Technology - 10 à 12 volumes.
- Articles sur les barbituriques, édulcorants, ... --> articles, bibliographies.

### 2) Dictionnaire de chimie pharmaceutique appliquée

Exemple : MERCK Index : rédigé en anglais,  
peu coûteux,  
grand nombre d'exemplaires,  
c'est-à-dire très diffusé.  
11<sup>e</sup> Edition en 1990  
édition tous les 5 ans.

On y trouve :

- . la composition des matières premières médicinales (ex. : huile de lavande essentielle), des drogues,
- . les informations sur les constantes physiques et chimiques des produits utilisés, c'est-à-dire solubilité, point de fusion, point d'ébullition,
- . les brevets industriels utiles pour la préparation,
- . les usages et propriétés.

### 3) Traités généraux de pharmacie

- Ouvrage volumineux : plusieurs volumes.
- Les ouvrages français sont les précurseurs :  
DORVAULT - Pharmacien industriel  
1<sup>ère</sup> Edition : 1837

La parution d'une série d'édition avec succès irrégulier. Dernière Edition (21e) en 1955. On voit annoncer une nouvelle édition.



- Remington's pharmaceutical sciences rédigé en Grande Bretagne.

C'est un ouvrage collectif où on trouve tout ce qu'il faut connaître des sciences pharmaceutiques classées par domaines, disciplines. Il contient beaucoup de bibliographies. 18<sup>e</sup> Edition en 1990.

- Martindale en Grande Bretagne : extra pharmacopoeia.

Livre contenant les données :

- \* pharmacologiques des principes actifs,
- \* thérapeutiques des principes actifs,
- \* utilisation et indication thérapeutique.

Les principes actifs sont classés par tableau d'activité pharmacodynamique.

29<sup>e</sup> Edition en 1990.

C'est un complément très utile au MERCK Index qui donne la constitution chimique et les formules.

#### 4) Ouvrages de Pharmacie Galénique

Le classement d'après la langue. En Français, premier ouvrage :

- . Traité de Goris et Lio
- Dernière Edition : 1942
- . Astruc et Giroux (Ancien Doyen de Montpellier)
- 3 Tomes : 1946
- . Guichard 1967.

Illustrations sur l'appareillage :

- . Professeur Le Hir
- Collège parisien de Rollet
- 5<sup>e</sup> Edition de son ouvrage : Abrégé de Pharmacie Galénique
- (Bien adapté au cours de 3<sup>ème</sup> Année)

- . Denoël - Jaminet (Belgal)
- (père de la Biogalénique)

Plusieurs éditions du cours de pharmacie générale de ces deux auteurs. Il existe plus d'un cours, car orientation industrielle.

En Allemagne :

- . Monzel - Buchi - Schultz
- Universitaire et industriel
- Dernière édition 1959
- . Voigt - 1973
- . Sandell

Plusieurs langues, c'est-à-dire en Allemand, puis Anglais.

En Italie :

- . Silvano Casadio 1961
- Ancien mais grande qualité
- Beaucoup d'illustration
- Orientation industrielle.

En Espagne ...



### 5) Pharmacopées

Elles contiennent la science normalisée, réglementaire.

### 6) Périodiques scientifiques

Très nombreux (900 à 1.000) dans le domaine pharmaceutique.

Travail documentaire, bibliographie qui s'apprend sur le tas.

A partir d'un sujet donné, on doit être capable de réaliser trois temps de la recherche bibliographique.

1er temps : retrouver tout ce qui a été publié (articles, brevets) sur ce sujet.

2ème temps : - travail d'analyse, de traduction (français : 1 % du total).  
- résumé.

3ème temps : synthèse, c'est-à-dire présenter des tableaux en rapport sur le sujet.  
Travail de documentation peut conduire à un métier de documentaliste scientifique (bon débouché).

Dans le domaine de la recherche, il existe un centre de documentation qui travaille sur brevet.

Le pharmacien de part sa formation pluridisciplinaire est recherché.

Le travail de documentation précède tout le travail expérimental.

Il faut faire le point sur le sujet, ne pas refaire la même chose.

Le travail de documentation est nécessaire pour les thèses d'exercices.

## VI. PLAN DU COURS - PROGRAMME

Cours --> Pharmacie générale et biopharmacie.

Donc, enseignement théorique (c'est-à-dire deux enseignants : Rollet et Falson).

Rollet : Formes pharmaceutiques et galéniques en insistant sur les facteurs biopharmacie.

Enseignement théorique, magistral.

ED et TP : ED : préliminaire de certains TP avec démonstration --> obligatoires.

Examen : questions sur cours et TP.

### Offres d'emploi

Nous recherchons en permanence des volontaires qui voudraient commencer un travail pratique dans le domaine pharmaceutique.

Activité de stagiaire : travail intégré à plus gros travail de recherche.

Peut facilement être intégré dans un emploi du temps.

Deuxième semestre :

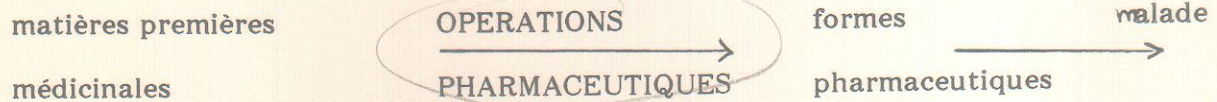
Enseignement facultatif : stage au nouveau laboratoire.

But : prendre des points.

En parler avec le responsable des TP.



Schéma fondamental de la pharmacie galénique :



Il faut donc un traitement préalable des matières premières :

### OPERATIONS PHARMACEUTIQUES

- Généralités
- Classement

- . 1er groupe : force vive
- . 2è groupe : élévation de température
- . 3è groupe : solvant
- . 4è groupe : concentration

-----

Dans le cas d'utilisation de force vive, on étudiera tout d'abord la division.

Il existe deux types de division :

- division à sec --> ne concerne que les solides,
- en présence d'un liquide qui n'est pas un solvant --> division d'un solide, liquide ou gaz : c'est la dispersion.



Division des solides et des liquides  
au sein d'un liquide non solvant

DISPERSION

I. GENERALITES

Une dispersion contient au moins un constituant réparti de façon homogène. Il existe plusieurs critères de classification, dont la taille des particules dispersées.

- Solution vraies : molécules ou ions de taille  $< 1 \text{ nm}$  ( $10^{-9} \text{ m}$ )
- Dispersions colloïdales : éléments de dimension 1 à 50 nm.
- Dispersions grossières : taille  $> 50 \text{ nm}$ .

En fait, les solutions vraies sont des dispersions moléculaires.

En pharmacie galénique on étudie des émulsions, suspensions, aérosols, donc des dispersions grossières. Pour leur préparation, les problèmes sont différents de ceux des solutions.

II. RAPPELS PHISICO-CHIMIQUES

1) Phase : Milieu parfaitement homogène.

(Dans un système hétérogène, il existe plusieurs phases)

2) Interface : Surface séparant deux phases :

gaz - solide

liquide - solide

gaz - liquide

solide - solide

liquide - liquide

3) Surface par unité de poids ou de volume

S/v S/p

Notion de surface spécifique.

Exemple : Cube solide

1 cm d'arrête

$$V = 1 \text{ cm}^3$$

$$S = 6 \times 1 \text{ cm}^2$$

donc 6 cm<sup>2</sup> pour 1 cm<sup>3</sup>

On le divise en cubes de 1 nm d'arête :  $10^{21}$  petits cubes.

$$1 \text{ cm} = 10^9 \text{ nm}$$

$$= 10^4 \mu$$

$$= 10^4 \text{ nm} \text{ (ou nm)}$$

$$S = 6 \times 10^{21} \mu^2$$

$$= 6 \times 10^{15} \mu^2$$

$$= 6 \times 10^9 \text{ nm}^2$$

$$= 6 \cdot 10^7 \text{ cm}^2$$

$$= 6 \cdot 10^3 \text{ m}^2$$

$$= 60 \text{ ares}$$



Arête	Nombre de morceaux par arête	Nombre total de cubes	Surface totale
1 cm		1	6 cm <sup>2</sup>
1 mm	10	10 <sup>3</sup>	60 cm <sup>2</sup>
0,1 mm	10 <sup>2</sup>	10 <sup>6</sup>	600 cm <sup>2</sup>
0,01 mm	10 <sup>3</sup>	10 <sup>9</sup>	6000 cm <sup>2</sup>
1 μ	10 <sup>4</sup>	10 <sup>12</sup>	6 m <sup>2</sup> (6 x 10 <sup>4</sup> cm <sup>2</sup> )
0,1 μ	10 <sup>5</sup>	10 <sup>15</sup>	60 m <sup>2</sup>
1 nm	10 <sup>7</sup>	10 <sup>21</sup>	6000 m <sup>2</sup>

Particules	Surface spécifique
1 mm	60 cm <sup>2</sup>
100 μ	600 cm <sup>2</sup>
10 μ	0,6 m <sup>2</sup>
1 μ	6 m <sup>2</sup>
1 nm	6000 m <sup>2</sup>

Donc par division on obtient une plus grande surface spécifique, intéressant car on augmente le phénomène d'adsorption.

#### 4. Adsorption

La surface d'un corps solide (grain de charbon, silice) peut attirer des constituants d'un gaz. Ex.: air atmosphérique.

C'est le phénomène d'adsorption.

- Substance qui attire : adsorbant
- Molécule attirées : phase adsorbée.

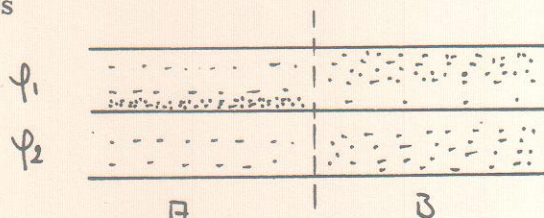
NB. : Petite subtilité de vocabulaire :

Absorption : quand les molécules pénètrent dans le corps solide

Adsorption : quand les molécules restent à la surface.

Sorption : quand on ne sait pas trop ce qui se passe exactement.

Des phases en contact ne sont pas absolument homogène jusqu'à l'interface.  
 Elles peuvent être séparées par une couche interfaciale de composition différente.  
 Exemple : Deux phases  $\varphi_1$  et  $\varphi_2$  contenant le même produit dissout dans deux solvants non miscibles





. Une substance est adsorbée à l'interface quand sa concentration y est supérieure à la concentration dans la solution.

On parle d'adsorption positive. (A)

. Si la concentration de substance est inférieure dans la couche interfaciale, on parle d'adsorption négative. (B)

Donc ici, l'adsorption est déterminée par une différence de concentration (gradient de concentration).

#### a) Gaz - solide

Tous les solides peuvent adsorber des gaz mais le phénomène n'est important que lorsqu'il existe une grande surface par unité de masse.

Cas du charbon et gels de silice.

En général, il y a des replis ou des pores qui expliquent les propriétés de fixation.

On sait activer les adsorbants : on chauffe le charbon sous vide à 350° C, donc on en expulse les impuretés.

Le volume adsorbé dépend de :

- la nature chimique du solide,
- sa surface,
- la nature chimique du gaz,
- la pression et la température.

On étudie les isothermes d'adsorption.

#### b) Liquide - solide

Une solution peut être mise en présence d'un solide insoluble et des molécules du solvant et du corps dissout peuvent s'y fixer.

Importance de : - nature chimique du solide,  
- question de surface (degré de division...)  
- température,  
- solvant.

FREUNDLICH a étudié ces phénomènes :

Une quantité unitaire de charbon actif est capable d'adsorber 10 fois plus d'acide benzoïque à partir d'une solution aqueuse que d'une solution d'acide dans l'acétone.

#### c) Gaz - liquide

Par exemple à la surface des solutions en présence d'air atmosphérique.

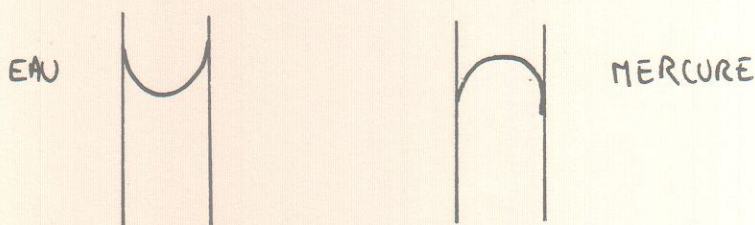
Un liquide dans un récipient est considéré comme si sa surface libre était recouverte par une membrane :

- élastique,
- tendue par une force = tension superficielle (TS).

Il est possible de mesurer cette TS des liquides et solutions par :

\* Capillarimétrie

Quand on place dans un tube capillaire un liquide, on étudie le ménisque obtenu.





\* Méthode de la goutte pendante.



La goutte est photographiée  
 On calcule :  
 - son diamètre,  
 - la surface totale,  
 - la masse  
 ↪ mesure de la TS

\* Méthode stalagmométrique.

Relation entre le nombre de gouttes par unité de masse et la TS.

\* Méthode d'arrachement.

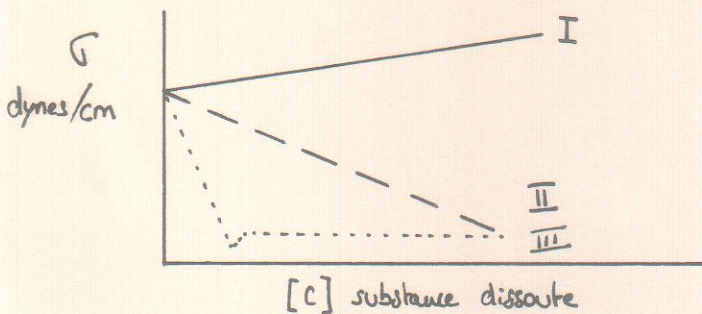
On place sur la solution un anneau de platine.

Une balance spéciale mesure la masse qui arrache l'anneau à l'attraction capillaire.

Tensiomètre de Leconte du Novy.

Quand une substance est dissoute dans un liquide, il en résulte une modification de TS qui dépend de la structure, de la concentration du corps dissout.

Variation de TS



I : accroissement léger de la TS

- électrolyte forts
- composés polaires

saccharose, acides aminés...

II. : abaissement assez régulier

- solution de laurate de sodium (en C12)

III. : Chute rapide dès les faibles concentrations

ensuite une zone particulière  
 puis un effet de plafonnement

↙  
 C'est le cas de substances dissoutes dans l'eau comme, sels alcalins d'acides gras en C16 ou C18 (stéarate, palmitate), c'est-à-dire des tensio-actifs.

d) Relation de Gibbs

$$\uparrow = - \frac{c}{RT} \times \frac{dG}{dc}$$

↑ : adsorption  
 $\frac{dG}{dc}$  : variation de TS

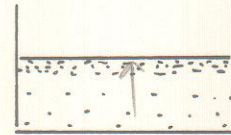


- $\uparrow$  gradient de la concentration du corps dissout par rapport aux phases limitropes.
- C concentration du corps dissout ou activité
- R constante des gaz parfaits
- T Température
- $\frac{d\Delta}{dc}$  Taux de variation de la TS

Deux cas :

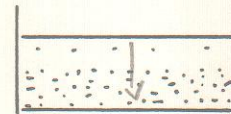
$\frac{d\Delta}{dc} < 0$  donc substance qui diminue la TS  $\rightarrow$  TS

$\rightarrow$  adsorption positive  
 les corps qui diminuent la TS s'accumulent à l'interface



$\frac{d\Delta}{dc} > 0$  donc substance qui augmente la TS  $\rightarrow$  TS

$\uparrow < 0$  donc absorption négative



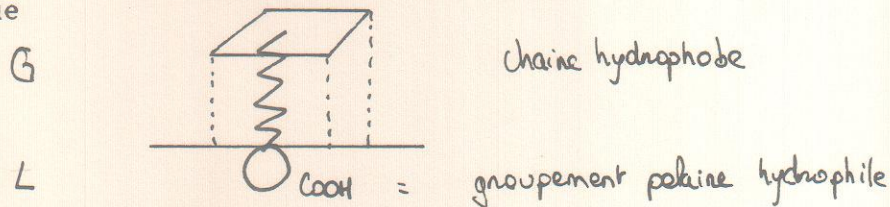
e) Films superficiels

Exemple : On fait tomber quelques gouttes d'eau dans un mélange liquide comme l'huile de paraffine  $\rightarrow$  tendance à l'étalement mais beaucoup plus faible que pour un autre liquide comme l'acide oléique (C 18).

On peut faire des mesures de facilité à l'étalement.

Donc c'est la structure de la molécule qui joue un rôle sur l'étalement :

- paraffine : sorte de répulsion  
 réaction hydrophobe des molécules entre elles
- acide oléique



C'est un phénomène valable pour d'autres molécules : substances émulsifiantes, tensioactives.

Ces couches monomoléculaires ont une grande importance.

On fait des diagrammes d'étalement pour calculer la longueur de la chaîne moléculaire.



### Applications :

- En chimie analytique.
- En Pharmacie Galénique : trois points importants :

1) Elaboration de formes pharmaceutiques à libération programmée du principe actif : il existe en effet des comprimés ou de gélules qui vont contenir des compositions particulières où le principe actif a été adsorbé au niveau de matrices (plastiques ou en silice). On a alors une libération modulée qui dépend de différents paramètres tels que :

- temps,
- pH.

### 2) Relation contenu - contenant

Les formes pharmaceutiques sont contenues dans un conditionnement primaire :  
exemples :

- pour les sirops : flacons de verre, de plastique,
- pour les préparations injectables : les ampoules,
- pour les comprimés, gélules : blisters.

Le conditionnement primaire, en contact avec la forme pharmaceutique fait partie de la forme galénique : il faut donc une parfaite compatibilité.  
On sait par exemple que le verre cède de l'alcalinité ou encore que des matières plastiques ont des plastifiants qui peuvent migrer...

Il est aussi possible que le principe actif se fixe sur le conditionnement primaire :

Exemple :

- INSULINE adsorbée sur le plastique.
- Collyres multidoses qui sont dans des flacons en plastique, le conditionnement primaire peut fixer des agents conservateurs de la stérilité.

. Blisters : étude de la perméabilité de la "pellicule plastique" au gaz CO<sub>2</sub> et à la vapeur d'eau.

Ces phénomènes de perméabilité dépendent des micropores de la pellicule et débutent par l'adsorption de vapeur d'eau.

### 3. Formulations des émulsions et des suspensions

## III. ETUDES DES FORMES GALENIQUES

Définition :

--> **Emulsion** : d'apparence laiteuse, résulte de la division, de la dispersion d'un premier liquide dans un second liquide, très peu soluble l'un dans l'autre.

- Les gouttelettes du liquide divisé constituent la phase dite dispersée, discontinue, interne ou émulsionnée.

- Le liquide où les gouttelettes sont dispersées correspond à la phase dite continue, externe de l'émulsion.



Il y a plusieurs types de liquides non miscibles :

- Huiles :

--> Huiles fixes qui sont souvent des mélanges de glycérides (exemple : huile de Ricin, d'amande, de foie de morue) ou des mélanges d'hydrocarbures (huile de paraffine, de vaseline).

--> Huiles essentielles ou volatiles, souvent d'origine végétale.

- Eau :

Phase dispersée	Phase continue	Type d'émulsion
Huile	Eau	H/E
Eau	Huile	E/H

--> **Suspensions** : si le constituant que l'on disperse est un solide, dans un liquide non solvant.

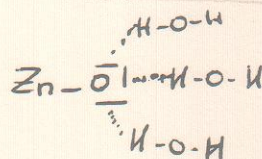
--> **Aérosols** : quand on disperse dans un gaz dont la pression est supérieure à la pression atmosphérique, des gouttelettes de liquide ou des microparticules solides.

A. ETUDE DES SUSPENSIONS

1. GENERALITES

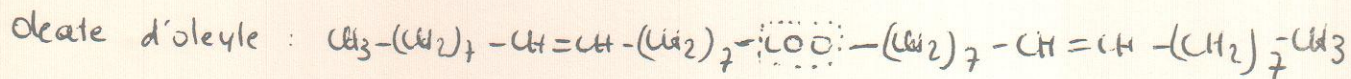
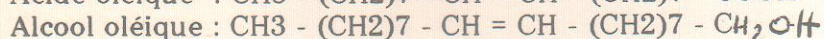
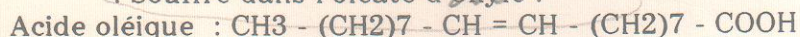
Il existe des suspensions lyophiles et des suspensions lyophobes.

Exemple : Oxyde de zinc dans l'eau --> suspension lyophile.

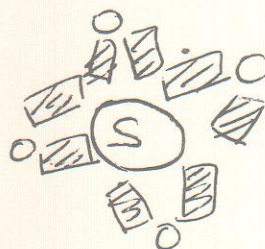


... = liaison hydrogène

Souffre dans l'oléate d'huile :



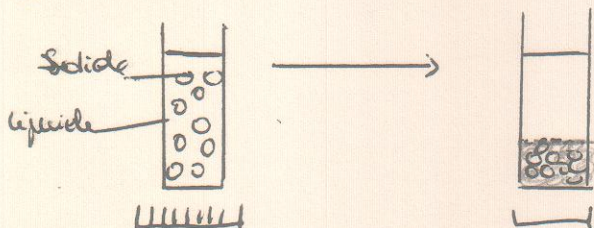
lipophile    hydrophile    lipophile





## 2. STABILITE PHYSIQUE

On disperse des particules solides dans un liquide non solvant --> évolution inévitable vers une sédimentation; cette évolution est irréversible.



||||| signifie que la surface de contact solide - liquide = somme des surfaces élémentaires.

La surface de contact solide liquide = somme des surfaces élémentaires

La vitesse de sédimentation des particules obéit à la loi de STOKES, dont les paramètres sont :

- accélération de la pesanteur,  $g$
- carré du rayon des particules solides,  $r^2$
- différence de masses volumiques entre le solide et le liquide  $D_s - D_L$

$$V = K \frac{g r^2 (D_s - D_L)}{\eta}$$

$D$  = masse volumique  
 $\eta$  = viscosité

Cette loi s'applique à des systèmes idéaux : où les particules sont des sphères de diamètre uniforme et où elles sont indéformables. Théoriquement il n'y a pas d'interaction entre les particules qui sédimentent (interactions mécaniques et électriques).

Quand les particules dispersées sont en quantité < 5% on a une sédimentation libre, sinon la sédimentation est dite gênée.

Pour augmenter la stabilité physique d'une suspension, le formulateur pourra :

- > augmenter la viscosité du milieu de dispersion,  $\uparrow \eta$
- > jouer sur la taille des particules, la diminuer,  $\downarrow r$
- > jouer sur la densité des phases dispersées.  $D_s \approx D_L$

On constate que la viscosité ( $\eta$ ) est intéressante à augmenter mais dans certaines limites tout de même, car il faut que la suspension puisse s'écouler du récipient, puisse être étalée sur la peau ou encore puisse être injectée.

La diminution de la taille des particules peut être souhaitable car quand la dimension est inférieure à  $5 \mu m$ , les particules sont très sensibles aux mouvements BROWNIENS.

Autres paramètres intervenant sur la stabilité des suspensions :

- > volume du sédiment,
- > types d'agrégats formés.

- Les suspensions qui ont un grand volume de substances dispersées (= suspensions concentrées), ont un sédiment constitué par des flocons lâches faciles à remettre en suspension.



- Les suspensions diluées, sédimentent moins vite que les concentrées et les petites particules s'adsorbent sur les plus grosses, donc ceci est difficile à redisperser.

1ère solution (remède) = On essaye de faire des particules de dimensions uniformes.

2ème remède : On augmente la viscosité, donc ainsi on diminue la diffusion de petites particules.

On peut aussi présenter au malade, le produit à l'état de poudre sèche ==> suspension faite au moment de l'emploi. Ceci est fréquent pour les antibiotiques, l'altération chimique du principe actif est ainsi très faible.

### 3. AGENTS STABILISANTS

Il en existe deux types :

**1er type : Agents tensioactifs** : ils réduisent la tension superficielle, donc diminuent la tendance des particules à se rassembler. Ils peuvent aussi apporter des charges électriques car ils sont ionisés, ce qui provoque des dispersions. Il faut savoir que certain tensioactifs, trop toxiques, ne sont pas autorisés.

**2ème type : Colloïdes protecteurs hydrophiles** : Ces additifs augmentent la stabilité car :

--> ils augmentent la viscosité de la phase dispersante,

--> ils constituent une sorte de barrière mécanique et électrique entre la surface des particules et le milieu environnant.

Ils sont présents à des concentrations beaucoup plus fortes que les agents tensioactifs.

Quelques exemples :

#### a) HAUTS POLYMERES ORGANIQUES

- Naturels ---> GLUCIDIQUES (C, H, O)

- . Gommes arabiques, adragantes
- . Alginates : fournis en quantité importante par les algues laminaires
- . Gélose ou Agar-Agar
- . Carragahnen : algues.

- L'hydrolyse des gommes donne des oses : glucose, arabinose, galactose.

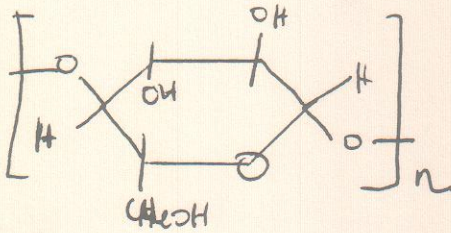
- L'hydrolyse des algues donne de l'acide uronique (Ac. Glucuronique).

---> Protéiques : exemple : gélatine qui est une holoprotéine, d'utilisations multiples, dont l'hydrolyse donne des acides aminés.



- Hemi-synthétiques :

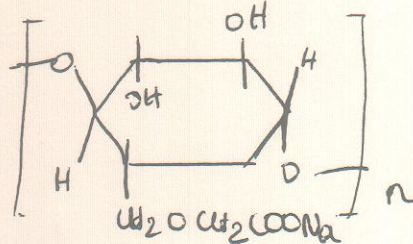
Développés à partir de produits naturels tels que la cellulose qui est un polymère d'alpha glycopyranol (C6 H10 O5) n.



Cellulose

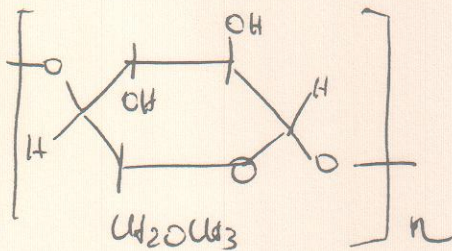
On a fabriqué :

- la carboxyméthylcellulose :



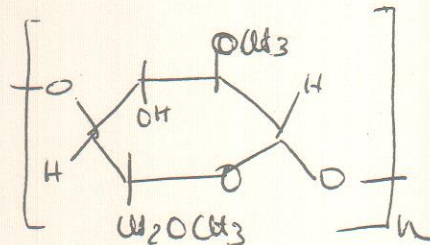
- la méthylcellulose :

--> monométhylcellulose dont la formule est :



nombreuses applications

--> diméthylcellulose dont la formule est :



- Synthétiques : structures parfaitement modifiées.

Exemple : CH2 = CH - COOH ----> (CH2 - CH - )  
 acide acrylique

COOH )n  
 Carbopol = polymère d'Ac. acrylique



## b) POLYMERES MINERAUX

--> **Silice colloïdal** : Si O<sub>2</sub> origine naturelle ou synthétique.

Exemple : . Celite - floësisit  
. Aerosil

--> **Silicates** : souvent naturels.

Exemple : Bentonite Al<sub>2</sub> O<sub>3</sub> 4 Si O<sub>2</sub> OH<sub>2</sub>

Il existe en France la MONTORILLONITE dont la structure est très voisine de la Bentonite, groupe des sumectites.

Exemple : Veegum.

## CONCLUSION

Tous ces excipients stabilisent les suspensions, en gonflant avec l'eau, ceci donne un gel visqueux qui retarde l'agrégation des particules en suspension.

Il faut connaître la fabrication du gel, ses caractéristiques, ses propriétés d'écoulement (Rheologie) et la thixotropie.

On appelle substance thixotrope, une substance sous forme de gel dont la simple agitation conduit à quelque chose de fluide. Lorsque l'agitation s'arrête, on a un retour à l'état initial.

Il faut étudier les incompatibilités avec d'autres produits de la préparation, il faut étudier les emplois.

Fin du cours du Mardi 12/10/93  
(9 H - 10 H)



PR ROLLET

PELLENC Anne-Cécile  
MINAIRE Carole

#### IV. PREPARATION DES SUSPENSIONS

Elle se fait en deux temps :

**1er temps :** Division à sec : pulvérisation du principe actif.

On utilisera des broyeurs : microniseurs à jet degaz pour obtenir une division poussée.

Mais on risque devoir apparaître des élévations de température et donc une altération du principe actif. (p.a)

**Cas particulier :** Pour des pa synthétiques (corticoïdes).

Par cristallisation, on conduit le pa sous représentation très fine ( $< 10 \mu\text{m}$ ).

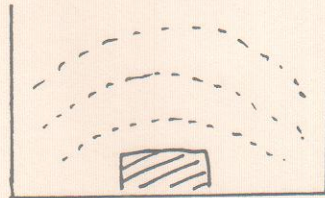
On a donc une microcristallisation. On peut l'influencer en fonction du solvant, de la rapidité et de l'agitation. Il y a création de germes de cristallisation.

**2ème temps :** Dispersion du produit divisé dans un milieu non solvant qui contient d'autres éléments de la suspension : agents tensioactifs (mouillage de la poudre de pa), éléments de protection.

Différentes méthodes sont utilisées pour la dispersion.

##### ✗ Ultrasons

Ils produisent une agitation énergétique.



- > Magnétostriction (barreau de nickel)
- > Piezoélectricité (lame de quartz)

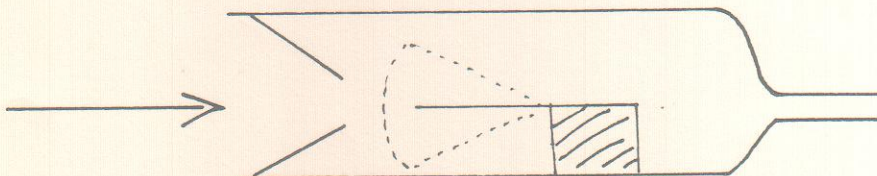
Mais ils produisent des vibrations désagréables, voire dangereuses pour le manipulateur.

Ainsi, on opère dans une enveloppe sous vide.

Le rendement énergétique et la dispersion sont en fait assez mauvais.

##### ✗ Sifflet à liquide

On va forcer la suspension en préparation à traverser un orifice très fin sous pression élevée ( $12 - 15 \text{ kg/cm}^3$ )





Le jaillissement entraîne la vibration d'une lame en acier, d'où production des ultrasons. Utilisation pour :

- dispersion solide - liquide,
- préparation des émulsions,
- cristallisation.

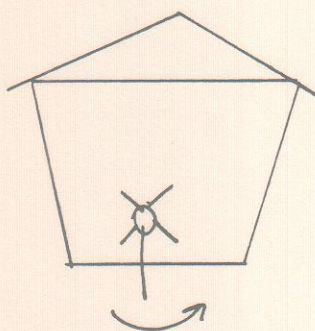
A partir de certains points : germes de cristallisation

- . si les germes ont des dimensions inégales, les cristaux seront différents,
- . si les germes sont petits et égaux, les cristaux seront homogènes.

Avec la cristallisation, on a un phénomène de cavitation (microbulles fines et reproductibles).

**Mixer**

Turbine à vitesse modulable



Il existe d'autres méthodes...

## 5. SUSPENSIONS PHARMACEUTIQUES

a) **Officinales** (préparations de la pharmacopée)

--> **Non injectables**

- . Sulfate de baryum = corps solide dispersé,  
milieu de dispersion aqueux,  
teneur environ 45 %.

Utilisation pour examen radiologique du tube digestif (opacifiant) ou lavement baryté.

La granulométrie, surface spécifique, viscosité du milieu de dispersion influenceront l'adhésion.

--> **Injectables**

Suspension injectable à base d'insuline.

. Insuline - Protamine - Zinc

Zinc sous forme  $Zn^{2+}$  (en chlorure)

Protamine : protéine basique d'origine animale (holoprotéine)

en milieu aqueux pH 7,1 - 7,4

Par rapport à l'insuline ordinaire (soluté), cette préparation a une action retardée :

- début d'action                      3 à 6 h
- pic hypoglycémie                    18 h



- action étalée sur 24 - 36 h

alors que par le soluté :

- pic : 2 - 3 h
- action épuisée en 6 - 8 heures.

#### . Insuline - Zinc

Suspension en milieu aqueux du complexe insuline - zinc

- Amorphe : action semi-lente,
- Cristallisée : activité ultra lente.

Dans la suspension amorphe, la taille particulaire est inférieure, ce qui explique une vitesse de solubilisation, une diffusion et des effets différents.

#### b) Non officinales (formes spécialisées)

--> Usage externe

#### . Suspension de soufre

teneur 5 - 10 %

Soufre dispersé dans un milieu aqueux, souvent éthanolique (30°), souvent glycérolé.

Agents de stabilisation : carboxyméthylcellulose

Action antiparasitaire (galle), fongicide, antiséborrhéique, c'est-à-dire contre les hypersécrétions des glandes sébacées (acné).

#### . Suspension d'oxyde de zinc

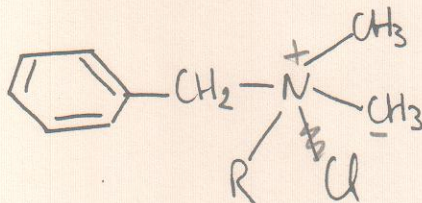
Lotion à la calamine (bien connue par les utilisateurs de moteurs deux temps selon Mr Rollet)

Oxyde de zinc (ZnO) + 1 carbonate de zinc naturel : calamine

Milieu de dispersion hydroglycérolé

Souvent en plus, des agents émulsionnants à activité antiseptique.

Exemple : Benzalkonium.



Action antiseptique, cicatrisante, antiprurigineuse.

Utilisation dans certains eczémas, érythèmes fessiers des nourrissons et dermatologie.

--> Usage interne

#### Suspensions buvables

. S. sel de bismuth insoluble

Abandonné car toxique, mais encore utilisé en préparations magistrales

. Suspension d'antibiotiques

. Suspension sulfamines

. Suspension buvables pour antireflux gastrique.

Contenant : - pa solubles (carbonates acides de Na ou K --> effervescence),

- pa insolubles (dérivés alcalino terreux)

Mg(OH)<sub>2</sub> CO<sub>3</sub> Mg pour neutraliser l'acidité



- excipients à activité physique et pharmacologique  
algintes de Na ou Mg

au contact du milieu gastrique, il y a libération d'un gel visqueux peu soluble dans l'eau de densité inférieure à celle du milieu de dispersion.

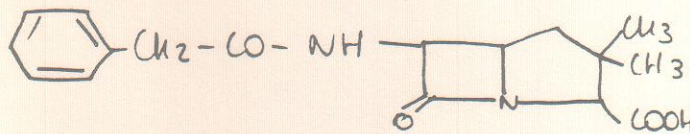
On a donc une barrière flottante au-dessus de contenu gastrique et un revêtement qui protège la muqueuse en neutralisant H Cl.

### Suspensions injectables

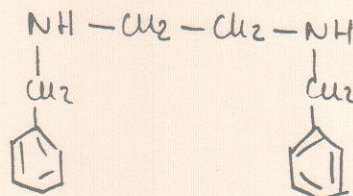
Antibiotiques dont on choisit un dérivé insoluble dans l'eau.

. Extencilline dans l'eau ou l'huile d'arachide

Pénicilline G



Extencilline

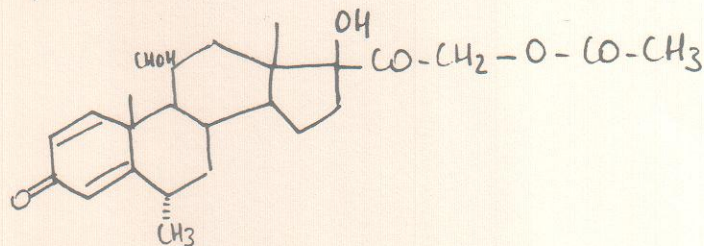


Après injection intramusculaire, le taux de pénicilline circulant utilise se maintient deux semaines car le complexe s'hydrolyse lentement.

- Cas de rechute du rhumatisme articulaire aiguë.
- Maladies sensibles à la pénicilline comme syphilis.

. Depomedrol

pa = acétate de prednisolone

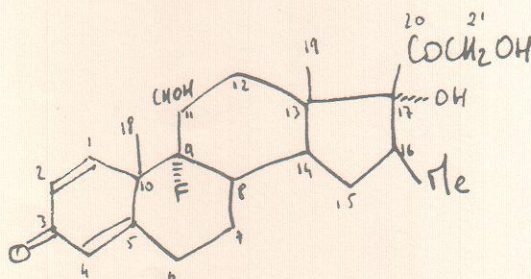


Rhumatologie (injection périarticulaire)  
Allergologie  
Voie rectale.

. Betaméthasone

Diprostène

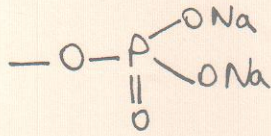
Suspension injectable dans une seringue préremplie de 1 ml contenant deux variétés du même principe actif.





On a à la fois :

- 17-21 dipropionate
- insoluble en milieu aqueux
- 21 disodium phosphate



soluble en milieu aqueux

Le soluté agit immédiatement

La suspension a un effet prolongé pendant trois semaines.

Anti-inflammatoire local (asthme...)

Rhumatologie (arthrose, tendinites,...)

**Suspension présentée à l'état sec:**

La préparation sera extemporanée.

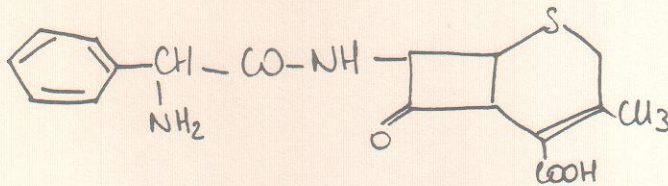
Au fond du flacon, on a une poudre contenant : - pa,

- stabilisant,
- édulcorant.

Cela facilite la stabilisation du pa (conservation).

Puis, ajout de la phase de dispersion : - eau minérale non gazeuse,  
- lait.

**Kefonal**  
Cefalexine



NB : La nouvelle tendance est la présentation en sachets unidoses contenant pa + additifs.

## B. Etude des émulsions

### I. Définition - historique

Ce sont des dispersions.

Emulgère = traire (la meilleure émulsion étant le lait)

Ce sont des globules d'un liquide dans un autre liquide non solvant, non miscible.

### Définition de la pharmacopée

"Les émulsions sont des préparations en général liquides, destinées à être administrées telles que ou utilisées comme excipient. Constituées par la dispersion d'un liquide sous forme de globules dans un autre liquide non admissible".

Dispersion assurée grâce à la présence d'un ou plusieurs émulsifiants ou émulsionnants qui, le plus souvent, est un agent de surface ou surfactif.

Chacune de ces deux phases peut renfermer un ou plusieurs principes actifs, différents adjuvants :

- substance antimicrobienne pour conservation de la pureté bactériologique,
- conservateurs chimiques (réducteurs).



- épaississants,
- colorants,
- ....

De plus, les préparations destinées à la voie orale peuvent contenir des édulcorants (correction du goût), des aromatisants (correction saveur + odeur).

- Le liquide dispensé en globule : phase dispersée ou interne ou discontinue.
- L'autre liquide : milieu de dispersion, phase dispersante, externe, continue.

\* Emulsions dans laquelle la phase dispersée est lipophile (huile végétale ou minérale) est dite de type aqueuse.  
Emulsion huile dans eau.

\* Emulsions dans lesquelles la phase dispersée est hydrophile est de type huileux.  
Emulsion eau dans huile.

\* Emulsions dites multiples : eau dans huile dans eau.

Fin du cours du

18/10/93



## HISTORIQUE :

Ces préparations pharmaceutiques sont utilisées depuis longtemps, exemple de CERAT de GALIEN. = Il s'agit d'une pommade où l'excipient est de la cire d'abeille (cire blanche) avec le l'huile d'amande douce.  
Le Cerat est un EMULSOÏDE = préparation où la phase dispersée en totalité ou en partie, n'est liquide qu'au moment de la préparation.

Formule de la pharmacopée du CERAT de GALIEN :

- Cire blanche = 130 g
- Huile d'amande = 535 g
- Eau distillée de rose = 330 g
- Borate de sodium = 5 g

**Préparation :** On liquéfie la cire placée dans l'huile d'amande à une douce température : bain marie; puis le liquide est coulé dans un mortier de marbre, chauffé; on remue continuellement, tout s'épaissit; Quand le mélange est à température du laboratoire on ajoute l'eau de rose qui contient le borate de Na dissout préalablement.

Et on obtient un emulsoïde : Emulsion Eau dans Huile (E/H).

On utilise encore assez fréquemment le CERAT frais comme excipient, dans les préparations magistrales.

## II. AVANTAGES PHARMACOLOGIQUES, PHARMACOTECHNIQUES

--> Les émulsions, montrent en ce qui concerne la peau, un pouvoir de pénétration important.

On utilise par exemple dans les pommades, des excipients émulsionnés.

De même, des médicaments tels que les antiseptiques phénoliques sont plus actifs dans des solutions H/E que dans des solutions vraies.

--> Une saveur désagréable et une odeur "non attirante" peuvent être dissimulées sous forme d'émulsion.

Exemple : Huile de foie de morue

- Huile de ricin : purgatif intéressant utilisé chez les enfants, mais les caractères organoleptiques, désagréables doivent être dissimulés : grâce aux émulsions.

## III. DIAGNOSE DU TYPE D'EMULSION

Une émulsion est-elle H/E ou E/H ?

Pour le savoir, il existe plusieurs méthodes.

### a) Méthode conductimétrique

Le type auquel appartient l'émulsion est déterminé en observant si l'émulsion conduit bien le courant.



Appareillage : - prise de courant,  
 - ampèremètre ou ampoule,  
 - électrodes : que l'on va mettre dans l'émulsion.

Le passage du courant est plus net dans émulsions H/E que E/H.

L'addition d'un électrolyte tel que Na Cl augmente la sensibilité de détection.

**Inconvénient** : Les émulsions E/H, si la quantité d'eau est importante, conduisent bien le courant.

### b) Méthode de dilution (BRIGGS)

On ajoute une goutte d'eau à quelques gouttes d'émulsion :

- si la goutte se mêle facilement à l'émulsion, c'est que l'on a affaire à une émulsion H/E.

C'est la phase externe qui conditionne le comportement d'une émulsion du point de vue de la dilution.

Test sur lame porte objet :

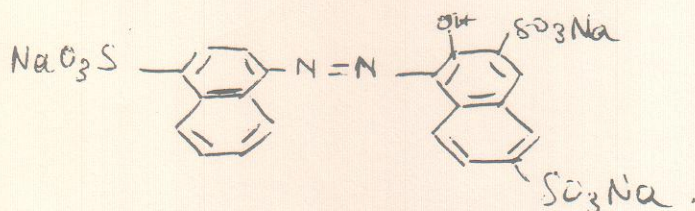
- une goutte d'émulsion
- une goutte d'eau

} on bascule la lame, on fait coexister les deux gouttes, et on regarde au microscope s'il y a formation d'un mélange homogène ou non.

### c) Méthode des colorants

--> Colorants solubles dans l'eau :

Exemple : AMARANTHE BORDEAUX S

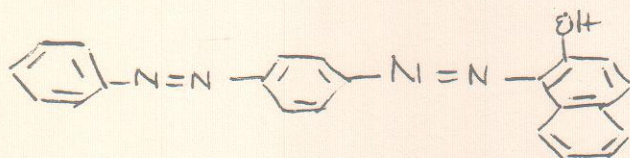


Sur lame porte-objet on place une goutte d'émulsion et quelques fragments de colorants : --> si coloration homogène = émulsion H/E,  
 --> si coloration hétérogène = émulsion E/H.

On peut faire une contre-épreuve en utilisant :

--> colorants lipophiles :

Exemple : SOUDAN III (poudre)



### d) Méthode par FLUORESCENCE

De nombreuses huiles, sous ultra-violet, émettent une fluorescence.

H/E + UV --> taches de fluorescence

E/H + UV --> fluorescence homogène.

Il faut opérer plusieurs examens pour être sûr.



#### IV. INSTABILITES PHYSIQUES DES EMULSIONS

Plusieurs aspects : - Crémage,  
 - Inversion,  
 - Rupture des émulsions : démulscification.

##### a) Crémage des émulsions

C'est l'apparition dans l'émulsion de plusieurs phases qui sont des émulsions, mais une est plus riche que l'autre en phase dispersée.



Ceci est fonction du temps

$$V = \frac{2}{9} g \frac{r^2 (D_{EE} - D_{ANTE})}{\eta}$$

Plusieurs paramètres :

.  $r$  : dimension des particules dispersées : il faut diminuer au maximum et le rendre aussi uniforme que possible.  
 Cette opération de laminage correspond à homogénéiser l'émulsion.

.  $(D_{EE} - D_{ANTE})$  : écart de densité entre phase dispersée et la phase dispersante : doit être le plus faible possible.

**1er cas** : Emulsion E/H : l'eau étant plus dense que l'huile, on a une sédimentation dite POSITIVE, on parle aussi de CREMAGE DESCENDANT.

**2ème cas** : H/E : la phase dispersée a une densité inférieure à la phase continue, la vitesse de sédimentation est donc NEGATIVE et le CREMAGE est ascendant.

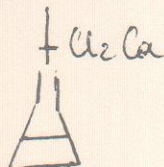
.  $g$  : accélération de la pesanteur (si on multiplie  $g$ , on stabilise la préparation).  
 .  $\eta$  : viscosité du milieu de dispersion : on augmente  $\eta$  de la phase dispersante en ajoutant des agents dispersants.

##### b) INVERSION

Transformation d'une émulsion H/E en E/H ou inversement.

Pour certaines formules, on va volontairement provoquer et contrôler cette inversion: procédé indirect pour obtenir une émulsion plus fine, de meilleure qualité.

Emulsion H/E  
 stabilisé par un savon  
 alcalin stearate de Na  
 $CH_3-(CH_2)_6 - COONa$



Quand on ajoute la solution aqueuse de  $Cl_2Ca$ , on observe une coagulation du système et une addition supplémentaire de  $Ca^{2+}$  donne naissance à une émulsion E/H.

Le stéarate de calcium qui s'est formé, oriente vers l'émulsion inverse. Cet effet dépend des cations ajoutés et de leur valence.



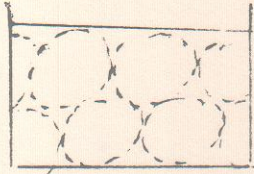
Série de BATNAGAR

$\text{Al}^{3+} > \text{Cr}^{3+} > \text{Ni}^{2+} > \text{Pb}^{2+} > \text{Ba}^{2+} > \text{Sr}^{2+}, \text{Ca}^{2+}, \text{Fe}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$

La première cause de ce changement de type d'émulsion est l'activité des ions métalliques ajoutés.

La seconde cause : modification du volume relatif des deux phases : si on augmente le volume de la phase dispersée, on observe un changement :

OSTWALD :

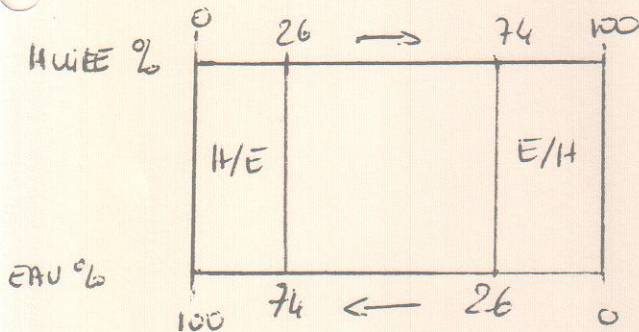


Pour pouvoir arranger régulièrement des particules sphériques de même diamètre, le volume total occupé par les sphères ne peut dépasser 74 % du volume global du système.

Volume de la sphère égal ou  $< 74\%$

Volume du vide égal ou  $> 26\%$

Si on essaye d'incorporer plus de 74 % d'huile dans une émulsion H/E, on change le sens de l'émulsion.



Entre 26 et 74 %, les deux types d'émulsion sont possibles.

C'est la nature des agents émulsionnants que l'on ajoute qui oriente l'émulsion.

Dans une émulsion, en théorie, la phase dispersée est constituée de globules sphériques de même diamètre et incompressibles; en réalité les globules sont compressibles et ont des dimensions différentes.

### c) Démulsification : Rupture d'Emulsion

Ce phénomène, contrairement au crémage, est irréversible, une simple agitation ne rétablit pas une émulsion rompue, il faut pour cela faire varier les concentrations en émulsifiants.

Parfois la destruction des émulsions est nécessaire : par exemple dans les phénomènes d'extraction liquide - solide ou liquide - liquide, des émulsions gênantes peuvent apparaître.

Méthodes mécaniques pour rompre l'émulsion :

- centrifugation,
- filtration,
- courant électrique haute fréquence.

Méthodes chimiques possibles.

## V. STABILISATION DES EMULSIONS

Agents émulsifiants : agents émulsionnants ou émulsifs.



(tension actifs)

### 1. Agents émulsifiants solubles dans au moins une des deux phases

#### a) A Anion Actif

\* Savons Alcalins :

Un savon a pour formule : R-COOM

avec R : chaîne hydrocarbonnée saturée ou non.

**Rappel** : Chaines saturées : en C12 = Ac. laurique

C14 = Ac. myristique

C16 = Ac. palmitique

C18 = stearique

Dans les savons alcalins : n = cation alcalins tels que Na+, K+ ou NH4+

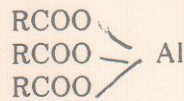
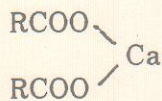
Applications --> émulsion huile dans eau.

Règle de BANCROFT : "La phase continue ou phase extérieure de l'émulsion est celle dans laquelle l'agent émulsifiant est le plus soluble".

On a deux phases non miscibles eau et huile H/E ou E/H entre 26 et 74 %, et la nature de l'émulsifiant intervient.

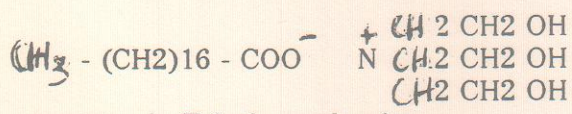
Les savons alcalins sont solubles dans l'eau.

\* Autres savons métalliques : Ca, Mg, Al.  
R-COON



Ils sont moins solubles dans l'eau : ils sont liposolubles, car il y a dans leur formule, accumulation de "R" qui sont des structures lipophiles, les émulsions E/H.

\* Savons organiques : "sels" entre acides gras et bases organiques



stearate de Triéthanolamine

. Monoéthanolamine = NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

. Diéthanolamine = HN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>

. Morpholine HN 

hydrosoluble  
donc  
émulsions H/E



RONEO III  
PHARMACIE GALENIQUE  
Pr ROLLET

Lundi 25 Octobre 1993  
9 H - 10 H  
MINAIRE Carole  
PELLENC Anne-Cécile

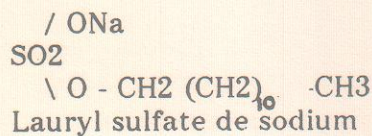
### 1.1. A Anion actif (Suite)

#### - Dérivés sulfatés



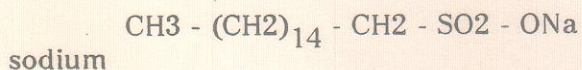
M : cation : - alcalin  
- aminé  
R : Radical hydrocarboné  
aliphatique ou aromatique

Acide sulfurique  
= diacide



Ces dérivés sont essentiellement des produits solubles dans l'eau, donc on aura une émulsion type huile dans l'eau. Ils peuvent être soumis à une hydrolyse qui libère leur acidité (pouvant être défavorable pour l'organisme).

#### - Dérivés sulfonés



Cetyl sulfonate de  
(= palmityl en C16)

Une série industrielle dérive de l'acide isothionique :

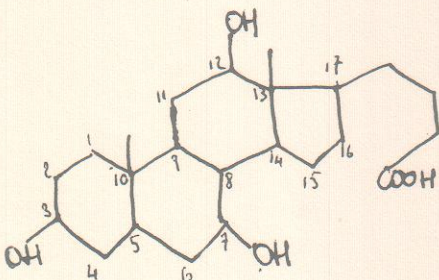
$\text{HO} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{SO}_3\text{H}$  qui peut être estérifié par un reste d'acide gras  
 $\Rightarrow \text{R} - \text{COO} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{SO}_3\text{H}$ .

Ils sont solubles dans l'eau  $\rightarrow$  émulsion à phase continue aqueuse (H/E).

#### - Dérivés stéroliques

. Sels biliaires

Correspondent à des structures comportant deux parties :



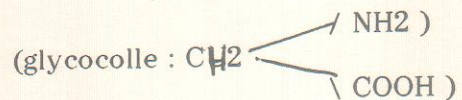
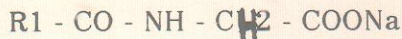
acide cholique  
tri OH en 3, 7, 12

acide désocycholique  
diOH en 3, 12

acide lithocolique  
mono OH en 7



On peut avoir le glyconate de sodium.



Ces sels sont des constituants biologiques importants.

Très solubles dans l'eau, donc émulsion H/E.

Ce sont des émulsifiants physiologiques donc ayant des toxicités faibles et bien connues.

La bile a un rôle important dans le métabolisme des lipides et l'absorption intestinale des acides gras.

. Saponines (saponosides)

Un glucoside est l'assemblage ose + aglycone.

Pour certains saponosides, l'aglycone est un stérol --> saponosides stéroliques.

On obtient des teintures qui moussent par agitation.

**Exemples** :- graines de Marron d'Inde (tonique veineux)

- racines de Salsepareille

- écorces de quillaya (bois de Panama)

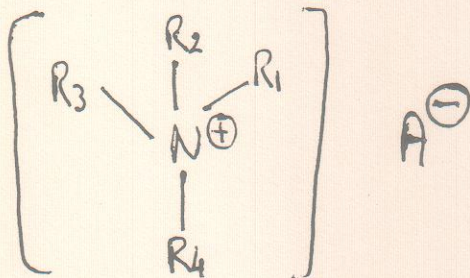
C'est un émulsionnant.

La teinture de quillaya est utilisée pour émulsionner le goudron de houille

= COALTAR (troubles dermatologiques : - eczéma,  
- psoriasis.

On utilise le bois de Panama pour les shampoings "écologiques" (en opposition avec les shampoings détergents qui provoquent des manifestations séborrhéiques).

### 1.2. A cation actif

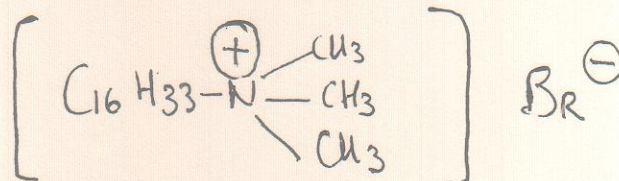


A- : chlorure, bromure, iodure, acétate.

R1, R2 et R3 correspondent souvent au même radical à faible condensation carbonée.

R4 est de condensation plus élevée : mélange de restes gras C16, C18.

Rx: CETAVLON



bromure de  
triméthyl palmitate  
ammonium

C'est un tensioactif et un antiseptique par modification de la structure de la membrane microbienne.

Emulsion type huile dans eau.



1.3. Non ioniques

. Lipophiles

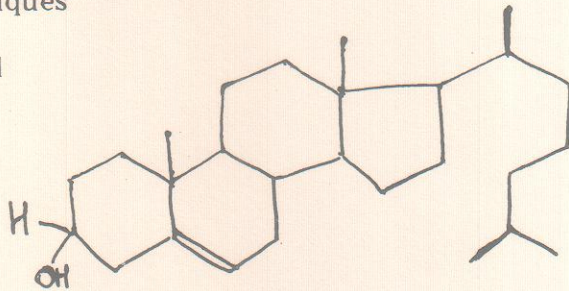
--> émulsions E/H

- Alcools gras aliphatiques  
 alcool lauryque en C12  
 alcool cetylique en C16  
 alcool stéarique en C18

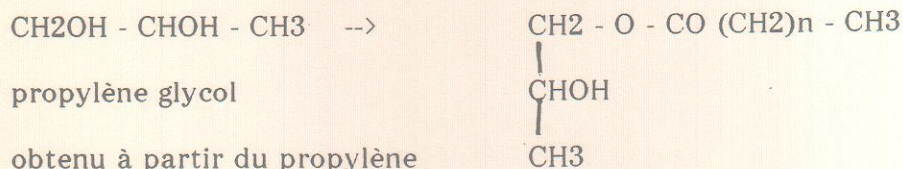
La lipophilie est due aux longues chaînes.

- Alcools stéroliques

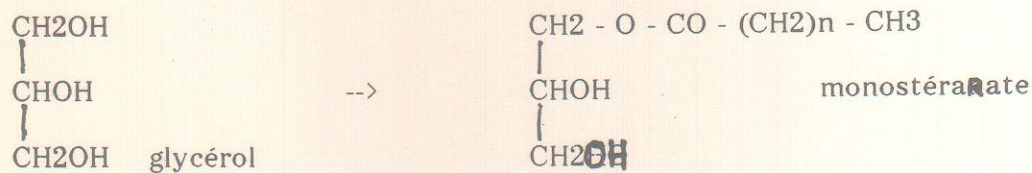
Cholestérol



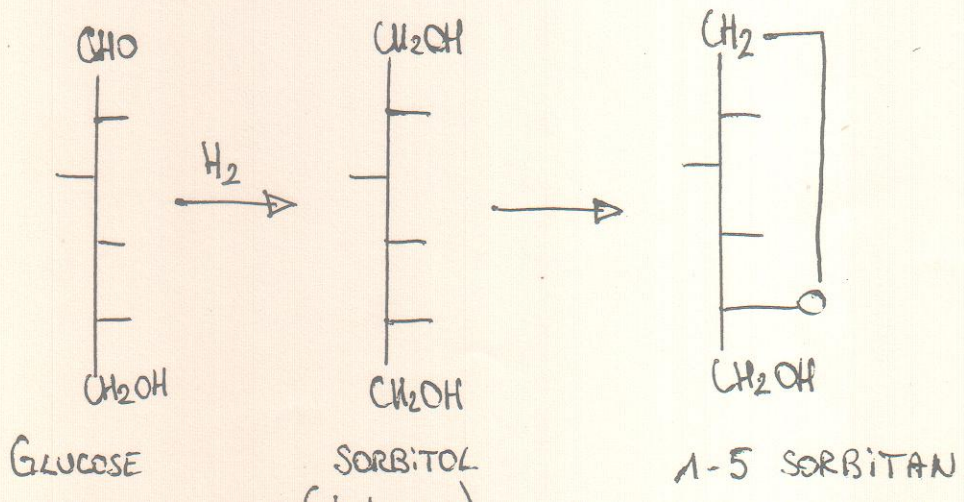
- Esters gras de polyols



obtenu à partir du propylène  
(CH<sub>2</sub> = CH - CH<sub>3</sub>)



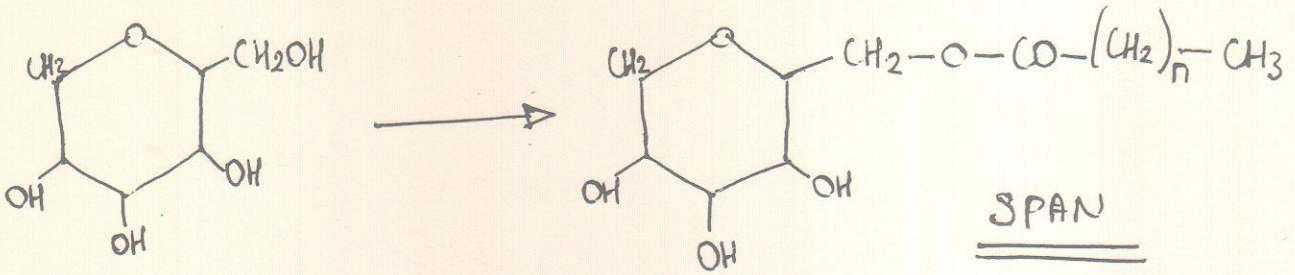
On utilise aussi un tetrol obtenu par synthèse :





sous forme cyclique :

32



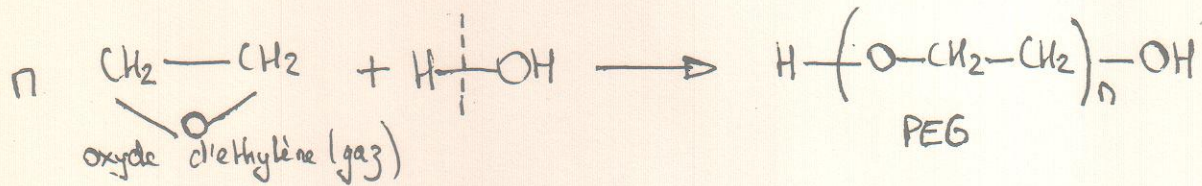
Il existe plusieurs spans :

- SPAN 20 si on a un reste lauryque
- SPAN 40 si on a un reste palmitique
- SPAN 60 si on a un reste stéarique

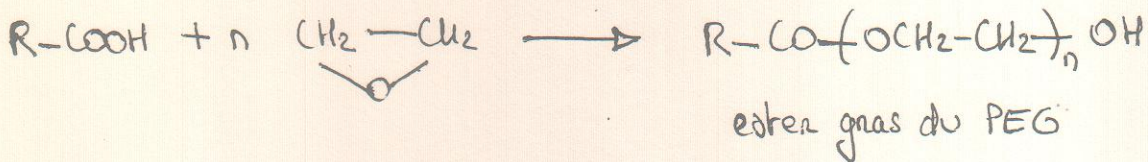
Ce sont des produits lipophiles, on aura une émulsion type eau dans huile.

**Hydrophiles**  
--> émulsion H/E

- Esters gras de polyéthylène glycol (PEG)



Selon n, on obtient des polymères liquides, pâteux, solides.

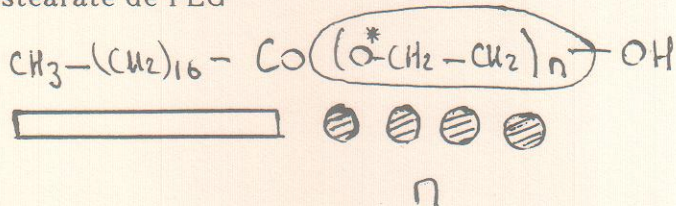


**NB** : Il faut expliquer la différence de solubilité entre :

1. Monostéarate d'éthylène glycol



2. Monostéarate de PEG

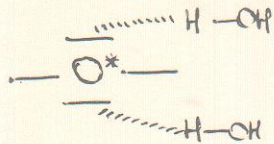


partie hydrophile

partie lipophile = chaîne hydrocarbonée



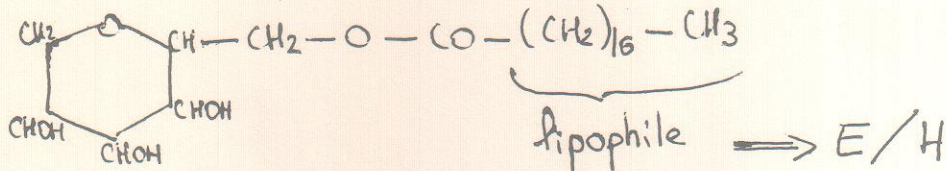
On peut moduler n par la synthèse :



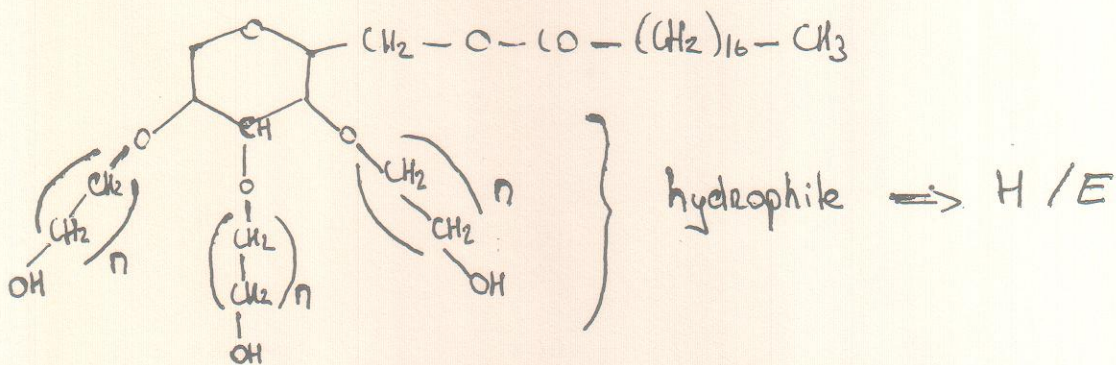
donc + n est grand, + l'hydrosolubilité est grande

- Dérivés polyoxyéthyléniques

SPANS



TWEENS



Ex.: Le Tweens 80 quand le reste est un dérivé d'acide oléique  
Il est bien utilisé.

1.4. Amphotères

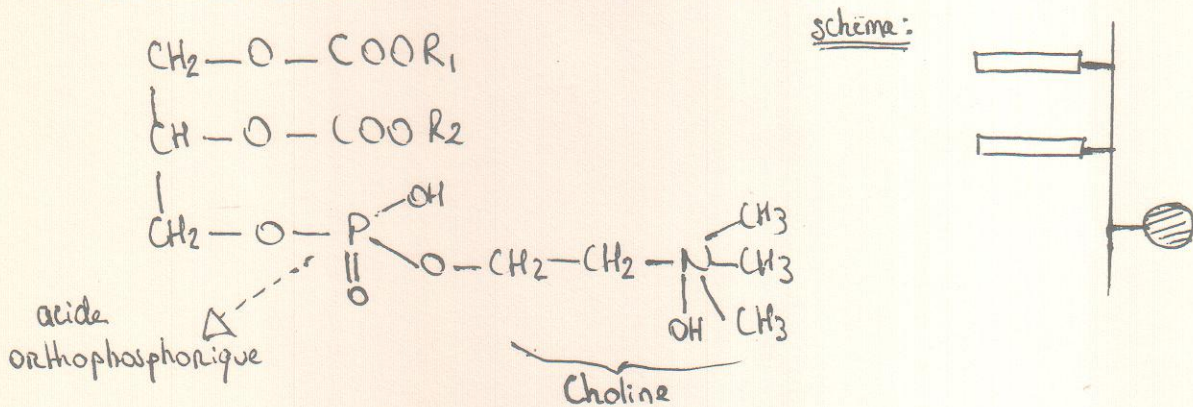
Molécules ayant à la fois des groupements anionique et cationiques.

. Lipidiques

- Lecithines

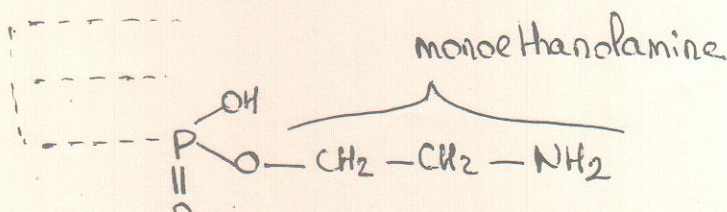
Produits naturels

Emulsionnant du jaune d'oeuf par exemple (ce qui explique la mayonnaise).



Elles ont un rôle dans la structure des membranes

- Cephalines





**. Protéiques**

En milieu acide on a un anion,  
En milieu alcalin on a un cation.

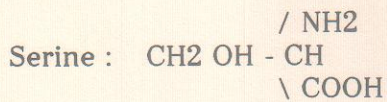
- Gelatine : holoprotéine (ne libère que des acides aminés à l'hydrolyse).  
C'est un produit industriel à partir de l'ossein de l'os.

- Caseine

Phosphoprotéine du lait.

Produite en quantité considérable en industrie.

Correspond à la sérine dont la fonction alcool I est estérifiée par l'acide phosphorique.



Ces émulsionnants orientent en général vers une émulsion type H/E.

**2. Emulsionnants insolubles dans les deux phases**

**2.1. Mouillables par l'eau**

- Les silicates Veegum  
bentonite --> H/E  
montmorillonite
- Oxyde de zinc.

**2.2. Mouillables par les huiles**

- Charbons
- Graphites --> E/H

Ces produits n'agissent comme stabilisants que s'il sont présentés très divisés. On a ainsi une grande surface de contact.

Ils peuvent stabiliser les excipients de certaines émulsions.

Fin du cours du 25 Octobre 1993



### 3. Agents pseudo-émulsifiants

Ce sont surtout des macromolécules organiques.

= Gommés, Alginate, dérivés cellulosiques et hémisynthétiques.

Ils gonflent au contact du liquide de dispersion, ce qui donne un gel plus ou moins visqueux.

Ces agents sont très souvent associés aux agents émulsifiants vrais.

**Conclusion :** Le domaine le plus actif est celui des non ioniques.

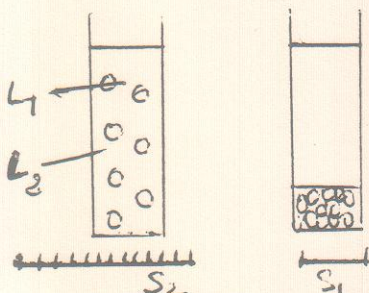
## VI. MODE D'ACTION DES AGENTS EMULSIFIANTS (Théorie des couches interfaciales : Marjins-Beeman)

### 1. Principe

Deux liquides purs, insolubles l'un dans l'autre ne peuvent pas donner une émulsion stable, quelle que soit la technologie.

On a forcément une évolution vers la rupture d'émulsion.

Les forces de cohésion évoluent vers une surface minimale entre les deux phases :



Pour qu'une émulsion soit stable il faut ajouter un 3ème constituant.

En effet, les agents émulsifiants (3ème constituant) entourent chaque gouttelette : on a alors formation d'une couche particulière qui retarde l'émulsion.

### 2. Rôle de la couche interfaciale :

Les agents tensioactifs sont constitués de deux parties :

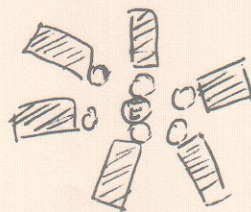
- un pôle sera plutôt soluble dans l'huile,
- un pôle sera plutôt soluble dans l'eau.

Ces substances s'intercalent entre les phases (dispersée et dispersante) en s'orientant.

- Les parties liposolubles sont représentées par des accumulations de groupements méthyléniques (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>.

- Les parties hydrosolubles sont représentées par des groupements polaires : COOH, OH, NH<sub>2</sub>.

E/H



○ : Hydrophile

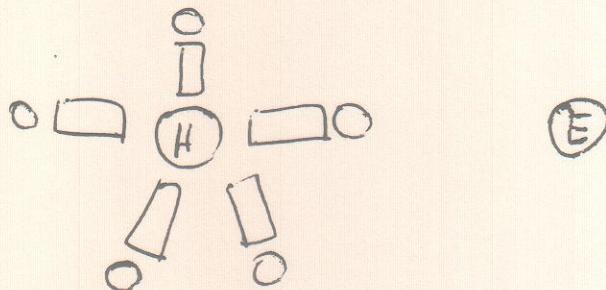
▨ : lipophile



Si on fait une coupe transversale de cette émulsion :  
 Il y a plusieurs couches concentriques  
 1-2 sont liées par une affinité,  
 3-4 sont liées par une affinité,  
 2-3 sont liées car appartiennent à la même molécule.  
 Donc le système est relativement solide, résistant.

- (E) 1
- 2
- ▨ 3
- (H) 4

### Emulsion H/E



### 3. Nature du film interfacial


Au début, on pensait que c'était un film monomoléculaire.

Actuellement, on constate que ce film est un arrangement de molécules.

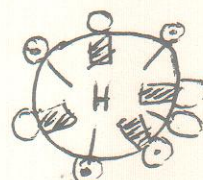
La meilleure qualité des émulsions est obtenue quand ce film est constitué de plusieurs sortes de substances, c'est-à-dire de plusieurs tensio-actifs (certains liposolubles et d'autres hydrosolubles).

**Exemple :** Emulsion Huile de Paraffine dans de l'eau.

On a une bonne stabilité. Deux chercheurs SCHULMAN et CORKBAIN rajoutaient dans cette émulsion des agents émulsionnants seuls ou en mélange, et mesuraient le temps nécessaire pour que les phases se séparent, ils appréciaient ainsi la stabilité de l'émulsion.

Cholestérol  : liposoluble non ionique H/E

Cétyl sulfate de Na  : hydrosoluble



Dans ce film interfacial, il y a une association de deux tensio actifs qui diminuent la tension superficielle et retardent ainsi la fusion des gouttelettes d'Huile dispersées.

Ceci peut être dû à des interactions ion-dipôle, forces de Van der Waals.  
 Applications en pharmacie galénique et dans d'autres domaines.

## VII. CHOIX DES AGENTS EMULSIFIANTS

### 1. Choix global

Application de la règle de BANCROFT.

### 2. Choix sélectif

NOTION de HLB (Hydrophile - Lipophile - Balance).

Notion définie par Griffin : Atlas Chemical Industries (1949).

Par filtration d'oxyde d'Éthylène sur SPANS (liposolubles), on a une transformation de SPANS en TWEENS qui ont hydrosolubles.

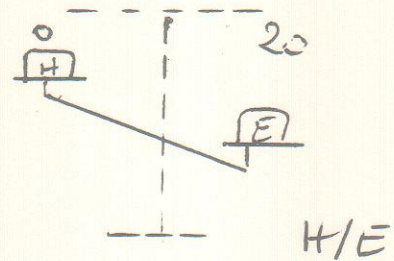
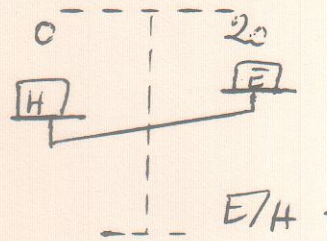
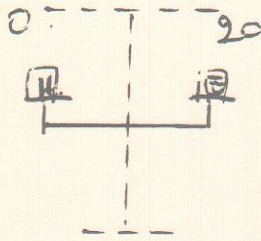


Composés de faible HLB

Hydrophiles  $H < L \implies$  liposolubles  
Lipophiles

Composés de fortes HLB

Hydrophiles  $H > L \implies$  Hydrosolubles  
Lipophiles



Remarque : ici H = Huile et E = Eau

### Simplifications

--> Pour les tensioactifs non ioniques : on a une formule :  
$$HLB = \frac{E}{5}$$
 avec : teneur en molécules d'Oxyde d'Éthylène

Exemple : Stéarate de polyéthylène glycol qui a 76 % de oxyde d'éthylène a une  
HLB :  $\frac{76}{5}$

--> Ensembles de tensio actifs constitués d'esters d'Acide gras de polyols :

$$HLB = 20 \left( \frac{I - S}{A} \right)$$

S = indice de saponification de l'ester  
A = indice d'Acide : nombre proportionnel aux fonctions acides libres

NB : Ces équations simplifiées ne sont pas applicables à des produits complexes.

Exemple : Surfactants ioniques = les ionisations provoquent une hydrophilie supérieure à celle calculée.

La graduation des balances va de 0 à 20 car :

- si on n'a pas d'oxyde d'éthylène :  $HLB = 0$

- si on a un polyéthylène glycol = on a 100 % d'oxyde d'éthylène et  $HLB = \frac{100}{5} = 20$ .

De 0 --> 8 : émulsifiants pour hydrophiles.

Quant HLB égal ou > 20 : émulsifiants très hydrophiles --> H/E.

### Avantages

--> Additivité de cette grandeur : les mélanges d'émulsifiants se mesurent par une moyenne arithmétique pondérée.

Exemple : 50 % de Tweens de  $HLB = 15$   
et 50 % de SPANS de  $HLB = 4,7$

On a :  $(15 \times 1/2) + (4,7 \times 1/2) = 9,85$ .

--> De nombreux auteurs ont publié les HLB reprises pour émulsionner un certain nombre de produits, ce qui simplifie bien le travail.



Exemple : phase huileuse : Cire d'Abeille 5 g  
 Huile de paraffine 25 g  
 Huile d'arachide hydrogénée 20 g } 50 g

phase aqueuse : glycerol 4 g  
 émulsifiant X ?  
 eau gsp 100 g

Cire d'abeille HLB = 12 -->  $\frac{12 \times 5}{50} = 1,2$

H. paraffine HLB = 12 -->  $\frac{12 \times 25}{50} = 6$

H. arachide hydrogénée HLB = 10 -->  $\frac{10 \times 20}{50} = 4$

$\Sigma = 11,2$

Donc, le mélange d'émulsifiants sera plutôt soluble dans l'eau.  
 Il faut savoir que HLB n'est pas universellement utilisée, il existe d'autres méthodes, une seule chose compte = résultat et délais.

**VIII. IMPORTANCE PHARMACOTECHNIQUE**

**Première remarque :** Qualificative : ces agents ont beaucoup d'applications. Ils sont classés par HLB.

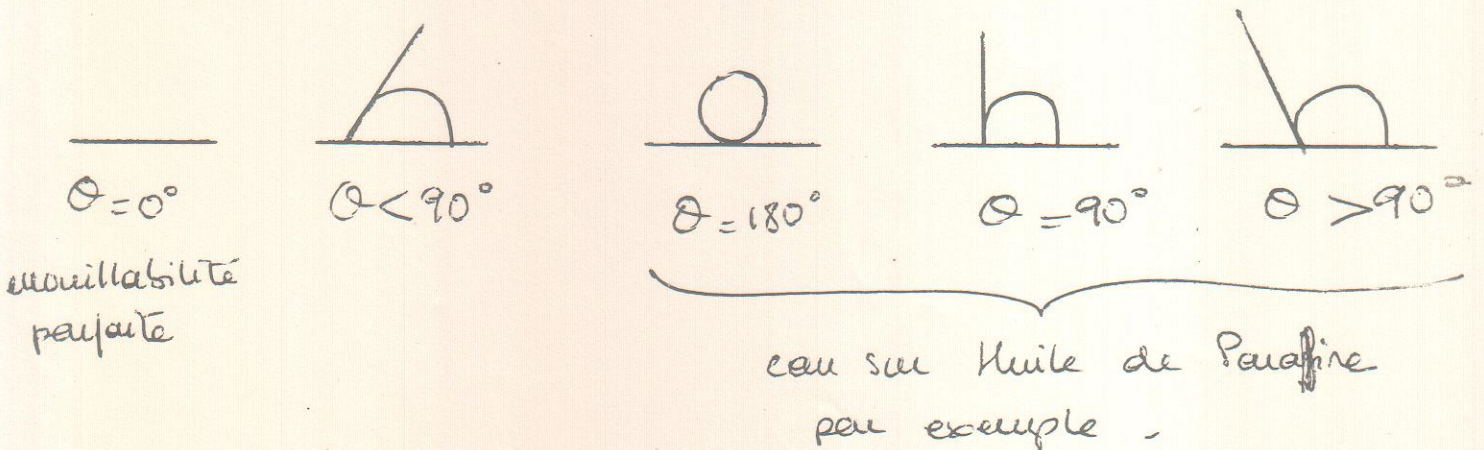
- HLB
- 0 - 3 agents antimousse
  - 3 - 6 agents émulsifiants --> dispersion E/H
  - 7 - 9 agents mouillants
  - 8 - 18 agents émulsifiants --> dispersion H/E
  - 13-16 détergents (cutanés)
  - 15-20 agents solubilisants en phase aqueuse continue
  - > 20 agents moussants.

**Deuxième remarque :** Quantitative : Besoins très différents en tenage.

Exemple : industries de poudre à laver : nécessite un grand tenage,  
 industries textiles, teinture : tenage important,  
 industries pharmaceutiques : les pharmaciens utilisent des tensio actifs,  
 mais exigence très précises sur la pureté...

**1. Agents mouillants**

Le degré de mouillabilité d'un liquide en contact avec une surface solide s'apprécie avec l'angle de contact.





Une substance ajoutée dans l'eau, qui diminue est un agent mouillant (HLB entre 7 et 9).

Utilisation : de tensio actifs comme agents mouillants en phytopharmacie (traitement des maladies des plantes).  
Les surfaces végétales ne sont pas mouillables par l'eau, à cause de la présence de poils et de cires hydrophobes sur les feuilles.

Très souvent on pulvérise sur les végétaux des dispersions aqueuses sous forme de petites gouttellettes.

Si le mouillage est parfait, le film s'étale, mais comme les feuilles ne sont pas horizontales, on observe un écoulement, donc l'absorption du Principe Actif est difficile, car le temps de contact est trop court.

Il faut donc additionner des agents tensioactifs.

Le mouillage idéal semble être "atteint" avec des grosses gouttes.

Il faudra donc envisager :

- la nature des agents mouillants,
- la toxicité vis à vis de l'organisme végétal.

Fin du cours du 26/10/93  
9H - 10H



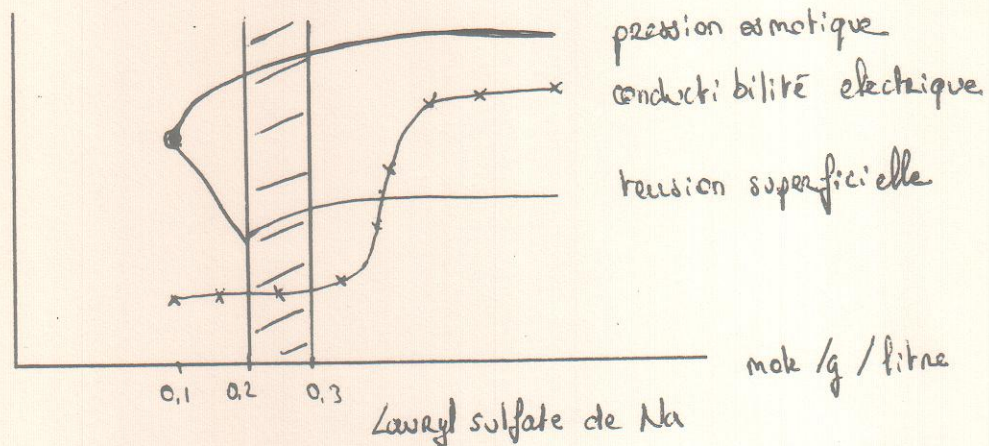
## 2. Agents de solubilisation

### a) Fait expérimental - notion de CMC


Utilisation des savons : en solution aqueuse, ils peuvent aider à la dissolution du phénol.

Aux faibles concentrations, les agents tensio-actifs en milieu aqueux ont le comportement d'une solution idéale.

Si on augmente les concentrations, on s'aperçoit que les propriétés physico-chimiques montrent de brusques variations.



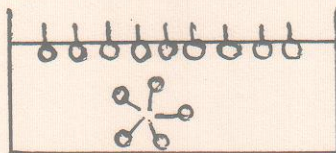
A partir de la concentration micellaire critique (CMC), il y a formation de micelles.

Pour un tensio-actif donné, il y a des méthodes expérimentales pour déterminer cette zone de concentration (  )

### b) Pourquoi ces micelles ?

Exemple de l'adsorption Gaz / Liquide.

Si on ajoute un agent tensio-actif à un liquide, on a une adsorption positive.



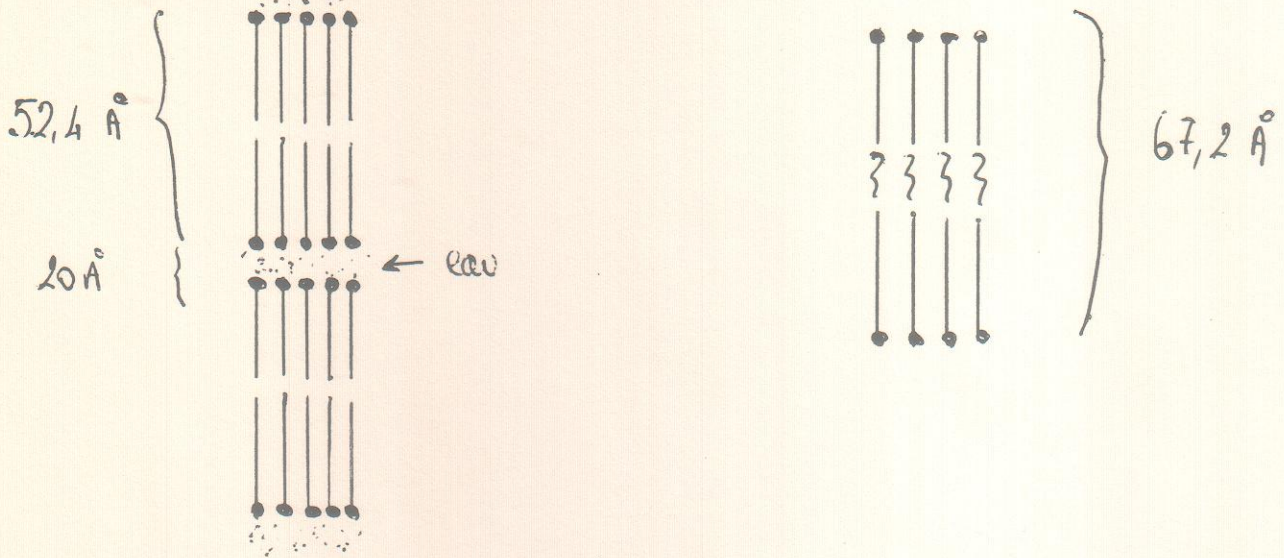
Si on continue d'en ajouter, la surface devient saturée.

Les molécules se groupent en structures organisées de formes variées, lamellaires, sphériques, cylindriques.

Ces structures sont fugaces et renouvelées.



## C. Intérêt de ces micelles (Harkins)



Cas du laurate de potassium : formation de micelles lamellaires en double palissade.

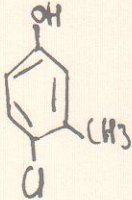
(Par diffraction des rayons X on peut évaluer ces distances).

Au-delà de la CMC, il existe des structures micellaires. Si on ajoute un hydrocarbure : l'éthylbenzène (insoluble dans l'eau), il est capable de se dissoudre dans le milieu car il s'intercale du côté lipophile de la double palissade.

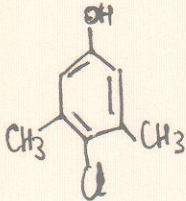
Par diffraction RX, on a une sorte de dilatation.

## Exemples :

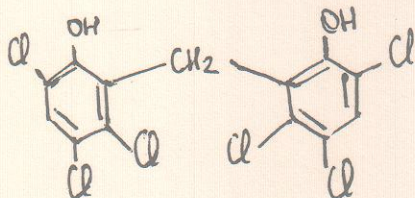
\* Composés phénoliques : activité antiseptique.



4 Chlorometacresol



4 Chloro 3-5 xylenol



hexachlorophene

\* Surfactants non ioniques

Ils peuvent dissoudre l'iode métalloïdique jusqu'à 30 %.

On aura des iodophores.

On obtient des produits plus stables que les composés iodo-iodurés.

Application antiseptique sur la peau ==> meilleure pénétration cutanée.



### \* Huiles essentielles

En général insolubles dans l'eau, elles peuvent être dissoutes en milieu aqueux par des Tweens.

Ces mêmes Spans et Tweens sont utilisés par des préparations aqueuses de vitamines liposolubles : A, B, E, K.

Elles peuvent ainsi être incorporées dans des micelles d'agents tensioactifs hydrosolubles.

Dans la même préparation on inclut ainsi des vitamines hydrosolubles et liposolubles = hydrosols polyvitaminés

B1      B2      C  
+ Vitamines liposolubles

### \* Liposomes

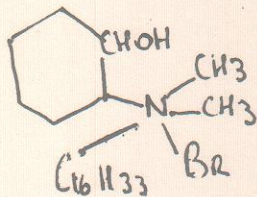
= Aggrégants organisés de micelles.

On inclut dans des structures réservoirs des produits peu solubles en milieu aqueux.

Ex. : ... préparation à usage parentéral.

### d) Agents tensioactifs et pharmacologie Pharmacodynamie

- Les savons ont des propriétés germicides.
- Le biocidan :



Activité germicide car il y a adsorption sur la membrane cellulaire des bactéries et donc altération.

On aura libération du contenu cellulaire, puis mort de la bactérie.

- Il existe un grand nombre de formes :
- poudre,
  - collyre,
  - collutoire,
  - solution,
  - pommade.

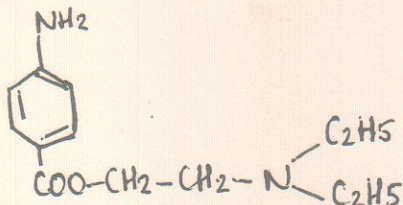
--> Il peut aussi y avoir une activité pharmacologique indirecte.

Les tensioactifs peuvent influencer la pénétration dans l'organisme de principes actifs.

**Exemple** : par voie orale pour des composés liposolubles : la vitamine A par voie orale traverse la barrière intestinale à un taux supérieur en solution micellaire qu'en solution huileuse.

**Exemple** : pour préparations injectables.

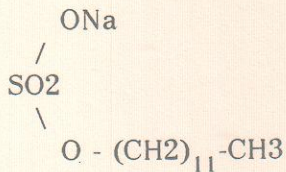
Procaine : anesthésique local



En général sous forme de chlorhydrate



On utilise cet anesthésique local en solution mixte de chlorhydrate + laurylsulfate de sodium :



Le temps pendant lequel on maintient une anesthésie locale de 100 % est 4 fois plus long dans le cas du solution mixte.

Cette association apporte un retard dans la libération ou la diffusion de la procaine.

Bien sûr, il faut étudier la toxicologie générale et locale du laurylsulfate.

## IX. PREPARATION DES EMULSIONS

La mise en oeuvre d'un appareil adapté n'est pas suffisante, il faut des agents émulsifiants.

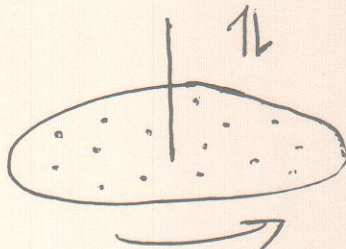
### 1. Principe

Dispersion + division.

Effet de laminage.

#### a) Dispersion + division

On utilise un Rable : disque perforé de métal ou de verre animé d'un double mouvement.

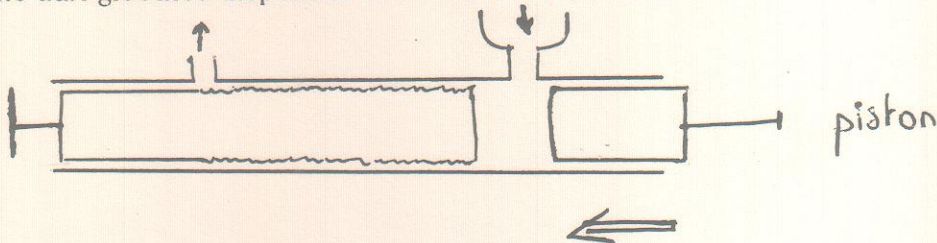


agitateurs Reyneri

#### b) Laminage

Par homogénéiseurs.

On donne aux globules dispersés des dimensions faibles.



Homogénéiseur Desmoutis

On peut faire varier le jeu entre vis et écrou.

Grâce au piston, on forme le passage de l'émulsion.

On utilise aussi des moulins colloïdaux, ultrasons, sifflets...



## 2. Essais généraux

### a) Physiques

- pH : méthodes colorimétriques + électrométriques.

- Granulométrie : mesure de la taille des particules dispersées pour connaître l'efficacité des homogénéiseurs.

Stabilité des émulsions si les globules sont petits et homogènes.

On utilise le microscope optique ou des systèmes plus évolués.

- Stabilité physique.

Comportement de l'émulsion en cas de centrifugation

--> séparation ou non de l'émulsion.

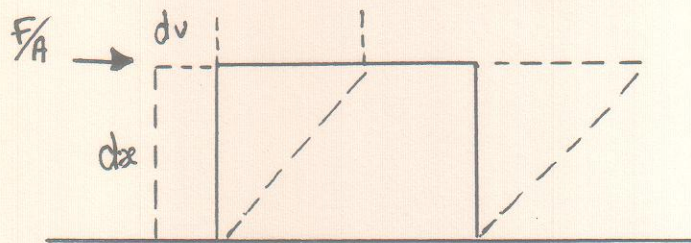
- Viscosité.

C'est une résistance qui s'oppose au déplacement d'une partie du liquide par rapport à une autre partie.

C'est plus complexe que la viscosité des liquides :

- eau = fluide newtonien

- dispersion : non newtonien

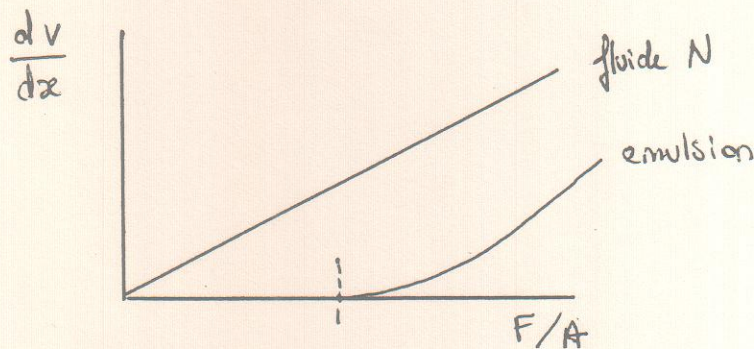


On a un bloc parallélépipédique de paraffine.

On exerce une force sur le plan supérieur (le plan inférieur étant fixe).

Il existe deux paramètres :- force de cisaillement  $F/A$

- le déplacement différentiel par rapport à  $dx$



. Fluide newtonien.

La vitesse est constante, on a une droite.

. Emulsion.

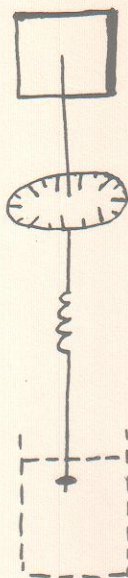
La pente varie, la courbe ne passe pas par l'origine.

Pour que le fluide s'écoule, il faut exercer une force  $F/A$  : point de fluage. En-dessous, il ne se passe rien.

La viscosité dépend de :

- la nature des phases,
- le rapport de leurs volumes,
- l'agent émulsionnant (film interfacial).





moteur

cadran

fil de torsion

agitateur

VISCOSIMÈTRE

de

BROOKFIELD

Le décalage entre les vitesses de rotation du cadran et de l'agitateur est fonction de la viscosité.

### b) Chimiques

--> Teneur en eau.

Méthodes chimiques (K. Fischer).

En présence de lipides non saturés, il faut faire des corrections

--> méthode de dessiccation à poids constant.

--> Dosage des lipides totaux.

Extraction en continu avec un solvant approprié.

## X. EXEMPLES D'EMULSIONS OFFICINALES

### 1. Emulsion d'amande

Amande douce 50 g (graines fournies par amygdalus communis variété dulcis)

Sucre blanc 50 g

Eau distillée 100 g

On va monder les amandes (du latin --> purifier) :

1) On les plonge quelques minutes dans l'eau bouillante

--> ce sera facile de retirer la pellicule externe.

2) On les broie avec le sucre plus une petite quantité d'eau dans un mortier en marbre. C'est une pulvérisation par intermède.

On obtient une pâte fine que l'on délaye progressivement avec l'eau.

3) On passe à travers une étamine.

On a rejeté la pellicule externe car elle renferme les tanins (composés polyphénoliques) qui donnent une coloration intense avec les sels de fer, ou précipitent les matières protéiques.

La phase continue = eau.

La phase dispersée = huile des amandes (35-40 %).

Obtention par pulvérisation in situ.

L'agent émulsifiant est naturel : c'est la caséine végétale.

C'est un tensio-actif amphotère (matière protéique phosphatée).



## 2. Potion émulsive gommeuse (Looch Blanc)

Amandes douces 40 g  
 Amandes amères 3 g  
 Sucre blanc 30 g  
 Poudre de gomme adragante 0,5 g  
 Eau distillée de fleur d'oranger 10 g  
 Eau distillée QSP 150 ml

On utilise donc les graines de amygdalus communis dulcis,  
 et de amygdalus communis amara.

. On monde les amandes (comme précédemment) pour enlever les tanins.  
 On fait une émulsion avec les amandes mondées, l'eau et presque tout le sucre.

. Dans un second mortier :

On triture gomme adragante + reste du saccharose.  
 C'est une pulvérisation par intermède (les grains de saccharose étant durs, ils servent de "pulvérisateur").  
 On délaye par apport de l'émulsion, puis on ajoute l'eau distillée fleur d'oranger.

Phase continue : eau

Phase dispersée : huile

Agents émulsifiants :- caséine végétale,  
 - gomme adragante = agent pseudo émulsifiant.

AN : Les amandes amères contiennent une certaine quantité d'HCN.

Donc, ne pas associer le Looch Blanc avec le chlorure mercurieux : le Calomel (c'est un cholagogue) car risque de provoquer la transformation en cyanure mercurique.

Usage :

Véhicule pour différents médicaments.

Exemple : sels de bismuth insolubles dans l'eau (l'usage a disparu mais il y a encore possibilité de préparation extemporanée).

## 3. Potion émulsive huileuse (Looch huileux)

Huile de noyau : 15 g  
 Poudre de gomme arabique : 15 g  
 Sirop de gomme arabique : 30 g  
 Eau distillée de fleur d'oranger : 15 g  
 Eau distillée QSP : 150 ml

Huile de noyau : à partir de noyaux de différentes rosacées (abricots, pêches).



Dans un mortier, on bat poudre et sirop de gomme arabique pour obtenir un mélange homogène.

Puis on ajoute l'huile de noyau, l'eau distillée et l'eau distillée de fleur d'oranger.

Phase continue aqueuse.

Phase dispersée huileuse.

Gomme arabique comme agent émulsifiant.

Usage : Véhicule pour suspension buvable.

#### 4. Liniment oléocalcaire

**! Peut tomber à l'oral, car facile à retenir.**

##### \* Pharmacopée 1965

Huile d'olive,

Soluté d'hydroxyde de Ca (eau de chaux)

C'est un mélange à parties égales.

On agite des masses égales des deux composés dans un flacon.

--> Emulsion E/H.

Phase continue : huile.

Phase dispersée : eau.

Les agents émulsifiants se réalisent in situ : l'huile d'olive contient l'acide oléique libre, avec l'eau de chaux,

Il donne l'oléate de calcium et autres sels d'acide gras qui sont liposolubles --> émulsion E/H.

C'est pour cela que l'on n'utilise pas d'huile d'olive neutralisée.

Utile pour les brûlures au 1er degré.

##### \* Formulaire national

Huile d'olive : 49 g

Stéarate de glycérol : 1 g

Solution d'hydroxyde de calcium : 50 g

On fait dissoudre le stéarate dans l'huile (au bain marie) et on ajoute l'eau de chaux.

Stéarate de glycérol :

Comporte des di et triglycérides d'acides gras (palmitique et stéarique).

#### 5. Emulsion d'huile de vaseline

Gélose pulvérisée : 10 g

Carragaheen : 40 g

Huile de vaseline : 200 g

Eau distillée QSP : 320 g

) des algues floridées

--> mélange d'hydrocarbures

Décocté de carragaheen : épuisement de l'algue par l'eau bouillante.

On obtient un mucilage.

On délaye dans un mortier la gélose dans l'huile de vaseline.

On mélange par petites portions mucilage + eau.

Phase continue eau.

Phase dispersée huile de vaseline.



Agents émulsifiants :- mucilage,  
- gélose.

Usage :- laxatif mécanique doux,  
- c'est un lubrifiant.

## XI. EMULSIONS NON OFFICINALES

### 1. Usage externe

#### Préparations cosmétiques

On a deux phases :  
 \* agents émulsifiants (détergents...)  
 \* parfums (il faut étudier l'acceptabilité)  
 \* conservateurs variés :  
 - antioxydants,  
 - antimicrobiens,  
 - anticryptogamiques,  
 - antifongiques.

. Crème de jour : type H/E.  
Sensation de fraîcheur par évaporation de l'eau.

. Crème de nuit : type E/H.  
Qui donne aux utilisatrices (et peut-être utilisateurs ?) un aspect luisant.

#### Excipients émulsionnés

Ce sont des émulsioïdes.

Une des deux phases n'est liquide qu'au moment de la préparation.  
On peut moduler la pénétration des principes actifs.

### 2. Usage interne

#### Emulsions injectables

Ce sont les émulsions lipidiques de l'alimentation endoveineuse : parentérale.  
Obligatoires car l'alimentation par le tube digestif est impossible

- opération intestins...
- choc aigu ou chronique.

Il faut donc une injection de composés directement utilisables :

- sels minéraux,
- vitamines,
- protides : protéolysats ou solutés vrais d'acides aminés,
- glucides,
- lipides : indispensables car valeur calorigénique élevée :  
     1 g de lipide --> 9 calories,  
     1 g de glucide ou protide --> 4 calories.

Les lipides sont des huiles végétales

Il faudra donc des émulsifiants ayant différentes propriétés

- innocuité : - toxicité connue,  
               - non antigéniques,  
               - non pyrogènes,  
               - non hémolytiques;
- émulsifiants à faible concentration,
- stabilité chimique pendant le stockage, la stérilisation,
- acceptés par les organismes officiels.

(coton, soja, sésame)

#### Emulsions lipoprotéiques buvables



On dissout dans la phase aqueuse des vitamines.

Exemple : Vitamine B 12 (stimulant la synthèse protéique)  
+ protéines, lipides.

Utilisées chez les prématurés, les opérés.

**Fin des émulsions**

## FORMES PHARMACEUTIQUES

### Voie orale

Formes à doses multiples :

- liquides : - solutés buvables,  
- émulsions,  
- suspensions;
- solides : - poudres composées,  
- saccharures granulés.

Formes à doses unitaires :

- solides : - comprimés,  
- cachets,  
- capsules,  
- pilules;
- liquides : - ampoules de soluté buvable.

### Voie parentérale

Veineuse  
Sous-cutanée  
Intramusculaire

### Muqueuses

Oculaire --> collyres  
Buccale --> collutoires  
Rectale --> suppositoires ...  
Vaginale --> ovules, comprimés gynécologiques.

### Usage externe

Pommades  
Lotions  
Liniments

(Ce plan sert soit-disant de transition)



## COLLYRES

## I. DEFINITION ET CLASSIFICATION

Formes pharmaceutiques, préparations appliquées au contact des muqueuses oculaires, c'est-à-dire pour les infections des yeux.

Il existe des collyres exceptions : gazeux, collyres secs et les collyres traditionnels : liquides.

## 1. Collyres gazeux

Utilisation de vapeurs de liquides volatiles dans des oeilères.

Exemple : alcoolat de Fioravanti.

Contient entre autre de la thérébentine.

On l'utilise maintenant en usage externe.

Sur le Vidal de 1984, il y a eu des présentations en aérosol qui ont aujourd'hui disparu. Elles contenaient :

- une valve doseuse,
- un applicateur pour maintenir l'oeil ouvert pendant l'application.

## 2. Collyres secs

Connus depuis l'antiquité puisqu'on en a même découvert dans les ruines de Pompeï (pas étonnant qu'ils soient secs !).

C'est une sorte de pâte à modeler que le malade délayait dans de l'eau ou du blanc d'oeuf (tout cela dans l'oeil ?!).

En médecine tropicale, on utilise des poudres de sulfamide pulvérisées sur la conjonctive.

Exemple : Dans le cas du Trachome dû à Chlamydia trachomatis qui fait apparaître le développement de granulations dans les culs de sac conjonctivaux. D'où lésion cornéenne... jusqu'à la cécité.

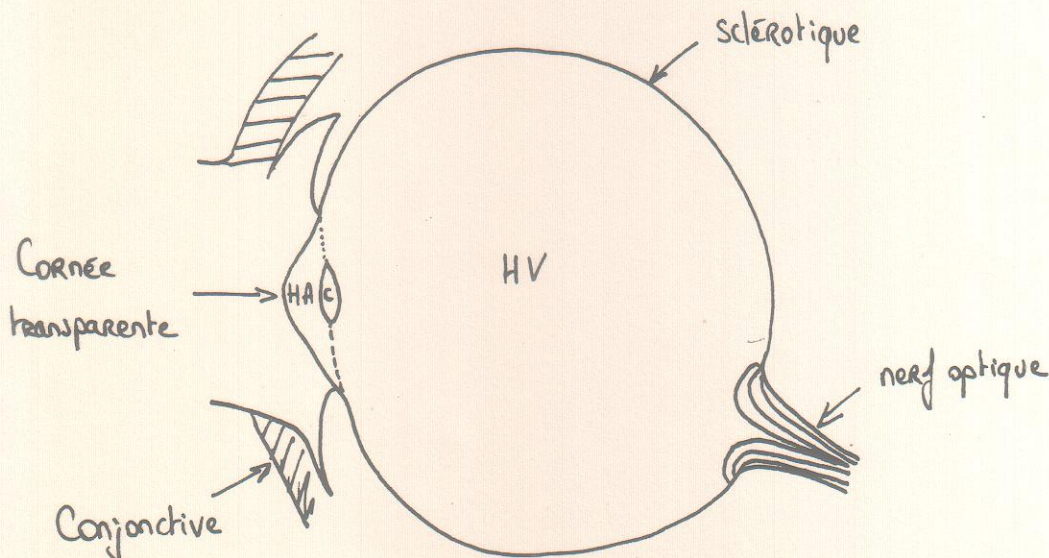
## 3. Collyres liquides

Aqueux : eaux distillées simples ou aromatiques (rose).

Huileux : huiles fixes.

## II. ABSORPTION DES MEDICAMENTS PAR L'OEIL

## 1. Rappel anatomique





- . Inflammation de la conjonctive = conjonctive (d'où oeil rouge).
- . C = cristallin = lentille biconvexe  
dont l'opacification progressive = cataracte "c'est un rideau qui tombe progressivement".
- . H V = humeur vitrée
- . H A = humeur aqueuse
- . Rétine = membrane interne nerveuse.

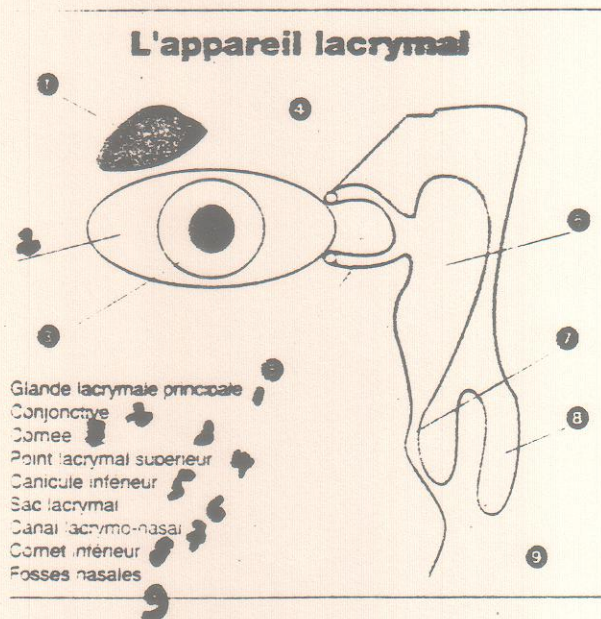
## 2. Rappels physiologiques

L'excitation de la cornée par les collyres provoque plusieurs faits :

- ==> réflexe oculo-palpébral = occlusion des paupières,
- ==> sécrétion d'un flux de larmes.

Les larmes sont sécrétées par la glande lacrimale, sont déversées dans le cul de sac conjonctival, puis gagnent l'angle interne de l'oeil, région de la canicule.

Schéma :



Une très grande partie des collyres vont vers les fosses nasales. On a fait une expérience avec la fluoresceine, et on a remarqué que les collyres persistaient 5-6 minutes sur la cornée.

## 3. Perméabilité de l'oeil

Parties de l'oeil absorbantes :

- la conjonctive, car elle est vascularisée,
  - la cornée pour une part; c'est-à-dire qu'elle est perméable quand l'épithélium est altéré, modifié.
- La cornée manifeste une perméabilité sélective.

4. Facteurs biogaléniques : qui influencent la perméabilité de l'oeil.

a) Ceux qui dépendent de la forme pharmaceutique :

- structure de la molécule de Principe Actif,
- taille - molécule de Principe Actif - (PA),
- structure moléculaire du solvant,
- concentration de la solution,
- pH de la solution,



- degré de dissociation électrolytique,
- degré d'ionisation : seule la fraction non ionisée du Principe Actif traverse les membranes cellulaires.
- Pression osmotique.

#### b) Facteurs externes

- T° de la préparation : tiédir un collyre est judicieux par exemple.
- Degré d'altération de la cornée.

#### Remarques :

(1) Il y a des cas où on ne recherche pas la pénétration du PA du médicament, l'objectif est une action de surface.

Exemple : traitement des conjonctivites.

(2) La pénétration de certains médicaments est considérable et le PA se retrouve dans la circulation générale.

Exemple : Quelques gouttes de Nicotine déposées sur la cornée d'un lapin sont mortelles.

### III. QUALITES GENERALES DES COLLYRES LIQUIDES

Un collyre doit respecter les propriétés physico-chimiques du liquide lacrimonal.

- Bonne tolérance : . instillation indolore,  
. pression osmotique,  
. pH des collyres.
- Stérilité : - au moment de la délivrance,  
- pour certaines formes imultidoses, il faudra maintenir la stérilité au cours de l'utilisation.

#### 1. Bonne tolérance

##### \* Pression osmotique

--> MASSART en 1890 : la Pression osmotique (PO) des larmes est égale à la PO de NaCl 14‰. Cette conception figurait dans la pharmacopée de 1937.

--> KROCH-LUND (1945) } liquide lacrimonal est iso osmotique du plasma sanguin

--> JAUNARD (1951) } PO des larmes = PO de NaCl 9,30 ‰.

En 1965, la pharmacopée a adopté cette dernière idée.

- Pour un oeil normal, on a des variations de concentrations salines bien tolérées entre 2 et 20‰.

- Un oeil malade est beaucoup moins tolérant.

\* pH : Le liquide lacrimonal est plutôt alcalin, le pH = 7,7 dans 70 % des cas.

L'ajustement à pH = 7,7 n'est pas intéressant dans tous les cas.

Il faut tenir compte d'autres considérations physico-chimiques

**Exemple :** Sels d'Alcaloïdes dissous dans l'eau à une concentration de 1-2 % (sels Alcaloïdes = sels bases faibles et Acides Forts), donnent une solution aqueuse dont le pH est égal ou < 5.

Pour augmenter ce pH, on ajoute des agents alcalins, mais ceci à plusieurs conséquences :

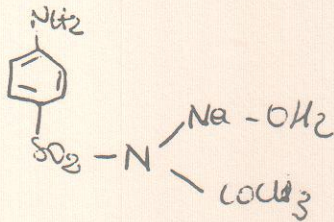
- > On augmente les bases libres (donc augmentation de l'activité physiologique).
- > On peut avoir une précipitation de Bases libres, qui peut avoir lieu au cours de la vie commerciale.



--> Ceci peut favoriser l'Hydrolyse des fonctions esters (Atropine par exemple) et ainsi entraîner une perte d'activité, voire même une toxicité.

Par exemple : Adrenaline : orthodiphénol : L'alcalinité favorise l'oxydation, ce qui donne un produit inactif ou toxique.

Autre exemple : Sulfacetamide - Sodique



pour rester en solution  
il faut un pH > 8,2

Pour un principe actif, il y a plusieurs valeurs optimales de pH :

- une valeur pour assurer la stabilité physique de la solution,
- une valeur pour assurer la stabilité chimique de la solution
- une valeur pour assurer l'action pharmaceutique.

Il faut donc établir un compromis entre toutes ces valeurs.

L'oeil sain a un certain pouvoir tampon, il supporte une gamme de pH assez large.

La Pharmacopée dit : "Le pH des collyres est compris entre 6,4 et 7,8, bien que dans des cas particuliers, il puisse s'en éloigner pour permettre la formulation et la conservation de la préparation".

Certaines substances sont irritantes pour d'autres raisons : (raisons différentes du pH et de la PO).

Exemple : sulfate de Zinc : soluble dans l'eau.

Solution ophtalmique à pH = 7 et à pression iso osmotique aux larmes, et pourtant l'instillation est douloureuse.

## 2. Stérilité

La stérilité d'un collyre ne s'impose pas comme pour un soluté injectable, mais doit tout de même être très importante.

Un développement bactérien dans la préparation provoque une modification de l'apparence, etc...

Une médicament ophtalmique ne doit pas apporter de germes à l'oeil.

Deux aspects :

--> Assurer la stérilité jusqu'au moment de l'emploi.

Il faut donc stériliser les préparations.

--> Problème pour les collyres conditionnés dans des flacons multidoses : ==> la tendance est de nos jours aux flacons monodoses = unidoses.

### \* Germes contaminants

. Pseudomonas Aeruginosae : Bacille pyocyanique (qui donne une coloration bleue au pu).

. Il se développe facilement dans les collyres.

. Il élabore des toxines.

. Ce germe est un hôte courant de la peau de l'homme, donc la contamination peut se faire par le malade ou par l'air ambiant.

Il y a d'autres germes tels que : - Bacilles subticus,  
- Microchampignons,  
- Virus de la conjonctivite.



### \* Conséquences

Accidents locaux : --> aspect vitreux de l'oeil,  
--> conjonctivite,  
--> ulcération de la cornée.

Accidents généraux : --> septicémies foudroyantes.

## IV. PREPARATION DES COLLYRES

### 1. Correction de la pression osmotique (PO)

Deux solutions iso osmotiques présentent la même PO.

Il existe des méthodes manométriques pour mesurer la PO.

Avant ceci était peu développé, car nécessité de préparer des membranes semi-perméables.

L'appréciation de la PO peut aussi se faire par la mesure de l'Abaissement du point de congélation :

"Le point de congélation d'un liquide ou d'une solution = température à laquelle les phases solides et les phases liquides sont en équilibre à Pression Atmosphérique.

Le point de congélation correspond au point de fusion = température à laquelle les tensions de vapeur des Phases liquides et des phases solides sont *égales*.

La dissolution d'un corps non volatile dans un liquide, diminue la tension de vapeur de ce dernier.

$$Dp = P_A^\circ \times x_B \quad \begin{array}{l} P_A^\circ = \text{tension de vapeur de A pur} \\ x_B = \text{fraction molaire de B dissous dans A} \end{array}$$

Loi de RAOULT :

$$DT = T_A^\circ - T = \frac{c \cdot g d}{M d} \quad \begin{array}{l} T_A^\circ = \text{température de congélation du solvant pur} \\ T = \text{température de congélation de la solution.} \end{array}$$

C = Abaissement du point de congélation provoqué par dissolution d'une molécule gramme dans 1000 g de solvant.  
= Constante cryoscopique du solvant pur.

gd = masse de corps dissous dans 1000 g de solvant.  
M = masse molaire.

Constante cryoscopique de l'Eau = 1,86.

Point de congélation du plasma ou des larmes = (-) 0,56°.

$$DR = T_A^\circ - T = 0 - (-0,56) = 0,56.$$

Larme ou Plasma = solution aqueuse, donc on a :

$$0,56 = 1,86 \times x$$

$$\frac{0,56}{1,86} = x = 0,3$$

Donc, c'est une solution aqueuse iso osmotique du plasma, de concentration 0,3 M

La question est : "Pourquoi une solution de NaCl 0,9‰ est iso osmolaire ?"

--> Pour les non électrolytes:

Glucose = PM = 180

donc  $180 \times 0,3 = 54$  g/l



--> Pour les électrolytes :  
 Solution de NaCl à 8,6‰ par exemple  
 PM NaCl = 58,45 g/mol.

$$\frac{8,6}{58,45} = 0,1471 \text{ M}$$

Si l'ionisation est totale, on a deux ions par molécule.  
 Donc la solution sera  $0,1471 \times 2 = 0,29 \text{ M}$ , ce qui est équivalent à 0,3 M.

La plupart du temps, les collyres renferment des Principes Actifs à des concentrations jamais iso osmotiques au liquide lacrimonal.  
 On rajoute une certaine quantité d'un sel soluble pour obtenir l'isoosmose.

**Nature de l'Agent isoosmotisant**

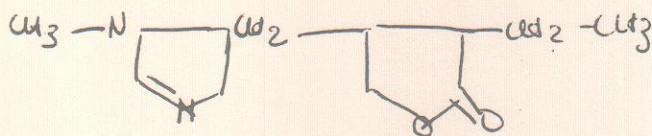
--> NaCl = sel physiologique.

Mais parfois, il faudra remplacer NaCl par d'autres sels tels que sulfate de Na, Nitrate de Na, Nitrate de K, sucres, glucose, saccharose : tout ceci pour avoir une compatibilité chimique avec le Principe Actif.

**Quantité :**

--> Calcul physique

Solution aqueuse de Chlorhydrate de Pilocarpine à 2 % p/v.  
 Combien faut-il de NaCl pour obtenir l'isoosmolarité ?



Pilocarpine  
 (alcaloïde du Jaborandi)

$$DT = T_A^\circ - T = C \cdot \frac{gd}{Md}$$

- PM de Pilocarpine HCl = 245  
 $2\% : \frac{2}{245} \text{ mol/g} / 100 \text{ ml}$

$$\frac{2}{245} \times 2 \text{ ions} / 100 \text{ ml}$$

- NaCl : PM = 58,5  
 $x\% : \frac{x}{58,5} \text{ mol/g} / 100 \text{ ml}$

$$\frac{x}{58,5} \times 2 \text{ ions} / 100 \text{ ml}$$

$$\text{Nombre total d'ions} = \frac{2}{245} \times 2 + \frac{x \times 2}{58,5}$$

Soluté isoosmotique de NaCl 9‰  
 pour 100 ml :  $\frac{0,9}{58,5} \text{ mol/g}$

$$\frac{0,9 \times 2}{58,5} \text{ ions}$$

A l'isoosmose :

$$\frac{9}{245} \times 2 + \frac{2 \times x}{58,5} = \frac{2 \times 0,9}{58,5} \implies x = 0,42 \text{ g}$$



==> Méthode de la pharmacopée américaine :

Il faut dissoudre le Principe Actif (PA) dans de l'eau stérile en quantité telle pour obtenir une solution isotonique.

1er temps : --> solution isotonique.

2è temps : --> dilution de cette solution avec un solvant isoosmolaire pour ramener la teneur en PA à la concentration souhaitée.

On veut préparer 10 ml de collyre isoosmotique de Chlorhydrate de Pilocarpine 2 % p/v.

1 g de Chlorhydrate de Pilocarpine + 23 ml d'eau stérile.  
--> soluté isoosmotique.

Donc,  $0,2 \text{ g} + \frac{23}{5}$  soit 4,6 ml d'eau stérile  
--> soluté isoosmotique.

On dilue à 10 ml avec un solvant isoosmotique.

Diluant = NaCl

= soluté d'Acide Borique à 2 % (Activité antiseptique).

Vérifications expérimentales : Il faut comparer la PO du collyre à une référence : méthode cryoscopique.

Fin du cours du 9/11/93



C. Vérifications expérimentales (suite)

. Comparaison des pressions osmotiques  
Méthode cryoscopique (simple mais minutieux)

Refroidissement progressif du liquide examiné. On va porter ce liquide à une température légèrement inférieure à la température de congélation (de 1 à 2° C).

Le produit est maintenu en état de surfusion.

Amorçage de la cristallisation.

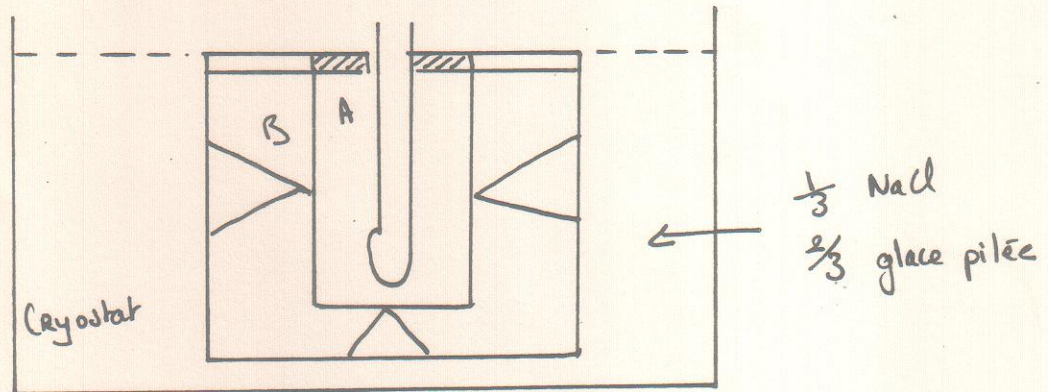
Addition d'un cristal de glace obtenu avec de l'eau pure.

Ou agitation plus rapide.

Utilisation d'un thermomètre adapté (ou 1/20 ou 1/25 de degré C).

APPAREILLAGE

On a plusieurs systèmes concentriques



Dans le tube A :

Quelques millilitres du liquide

Agitateur

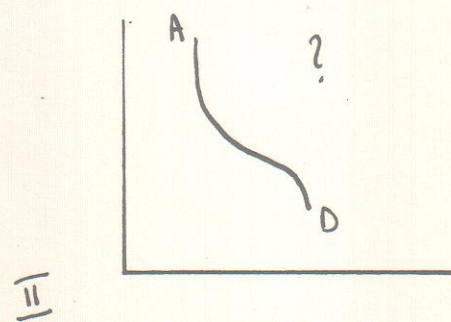
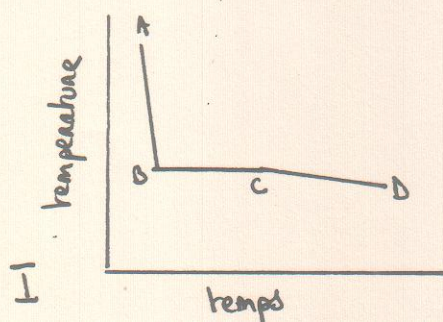
Thermomètre (fragile !)

On place A dans B

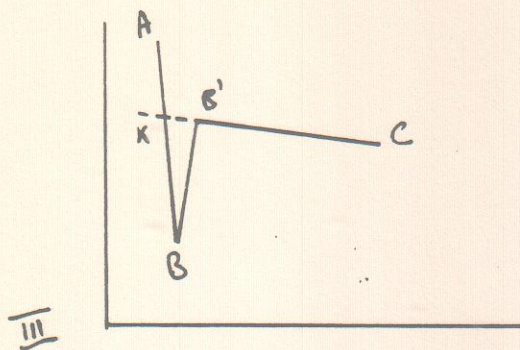
Et A + B dans le cryostat.

On notera la température toutes les 30 s en agitant.

Quand on se trouve à 1° C en-dessous de la température de congélation, par agitation vigoureuse, on obtient la cristallisation.







Par II, il faudra recommencer l'opération  
On a sans doute agit trop lentement

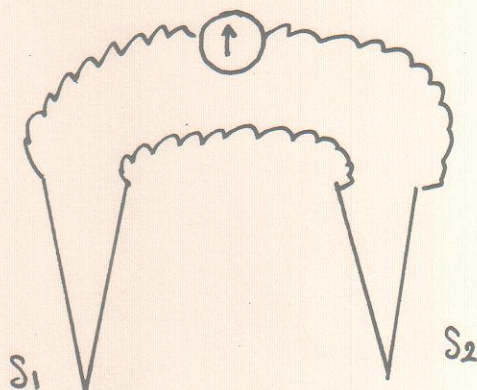
Pour la pente B'C

- . Si elle est faible, on prend comme température de congélation le maximum observé B'.
- . Sinon on prolonge B'C et à l'intersection avec AB, on détermine le point K dont l'ordonnée sera la température de congélation.

On effectue cette opération : - avec le solvant pur,  
- avec le produit étudié.

Avec la différence des points K en degré C, on détermine l'abaissement cryoscopique.

### Couples thermoélectriques



Dans une microcuve on dispose une solution isoosmotique.

Dans l'autre, on dispose le collyre.

Si les deux ne sont pas isoosmotiques, les tensions de vapeur sont différentes, donc les évaporations sont différentes.

On obtient une force électromotrice que l'on mesure et que l'on peut relier à la pression osmotique des systèmes.

Système commercialisé quasi automatique.

On peut opérer sur des volumes de liquide extrêmement faibles.

### 2. Ajustement du pH

On dissout le principe actif dans une solution tampon de pH connu.

Par différentes formes : tampons phosphatés, citratés.

Par les collyres : plutôt tampons boratés car antiseptiques.

#### Travaux de Palitzch

Tampons à base d'ions boriques.

Une solution aqueuse d'acide borique  $\text{BO}_3\text{H}_3$  0,02 M.

Une solution aqueuse alcaline de tétraborate de sodium.

On obtient des pH de 6,7 à 9,11.



Pour chacun de ces mélanges, il a étudié la quantité de NaCl à ajouter pour obtenir l'isoosmolarité aux larmes.

### 3. Adaptation du véhicule à des fins thérapeutiques

- Addition d'agents tensio-actifs.

. Bellows-Guttman

La pénétration des sulfamides est augmentée en présence d'ammoniums IV.

. L'action anesthésique du chlorhydrate de procaïne est augmentée par les agents ioniques.

~~- Addition d'agents tensio-actifs.~~

~~. Bellows-Guttman~~

~~La pénétration des sulfamides est augmentée en présence d'ammoniums IV.~~

~~. L'action anesthésique du chlorhydrate de procaïne est augmentée par les agents ioniques.~~

On a donc des modifications de pénétration des principes actifs (p.a).

Les applications se raréfient actuellement.

- Si on veut augmenter le temps de séjour des formes pharmaceutiques au contact de l'oeil.

Exemple : p.a. myotiques

Indispensable chez les malades souffrant de glaucomes : affections oculaires avec augmentation de pression intraoculaire (hypertension du globe oculaire) par excès de production ou évacuation de l'humeur aqueuse.

--> Atrophies des membranes de l'oeil.

--> Cécité.

Collyres à effet hypotonique.

Utilisation de la polycarpine (para sympathicomimétique).

Effet durant 4 à 6 heures.

Mais il existe des glaucomes chroniques.

Il faut donc pouvoir étaler cette action 7 à 9 h (= une nuit de sommeil).

Pour cela, il faut modifier la viscosité du véhicule :

- ajout de gomme, gélatine,

- molécules synthétiques (méthylcellulose) pour une toxicité minimale.

### V. STERILISATION DES COLLYRES

#### 1. Obtention de la stérilité

- Autoclave : quand on peut l'utiliser, il offre toutes les garanties, mais :

. détérioration possible des produits,

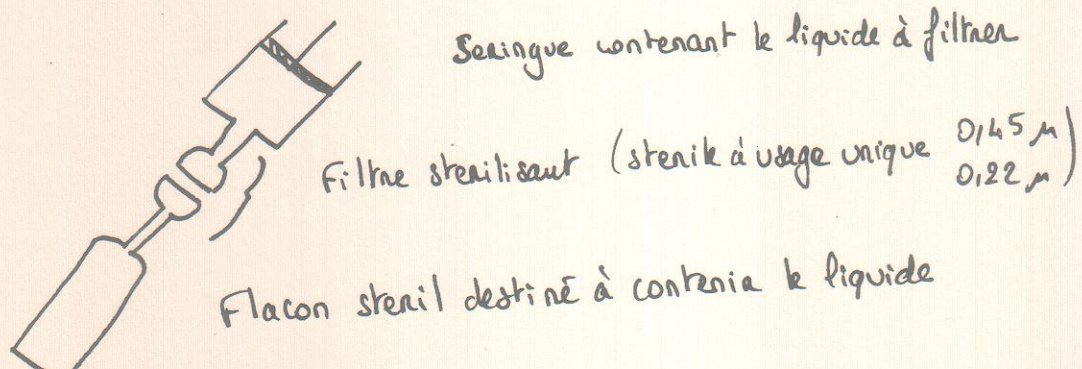
. le verre peut céder une certaine alcalinité.

- Tyndallisation (pour mémoire).

- Stérilisation à froid = filtration stérilisante.

Membrane pellicule plastique à porosité (0,45 - 0,22  $\mu$ ) qui retient les microorganismes.

On l'utilise en milieu industriel, et à l'officine : Dspositif "Swinnex"





## 2. Conservation de la stérilité

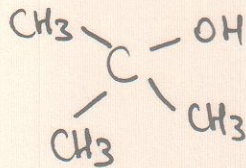
Se pose le problème des multidoses.

### a) Qualité des conservateurs de stérilité

- Activité antimicrobienne large  
Bactériostatique + bactéricide.  
Différents germes sont susceptibles d'être rencontrés (B. pyocyane).
- Doit persister au cours de la vie commerciale.
- Rapidité d'action : en moins de une heure.
- Innocuité  
non allergisant,  
non sensibilisant (certains collyres sont destinés à être utilisés à longueur d'année).
- Compatibilité de cet agent avec le p.a. et les autres constituants.
- Pharmacotechnie :
  - . doit être solubilisé,
  - . doit pouvoir être inactivé (pour les tests de stérilité).

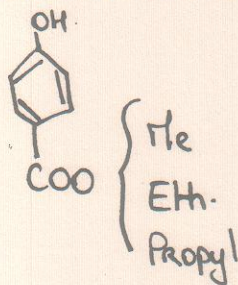
### b) Exemples de conservateurs

#### . Chlorbutol



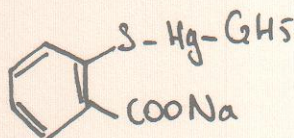
antiseptique + anesthésique local,  
ne peut pas être chauffé,  
incompatibilité avec le nitrate d'Ag.

#### . Esters de l'acide parahydroxybenzoïque (Paraben, Nipagin)

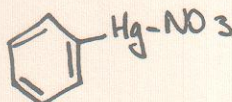


#### . Organomercuriels

##### - Méthiolate de sodium



##### - Dérivés de phényl mercure

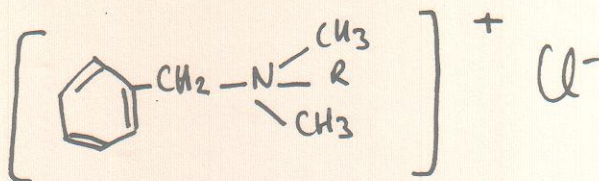


à forte concentration, incompatibilité avec les iodures alcalines (bromhydrates d'alcaloïdes)



## . Ammoniums quaternaires

- Benzalkonium



tensioactif

facilite la pénétration de certains p.a.

possibilité d'opacification. de la cornée

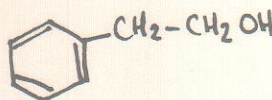
- Alcool B phényl éthylique

naturel

anesthésique local

odeur de rose

il existe dans les eaux distillées de roses.



## C. Dispositions légales

La pharmacopée a une position souple : "oui, mais"

-> pour faciliter la conservation des collyres, il peut être ajouté un des conservateurs précédents sauf les ammoniums IV.

Si on veut ajouter un autre produit (ammonium IV ou autre) c'est possible, mais il faudra faire une étude et un dossier complet.

-> Ces produits doivent être d'une innocuité parfaite pour l'oeil et l'additif doit être noté sur l'étiquette du collyre avec ses concentrations.

## 3. Conditionnement

Récipient capable de résister à la stérilisation.

- Ampoules - collyres en verre blanc ou teinté, soudées au chalumeau,

- La forme compte-gouttes est la plus commode.

- Flacons matière plastique.

Avantages :- peu fragiles,

- moins lourds,

- facilement déformables par pression.

## Connaissance interaction contenu-contenant

- Par rapport au verre.

- Par rapport aux matières plastique : moins connue.

La toxicité est faible et connue, mais il existe des additifs nécessaires (plastifiants, stabilisants) qui peuvent migrer dans la solution à leur contact.

-> Cession de certains constituants par le conditionnement primaire.

-> Fixation possible par le polymère des agents de la stérilité.

## Volumes dispensés

- Bain d'oeil = 150 ml; avec une oeillère en porcelaine ou matière plastique.

- Gouttes ophtalmiques : 5 à 10 ml.

Plus le volume est petit, moins le risque de contamination est grand.



- Doses unitaires.

"Ophtaldoses"

Ampoules en matière plastique 0,2 - 0,3 ml.

### Quelques curiosités

\* Fluorescine<sup>e</sup> sous forme de sels sodiques.

On imprègne des bandes de papier stérile, une fois placé dans l'oeil --> le produit colorant aide au diagnostic des ulcérations de la cornée ou la présence de corps étrangers (on a un collyre solide).

\* Aisigoutte : "Un geste simple pour l'autoapplication des collyres".

Comporte une sorte de trépier en matière plastique servant de support.

Le collyre peut ainsi être appliqué d'une seule main.

Fin du cours du 15/11/93



## VI. CAS PARTICULIERS

### - Suspensions ophtalmiques :

Les PA insolubles dans l'eau tels que cortisones, hydrocortisones, vont être présentes sous forme de suspensions en milieu aqueux.

Pour respecter la stabilité des suspensions et le contact avec la conjonctivite, les particules doivent être les plus fines possibles.

On fait une division poussée du PA (principe Actif), grâce à des microniseurs, et on obtient des particules de taille de l'ordre du  $\mu\text{m}$ .

On peut maîtriser la cristallisation et obtenir des microcristaux.

La stabilité peut être améliorée grâce - à des agents mouillants,  
- à des modificateurs de la viscosité.

### - Collyres non aqueux :

*Huileux*

Collyres  $\checkmark$  préparations rarement utilisées.

Les conditions de neutralité et de stérilité du solvant sont respectées grâce à des huiles végétales : huiles d'olive, d'arachides, sont traitées pour neutraliser l'acidité libre.

La stérilité est obtenue par un traitement thermique 150-170° C.

Si le PA est thermorésistant, on peut appliquer la thyndalisation, mais pas la filtration stérilisante.

Le développement des germes est beaucoup moins important que dans l'eau.

**Développement** : Utilisation de solvants organiques de type PEG (polyéthylène glycol).

On a montré que certains PA tels que Atropine, ou certains anesthésiques locaux tels que la Procaine, avaient une activité physiologique plus importante dans des solvants tels que le PEG car il y a ionisation de ces molécules. Pour une molécule donnée, c'est la partie non ionisée qui traverse les membranes biologiques.

## VII COLLYRES OFFICINAUX

### - Collyre aqueux $\bullet$ Nitrate d'Argent au 1/100

- Préparation ancienne.

- Principe actif : Nitrate d'Argent = sel cristallisé.

- Solvant : eau distillée bouillie = stérile.

- Titre en PA = 1 % - titre P/P

- Préparation : pulvérisation au Nitrate d'Argent, puis dissolution dans le solvant que l'on ajoute petit à petit, et enfin filtration.

\* Essais physico-chimiques :

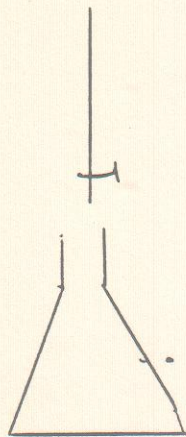
- Observation de la limpidité, absence de coloration.

- Mesure du pH = 4-5 ou 6.

- Dosage du PA selon méthode volumétrique.



## Méthode de Charpentier-Volhard



5 eul de Collyre  
 20 eul d'eau distillée  
 1 eul  $\text{HNO}_3$   
 +  $(\text{SO}_4)_3 \text{Fe}_2 \cdot 21/2 \text{O}$      $\text{SO}_4 (\text{NH}_4)_2$ .  
 A eul de Fer : Fe et  $\text{NH}_4$ .

Du tyocyanate d'argent se forme et précipite dans le milieu.  
 Une goutte en excès provoque la réaction colorée rouge.

## \* Conservation

Dans les flacons de verre jaune.

La décomposition photochimique de Nitrate d'Argent donne de l'Ag métallique + des sous-oxydes.

## \* Utilisation thérapeutique :

- Contre l'ophtalmie des nouveaux-nés.
- Médicament à la liste II.

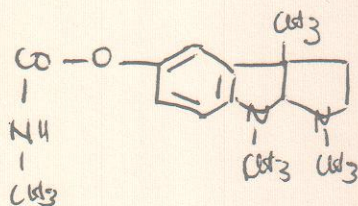
Contre l'Ophtalmie du nouveau-né : on instille après la naissance une goutte dans chaque oeil.  
 On a reproché à cette instillation d'être douloureuse.

Développement des sulfamides dans des solutions aqueuses concentrées et aussi utilisation d'antibiotiques tels que Erythromycine ou Tétracycline.

## - Collyre huileux à l'Esérine

- . Le solvant = huile d'olive neutralisée et stérilisée.
- . Tritre en pA = 1 %.
- . Préparation à la liste I.

Esérine = PA, vient des fèves de Calabar :



Base phénolée, méthyl urétane dérivé de structure indole.

Méthyl indole diméthylpyrrolidine.

Activité inhibitrice des cholinestérases, donc agit comme un parasympathomimétique --> effet de myosis, ce qui est souhaitable pour le traitement des glaucomes.

Son action est de longue durée, car lente miscibilité avec les larmes.

Emploi désagréable, car colle aux cils, donc utilisation rare.



## VII. ESSAIS DES COLLYRES

### 1. Contenu

#### a) Essais généraux d'identification

##### Qualitatifs

Identification des principes actifs

Identification des agents conservateurs des effets multidoses.

Identification du ou des solvants.

#### b) Essais généraux de pureté

##### Quantitatifs

Essais quantitatifs des matières premières.

Essais quantitatifs sur produit terminé : titre en  $P\eta$ .

#### c) Essais généraux de la forme pharmaceutique

##### - Physico-chimiques :

-> pH

-> PO = évaluation du point de congélation

-> Limpidité.

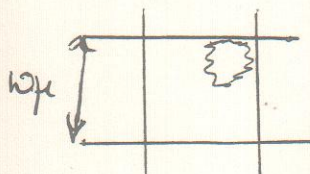
Cas particuliers des suspensions ophtalmiques : évaluation de la taille des particules du produit soluble dispersé.

Examen au microscope optique, faible grossissement, cellule avec quadrillage, on dépose un volume de suspension, et on observe une surface d'environ  $10 \mu\text{g}$  de phase solide.

On les compte et on évalue les dimensions.

Selon la pharmacopée :

- 20 particules ou plus ont une dimension  $> 25 \mu\text{m}$ .
- Au maximum 2 peuvent être  $> 50 \mu\text{m}$ .
- Aucune ne doit dépasser  $80 \mu\text{m}$ .



##### - Essais bactériologiques :

-> Contrôle de stérilité : prélèvement et mise en culture dans les milieux appropriés.

Les collyres multidoses ont des agents bactériostatiques, fongicides, bactéricides.

**Manipulations appropriées :** - On peut diluer la préparation avec de l'eau stérile pour que l'antiseptique conservateur soit présent à une concentration en dessous de son seuil d'activité, mais risque de souiller la stérilité.

- Ajout d'inhibiteurs.

- Filtration stérilisante sur membrane microporeuses qui retiennent des germes, on fait ensuite une identification de ces germes.

#### d) Essais particuliers

### 2. Contenant

Le conditionnement primaire fait partie de la forme pharmaceutique.



L'AMM exige un dossier.

Deux types de matériaux : - verre,  
- plastique.

Essais identiques à ceux mis en oeuvre pour préparations injectables.

## VII. CONCLUSIONS

- **Collyres** : - formes pharmaceutiques importantes, grande diversité,
  - très souvent utilisés dans un but thérapeutique.
  - Dans le but de diagnostics aussi : pour faciliter l'examen de l'oeil et des annexes : ophtalmoscopie.
- = Collyres avec activités mydriatiques.
  
- Préparations industrielles : exigences particulières, donc :
  - > fabricants peu nombreux,
  - > fabricants très spécialisés.
  
- Développement récent d'autres formes ophtalmiques nouvelles.

Fin du chapitre.



## INSERTS OPHTALMIQUES

### I. DEFINITION

Décrite dans des notes "pro pharmacopae" : en vue de la pharmacopée : projet de monographie soumis à une enquête publique avant la publication de la pharmacopée. Elle paraît dans des périodiques tels que les bulletins de l'Ordre.

- **Définition** : Préparations stériles de consistances solides ou semi-solides, de taille et forme appropriées à leur usage, et insérées dans le cul de sac conjonctival. Ils libèrent un PA --> activité thérapeutique locale ou générale.

### II. CONSTITUTION

Support à base de polymères et dedans on a incorporé un ou plusieurs PA.

### III. QUALITES - FONCTIONS

- Pas d'irritation.
- PA libéré dans le liquide biologique pendant une période déterminée.  
La cinétique de dissolution demande un contrôle approprié.
- Conditionnements individuels dans des récipients stériles.

### IV. ESSAIS

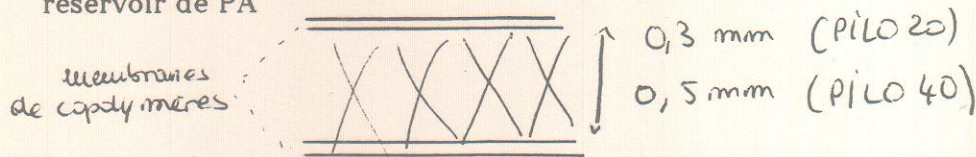
- Uniformité de teneur en PA.
- Stérilité.
- Cinétique de libération.

### V. EXEMPLES

\* **OCUSERT** : développé par ALZA Corporation.

- Système thérapeutique
- Le PA est la Pilocarpine
- Il s'agit d'une forme galénique mise dans l'oeil du malade
- Ce système comporte :

réservoir de PA



membrane de Copolymère = Poly Acétate de Vinyl.

Le PA est à l'état solide : constitué d'un Acide Alginate contenant de la Pilocarpine. Le fabricant garantit une vitesse de libération.

- système PILO 20 : libère 20 µg/heure pendant 7 jours
- système PILO 40 : libère 40 µg/heure pendant 7 jours.





oeil

#### Avantages :

- Libération à vitesse constante acinétique d'ordre 0.
- Forme stérile à sa mise en place.
- Développements possibles pour d'autres PA, pour traiter les trachomes par exemple.

#### Inconvénients

- Le système doit être retiré au bout d'un certain temps.

\* **LACRISERT** : Commercialisé.

= Insert ophtalmique soluble.

Sous forme de bâtonnets cylindriques, stériles.

Contiennent 5 mg d'un polymère : "Hydroxypropylcellulose" qui a une activité pharmacologie quasi nulle.

- Dans le cul de sac conjonctif, en milieu aqueux, ce polymère hydrophile gonfle et se dissout lentement. La préparation agit en épaississant le film lacrymal de la cornée --> milieu plus visqueux qui prolonge le temps de rupture.

C'est bien pour les malades qui souffrent de sécheresse oculaire.

**CONCLUSIONS** : Il existe d'autres développements possibles.

La voie oculaire a été étudiée pour l'administration de certains PA de types peptides, car les larmes sont pauvres en peptidases.

- Libérines : hormones hypothalamiques qui stimulent d'autres hormones.
- Enképhalines.
- Insuline.

## SOLUTIONS POUR LENTILLES CORNEENES

### I. INTRODUCTION

- Economiquement : en France, il y a un marché important de lentilles de contact (plus de 1 million de porteurs de lentilles).

- Il existe plusieurs sortes de lentilles :

- . rigides,
- . molles hydrophiles,
- . jetables.

- Contactologie : Activité médicale.

- Monopole pharmaceutique : problème juridiques : pour améliorer la tolérance, on préconise des collyres tels que sédatifs, cicatrisants ou larmes artificielles; ce sont de véritables médicaments qui nécessitent 1 AMM.

Donc ceci appartient au monopole pharmaceutique.

- Solution d'entretien pour lentilles : soumises à 1 AMM, mais le monopole est en discussion : le marché est partagé en pharmaciens et autres praticiens.



## SOLUTIONS POUR LENTILLES CORNEENNES (suite)

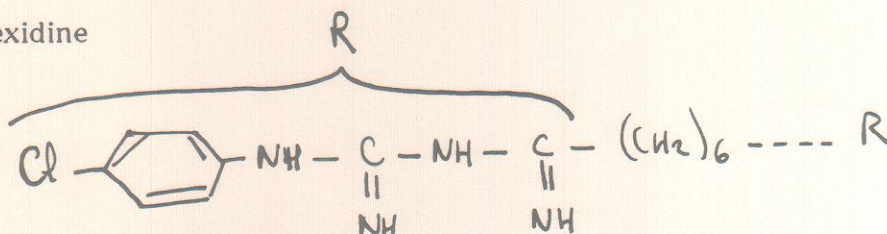
### II. ROLES ET FONCTIONS

#### 1. Solutions "désinfectantes" ou de conservation

Solutions placées dans un étui dans lequel les lentilles sont déposées et mises à tremper.

Cette solution renferme des antiseptiques.

- Chlorhexidine

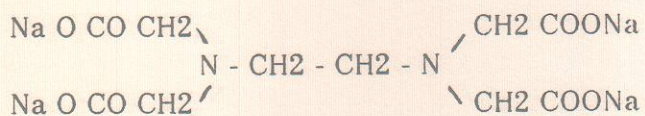


C'est une structure symétrique.

Le taux de p.a. est faible, il s'exprime en parties par million = ppM en mg/kg ou kg/tonne.

On écrit la concentration en pourcentage avec 4 chiffres après la virgule : 50 ppM = 0,0050 %.

- . Autres principes : dérivés organomercuriels comme le mercurithiolate de Na.
- . Edetate de sodium



C'est un agent de complexation des ions  $\text{Ca}^{++}$   
Empêche le dépôt de carbonate de  $\text{Ca}^{++}$

#### 2. Solutions nettoyantes

Servent au nettoyage de la surface fragile des lentilles qui peut recueillir des substances étrangères.

Procéder à un léger massage entre index et paume de la main, mais attention! il faudra s'être soigneusement nettoyé et brossé les doigts !



Différents p.a. :

- antiseptiques,
- détergents (laurylsulfate de Na à 100 ppM),
- edetate de NA,
- enzymes végétales comme la papaïne,  
en préparation extemporanée. Cette enzyme digère les particules protéiques.

### 3. Solutions mouillantes

Seulement pour les lentilles dures.

Appliquées sur la face externe pour la rendre hydrophile, parfois lorsque la lentille est déjà en place (dans ce cas ce sont de véritables collyres).

p.a. = ammoniums IV,

chlorure de benzalkonium 40 ppM,

souvent un excipient assez visqueux.

--> on ajoute un alcool polyvinylique ou du polyvinylpyrrolidol (PVP) en faible pourcentage dans la solution.

### 4. Solutions rinçantes

Pour débarrasser les lentilles des traces des solutions précédentes.

Eau purifiée, Na Cl à 9 %.

Ces solutions doivent être stériles au moment de l'emploi. Les solutés aqueux de NaCl ou l'eau purifiée sont délivrés en contenu stérile, mais souvent, le français moyen (par souci d'économie) préfère acheter directement un gros flacon de 250 ml plutôt que plusieurs petits. Cela pose le problème de l'éducation sanitaire et sociale, car le soluté est stérile mais on peut tout gâcher par une mauvaise utilisation.

Ces différentes solutions imposent un plan d'utilisation.

**Tous les jours :**

Nettoyer 20 sec. --> rincer 5 sec. --> décontaminer 6 h (une nuit)

↓

rincer 5 sec.

↓

pose

**Tous les 8 jours :**

Nettoyer --> rincer --> Déprotéiniser

15 mn lentilles souples

2 h lentilles flexibles

↓

décontaminer

↓

rincer

**Aosept**

Décontamination simplifiée pour lentilles souples et flexibles en une seule opération :  
décontamination + neutralisation.

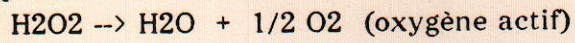


Ce système contient : -péroxyde d'hydrogène H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30 mg/ml

- NaCl

- mélange de phosphates di et trisodiques pour obtenir un pH convenable

Au fond de l'étui, se trouve un disque à catalyse revêtu de Platine. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> se décompose à son contact.



Au bout de 6 heures, les lentilles se trouvent dans une solution stérile, saline, isoosmotique aux larmes, tamponnée.

Et tout cela sans agent de conservation.

Fin du chapitre



## COMPRIMES PHARMACEUTIQUES

### I. HISTORIQUE

Il est souvent difficile de préciser la date d'apparition d'une forme.

Les collyres secs (utilisés pour les oculistes romains) sont en rapport avec les comprimés.

. On a retrouvé des manuscrits arabes de Zahrawi (10<sup>e</sup> siècle).

Ils font référence à des préparations de consistance assez molles obtenues en moulant une pâte entre deux pièces, enébène ou en ivoire, de forme appropriée.

. Brockedon

Le 8 décembre 1843, a déposé un brevet sous le titre : "préparation de pilules, de pastilles par pression entre des pinçons".

Le développement a été beaucoup plus rapide dans les pays anglo-saxons.

. Dunton et Remington

Mise en point d'une machine à comprimé.

. Rosenthal en Allemagne.

L'évolution a été plus lente dans notre pays. On remarque cependant le rôle des pharmaciens militaires :

Le formulaire des hôpitaux militaires de 1906 fait référence aux comprimés, alors que l'édition de la pharmacopée française de 1908 n'en parle pas.

C'est un moyen de diffuser une forme stable, facile à manipuler (par rapport aux paquets de poudre pour lesquels la division est effectuée à la main et le contrôle est approximatif).

Pour les comprimés, on a des machines, ce qui permet un grand débit et des contrôles statistiques.

### II. DEVELOPPEMENT

#### 1. Comprimés à usage particulier

Comprimés analytiques : pour préparer rapidement une solution de chimie analytique.

Avantages :

- Avec des comprimés d'iode ioduré placés dans une petite quantité d'eau, on obtient une solution antiseptique.

- On utilise parfois des comprimés d'iodure de potassium.

#### 2. Délitement

Ou désagrégation ou désintégration.



= Eclatement, transformation des comprimés quand on les place dans un contenu aqueux.

Avant, on ne parlait pas de délitement, les comprimés étaient croqués ou écrasés avant l'emploi puis mis en solution. Ces modes d'emploi étaient désagréables.

On a voulu une désagrégation rapide, il a donc fallu des excipients particuliers :

Le p.a. peut être altéré en milieu gastrique --> on a fait des comprimés gastrorésistants : - d'abord des dragées,  
- puis des enrobages particuliers : enrobages entériques, pillules gastrorésistantes.

On peut ainsi éviter des décompositions ou des irritations, en plus, on cache certaines propriétés organoleptiques.

Délitement progressif : le p.a. est libéré en fonction du temps avec une cinétique particulière --> forme à libération modifiée.

Le comprimé a progressivement remplacé :- les paquets,  
- les pilules,  
- les cachets.

Cela pour des conditions de rendement.

Parmi les formes solides, les comprimés sont encore la forme prédominante (malgré le développement considérable des gélules) pour les adultes.  
Pour les enfants, on utilise bien les sachets ~~granulés~~ granulés.

RUR&S

Pour ce qui est de l'ensemble des formes, on constate une régression des formes liquides (solutions, potions, ampoules).

Chaque fois que la forme solide est possible, on l'utilise.

### III. DEFINITION

Cette forme pharmaceutique a une consistance solide, une forme variée.

Les comprimés sont obtenus en agglomérant par compression un ou plusieurs principes actifs + excipients, adjuvants ou autres substances auxiliaires.

### IV. SORTES

Assez variées.

. Comprimés classiques

Avalés tels que, libèrent le contenu de p.a. dans un endroit déterminé ou non du trajet digestif.

. Tablettes (= Tablets in English)

Destinées à séjourner dans la bouche (pastilles), libérant assez lentement le p.a.

. Comprimés devant être dissouts avant leur utilisation : effervescents.

Il existe dans ces comprimés des p.a. solubles = acides + générateurs de gaz carbonique. En milieu aqueux, il y a réaction de l'un sur l'autre et libération de CO<sub>2</sub>. Le malade absorbe une solution de meilleure biodisponibilité.



. Comprimés sublingaux : glossettes (du latin "glossa" = langue)

Ils se délitent lentement sous la langue et le p.a. atteint la circulation générale. C'est donc une administration court-circuitant le tube digestif.

Exemple : Glosso sterandril = méthyltestostérone à 25 mg.

On a vu un développement considérable pour y présenter comme principe actif des lysats bactériens ou microprotéines bactériennes en vue de stimuler les défenses immunitaires non spécifiques de l'appareil respiratoire.

. Comprimés pour soluté injectable.

Préparation extemporanée en condition d'asepsie, par simple dissolution dans l'eau stérile (utilisation dans différents services de santé militaires).

. Comprimés par implantation cutanée = Pellets

Petits comprimés stériles insérés dans le derme après incision.

Permettent la libération, en général sur une longue période, de p.a. variés (hormones...)

. Comprimés destinés à être appliqués dans une autre cavité que la bouche.

Exemple des comprimés gynécologiques qui ont presque remplacé les ovules.

. Comprimés pour usage externe

--> Solutions antiseptiques.

--> Préparation d'inhalations (c'est une utilisation simple et commode !)

Au point de vue quantitatif, la première sorte l'emporte sur toutes les autres.

## V. PREPARATION INDUSTRIELLE

Si on met à part l'intervention de la technique stérile pour les comprimés pour préparation injectable ou pour implantation, on a un déroulement à peu près identique :

- préparation du produit en vue de la compression,
- compression,
- opérations complémentaires.

### 1. Préparation du produit en vue de la compression

C'est la phase la plus délicate.

Intervention de facteurs théoriques (propriétés physicochimiques) et de l'expérience des tours de main.

On répartit les substances en deux :

- produit qu'on peut comprimer directement,
- substance nécessitant l'addition d'adjuvants supplémentaires.

La première catégorie est peu fournie pour les p.a.

NaCl, KBr, KI

Il faut choisir une granulométrie appropriée (mais la taille varie avec les réseaux cristallins...).

On va faire sécher ces particules à l'état solide (le taux d'humidité a de l'influence sur différents facteurs).



La deuxième catégorie est plus fournie

On ajoute des substances auxiliaires appropriées :

- Adjuvants :- diluants            )  
              - absorbants        ) adjuvant interne  
              - adsorbants        )  
  
              - agglutinants     ) adjuvant interne  
              - désintégrants    )  
  
              - lubrifiants       ) adjuvant externe

Diluants : produits peu couteux, "inertes ?"

Pour obtenir des comprimés de masse convenable car les p.a. agissent à des doses faibles :- anti-inflammatoires stéroïdiens,  
              - diurétiques --> quelques mg.

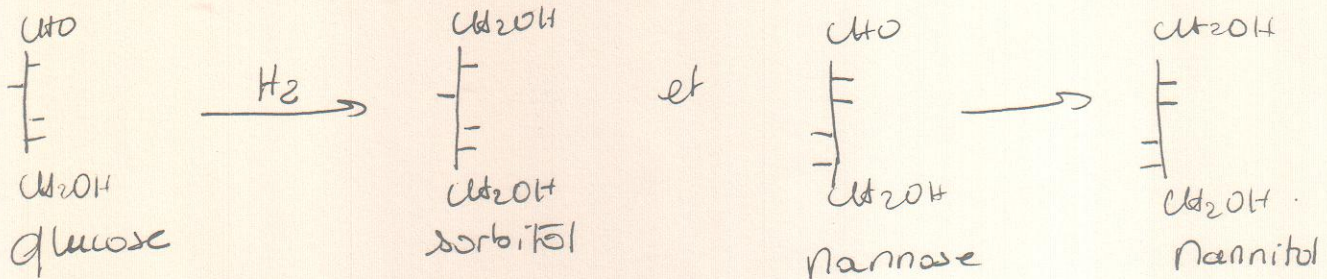
Fin du cours du 29/11/1993



9 → 10<sup>H</sup>  
Pellenc Anne-Cécile  
Minaire Carole

Vu le rôle des diluants, il est important de les classer.

--> Diluants solubles dans l'eau : NaCl, Glucides, Dipoliosides, saccharose, lactose, glucose, Hexoalcools tels que le Sorbitol ou Mannitol :



Les alcools ont une saveur agréable.

--> Diluants insolubles dans l'eau : Amidon de blé, de maïs, de riz.

. Sels de Calcium, Carbonate de Calcium, phosphates di ou tri calciques.

. Sels de magnésium, carbonate de magnésium - Magnésie = MgO = Hydrocarbonate Hydrate (rôle dans l'activité spastique).

. Poudres végétales peu actives au niveau pharmaceutique, telle que la poudre de Réglisse.

Le choix des diluants est important :

--> Sels insolubles de Calcium avec PA = tetracycline, interfèrent avec absorption du niveau de la muqueuse gastrique.

--> De nombreux PA sont de bases amoniales, ils peuvent réagir avec des glucides pour donner en milieu alcalin une coloration.

Le milieu alcalin est constitué de stéarate de calcium ou de magnésium.

La coloration est un inconvénient.

#### \* Absorbants et/ou Adsorbants

Substance qui vont absorber l'eau contenue dans les extraits végétaux.

On peut envisager de fixer dessus certains liquides volatiles.

La compression des particules solides est souvent exothermique, donc il peut y avoir une perte de certains produits volatiles. (Ex. : comprimés pour inhalation).

On peut donc ajouter dans la formule du comprimé, des absorbants vrais, destinés à retenir ces produits volatiles.

**Exemple** :- Amidon, poudre végétale (réglisse, guimauve),

- Silices colloïdales = absorbants vrais.

#### \* Agglutinants ou liants

Il y a des substances qui ne s'agglomèrent pas, quelle que soit la pression que l'on exerce, donc pour remédier à ce phénomène, on rajoute des agglutinants.

La compression nécessaire à la formation d'un comprimé diminue si l'on rajoute des agglutinants.

Il faut établir un compromis, car l'emploi d'un taux d'agglutinants doit être compatible avec la désagrégation biologique.

L'incorporation d'un agglutinant se fait soit à l'état sec, soit sous forme de solution. Parfois, on peut l'ajouter sous ces deux formes.



Exemple :- Le glucose est incorporé sous forme aqueuse à 25 % ou 50 %.

- Le saccharose est incorporé sous forme de sirop simple.

- Les gommés arabiques sont incorporées sous forme de mucilages en milieu aqueux à 10 %. Mais il faut savoir qu'il y a des incompatibilités dues à des peroxydasiques, ce qui provoque une coloration qui consomme du PA. De plus, des quantités trop importantes gênent l'absorption intestinale.

- La gélatine qui vient de l'os des os, est incorporée sous forme aqueuse à 10 %.

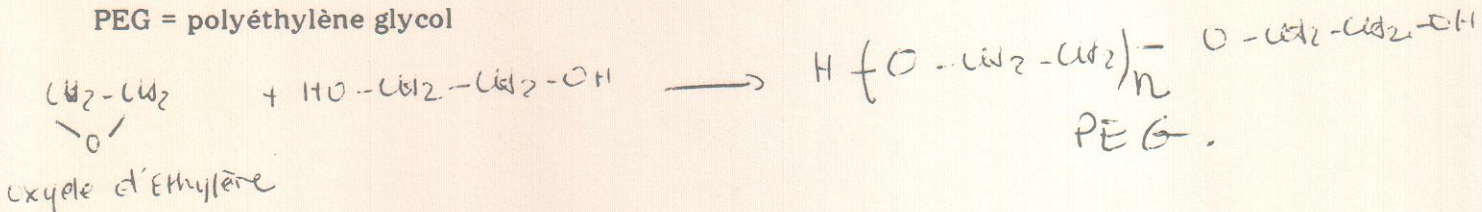
- Empois d'amidon = excipient. Dans le cas des comprimés, il peut être formé in situ au cours de la préparation des granulés.

En milieu aqueux et à chaud, on obtient un produit visqueux qui est intéressant pour agglomérer le comprimé

Tous ces produits sont naturels et parfois il y a des complications économiques; les gommés par exemple, dépendent des récoltes.

Les polymères sont de ce côté, plus satisfaisants : PEG.

PEG = polyéthylène glycol



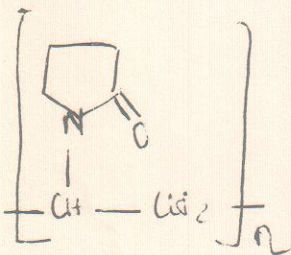
Les PEG sont préparés de manière industrielle. Selon le "n" fixé, les propriétés physiques sont différentes. On a des liquides, des substances pâteuses ou des solides.

Pour les comprimés :- PEG de PM : 4000 à 6000 = solubles ou miscibles à l'eau et solubles dans les alcools éthyliques

- PEG solides utilisés pour pommade et suppositoires.
- PEG liquides : solvants pour préparation injectables.
- Dérivés chimiques de PEG = esters d'Acides Gras,

sont des tensioactifs, agents émulsionnants.

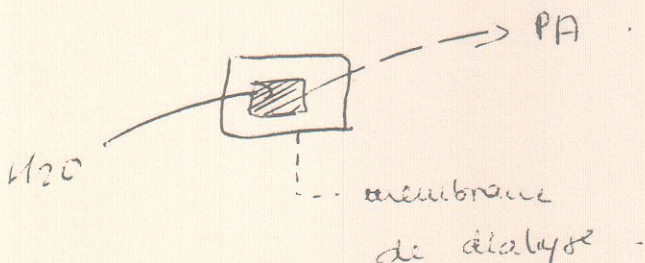
Exemple : Polyvinyl pyrrolidone = PVP.



- produit soluble dans l'eau, dans des solvants organiques,
- produit qui a une inertie thérapeutique,
- grande stabilité chimique.

### \* Désintégrants

Le comprimé doit se désagréger avant d'avoir parcouru tout le tube digestif. Certains comprimés absorbés per os, au cours du transit intestinal, ne subissent pas un véritable délitement.





La désagrégation dans l'eau, dans les liquides de l'organisme est due à l'action de désintégrants.

La rapidité de délitement varie avec la différence de solubilité des composants du comprimé.

Exemple : Un comprimé formé d'un mélange d'adjuvants solubles et insolubles, se désagrègera plus rapidement qu'un comprimé avec des adjuvants tous solubles dans l'eau.

--> Solubles dans l'eau : cf diluants solubles.

--> Insolubles dans l'eau : agissent suivant différents processus : exemple : les polymères glucidiques vont gonfler avec l'eau, ce qui conduira à un éclatement du comprimé.

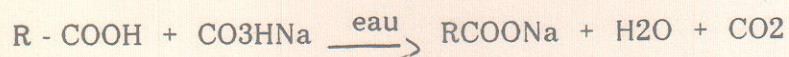
Exemple : Acides Alginiques, Agar-Agar, Amidons séchés déshydratés = ces amidons vont fixer de l'eau, ce qui va provoquer une variation de volume considérable --> gonflement --> éclatement.

Exemple : Dérivés minéraux type silice microcolloïdale, dans "Aérosil" (silice de synthèse).

Le constituant constitue une sorte de mèche hydrophile qui va pomper la phase aqueuse et ainsi contribuer à la démolition du comprimé.

--> Effervescents : Ce sont des mélanges à l'état soluble d'un couple de plusieurs types de substances.

- Acide organique (Ac tartrique, Ac citrique).
- Générateur de CO<sub>2</sub> : CO<sub>3</sub>HNO.



Dégagement du CO<sub>2</sub> d'où éclatement "explosion" du comprimé.

**Avaantages** : Les PA solubilisés ont ainsi une biodisponibilité importante.

--> Il y a par contre des contraintes rigoureuses : protection des comprimés vis à vis de l'humidité lors de la fabrication, du conditionnement et de l'emballage du produit.

#### \* Lubrifiants

Adjuvants de nature et de fonctions très particulières.  
Ils interviennent quand le produit est déjà prêt à la compression.  
Ce sont des adjuvants dits externes.

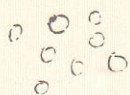
#### b) Mode d'utilisation

\* **Addition simple.** Certains principes actifs ayant déjà la qualité d'être compressibles nécessitent juste des lubrifiants.

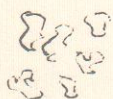
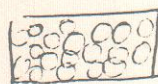
\* **Addition composée.** On doit trouver à côté des principes actifs beaucoup d'adjuvants --> opération spéciale = GRANULATION.



Explication du besoin de la granulation :



Grains sphériques lisses.



Grains à structure microporeuse



Ils s'emboîtent mieux les uns dans les autres

Si on introduit dans le système qui fabrique des comprimés, une poudre composée, la machine soumise à beaucoup de vibrations, par suite de mouvements incessants, va séparer en fonction du temps les composés de la poudre.

Donc dans la plupart des cas, on alimente la machine à comprimer avec un granulé dont les particules vont mesurer 0,3 à 0,8 mm. La granulation correspond à la préparation du granulé.

### 1) Granulation à sec

Pendant longtemps c'était la seule méthode.

Elle convient bien aux produits sensibles à l'humidité car l'eau peut provoquer une hydrolyse du PA.

Elle convient bien aux produits thermosensibles pour qui une granulation par voie humide nécessitant un séchage, est contre-indiqué.

On prépare avec le PA et les excipients, des comprimés aussi gros que possible, hétérogènes qui vont être brisés, broyés et tamisés.

--> On obtient ainsi une sorte de granulé qui sera soumise à une compression définitive.

On a une double compression.

Dans cette granulation on a donc plusieurs temps :

- (1) Pesée des différents constituants : PA et excipients internes.
- (2) Les constituants sont mélangés avec des mélangeurs de poudre.
- (3) Première compression --> gros comprimés.
- (4) Concassage et tamisage à sec.
- (5) Addition du ou des lubrifiants et homogénéisation de l'ensemble.
- (6) Seconde compression ----> comprimés  
= compression définitive.

### 2) Granulation par voie humide

Mélange des constituants solides et mouillage avec un liquide bien choisi quantitativement et qualitativement.

--> On obtient une pâte que l'on force à traverser un tamis.

--> On obtient un vermicelle, puis on tamise --> microgranules.

puis l'on sèche à l'étuve. On broie le vermicelle...



Le liquide mouillant est souvent de l'eau purifiée, souvent elle contient aussi l'agglutinant.

**Inconvénients** :- Dessiccation longue du granule.

- L'eau peut provoquer l'hydrolyse du PA.

Dans certains cas on utilise l'alcool éthylique.

- La quantité du liquide mouillante ne doit être ni trop faible, ni trop importante.

**Quantité :**

--> Si trop importante --> granule trop humidifié --> granulé sec trop dur,

↓

comprimé "marbré"

--> Si trop faible --> granules peu humidifiés --> granules friables.

**Différents temps :**

(1) Pesée des constituants.

(2) Mélange à sec.

(3) Granulation proprement dite avec tamisage de la masse humide.

(4) Sèchage, dessiccation du granule.

(5) Division des vermicelles --> poudre granulée.

(6) Addition des lubrifiants.

(7) Compression.

### 3) Autres types de granulations

\* **Granulation partielle** : Le PA est amené à un degré de pulvérisation défini.

On mélange le PA avec les agents lubrifiants, en plus on rajoute des comprimés standards.

Il y a quelques difficultés :

- le granule doit être prépondérant dans la formule du comprimé,
- le mélange doit être homogène, ce qui est difficile !

\* **Méthodes de granulations par technique de suspensions dans l'air**



Matériau tenu en suspension dans un espace, dans un courant d'air, dirigé vers le haut.

← solution d'encroûtement + adhésif

On injecte dans ce système = l'eau + les agents agglutinants par un dispositif qui les transforme en microgouttelettes.

La solution se dispose donc sur les particules solides.

4  
méthode  
de lit d'air  
méthode  
WURSTER



On peut régler : - la vitesse,  
- la température de l'air.

On peut, en un seul temps, obtenir le granule, c'est-à-dire qu'il y a dépôt de solution de granulation et départ de l'eau.

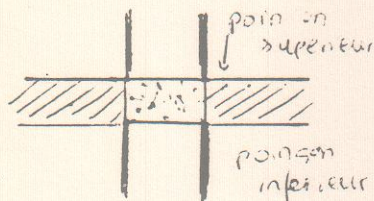
On peut aussi réaliser un enrobage : dans un temps postérieur, le liquide peut contenir un polymère qui est transformé en gouttelettes, qui se déposent sur les grains ==> enrobage.

## 2. LA COMPRESSION

### a) Le matériel

Machines perfectionnées, automatisées, en plusieurs temps.

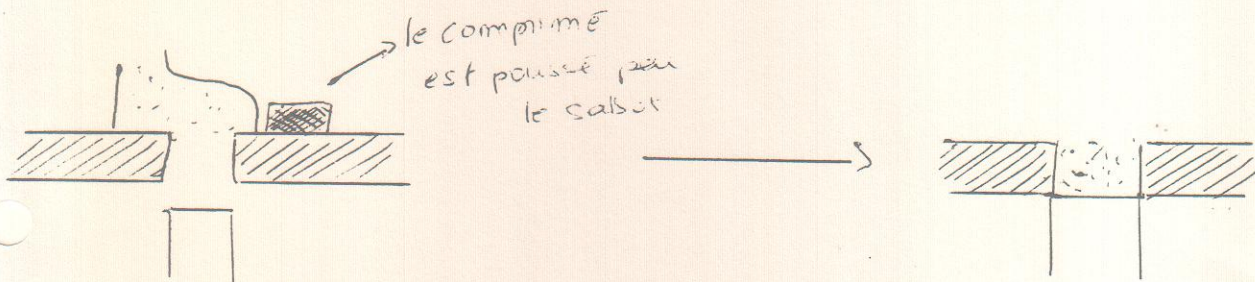
#### \* Réglage du volume de la chambre de compression



on règle le volume de la chambre de compression

Répartition du granulé en un certain nombre d'unité de volume.

#### \* Élément mobile : le sabot; il glisse :



Nouveau remplissage.

Fin du cours du 23/11/1993



### a) Matériel (suite)

On a éjection du comprimé par remontée du poinçon inférieur.

Il existe deux modèles de machine :

- Alternatif : une seule paire de poinçons (inférieur et supérieur),  
Rendement : 1 comprimé par seconde,  
donc 60 comprimés par minutes.

- Rotatif : modèle industriel.  
Avec 40 jeux de poinçons, on a un débit de 2000 comprimés/min, donc un million/jour.

Ainsi, une fois l'appareillage choisi, on obtient une production réellement industrielle par le débit et donc le prix de revient.

### b) Procédé

Souvent le granulé à comprimer adhère plus ou moins aux pièces de la machine, entre les poinçons et la chambre de compression ou à la face des poinçons ou encore aux parois de la chambre.

Pour lutter contre ça :

- On peut travailler en atmosphère chaude (Infra-Rouge).
- La plupart du temps, on ajoute des lubrifiants = adjuvants externes.  
Conception de Münzel --> classement de ces adjuvants (galéniste Suisse).

. Produits "Glidants"

Agissant comme régulateurs d'écoulement.

Ne sont pas déformés à la compression.

- Ex. : Talc (silicate de Mg hydraté)  
Silice (naturelle ou artificielle)  
Acide borique (pour comprimés à usages externes).

. Anti-adhésifs : substances anti-collantes : adjuvants externes empêchant l'adhésion à la surface des parois.

Subissent des déformations.

Comportement rhéologique particulier ("corps mous")

- Ex. : Paraffine  
Acide stéarique  
Savons alcalins.

. Lubrifiants proprement dits.

Diminuent les forces friction qui apparaissent entre les grains ou quand on éjecte le comprimé (entre grains et paroi).

- Ex. Talc  
Stéarates de Mg et de Ca.

--> La méthode d'incorporation n'est pas indifférente.

- Le lubrifiant est finement divisé.
- Il est ajouté aux granulés par une incorporation non violente (pour ne pas détruire la granulométrie).

Taux de lubrifiant : 0,10 % à 5 %.



### C. COMPRESSION DIRECTE

C'est une variante apparue récemment.

On utilise des excipients particuliers aisément compressibles directement, puis mélange avec le p.a et ajout de lubrifiants.

#### 3. Divers

##### a) Forme des comprimés

En fonction de plusieurs nécessités :

- dépend de la dimension des poinçons,
- dépend du devenir du comprimé, c'est-à-dire du délitement avant utilisation ou après absorption.

La meilleure façon sera celle qui aura le plus grande surface externe.

La forme lenticulaire est meilleure dans les morceaux de cylindre.



Exemple de la corrosion par les vapeurs : elle sera plus vive au point où la courbure moyenne est la plus grande.

La forme peut aussi permettre de différencier les comprimés pour usage externe et interne.

Elle tourne autour d'un axe incliné et possède une ouverture à la partie supérieure.

Système de chauffage : - Rampes à gaz autrefois,

- Systèmes électriques de nos jours.

On introduit le comprimé à l'intérieur, c'est le noyau de la future dragée.

Il faut faire disparaître les arêtes du comprimé, par usure, on obtient une forme élipsoïde.

Où alors on fabrique des comprimés de forme déjà adaptée grâce à aux poinçons.



Pour transformer le noyau en dragée :

- ajout de solution ou dispersion de différents polymères,
- en soufflant un air chaud : évaporation du milieu de dispersion.

On a dépôt de couches successives.

--> Temps successifs :

\* Vernissage.

Dépôt sur les noyaux d'une solution d'un polymère adapté.

Gomme laque = Shellac dans l'alcool volatil.

C'est la sécrétion mi-gommeuse mi-céreuse d'un insecte des Indes.

On obtient une couche hydrophobe qui isole le noyau et le contenu médical des solutions aqueuses.

\* Gommage

On applique sur le comprimé, une série de couches successives de "colles" qui facilitent l'application des couches suivantes.

\* Montage

Application de couches successives de sirops de sucre.

Avec de l'air chaud, on obtient l'évaporation de l'eau.

On a donc augmenté le diamètre du noyau par dépôt de couches de saccharose (jusqu'à 30) et ainsi le poids du comprimé peut augmenter de 50 à 100 %.



Exemple : Les comprimés destinés à usage externe sont en général de forme triangulaire.

**b) Coloration des comprimés**

- Souci technique pour éviter les erreurs (mélange de lots...).
- Il existe des couleurs fonctionnelles : en flattant l'oeil du malade, on peut faciliter la prise.
- Pour les colorants, il faut prendre en compte la toxicité. Le nombre de colorants utilisables est restreint.

**4. Opérations complémentaires = Enrobages**

**a) Objectifs**

- Protection, conservation des PA contenus dans le comprimé, contre les agents atmosphériques (oxygène, CO2, vapeur d'eau, lumière).
  - Faciliter l'absorption :
    - . dissimuler l'odeur (- produits soufrés, - extraits de Valériane),
    - . améliorer la saveur car les PA sont souvent amères (quinine, barbituriques).
- souci esthétique.  
Les dragées sont très belles selon Mr ROLLET.
- Protection du PA contre l'action du suc stomacal.

**b) Dragéification en turbine**

Obtention de dragées au sucre.



turbine boule en cuivre

Turbine à dragéifier

**\* Lissage**

On supprime les aspérités de surface avec un sirop dilué de saccharose.

**\* Polissage**

Pour donner le brillant final de la dragée.

- On peut utiliser :- la cire d'abeille,  
- la cire de Carnauba (palmier tropical).

Puis dans un solvant volatil (alcool) --> évaporation.

On fait ensuite tourner les dragées dans une turbine spéciale avec garniture de feutre.

Cette méthode n'est plus utilisée car elle est manuelle, lente (5 jours), coûteuse et nécessite beaucoup de contrainte (ajouts progressifs, doser l'évaporation...).

D'où mécanisme du procédé.

Utilisation de turbines en acier inoxydable, dans lesquelles l'air est aspiré à travers les lits de dragées. La solution d'enrobage est finement pulvérisée par des "pistolets à peinture" qui dispersent les gouttelettes.

La méthode étant automatique, on a des programmations sérieuses.

- On définit : les moments de pulvérisation,  
la durée,  
les caractéristiques de séchage (volume d'air, température).



### c) Enrobage pelliculaire (par film)

La dragéification au sucre est une méthode laborieuse, coûteuse. La couverture augmente beaucoup le poids et le volume (et donc les frais de conditionnement, de transport).

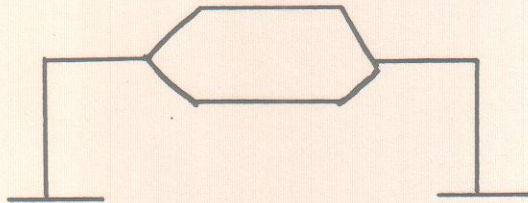
L'enveloppe de saccharose peut retarder la libération du P.A.

Une couverture très mince d'un film polymérique peut entourer le contenu d'une enveloppe solide. Cela permet de protéger le comprimé contre les agents atmosphériques et la lumière.

Les produits filmogènes sont nombreux et doivent avoir une toxicité connue :

- Carboxyméthyl cellulose (CMC)  
Addition en solution alcoolique.  
Le film laisse apparaître le comprimé, mais modifie son comportement.
- Polyéthylène glycol.
- Zeïne = albumine végétale du maïs.
- Polyvinyl pyrrolidone.

On emploie des turbines modernes (horizontales)



On emploie également la technique de suspension dans l'air (déjà vue).

### d) Cas particulier : enrobages entériques

Comprimés gastrorésistants ou entérosolubles.

#### --> Objectifs

. Eviter que ne soient libérées dans l'estomac des substances capables de faire apparaître certains troubles (ex. : émétine --> nausées) ou des principes actifs susceptibles de provoquer des brûlures comme les salicylés).

. Eviter que ne soient inactivées des substances médicales craignant l'environnement gastrique (acidité, enzyme : poly peptidases pouvant inhiber les activités du PA, alpha chimotrypsine ...).

. Libérer le PA là où il doit exercer son activité.

#### --> Principes généraux de réalisation

On tient compte du pH des milieux biologiques digestifs.

- Sucs gastriques.

Expérience faite chez 100 malades : après administration d'un repas protidique type, on fait des prélèvements de suc gastriques.

Chez 86 %, le pH est compris entre 1,5 et 3,5.

- Suc intestinal.

Il est plus difficile à obtenir non souillé.

On constate des variations de pH dues à une série de sécrétions (bile, pancréatique, intestinale). On a donc :

pH = 3,6 au niveau pilorique,

pH = 7,9 au niveau du gros intestin.



--> Temps de séjour

L'enveloppe doit résister 4 à 6 heures en milieu gastrique et se désagréger en moins de 2 heures en milieu intestinal.

--> Paramètres concernant l'enrobage

Structure chimique :

- La présence de groupements acides est favorable pour une relative solubilité dans le contenu intestinal ↓
- Existence de liaisons ester --> le polymère sera hydrolysé surtout en milieu intestinal qui contient des hydrolases.

--> Caractéristiques du film d'enrobage

Épaisseur et continuité de l'enrobage.

Fragilité mécanique influencée par la présence de plastifiants (points de rupture ou de pénétration de liquides aqueux).

Importance des forces de liaison enrobage - comprimé.

Propriétés de perméabilité de ce film :- aux liquides,  
- aux gaz.

Donc, il sera souvent constitué de plusieurs types de molécules.

Fin du cours du 29/11/93



\* Produits utilisés :

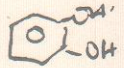
- > **Naturels** :
- Keratine : - appartient à la famille des holoprotéines, aux scléroprotéines. plus particulièrement (poils, ongles),
  - résiste à l'hydrolyse acide, mais est attaquée par les sécrétions intestinales.
  - On a formé des pilules kératinisées : qui étaient formées de sulfates de Magnésium et qui avaient des propriétés cholagugues.

- Schellac.
- Gomme de sandarraque qui est en fait une résine excrétée à la surface des blessures faites sur les branches de tuya.
- Résine de TOW.
- Glutène qui appartient à la catégorie des protéines végétales.

- **Hémi-synthèse** : Bien utilisés car les produits naturels ont l'inconvénient de dépendre des récoltes.

. Cellulose  $(C_6H_{10}O_5)_n$  = alpha glycopyranose, c'est un constituant physiologique.

On utilise Acétylphthalate de cellulose : dérivé d'estérification de la fonction alcool :  
 - la 1/2 des fonctions alcools sont acétylées,

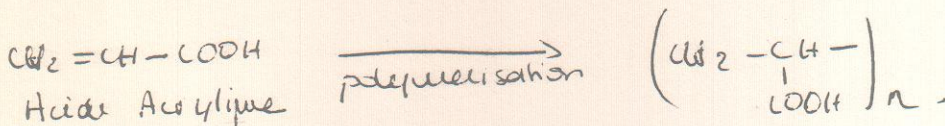
- le 1/4 des fonctions alcools sont estérifiées par un des décarboxyls de l'Acide orthophtalique :  : il restera beaucoup de carboxy libres, ce qui implique une bonne solubilité en milieu alcalin.

- Le 1/4 des fonctions alcools sont libres.

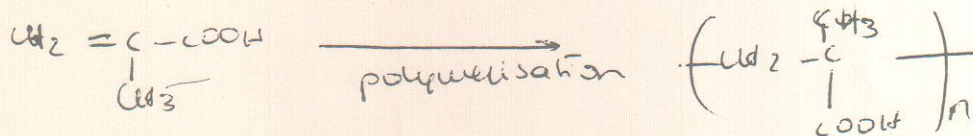
Pour les enrobages : il faut mobiliser le produit dans un solvant tel que l'alcool isopropylique additionné d'un ou plusieurs plastifiants.  
 Le nombre de couches pour rendre le comprimé gastro-résistant est de 30 à 35.  
 Technique d'enrobages : turbine et méthode en lit d'air.

--> **Synthétismes** :

- EUDRAGIT = famille de polymères constitués à partir de l'Acide Acrylique.



et aussi à partir de l'acide méthylacrylique = acide métacrylique.



Il y a beaucoup de polymères qui varient suivant le nombre de  $\text{COOH}$  libres ou estérifiés --> on obtient un gramme de polymères dont le pH de dissolution varie entre 6 et 7.

On peut moduler la nature de l'enrobage.

Les techniques d'enrobage sont là encore : en lit d'air ou turbine.



### e) Conditionnement

Avant, on conditionnait les comprimés dans des flacons de verre ou de tubes d'aluminium. Puis, utilisation de matières plastiques. De nos jours, on conditionne de plus en plus les comprimés sous forme unitaire, c'est-à-dire dans des **Blisters**.

Ces blisters sont formés d'une série de complexes :

- binaires :

--> matière plastique - aluminium,

--> matière plastique - papier

- ternaires :

--> papier - aluminium - plastique.

Avantages des blisters :

- Bonne protection du comprimé par rapport au milieu extérieur : eau, O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>.

- Garantie d'origine.

- Evite les erreurs.

- Protection contre "la curiosité des enfants".

- Bonne industrialisation : robots.

**VI. ESSAIS GENERAUX : Non traités !!!**



## FORMES GALENIQUES ORALES

- à action programmée, modifiée,
- à libération modifiée

### I. INTRODUCTION

#### 1. Objets

Une forme galénique est d'autant plus efficace, que la présence du PA contenu dans cette forme est maintenue à une concentration déterminée et pendant un temps assez long.  
Le PA se trouve au niveau du substrat pharmacodynamique ?!

Avant le développement de ces formes, le médecin avait des difficultés pour prescrire les médicaments:

Temps de 1/2 vie biologique : résulte de la vitesse avec laquelle le PA est éliminé et/ou inactivé dans l'organisme. Ce temps se définit ainsi : "Temps nécessaire pour que la concentration du PA au niveau du substrat soit réduit de la 1/2 de sa valeur, une fois atteint l'équilibre de diffusion du PA dans l'organisme".

Mais la [PA] (concentration en PA), au niveau du substrat est difficile à déterminer. On connaît mieux [PA] sang par unité de temps.

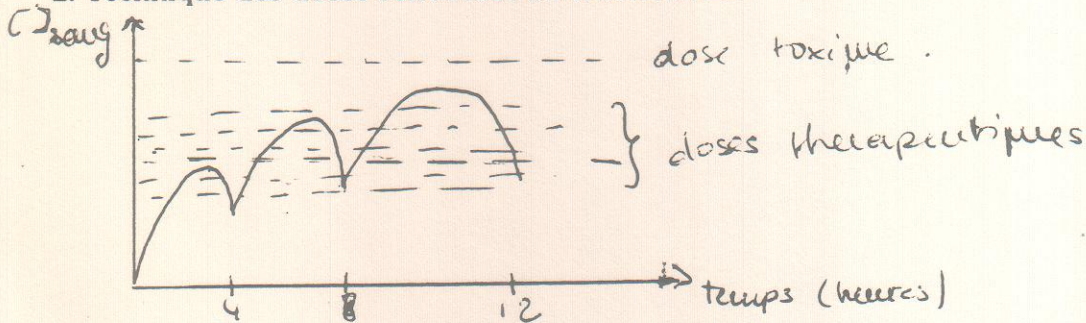
On essaye donc de faire un parallèle entre ces deux [ ] mais cela ne marche pas toujours.

Exemple : Adrénaline : T 1/2 vie = 23 secondes.

Produits iodés = contrastants = T 1/2 = 2ans 1/2.

Pour compenser les variations de [PA] au niveau du sang, le médecin gradue l'apport des médicaments --> fractionnement de doses journalières en plusieurs prises.

#### 2. Technique des doses réfractées ou fractionnées



Cette technique présente plusieurs inconvénients : entre autre, la manière dont le malade prend le médicament.

- Si les prises sont trop espacées --> la concentration obtenue est trop faible.
- Si les prises sont trop rapprochées --> atteinte possible de la [ ] toxique.

**Avantages :** Essayer de réduire les inconvénients : on conçoit des formes particulières où la libération du médicament sera prolongée.

**Moyens :** Méthode physiologique,

Méthode chimique : modulation de structures chimiques du PA. (prolonger Actif)

Méthode galénique.

### II. METHODES GALENIQUES

#### 1. Rappel pharmacocinétique

Les vitesses d'élimination des PA dans l'organisme obéissent à des cinétiques d'ordre 1 : c'est-à-dire (n (logarithme supérieur) [PA] plasm va diminuer en fonction du temps.

$$\ln C = \ln C_0 - kT$$

$$\ln C_0 = \ln C + kT$$

C = [ ] du PA au niveau du substrat ou du sang du temps t

C<sub>0</sub> = [ ] du PA au niveau du substrat ou du sang du temps t<sub>0</sub>.



$$\ln \frac{C}{C_0} = -kT$$

$$\log C = \log C_0 - k'T \quad \text{Inx} = 2,303 \log x$$

donc  $k' = k / 2,303$

$$\log C = \log C_0 - k / 2,303 t$$

$$\log C - \log C_0 = -k / 2,303 t$$

$$(\log C - \log C_0) (2,303 / t) = -k$$

$$\log C_0 / C \times 2,303 / t = k$$

pour  $t = t_{1/2} \rightarrow C = C_0 / 2$

$$\log C / C_0/2 \times 2,303 / t_{1/2} = k$$

$$\log 2 \times 2,303 / t_{1/2} = k$$

$$0,301 \times 2,303 / t_{1/2} = k = 0,693 / t_{1/2} \rightarrow t_{1/2} = 0,693 / k$$

On peut évaluer la dose différée du PA à incorporer dans la forme galénique, cette dose compensant les pertes résultant de la vitesse de libération du PA.

Dose différée = Dose retard :

$$WT = W_0 + WR$$

$$WR = K.W_0 \times h$$

$W_0$  = dose initiale  
 $h$  = nombre d'heures de l'effet thérapeutique

$$WT = \underbrace{W_0}_{\text{dose directement utilisable}} + \underbrace{K.W_0.h}_{\text{dose retard}}$$

## 2. Terminologie

"Les formes pharmaceutiques à libération modifiée" :

= "Une forme pharmaceutique à libération modifiée est une préparation dont la vitesse de libération du PA contenu dans la forme est différente d'une forme pharmaceutique à libération conventionnelle étant destinée à la même voie : Cette modification de la vitesse de libération est formalisée volontairement avec une méthode appropriée et reproductible".

Commentaires de ce petit texte :

--> Libération conventionnelle = cinétique correspondant aux normes théoriques de la forme.

Exemple : Gélules : après leur ouverture.

Comprimé non enrobé : après le délitement.

Les mesures in vitro de dissolution du PA contenu dans la forme pharmaceutique sont les témoins de cette libération.

--> Libération modifiée : la vitesse de libération est étroitement liée à la formulation.

Dans le cas d'une forme à libération conventionnelle, la vitesse dépend des propriétés physico-chimiques du PA.

## 3. Sortes de formes : il y en a trois types :

--> **Formes à libération accélérée**

Ce sont des formes, des préparations, dont la vitesse de libération du PA est plus rapide que celle d'une forme conventionnelle, destinée à la même voie.

Donc, la vitesse d'absorption de cette forme sera > à celle d'une forme conventionnelle.

--> **Forme à libération ralentie**

La vitesse de libération du PA sera inférieure à celle d'une forme conventionnelle.



physiologiquement on aura une prolongation de la durée d'absorption du PA.  
 Cette forme contient une quantité supérieure de PA par rapport à la forme conventionnelle, ce qui a pour conséquence une modification de la fréquence d'administration, ce qui est bien pour réduire les effets indésirables.

#### --> Forme à libération différée

= Préparation dont la libération du PA est retardée grâce à un mode de fabrication.

But : - libérer le PA à un niveau déterminé de l'organisme,

- éviter dans certains cas une interaction entre le PA et le tissu de la voie d'administration.

#### 4. Procédés technologiques

- Par enrobage.
- Par rétention du PA dans une matrice.
- Où formation de complexes "entre PA et certains excipients spéciaux".
- Nouveaux systèmes pharmacologiques.

#### Remarques :

--> La mise en oeuvre d'une même technique donne plusieurs formes pharmaceutiques solides, utilisables par voie orale:

- granulés,
- comprimés,
- gélules.

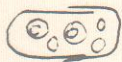
--> Certaines de ces formes galéniques vont faire appel à plusieurs techniques :

Exemple : réalisation d'un complexe PA - polymère : On peut enrober ce complexe --> grains enrobés qui vont pouvoir devenir des comprimés, ou qui vont être émis en gélules.

### III. EXEMPLES - CLASSEMENTS

#### 1. Formes constituées par la réunion de plusieurs formes enrobées:

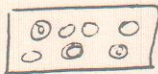
\* SPANSULES : capsule gélatineuse qui renferme des proportions variables de granulés contenant un même PA.



⊙ : grains enrobés --> phase différée

○ : grains non enrobés --> dose immédiate.

\* Comprimés : LENTERULE



--> Les enrobages qui modulent la libération sont constitués de mélanges de plusieurs excipients : cire d'Abeille...+ stéarate de glucides--> donc le délitement nécessitera des lipases.

Quant au temps de délitement : plusieurs facteurs interviennent :

- épaisseur de la couche,
- nature et proportion des constituants : mélanges de mono, di, tristéarate : ce qui augmente le temps d'hydrolyse.

#### Spécialités

- Belergal retard<sup>R</sup> : comprimé dit arlequin (n'existe plus de nos jours).
- Lenterule de phénobarbital --> utilisation dans épilepsie.

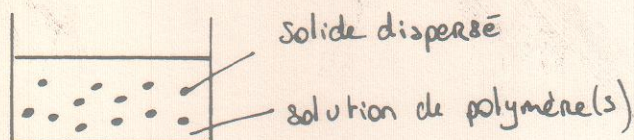
Mais attention, ces préparations ne doivent être ni croquées ni écrasées, sinon on modifierait leur structure.



### Suite des Lentérules

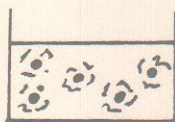
Pour l'enrobage, d'autres méthodes sont apparues : MICROENCAPSULATION.

- Par co-acervation  
1°.



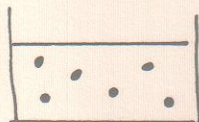
Mise en suspension du solide (PA) de granulométrie choisie. Le ou les polymères vont constituer la paroi.

- 2. Par des méthodes physiques ou physicochimiques (pH, température...).
- Relargage des polymères, c'est-à-dire séparation de phases.  
Formation de microcapsules ou grains enrobés de polymère.



- 3. Solidification des microcapsules par refroidissement par exemple.

- Par polymérisation interfaciale.  
Le produit est mis en suspension dans une solution de monomère.



- + catalyseur  
ou rayon gamma d'énergie choisie --> formation de l'enveloppe polymérique.

Le produit enrobé peut être le PA lui-même ou des microsphères contenant PA + un support approprié.  
D'où un grand nombre de possibilités de formulation.

- \* Comprimés à couches multiples  
= comprimés stratifiés ou "sandwich"



Toutes les couches contiennent le PA.

La composition est telle que le contenu se délite à des moments déterminés.

- Ex. . Couches appelées à se déliter en premier,  
excipients très solubles dans l'eau (lactose),  
+ désintégrant (carbonate de Mg qui, en milieu gastrique libère CO<sub>2</sub>).  
. On augmente le temps de désagrégation de la couche interne  
par les agents aglutinants (amidon, gélatine),



par la nature des lubrifiants

alcool stéarique < acide stéarique < stéarate de Mg (temps de désagrégation).

Exemples commercialisés :

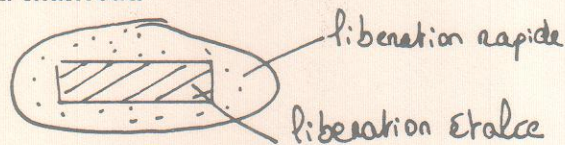
1) Peritrate L.P.

= Tetranitrate de pentaerythrite (vasodilatateur pour angines de poitrine),  
20 mg de PA sont libérés en milieu gastrique  
60 mg sont libérés en continu en milieu intestinal.  
Ces formes ne doivent être croquées, ni pulvérisées.

2) Bi-Profénid

- Une couche à libération rapide : 75 mg Ketoprofen (AINS)  
- Une couche à libération étalée : 75 mg Ketoprofen  
Ce système maintient l'effet pendant 12 heures.

Comprimés à manteau



Ex. : Celestène Repetabs

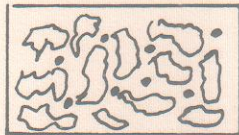
AP = B méthasone

couche externe : 0,5 mg libéré dès ingestion

noyau : libération différée 4 à 6 h plus tard de 0,5mg.

## 2. Formes comportant des matrices

Le PA est inclus dans un réseau avec des canicules très fins.  
On obtient un système poreux à matrice.



On a une libération en continu par diffusion lente, régulière du PA qui se dissout par pénétration de liquide à l'intérieur de la forme.  
On obtient une sorte de lixiviation de la matrice.

### A. Matrices hydrophobes

Le PA est emprisonné dans une matrice lipidique à base de corps gras.

La libération du PA s'effectue :

- par le mécanisme cité ci-dessus,
- par destruction, érosion du support lipidique grâce aux enzymes digestives (lipases).

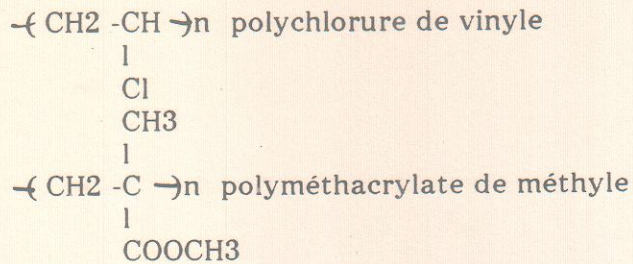
### B. Matrices plastiques "inertes"

Le processus est indépendant du pH et du contenu enzymatique des sécrétions gastro-intestinales.

Les polymères utilisés sont nombreux.

$\left\langle \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \right\rangle_n$  polyéthylène





### C. Matrices hydrophiles

Certains liants comme les gommes, au cours du délitement vont donner, au contact des liquides aqueux, un gel dont la formation peut être mise à profit pour ralentir la libération du PA.

On a des comprimés, des gélules...

Les polymères sont aussi nombreux, ils sont souvent hémi-synthétiques dérivés de cellulose (faible toxicité):

- méthyl cellulose (MC),
- carboxyméthyl cellulose (CMC),
- hydroxypropyl méthyl cellulose

#### Quelques exemples :

- . Tenuate Dospon
- PA = Amfepramode
- Matrice = Carbopol

Les comprimés assurent un effet prolongé de 12 heures.

On a une dissolution en surface du PA, puis l'excipient s'hydrate --> obtention d'un gel visqueux qui ralentit la libération.

- . Fero-Grad 500

Matrice plastique = polymère d'acide acrylique

Surface ferreuse = antianémique

Libération de cinétique connue.

Le polymère inerte sera éliminé par les selles.

Libération au niveau du duodénum et jéjunum où l'absorption du PA est maximale.

- . Kaleorid

PA = KCl

Le premier excipient est l'éthyl cellulose

Il y a dispersion dans une matrice inerte : hydroxyphophylméthyl cellulose.

Le PA est libéré progressivement.

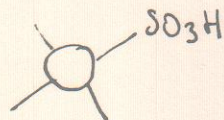
On diminue ainsi le risque d'action ulcérogène de KCl et on évite les pics d'hyperkaliémie.

### 3. Formes contenant des complexes

\* Résines échangeuses d'ions.

. Certains PA ont une structure basique (alcaloïdes).

Ils peuvent être fixés sur des résines acides.



==> Résinates d'alcaloïdes

par voie orale : libération des alcaloïdes en milieu gastrique.

. D'autres PA sont de nature acide (barbituriques) fixés sur les résines alcalines.



On peut influencer la libération par :

- La structure chimique de la résine,  
Les résines carboxyliques (-COOH) fixent l'éphédrine, ce complexe est totalement et rapidement hydrolysé en milieu stomacal.

Le complexe sulfoniques est beaucoup plus stable, il est hydrolysé en milieu intestinal.

Donc, en combinant les deux, on a : - une libération rapide,  
- un effet retardé.

- La taille des particules de résine  
Plus elles sont grosses, moins la surface de contact est grande et donc moins la libération est rapide.

- Le degré de réticulation de la résine polymérique  
On peut avoir un réseau tri ou bidimensionnel.

Ces complexes peuvent être des : - comprimés,  
- gélules,  
- suspensions buvables.

### Exemples

"Linyl" (phentermine)  
+ résine cationsulfonique  
échange d'ions, libération en 10 - 12 h  
forme galénique = capsules.

"Netux"  
capsules  
PA : codéïne + amine antihistaminique  
on diminue la libération gastrique  
la durée d'action est prolongée : 12 h,  
suspensions buvables : même effet.

\* Complexes acide tannique - alcaloïdes  
On ne les utilise plus.

\* Complexes par inclusion (supramoléculaires)  
Cyclodextrines = polymères de faible poids moléculaire  
Ils sont essentiellement présentés pour améliorer la tolérance.

### 4. Nouveaux systèmes thérapeutiques = médicaments réservoirs

ALZA corporation a déposé des brevets à partir de 1971.

Ce sont des nouvelles formes où la quantité libérée reste constante pour chaque unité de temps. Cette quantité est indépendante du reste à dissoudre (cinétique d'ordre 0) alors que les comprimés à matrice ont une cinétique d'ordre 1 (la vitesse diminue).

\* On a un PA solide.

Le comprimé est entouré d'une membrane semi-perméable qui laisse passer l'eau dans le milieu intérieur.

A l'intérieur du comprimé, il y a formation d'une solution aqueuse saturée de PA.

La membrane présente un microorifice (obtenu par rayon laser) --> en fonction de la pression osmotique (PO) on a sortie de la solution.

La vitesse de libération est indépendante du pH du milieu extérieur et constante tant qu'il reste une certaine quantité de PA solide pour réaliser la solution saturée.

80 % de la dose de PA est délivrée à vitesse constante,  
20 % de la dose de PA est délivrée à vitesse décroissante.



La maîtrise de la cinétique dépend de nombreux paramètres :

- PO du médicament (on pourra ajouter des composés pour la modifier),
- perméabilité de la membrane à l'eau --> question de composition du polymère,
- surface extérieure, épaisseur de la membrane...
- présence de pores de la membrane hémiperméable.

On peut aussi les créer en incorporant dans la membrane de dialyse des produits très solubles dans l'eau. Au contact de liquide aqueux, il y a dissolution et donc création d'orifices.

\* (ALZA a aussi proposé les formes Ocusert)

\* Evolution de ces systèmes vers des comprimés osmotiques commercialisés :

#### ALPRESS

PA = prazosine (alpha bloquant vasodilatateur)

Membrane semi-perméable

Orifice calibré au laser

On a une couche active (PA) + un compartiment osmotique extensible par entrée d'eau --> effet de piston.

Voie orale : il existe des formes à 2,5mg de PA

On a un délai d'action de quelques heures

Un plateau de libération entre 6 et 24 heures

Puis une décroissance assez lente

Après, les membranes sont évacuées.

#### CONCLUSIONS

- **Avantages :**

La posologie et l'emploi sont plus aisés pour le malade.

La protection thérapeutique s'établit sur 24 heures.

- On utilise ces formes à libération modifiée pour :

antihistaminiques,

sédatifs,

antitussifs,

antihypertenseurs (les plus utilisés).

- **Inconvénients :**

Risques thérapeutiques plus importants car la quantité de PA contenue dans la forme est supérieure à celle des formes classiques.

Cela impose au fabricant un contrôle très rigoureux.

Il faudra, pour une AMM, présenter les corrélations in vitro - in vivo.

Fin du cours du 6/12/93

#### ERRATA

p. 22 dans la définition des émulsions :

" Constituées... dans un autre liquide non miscible"

p. 29 acide désoxycholique

p. 50 Il existe des collyres exception : gazeux, secs

p. 51 inflammation de la conjonctivite = conjonctivite

p. 59 utilisation de la pilocarpine

p. 60 formule du Chlorbutol :

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \diagdown \quad \text{C} \quad \diagup \quad \text{OH} \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \quad \quad \quad \text{CCl}_3 \end{array}$$



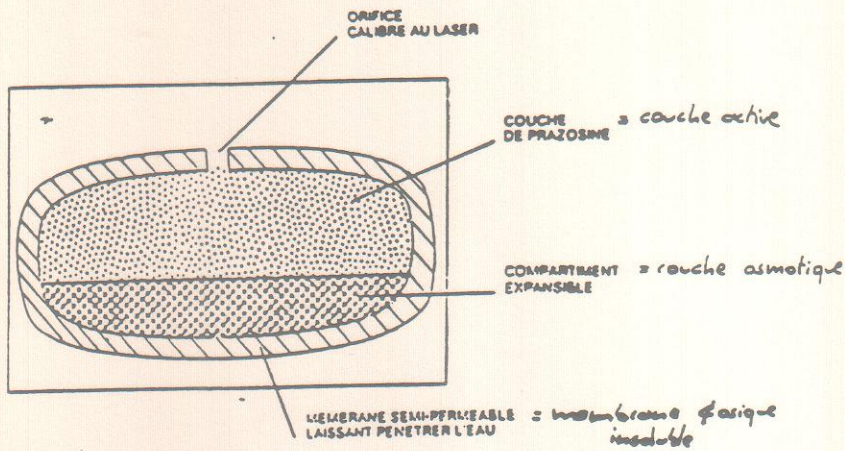
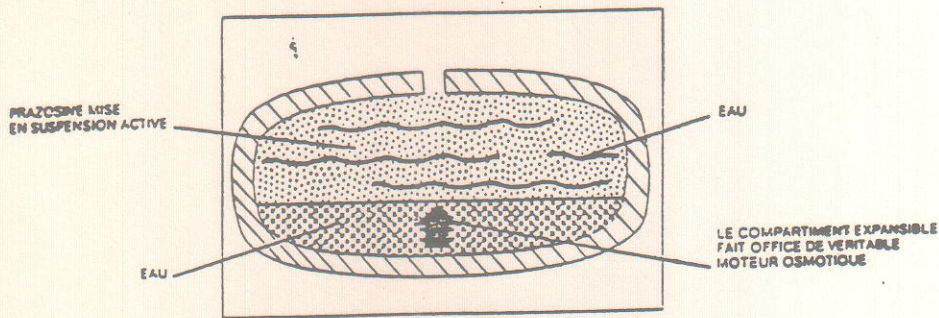
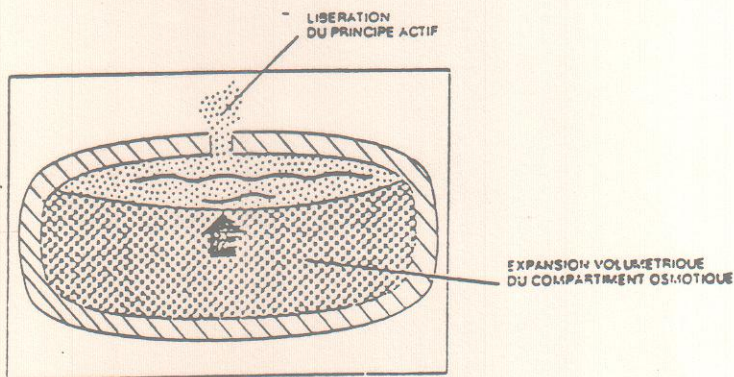


Schéma du comprimé osmotique à l'état initial



Comprimé placé dans un environnement aqueux (liquides digestifs)



Comprimé osmotique diffusant la prazosine

**(ALPRESS)**



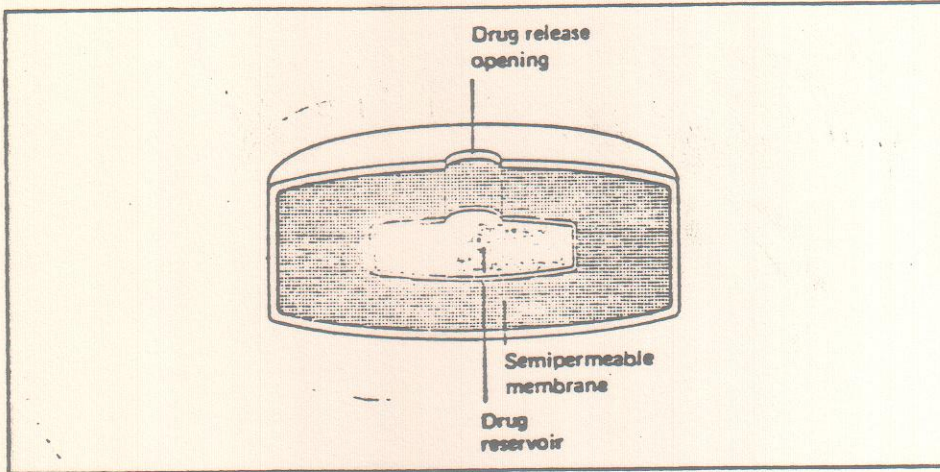


Fig. 16 Section through OROS Gastrointestinal Therapeutic System.

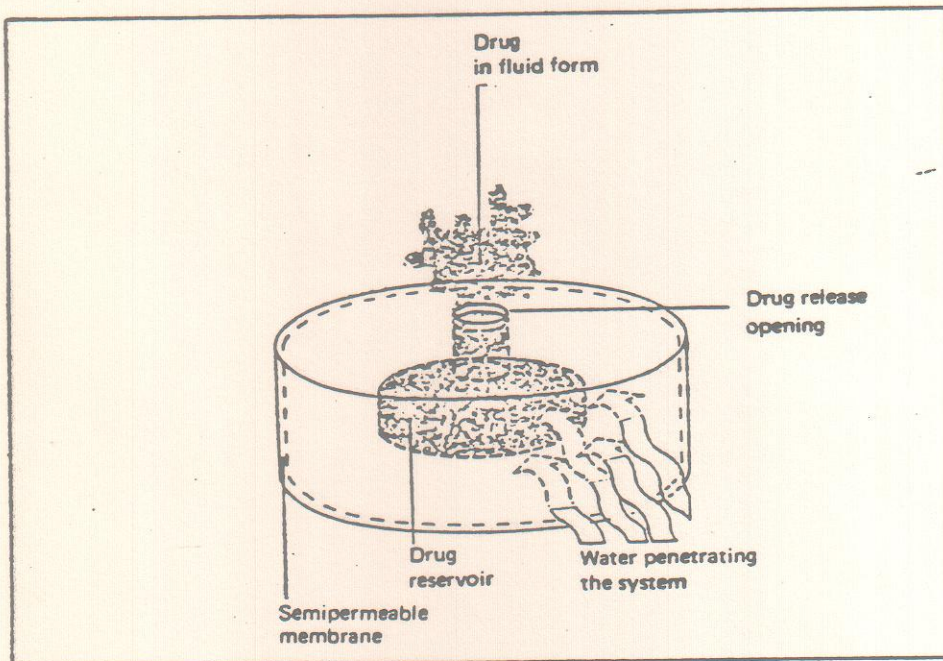


Fig. 17 Diagram of structure and function of OROS Gastrointestinal Therapeutic System. Continuous drug release functions by osmotic pressure.



## LYOCS

## I. DEFINITION

- . Forme solide. Voie orale.
- . Développement par des industriels (Lafon et Specia).
- . Lyophilisats par voie orale souvent décrits à la pharmacopée depuis 1981.
- . Forme pharmaceutique solide, porreuse qui contient un ou plusieurs PA, soluble ou non dans eau, dispersé au sein d'un support solide.
- . Administration par voie orale.
- . Différentes solutions possibles : on peut ajouter H<sub>2</sub>O pour dissoudre le lyoc par exemple.
- . Administration par voie sublinguale aussi.

## LYOPHILISATION

= Lyodessiccation.

= Dessiccation d'un système aqueux ou substance probablement congelée : plusieurs étapes.

--> Phase de congélation à température suffisante (basse) pendant un temps assez court.

--> Dessiccation primaire : l'élimination du solvant congelé se fait par sublimation de la glace sous vide = on sépare vapeur d'eau et solvant.

Cette sublimation se fait avec un apport modéré de calories.

Il faut que la température de la masse soit < température du mélange.

--> Dessiccation secondaire : température de la masse peut être remontée progressivement sans altérer la constitution = phase terminale de séchage.

**LYOPHILISAT** : poreux, beaucoup de micro-orifices qui viennent des microcristaux de glace. Le produit garde sa structure de départ.

**Intérêt** : . protéger les PA,

. pas de chaleur, pas d'hydrolyse,

. structure cristalline non modifiée,

. on peut obtenir à partir de substances à dissolution aqueuse lente,

des préparations plus facilement solubles. Car la sublimation se fait de telle façon que les molécules dissoutes ne s'agglomèrent pas --> produits très poreux.

## II. PREPARATION

Mélange d'excipients et de PA : surtout pâteux que l'on *divise* dans des alvéoles appropriées.

↓ lyophilisation

lyoc



### III. AVANTAGES

Pratique : utilisation par le malade

- . Il peut se substituer aux formes liquides.
- . Il peut remplacer les sachets.
- . Il élimine le problème de déglutition des formes solides pour les personnes âgées et les enfants.

On évite adhérence aux parois du TD. (tube digestif)

On peut le prendre avecos sans eau : voie sublinguale.

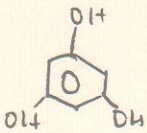
On peut croquer la préparation dans bouche.

On peut dissoudre dans l'eau.

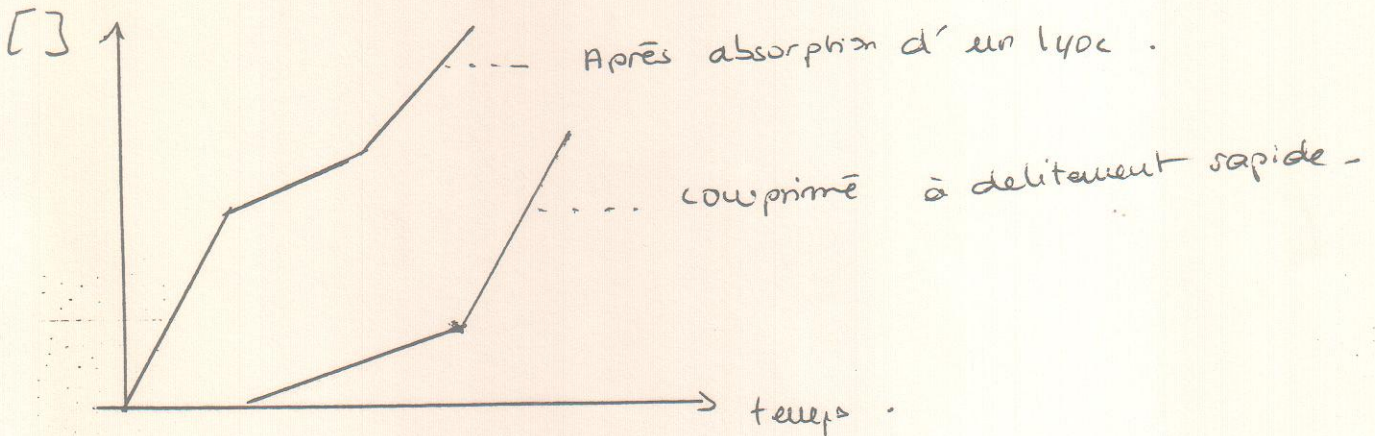
Cette préparation peut contenir une dose unitaire de PA assez élevée.

- Biopharmaceutiques :
  - \* Rapidité d'action.

- Phloroglucinol ou 1.3.5 Benzène triol Spasfon lève les spasme des muscles lisses.

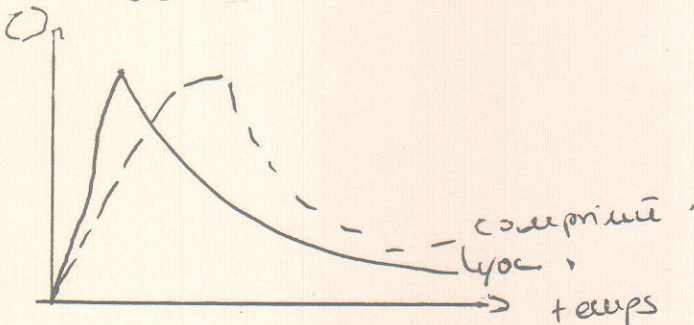


Etude chez l'homme : Concentration sanguine = f (temps) :



Avec Lyoc, taux supérieur et plus rapidement obtenus.

- Antalgique : Glafenine : plus utilisé.

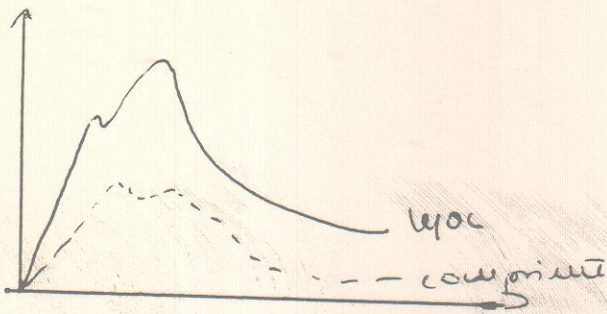


La résorption du PA est plus rapide sous forme de Lyoc.  
--> Avantage pour un antalgique.



## \* Amélioration de la biodisponibilité

$AUC = \int_0^{\infty} f(t) dt \rightarrow$  AUC = Aire under the curve



Spironolactone = diurétique  
antagoniste de l'Aldostérone

AUC  $\rightarrow$  évaluation de biodisp.

Lyoc = grand avantage.

## CONCLUSION :

On a une forme galénique qui à plusieurs avantages :

- conservation du PA forme solide,
- on améliore, augmente, <sup>accélère</sup> la biodisponibilité du PA.

$\rightarrow$  Présentation actuelle de PA :

- spafon
- sermion (alpha bloquant)
- Antibiotique tel que Stearou

. Coût de production : **compétitif**

- . PA tel que paracétamol,  
parahydroxyphénylacétamide  $\rightarrow$  analgésique.
- $\rightarrow$  spécialité qui comprend paracétamol microencapsulé.

Fin du cours du 13.12.93



## AEROSOLS

### I. GENERALITES

#### 1. Définition

Les aérosols entrent dans le cadre des systèmes dispersés.

Ce sont des dispersions dans l'air de très fines gouttelettes liquides de diamètre moyen < 5 µm contenant un ou plusieurs PA.

Ils sont obtenus à l'aide d'appareils générateurs d'aérosols.

Pharmacopée française 1965 --> Voir fiche.

X édition 1987

Ce sont des préparations pharmaceutiques pressurisées : bombe aérosol délivrées dans des récipients spéciaux sous la pression d'un gaz.

Un ou plusieurs PA.

Libérées avec une valve appropriée sous forme d'un aérosol (dispersion de particules solides ou liquides dans un gaz).

La pression est assurée par des propulseurs.

Préparation pour inhalation : 1991 --> Voir fiche

Elles sont liquides ou solides, contiennent un ou plusieurs PA.

Administration dans la partie inférieure du tractus respiratoire pour une action locale ou systémique.

#### 2. Historique

Cette forme galénique présente beaucoup d'intérêt actuellement au point de vue de la forme elle-même, mais aussi des PA pouvant être véhiculés (petits peptides).

Tout commence avec Hippocrate.

Utilisation de fumigation et inhalation pour véhiculer des substances volatiles antiseptiques.

Le gaz était la vapeur d'eau.

Puis apparition de cigarettes dont la combustion dégage une fumée (au niveau des alvéoles, on a une surface d'échange de 100 m<sup>2</sup>).

Exemple : - Datura en cas d'asthme,  
- Eucalyptol.

1923 : Société chimique des usines du Rhône.

Elle fait breveter un récipient métallique renfermant un gaz pressurisé = "lance-parfum".  
Utilisation au moment du Carnaval de Rio !

1963 : un milliard d'unités sont réalisées (pour tous les domaines confondus).

1982 : 6 milliards d'unités sont réalisées (pour tous les domaines confondus).

Maintenant, 13 % de la production sont destinés aux produits pharmaceutiques et vétérinaires.

### II. AEROSOLS A PROPULSION EXTERNE

#### 1. Description de l'appareillage

Cf schéma

Trois parties essentielles :



## 1) Source de gaz sous pression :

- bouteille (n'est plus utilisée),
  - compresseur à membrane qui utilise l'air atmosphérique filtré.
- > Débit de 15 à 20 l/min à une pression de 600-800 g/cm<sup>2</sup>.

## 2) Générateur d'aérosol : chambre de nébulisation :

où s'effectue la détente du gaz qui arrive à une certaine pression --> se retrouve à pression atmosphérique --> aspire et divise la solution médicamenteuse sur les parois : Obtention de MICRO GOUTTELETTES.

La taille est fonction des distances à l'intérieur de l'appareil et des pressions (l'augmentation de la pression augmente la division).

Il existe un dispositif pouvant capter les grosses particules :

- paroi brise jet,
- ou un jeu de chicanes.



La quantité de liquide nébulisé est relativement faible : 10-30 ml/heure.

## 3) Embouts d'utilisation

Pour canaliser l'aérosol vers la zone à traiter.

Ce peut être un masque buccal, nasal ou mixte.

Ou même des tentes (en vaccination de groupe). NB : ce ne sont pas des chambres à gaz !

Ils sont généralement munis d'un réchauffeur :

- petit système de résistances électriques,
- mains de l'utilisateur placées autour de l'embout.

C'est utile car lors de la détente, le système prend de l'énergie dans le milieu, il y a donc refroidissement.

## 2. Conditions d'utilisation

- Taille des particules de l'ordre du  $\mu\text{m}$  pour ne pas qu'elles se coincent dans les parties supérieures du tractus digestif.

- Le débit doit correspondre au rythme respiratoire (15-20 l/m).

- La concentration doit être telle que le malade puisse absorber en moins de 30 minutes une dose suffisante de PA.

**Avantage :** On atteint les alvéoles pulmonaires et donc le niveau systémique.

**Inconvénients :**

- fragilité,
- relativement coûteux,
- encombrement assez important.

## 3. Pénétration des aérosols dans les voies pulmonaires

Si la préparation est bien faite, on peut faire des particules de tailles différentes, donc atteindre différents niveaux de l'appareil respiratoire.

En plus, il y a intervention de la sédimentation, des mouvements browniens...

> 30  $\mu\text{m}$  Fosses nasales, Pharynx, Larynx

20-30  $\mu\text{m}$  Trachée

10-20  $\mu\text{m}$  Bronches et bronchioles (cas de l'asthme)

3 - 5  $\mu\text{m}$  Bronchioles terminales

< 3  $\mu\text{m}$  Canal alvéolaire puis alvéoles pulmonaires.



Pour une taille  $< 1 \mu\text{m}$ , les particules ne se déposent pas mais restent en suspension dans l'air.

Il faut une synchronisation entre émission de l'aérosol et inspiration.

Demander au patient de bloquer sa respiration pour laisser le temps aux particules de se déposer.

### III. AEROSOLS A PROPULSION INTERNE

= Préparation pharmaceutique pressurisée.

#### 1. Différentes parties constitutives

Le gaz est amené à une pression très supérieure à la pression atmosphérique lors de l'ouverture de la valve, le principe médicamenteux remonte dans la tubulure et est alors dispersé au niveau de la valve par un gicleur et un diffuseur.

##### a) Le récipient

Il existe plusieurs types :

###### \* Métalliques

--> Domaine extra-pharmaceutique : fer laminé soit vernis, soit étamé = fer blanc.

--> Aluminium.

On a un boîtier monobloc (car l'aluminium est un métal malléable), sans chapeau, ni fond, ce qui évite les risques de fuite (pas de joint).

On peut avoir des problèmes de corrosion, donc on protège la face interne d'une attaque chimique ou électrochimique

- Couche d'alumine (par oxydation anodique) --> non utilisé en pharmacie.
- Vernis internes.
- Et pour les récipients en fer : étamage.

Toutes ces protections doivent être inertes au niveau physiologique et chimique.

Ces récipients métalliques sont presque exclusivement utilisés car :

- faible poids,
- faible coût,
- bonne résistance à la pression.

Et en plus, on peut avoir une gamme de volume très importante (du simple petit boîtier de poche au récipient de 1 litre).

###### \* Verre

Transparent, inerte donc très apprécié.

Utilisation de verre blanc, ordinaire à parois épaisses pour résister à la pression.

Donc ce sont des flacons lourds.

Pour les protéger des chocs, ils sont recouverts d'un film plastique à l'extérieur. C'est une protection anti-éclat.

A la base de ce film, il y a un petit trou pour permettre au gaz de s'échapper en cas de casse.

Ils présentent peu de risques d'incompatibilité, mais comme on connaît bien les protections internes (verniss...) on utilise le métal à 95% des cas.

##### b) Les valves

Dispositif ayant un mécanisme : - d'obturation étanche du récipient,  
- de commande de la distribution du contenu.

\* Tube plongeur (qui plonge dans le liquide médicamenteux) en matière plastique souple, il amène le liquide jusqu'à la valve.

\* Coupelle pour fixer la valve sur le récipient.

\* Le corps de valve renferme le gicleur qui détermine le débit.

\* Bouton poussoir = diffuseur, il donne les caractéristiques de la dispersion.

Nombreux types de valves suivant :

- . viscosité, degré de finesse (au niveau de la taille des particules),



111

. type de jet (forme de la dispersion : ciblée ou large).

Les deux principaux :

- distribution en continu, ils sont à enfoncement ou <sup>à</sup> déformation (on appuie latéralement),
- doseuses, à chaque fois qu'on appuie --> une seule dose (cas de l'asthme).

### c) Propulseurs

\* Gaz comprimés :

- Azote (insoluble dans le contenu médical)
- Protoxyde d'azote légèrement soluble.
- Anhydride carbonique --> peu utilisé car acidifie le milieu.

La pression varie très peu en fonction de la température, on a seulement une dilatation du gaz.

Deux exigences :

La division est uniquement mécanique, c'est la pression du gaz qui règle la taille des particules.

- Donc nécessitent un volume disponible important, environ 50 % volume total.
- Une pression initiale élevée : au minimum  $6 \text{ kg/cm}^2$  pour qu'en fin d'utilisation il reste tout de même  $3 \text{ kg/cm}^2$  (50 %).

Au fur et à mesure que la pression diminue, la taille des particules émises augmente.

Ne pas utiliser le récipient la tête en bas !

L'azote est très utilisé car inerte.

Le protoxyde d'azote aussi, en plus il est soluble dans le contenu médicamenteux, ce qui permet une certaine réserve de gaz (la partie solubilisée du gaz repasse sous forme gazeuse).

\* Gaz liquéfiés

Ce sont généralement des hydrocarbures (HC) dont le point d'ébullition est environ égal à la température ambiante et qui peuvent être liquéfiés.

- Butane, propane : pas dans les préparations pharmaceutiques.
- HC chlorofluorés : Fréon<sup>(R)</sup> Flugène<sup>(R)</sup> Forane<sup>(R)</sup>

Ce sont souvent des dérivés de méthane.

F 11 : trichloromonofluorométhane

F 12 : dichloro di fluorométhane

F 22 : monochloro di fluorométhane

F 114 : tétrafluorodichlorométhane

Ils sont ininflammables, relativement stables (certains sont sensibles à l'hydrolyse).

La pression de la phase gazeuse reste constante.

Ils sont assez bons solvants.

S'ils sont miscibles avec le PA, ils sont émis avec lui et participent à une division en gouttelettes extrêmement fines.

Le volume de la phase gazeuse environ 25 %.

La pression interne varie avec la température.

Ils ne sont pas physiologiquement inertes : - retardent la cicatrisation,  
- sensation de froid.

Ils sont mis en cause dans la destruction de la couche d'ozone ! d'où interdiction totale qui prendra lieu le 1er janvier 1995 au niveau de la CEE.

Sauf cas particuliers et nécessité vitale où figure les domaines pharmaceutiques et du médicament.

Ce sont donc les CFC (chlorofluorocarbonés).

Maintenant, apparition des HCFC (dérivés hydrogénés) sous forme DYMEL<sup>(R)</sup>.

Un hydrogène rend instable la formule qui est dégradée au niveau de l'environnement, donc avant d'atteindre la fameuse couche d'ozone.

On recherche actuellement des HFC (hydrofluorocarbones) car c'est surtout le chlore qui est responsable de la couche d'ozone.

de la destruction



On peut avoir des systèmes à 2 ou 3 phases.

Deux phases : miscibilité complète gaz liquide - produit médicamenteux.

Trois phases : - 1 gazeux,  
- gaz liquide,  
- PA.

#### d) Solutés médicamenteux

Solution ou dispersion stables d'un ou plusieurs PA dans un véhicule.

Véhicules : - surtout aqueux ou hydroalcooliques,  
- polyols (PEG...)  
- quelquefois des solutés huileux.

Ce peut être aussi une partie liquide du gaz liquéfié (asthme).

Si c'est une émulsion, on obtient des mousses.

La taille des particules émises dépend de la géométrie de la valve, de la pression de la phase gazeuse, la viscosité de la préparation, la miscibilité avec le gaz propulseur.

#### 2. Fabrication des aérosols

Il existe deux dispositifs --> Cf fiche.

- Remplissage à la pression pour les gaz comprimés ou liquéfiés.
- Remplissage à froid (risque d'incorporation d'eau).

#### 3. Contrôles

Au niveau du produit fini, on détermine :

- la granulométrie des particules (pas toujours facile à effectuer) --> techniques au laser;
- vérifier l'étanchéité; au bain marie à 50° C;

Plus: contrôles pharmacologiques.

#### 4. Applications pharmaceutiques

On peut réaliser avec ces préparations.

- \* Une thérapeutique locale superficielle

--> aérosols mouillants

Taille de 50 à 100 µm

Application sur les muqueuses ou surfaces cutanées.

En dermatologie, ORL, gynéco (mousses vaginales, rectales).

Permettent une bonne répartition.

Garantissent la qualité bactériologique.

- \* Thérapeutique locale profonde

--> aérosols secs

Taille : environ 10 µm

Surtout pour le traitement de l'arbre respiratoire (l'asthme : encore !).

- \* Thérapeutique générale

En faisant passer le PA par les alvéoles.

Fin des Aérosols



# AÉROSOL

## Aerosolum

Les aérosols sont des dispersions dans l'air de très fines gouttelettes liquides, de diamètre moyen inférieur à  $5 \mu\text{m}$  et contenant un ou plusieurs principes actifs.

Les aérosols sont obtenus à l'aide d'appareils appelés « générateurs d'aérosols » et sont destinés à introduire des médicaments dans les alvéoles pulmonaires sans que ces médicaments soient arrêtés, de manière appréciable, au niveau des voies respiratoires supérieures (administration transpulmonaire).

**Observation.** — Sont désignées improprement sous le nom d'aérosols, des dispersions constituées par des particules liquides ou solides de taille variable; la phase dispersante est un mélange d'air et de divers gaz tels que l'azote, des hydrocarbures ou certains de leurs dérivés. L'émission des particules est obtenue par l'action sur le médicament d'un gaz liquéfié ou comprimé; médicament et gaz sont contenus dans un récipient étanche muni d'une valve permettant la division du produit.

En aucun cas, le terme d'aérosol ne désigne le récipient lui-même.

(Ph. Fr. IX<sup>e</sup> - Octobre 1976)

## PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES PRESSURISÉES

### *Praeparationes pharmaceuticae in vasis cum pressu*

Les préparations pharmaceutiques pressurisées sont des préparations délivrées dans des récipients spéciaux sous la pression d'un gaz. Elles contiennent un ou plusieurs principes actifs. Elles sont libérées du récipient à l'aide d'une valve appropriée, sous forme d'un aérosol (dispersion de particules solides ou liquides dans un gaz, la taille des particules étant adaptée à l'usage prévu) ou d'un jet liquide ou semi-solide, par exemple une mousse. La pression nécessaire pour assurer la projection de la préparation est produite par des propulseurs appropriés.

La préparation est constituée par une solution, une émulsion ou une suspension. Ces préparations sont destinées à l'application locale sur la peau, sur les muqueuses des divers orifices du corps ou à l'inhalation. Des substances auxiliaires appropriées peuvent être utilisées, par exemple des solvants, des solubilisants, des émulsifiants, des agents de suspension ou encore des lubrifiants destinés à éviter le blocage de la valve.

(Ph. Fr. X<sup>e</sup> - Juillet 1987)





## PRÉPARATIONS POUR INHALATION

### Inhalanda

Les préparations pour inhalation (inhalations) sont des préparations liquides ou solides contenant un ou plusieurs principes actifs. Elles sont destinées à l'administration dans la partie inférieure du tractus respiratoire en vue d'une action locale ou systémique. Les préparations pour inhalation ne devraient exercer aucun effet indésirable sur les fonctions de la muqueuse du tractus respiratoire et de ses cils.

La taille des particules destinées à être inhalées devrait être ajustée pour localiser leur dépôt dans la partie inférieure du tractus respiratoire et vérifiée par des procédés appropriés de détermination de la taille des particules.

Les préparations pour inhalation sont conditionnées soit en récipients multidoses soit en récipients unidoses, éventuellement munis d'un dispositif de dispensation approprié.

Les doses unitaires délivrées par le dispositif sont soumises à l'essai d'uniformité de volume, de masse ou de teneur.

Les suspensions pour inhalation, conditionnées en récipients multidoses pressurisés, sont vérifiées quant à la teneur de l'unité de prise, en utilisant pour le dosage un nombre approprié de prélèvements.

Deux catégories de préparations pour inhalation peuvent être distinguées :

- les préparations liquides pour inhalation,
- les préparations solides pour inhalation, telles que poudres, comprimés, capsules.

Les préparations pour inhalation qui doivent être converties en aérosols, sont généralement administrées à l'aide de l'un des trois dispositifs suivants :

- nébuliseurs,
- inhalateurs-doseurs pressurisés,
- inhalateurs à poudre sèche.



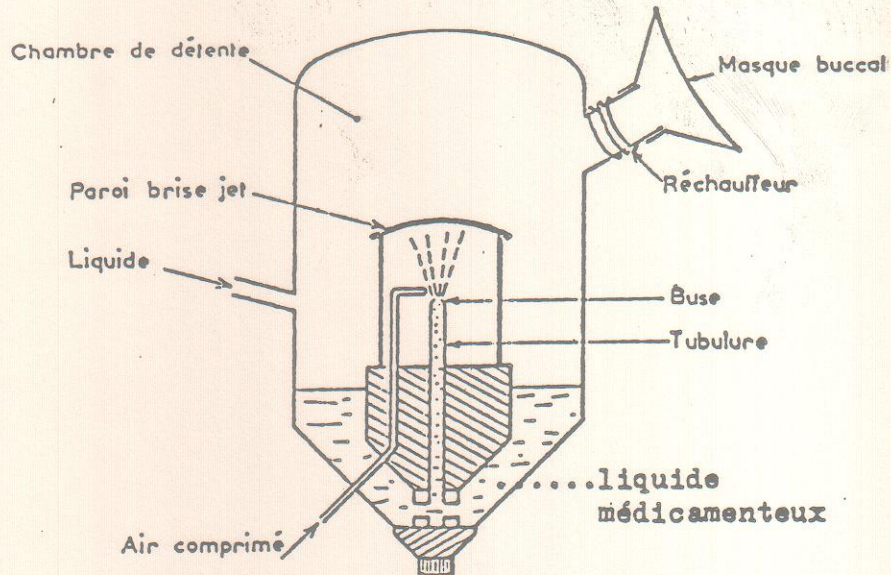
# APPAREILLAGE UTILISE

# APPAREIL GENERATEUR D'AEROSOLS

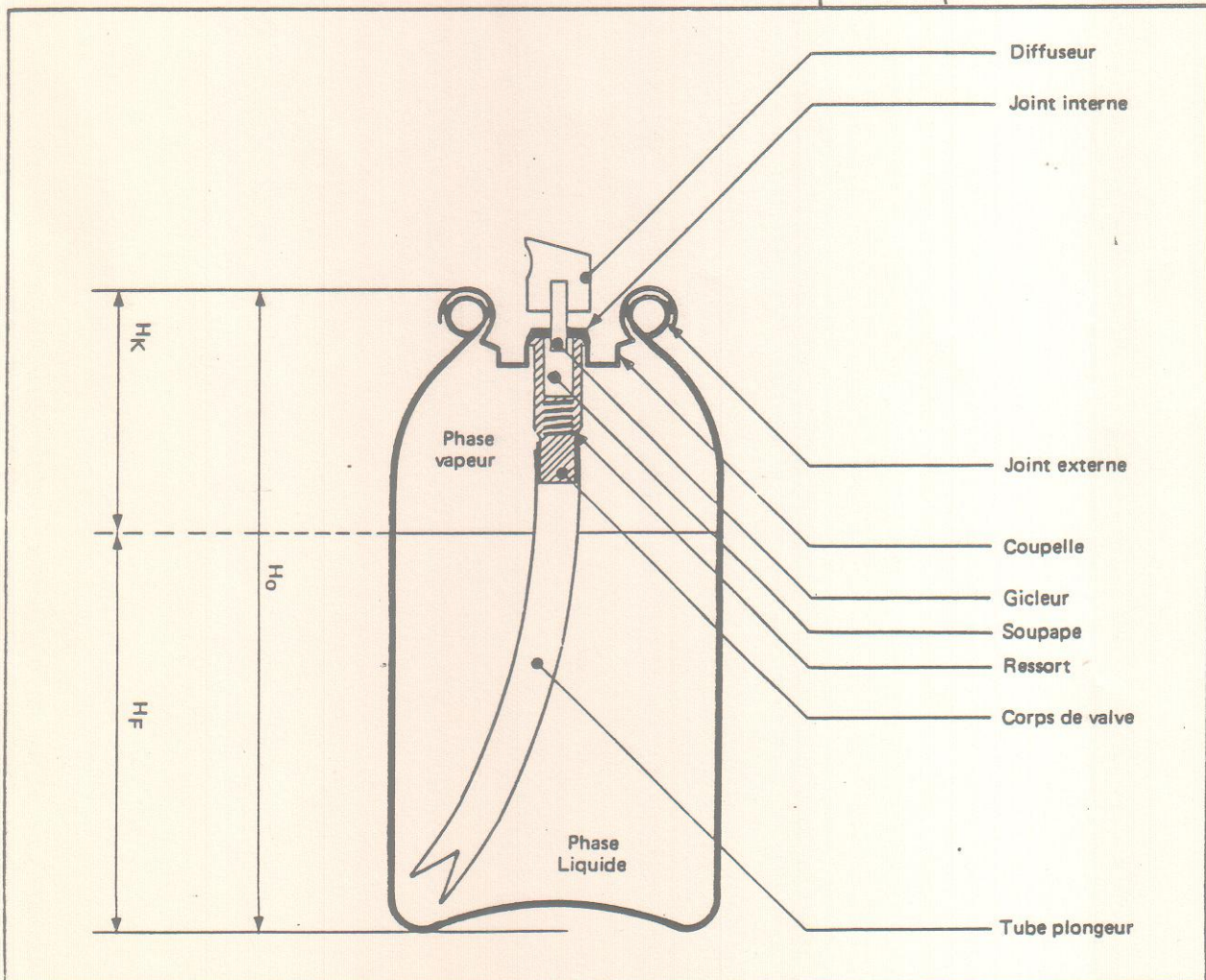
## A) DESCRIPTION:

- 1 - source d'air comprimé
- 2 - dispositif de pulvérisation
- 3 - dispositif de captation
- 4 - réchauffeur
- 5 - masque buccal

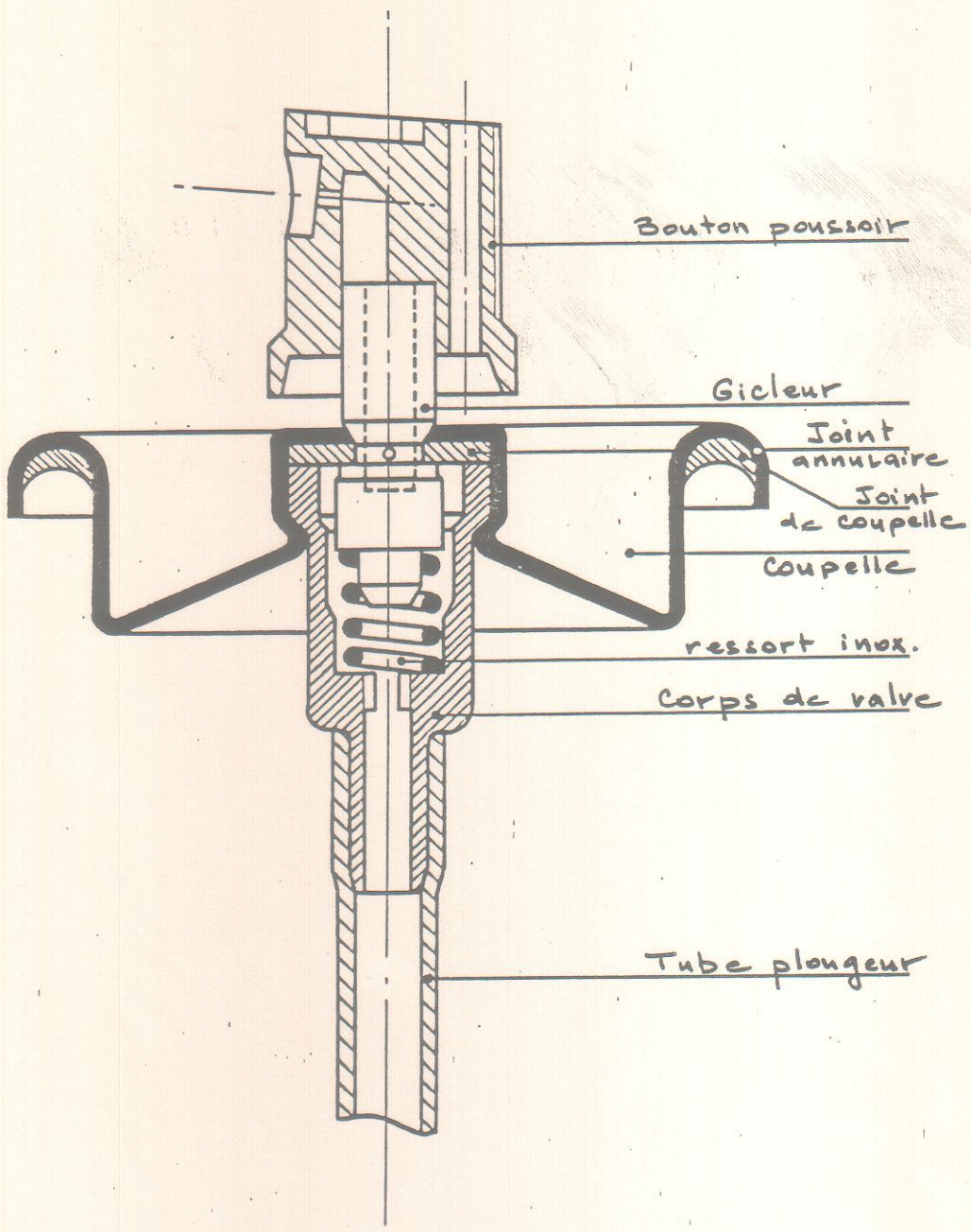
↳ Propulsion externe



↳ Propulsion interne



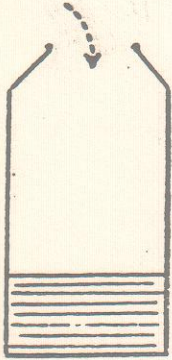




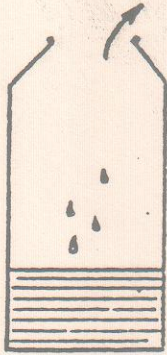


B) REPLISSAGE DES CONDITIONNEMENTS GENERATEURS:

1) remplissage "à la pression"



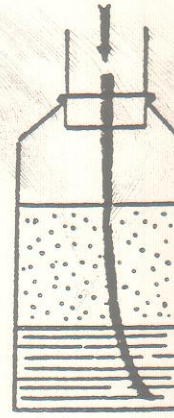
introduction du  
liquide médica-  
menteux



évacuation de  
l'air résiduel  
(instillation  
de quelques  
gouttes de gaz  
liquéfié)



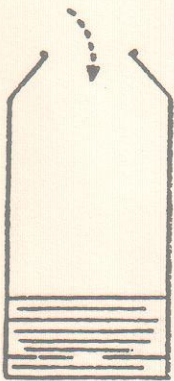
pose de  
la valve



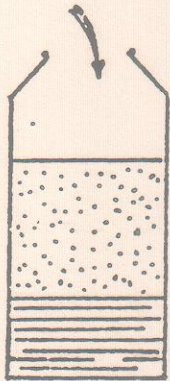
introduction du  
gaz propulseur  
liquéfié sous  
pression

Remplissage "à la pression" (cas d'un gaz liquéfié)

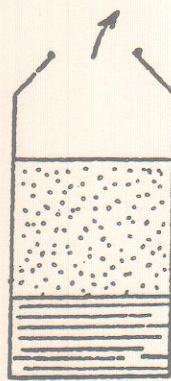
2) remplissage "au froid":



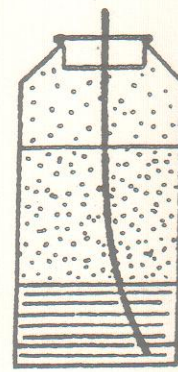
répartition du  
liquide médica-  
menteux refroidi



introduction du  
gaz propulseur  
liquéfié



évacuation  
de l'air ré-  
siduel



pose de  
la valve

Remplissage "au froid"



## PREPARATION POUR USAGE PARENTERALE

Pourquoi ?

==> Action thérapeutique rapide

En fonction rapidité et de la tolérance

--> Voie parentérale particulière.

. IV : la plus rapide --> biodisponibilité immédiate.

. Les autres : biodisponibilité moindre.

Peut être modifiée : augmentée ou diminuée en fonction de l'effet désiré.

Mode particulier de voie veineuse : la perfusion, débit continu et régulier sur une plage de temps longue de quelques heures de 24 heures.

Exemple : Héparine : 1/2 vie courte.

Pour avoir un taux constant, efficace, administration avec un pousse seringue.

==> Et pour des raisons techniques : si PA est détruit ou modifié, quand il est ingéré par voie digestive.

Donc, ces formes : Sont introduites directement dans l'organisme par effraction.

Ne peuvent être administrées qu'avec des accessoires.

Nécessitent l'intervention d'un manipulateur.

**Conséquences :**

Les préparations et les accessoires doivent être stériles.

Le manipulateur doit respecter les règles rigoureuses de l'ASEPSIE.

### I. DEFINITION

Préparation stériles destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps humain ou animal.

### II. CLASSIFICATION : 5 familles

#### 1. Préparations injectables

Sont soit des solutions, suspensions, émulsions stériles présentées sous deux formes :

- unidoses :

le volume de la préparation injectable contenue dans un récipient correspond à la dose exacte administrée à un patient;

- multidoses :

contiennent un conservateur antimicrobien car on injecte des prélèvements successifs dans le même flacon pour administrer des posologies souhaitées (héparine, insuline) --> donc risques.

#### 2. Préparations injectables pour perfusion

C'est un volume important de liquide administré à débit continu sur une plage de temps longue.

#### 3. Préparation pour usage parentéral à diluer

Solutions concentrées, stériles qui, après dilution, sont destinées à être administrées :

- en une seule fois,

- sous forme perfusion.



#### 4. Poudres pour usage parentéral

Substances solides et stériles réparties dans leur récipient définitif mais au moment de leur administration au patient, par adjonction d'un solvant.

- > solution limpide,
- > suspension uniforme.

Les substances cryodéséchées entrent dans cette catégorie.

#### 5. Les implants

Préparations solides, stériles qui ont une forme et une taille appropriées à l'implantation, c'est-à-dire sous le revêtement cutané (par un geste chirurgical).

- > Libération des PA de façon continue sur une période étendue.
- Conditionnés dans récipients stériles, unitaires.

### III. FORMES GALENIQUES

#### 1. Préparations injectables

- Solutions stériles.
- Suspensions stériles.
- Emulsions stériles.

#### 2. Préparations injectables pour perfusion

- Solutions aqueuses stériles.
- Emulsions H/E stériles (en particulier produits utilisés pour la nutrition parentérale).

#### 3. Formes à libération modifiée : libération ralentie

- Solutions.
- Suspensions.
- Implants.
- Emulsions.

### IV. PROPRIETES DES PREPARATIONS INJECTABLES

#### 1. Stériles

La préparation ne doit contenir aucun organisme vivant ou revivifiable.

#### 2. Isotoniques au plasma sanguin

--> Abaissement cryoscopique  $\Delta t = - 0,56^\circ$

**Exception** : préparations hyper toniques.

Toujours des solutions, administrées par voie veineuse, avec un débit lent.

D'où obligation de comporter un étiquetage complémentaire = étiquette sur fond bleu, où est écrit en noir : "Attention : préparation injectable hypertonique, à administrer lentement".

Car les hématies, en rencontrant une préparation hypertonique cèdent leur eau intracellulaire, donc :

- > hématies crénelées,
- > capacité échange et transport oxygène réduite.

Si on administre une telle préparation : --> risque de créer des hypoxies.

Or, l'injection lente permet d'avoir un nombre restreints d'hématies crénelées et leur permet de récupérer leurs propriétés d'échange et de transport au cours du temps.

#### 3. pH de 7,35 - 7,45 en général.

Notion surtout importante en relation avec la voie d'administration.



**Veineuse**

Peu d'importance car il existe des tampons sanguins.

**Tissulaires**

Il faut rester dans cette fourchette de pH.

pH alcalins risquent de nécroser les tissus.

pH acides sont très douloureux pour le patient.

**4. Dépourvues de substances pyrogènes**

Exigible que si le volume administrable est égal ou  $> 15$  ml.

Ce sont, après stérilisation, soit des débris de microorganisme, soit des endotoxines libérées par la stérilisation.

**5. Limpides pour les solutions**

C'est-à-dire dépourvues de toute particule en suspension (particule visible).

**6. Homogènes pour les suspensions et émulsions**

Cas particulier pour les suspensions qui peuvent présenter une sédimentation lors de la conservation.

On doit pouvoir, par simple agitation, obtenir une suspension homogène lors de l'administration.

**V. FORMULATION DES PREPARATIONS INJECTABLES**

**1. Principes actifs :** en fonction du but recherché.

**2. Véhicules :** . suspensions,  
                   . émulsions,  
                   ou . solvants pour solutions.

**3. Adjuvants ou substances auxiliaires**

**A. SOLVANTS OU VEHICULES POUR PREPARATION INJECTABLES : 3 familles****1. Eau pour préparation injectable**

Eau obtenue par distillation à partir d'eau potable ou d'eau purifiée. Cette distillation est conduite de telle façon que le distillat est obtenu soit stérile, dépourvus de substances pyrogènes et ne devant contenir aucune eau de **primage**

Dans d'autres pays : projet de préparation d'eau par osmose inverse.

Elle peut ensuite se présenter sous deux formes :

\* Eau ppi en VRAC (ppi = pour préparation injectable)

Conduite dans des réservoirs de stockage.

Conservée à une température de 85 à 90°

Sous atmosphère inerte

c'est donc une matière première qui servira à fabriquer toutes les préparations vues précédemment.

\* Eau stérilisée ppi

C'est-à-dire l'eau à la sortie du distillateur est conditionnée dans des récipients unitaires et après bouchage ils sont soumis à stérilisation.

Utilisation comme solvants temporanées pour une poudre ou un lyophilisat., ou solvant de dilution pour solution concentrées.



**ESSAIS**

- Alcalinité ou acidité.
- Substances oxydables.
- Chlorures (50 ppm)
- Nitrates (o)
- Sulfates (50 ppm)
- Ammonium (o)
- Calcium et Magnesium (o)
- Métaux lourds (0.1 ppM de plomb)
- Résidu à l'évaporation (0,001 %).

En plus :

- Eau ppi en VRAC  
exemple de pyrogènes
- Eau stérilisée ppi  
exemple de pyrogènes  
stérile
- > donc deux étapes de contrôle.

**2. Huiles végétales**

- Huile d'arachide
- Huile d'olive raffinée ppi
- Huile de ricin
- Huile de sésame (uniquement pour formes galéniques à libération retardée).

**ESSAIS**

- Densité relative
- Indice d'acide
- Indice de peroxyde
- Indice de saponification
- Taux limite en insaponifiable
- Recherche et caractérisation des corps gras étrangers
- Teneur limite en eau.

En plus : essais particuliers pour chaque huile selon sa nature.

**3. Solvants non aqueux**

Missibles à l'eau

= substances diverses :

- glycérol,
- alcool éthylique (concentration < 15 % dans la formule)
- propylène glycol
- polyéthylène glycol (300 à 400).

Pour faciliter la dissolution de certains PA ou stabiliser des PA qui seraient sensibles à l'hydrolyse.

**B. ADJUVENTS**

- Substances tampons : permettent de corriger le pH :
  - . acide acétique et ses sels,
  - . acide citrique et ses sels,
  - . acide glutamique et ses sels,
  - . acide phosphorique et ses sels.
- Substances correctrices de la tonicité :
  - . chlorure de sodium (largement utilisé)



- . sulfate de sodium (un peu moins utilisé)
- . dextrose.
- Agents de solubilisation : surtout polyéthylène glycol et propylène glycol.
- Agents mouillants (pour suspensions et émulsions)
  - . lécithines,
  - . polysorbates.
- Agents de stabilisations des suspensions :
  - . carboxyméthyl cellulose sodique,
  - . monostéarate d'aluminium,
  - . sorbitol.
- Conservateurs : En fait, la pharmacopée regroupe 3 fonctions :
  - . fonction chélatrice,
  - . fonction antioxydante,
  - . fonction antimicrobienne.
 en général de type bactériostatique (pas de développement bactérien).  
 Etablissement d'une liste de substances autorisées, classées en trois.

### 1) A toutes concentrations

- . acide ascorbique plus sels de Na et K,
- . acide isoascorbique plus sels de Na et K,
- . palmitate et oléate d'ascorbyle,
- . acide propionique plus sels de Na et K,
- . acide sorbique plus sels de Na et K,
- . glycérol,
- . tocophérols.

### 2) Avec limite maximale de concentration

- . sulfites, bisulfites (1 ‰ en SO<sub>2</sub>),
- . acide parahydroxybenzoïque + sels (1,5 ‰),
- . alcool benzylique (10 ‰),
- . BHA (B hydroxyanisol) 0,2 ‰,
- . BHT 0,1 ‰,
- . phénol 5 ‰,
- . crésol, chlorocrésol 3 ‰.
- . gallate propyle, octyle, dodécyle 0,1 ‰.

### 3) Cas particuliers

- . Acide édétique et ses dérivés,
- . chlorobutanol < 5 ‰ (sauf voie épidurale),
- . organo mercuriels (ne sont plus vraiment utilisés actuellement).

### \* Efficacité des agents de conservation antimicrobien (Janv. 1989)

Critères recommandés pour le contrôle de l'efficacité des agents de conservation.

- PREPARATIONS INJECTABLES MULTIDOSES.

Micro-organismes d'essai :

- pseudomonas aeruginosa,
- staphilococcus aureus,
- candida albicans,
- aspergillus niger.

## VI. RECIPIENTS POUR PREPARATION INJECTABLES

- \* Flacons et ampoules - verre.
- \* Flacons et poches souples - matières plastiques.
- \* Seringues pré-remplies - verre et matières plastiques.
- \* Accessoires de bouchage - bouchons - caoutchoucs - matières plastiques,

pour flacon



## A. RECIPIENTS EN VERRE PPI

### 1. Ampoules

- . Deux pointes (très utilisée en France)  
Deux extrémités amincies, étirées et scellées.
- . Bouteille : une extrémité est aplatie.

### 2. Flacons

- Flacons pour perfusion )  
Caractéristiques géométriques ) normes AFNOR  
Marquage )  
Il faut vérifier la conformité.
- Qualité du verre  
Pharmacopée et AFNOR.

#### 1) Verre de type 1 : "verre neutre".

Résistante hydrolytique élevée

Groupements hydroxyl de la silice ont été bloqués par des alcalins lors de la formulation de la pâte de verre.

- Toutes les ampoules et seringues pré-remplies.
- Flaconnage pour perfusion : ce serait intéressant car le verre <sup>est</sup> neutre dans la totalité de la masse donc réutilisable.

#### 2) Verre de type 2 : Résistance hydrolytique élevée.

La neutralité du verre est obtenue par le traitement de la surface du flacon.

Donc on crée une petite couche de verre neutre à la surface du flacon.

Non réutilisables car on ne connaît pas la tenue du revêtement.

- Toutes les préparations pour perfusion actuellement car le verre type 1) coûte cher.

#### 3) Verre type 3 : Verre ordinaire

Résistance hydrolytique moyenne.

- Conditionnement : - des préparations injectables liquides dont le solvant ne comporte pas de l'eau,  
- des poudres ppi.

#### Essai à la résistance hydrolytique

Flacons ou ampoules + eau distillée.

Fermeture.

Autoclave 121° C pendant 60 min.

Après refroidissement : titrage de l'alcalinité par HCl 0,01N

#### Résultat :

Valeurs limites (ml d'HCl 0,01) pour 100 ml de liquide d'essai.

Exemple : ampoule 10 ml : . verre type I et II : 0,80 ml HCl 0,01N,  
. verre type III : 8,1 ml HCl 0,01N.

## B. RECIPIENTS EN MATIERE PLASTIQUE

- . La fermeture fait partie du récipient pour les poches.
- . Pour les flacons : bouchon séparé.
- On inclut aussi les pièces annexes des seringues pré-remplies : le piston et le joint du piston.

#### Inconvénient :

Pour leur fabrication et leur formage il faut des additifs nombreux, qui doivent être connus par le pharmacien.



Ce récipient doit être constitué de façon à ce que les composants du médicaments ne soient pas adsorbés à la surface du contenant et ne migrent pas dans ou à travers la paroi de plastique.

On ne doit pas retrouver dans le médicament des substances cédées par la matière plastique risquant de modifier la stabilité du PA, ou encore entraîner un risque de toxicité.

**\* Monographie générale**

Destinée au conditionnement des solutés aqueux pour perfusion intraveineuse.

**ESSAIS**

- Solution d'essai (eau 121° C - 30 min; 100° C - 2 h),  
--> limpide, incolore.
- Acidité : 0,4 ml Na OH 0,01N
- Alcalinité : 0,8 ml HCl 0,01N
- Absorbance égale ou < 0,20 (en UV)
- Substances oxydables
- Transparence.

**ETIQUETAGE**

- Nom et adresse du fabricant.
- Numéro de lot.

**\* Monographies particulières :**

- Polyéthylène basse densité : pour récipients destinés aux préparations pour administration parentérale et aux préparations ophtalmiques.
- Polyéthylène haute densité : pour préparation injectables uniquement (basse pression).
- Polyéthylène/acétate de vinyl : préparations aqueuses uniquement.
- Polychlorure de vinyl plastifié : également réservé aux préparations aqueuses.

**VII. FABRICATION**

Largement décrite dans le guide des BPF  
Dernière édition : Janvier 1993.

Toutes ces préparations injectables doivent être fabriquées dans des locaux présentant des zones à atmosphère contrôlée = ZAC.  
Depuis Janvier 1993 --> Classification des ZAC.

CLASSE	PARTICULES > 0,5 µm	PARTICULES > 5 µm
A	3.500	0
B	3.500	0
C	350.000	2.000
D	3.500.000 par m <sup>3</sup>	20.000 par m <sup>3</sup>

5 µm : taille de la plupart des spores de champignon.

0,5 µm : taille de la plupart des supports de micro-organismes.

Dose A : qualité sous un flux d'air laminaire.

Dose B : zones stériles ou salles blanches.

Nombre maximal de micro-organismes revivifiables par m<sup>3</sup> d'air.

Classe	Nombre
A	< 1
B	< 5
C	< 100
D	< 500



## Directives générales de préparations

- Soit on la fabrique dans son conditionnement définitif et on la stérilise après.
- Soit pour les PA thermolabiles (filtrations stérilisantes) on travaille de façon aseptique.

**1er cas :** Préparation en zone de classe C, avec une recommandation particulière :

- . pour préparation,
- . pour perfusion.
- > Remplissage en classe A.

**2ème cas :** Le local environnant est de classe B,  
Les zones critiques sont de zone A (poste de travail).

Préparation d'une solution injectable stérilisable :

- . par la chaleur
- . dans son contenant définitif

**1. Dissolution :** - Homogénéité  
- Conformité

- > prélèvement à différents niveaux de la cuve et mesure de la concentration.

**2. Filtration clarifiante :** Efficacité --> mesure optique.

**3. Répartition flacons/ampoules :** volume

Les machines délivrent un volume particulier et on place un bouchon.

On crée un vide partiel à l'intérieur du flacon

- > meilleure adhérence du bouchon,
- > éviter l'éclatement du flacon lors du chauffage,
- > problème de qualité.

Quand on délivre un flacon de perfusion, il faut vérifier que le vide est toujours présent : on réalise le "marteau d'eau" (bruit caractéristique quand on tape sur le flacon).

Pour les petites ampoules : remplissage collectif dans les boîtes, elles ont une pointe ouverte et l'autre fermée. La pointe ouverte doit baigner dans la préparation.

Le tout est dans un caisson clos :

- on fait le vide pour faire sortir l'air de l'ampoule,
- puis on ramène une certaine pression pour le remplissage.

Ensuite on remet les ampoules - pointe ouverte en haut.

Opération délicate : lavage - séchage des pointes.

**4. Bouchage :** bouchons - Efficacité  
scellage.

. On place les ampoules dans un bac contenant de l'eau colorée :

- dépression,
- remise à pression,

puis on élimine celles qui contiennent la solution colorée.

. Pour les flacons : vérification de présence du bouchon,  
vérification du vide.

. Pour les ampoules bouteilles :

Remplissage unitaire sur machines spéciales munies d'injecteurs qui amènent le volume souhaité.

Fermeture par scellage : fusion du verre + un dispositif en griffe qui tourne et permet de faire l'arrondi en étirant la partie en excès.

Vérification de scellage en bac d'eau colorée.



5. Stérilisation : - Processus  
- Efficacité.

6. Etiquetage ou marquage : - Conformité

Nom du PA.

Concentration exprimée en ml.

Mentionner si la préparation est iso ou hypertonique.

Mentions : "Stérile"

"Injectable"

Suivant les cas, s'il y a des restrictions, on notera aussi la voie.

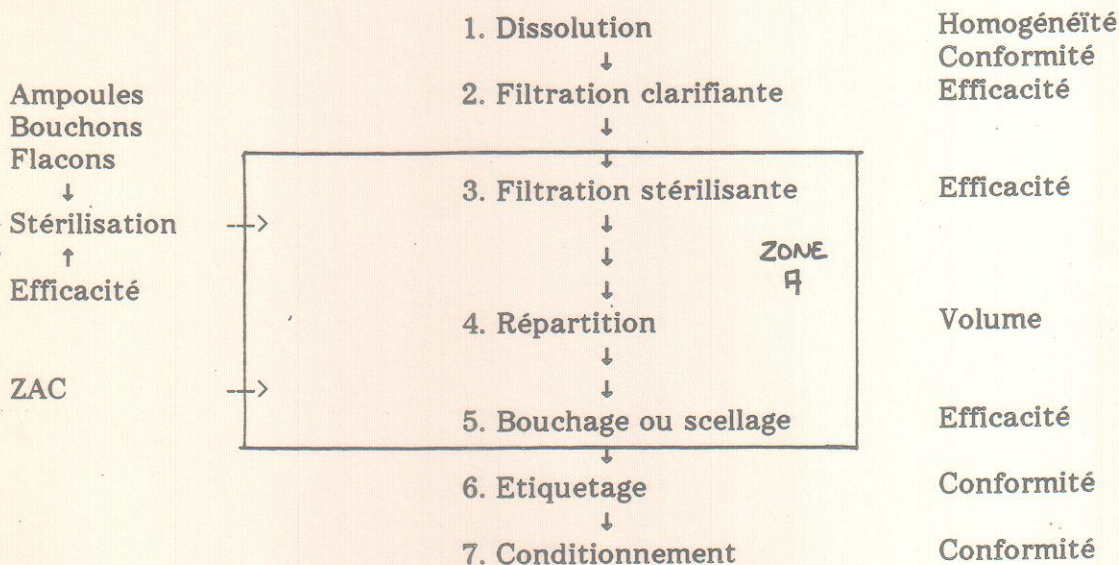
Plus date péremption, ... etc.

6. Conditionnement : - Conformité

= Accessoires.

Etuils, notices, perfuseurs...

Préparation industrielle d'une solution injectable  
(PA Thermolabile)



ZAC : Zone à atmosphère contrôlée

. Particules

. Asepsie

ESSAIS (Ph. française Xè Edition)

**1. Préparations injectables**

- uniformité de teneur,
- pyrogènes (volume >, 15 ml)

**2. Préparations injectables pour perfusion**

- pyrogènes,
- contrôle de contamination particulière.

**3. Préparations pour usage parentérale à diluer**

- pyrogènes

**4. Poudres pour usage parentéral**

- uniformité de teneur,
- uniformité de masse,
- pyrogènes.

Toutes les formes galéniques pour usage parentéral doivent satisfaire à l'essai de stérilité.



## ESSAI DE STERILITE

Essai statistique.

Nombre d'unités prélevées est fonction de la taille du lot.

- Filtration stérilisante, puis :  
mise en culture de la membrane.
- Ensemencement direct de la préparation.

**Objectif :** Voir si on obtient une pousse bactérienne ou non en conditions favorables.

\* Précautions contre les contaminations microbiennes.

\* Choix des milieux de culture :

- stériles,
- propriétés nutritives pour le germe recherché,
- fertilité.

\* Essai :

- Filtration sur membrane :
  - . solutions aqueuses,
  - . poudres solubles,
  - . huiles et solutions huileuses,
  - . pommades et crèmes.
- Ensemencement :
  - . liquides huileux,
  - . pommades et crèmes.

\* Observations et interprétations des résultats.

### Essai statistique

--> 100	10 % (minimum 4)
> 100 --> 500	10
> 500	2 % (minimum 20)

Cet essai est un essai statistique sur le produit fini, donc on doit être sûr que toutes les unités ont subi les mêmes étapes de traitement.

La preuve physique :

- biologiquement fondée,
- basée sur un document établi automatiquement qui témoigne du déroulement correct du traitement stérilisant dans toute l'étendue d'un lot donné est d'une fiabilité supérieure à l'essai de stérilité.

Cependant, cet essai est la seule méthode analytique dont disposent les instances amenées à contrôler la stérilité d'un produit.

Fin du cours du 15/12/93

BONNES VACANCES (!?)



Cpt esai : seule méthode analytique dont disposent les instances amnées à contrôler la stérilité d'un produit.

### RECHERCHE DES SUBSTANCES PYROGENES

Ces substances sont soit des débris de micro-organismes produits au moment de la stérilisation, soit des endotoxines bactériennes libérées par le processus de stérilisation.

#### Deux méthodes :

--> **In vivo** : mesurer l'élévation de température provoquée chez le lapin par injection IV d'une solution stérile du produit à examiner.

Cette injection s'effectue dans une veine de l'oreille du lapin.  
Le volume injecté est fonction du poids.

- \* **Sélection des animaux par mesure de température de base** : vérifier :
  - . qu'ils n'aient pas une hyperthermie,
  - . qu'ils n'aient pas une sensibilité particulière.

\* **Essai préliminaire par injection d'une solution de NaCl isotonique solide et Apyrogène**, vérification que les animaux n'aient pas une réactivité particulière.

#### \* **Essai définitif sur trois lapins**

Mesure de température du lapin avant injection.

Mesure de température du lapin toutes les 1/2 heures pendant 3 heures après injection.

#### \* **Interprétation des résultats**

Nombre de lapins	Préparation apyrogène si somme des écarts est $\leq$ à :	Préparation pyrogène si somme $>$ à :
3	1°15	2°65
6	2°80	4°30
9	4°45	5°95
12	$\approx$ 6°60	6°60

Si préparation pyrogène, pour des raisons de santé publique, destruction.

Quand il y a enquête sur un risque potentiel, quand le laboratoire fait des prélèvements, on utilise cette méthode.

--> **In vitro** :

= Recherche des endotoxines bactériennes par l'essai LAL (Lysat amoebocytes de limule) ou "LAL TEST".

- \* Matériel n'absorbant pas les endotoxines.
- \* Sensibilité du lysat
- \* Absence de facteurs d'interférence
- \* Interprétation des résultats

↙ ↘  
gélification ou précipité

Résultat exprimé en unité d'endotoxines par ml de solution testée.

La limite pour un produit donné : "concentration max. admise en endotoxines".



**Avantage :**

- facilité de mise en oeuvre,
- rapidité d'obtention du résultat.

**Inconvénient :** risque d'être en présence d'endotoxines bactériens dont la structure n'aurait pas de réactivité particulière avec le lysat.

Contrôle de la contamination particulière des solutions injectables pour perfusion\*

Méthodes appropriées pour connaître le niveau de contamination par des particules  $< 50 \mu\text{m}$ .

--> Méthodes optiques automatiques basées sur interception ou diffusion par la particule d'un rayon lumineux.  
Elles permettent de totaliser les particules  $> 2 \mu\text{m}$ ,  $5 \mu\text{m}$ ,  $10 \mu\text{m}$  et  $25 \mu\text{m}$  contenues dans un volume donné de liquide.

--> Méthodes au microscope : "méthode destructive".

**Avantage :** identification limite  $\geq 10 \mu\text{m}$ .

Interprétation des résultats :

- \* Contamination particulaire : le plus souvent aléatoire.
- \* Prélèvement statistique sur un lot : risque.

On préfère utiliser des méthodes de contrôle particulaire à l'oeil ou méth. optique automatique pour vérifier chaque unité de lot.



## METHODES DE STERILISATION

### DEFINITION

**STERILE** : Produit ou objet *dépourvu* de micro-organisme revivifiable.

**ASPETIE** : procédé ou méthode évitant l'introduction de microorganismes.

**ANTISEPSIE** : destruction momentanée de microorganismes sur des tissus vivants.

**DESINFECTION** : destruction momentanée de microorganismes sur des surfaces inertes.

### ETAT STERILE

Cet état est fonction de :

#### \* Contamination initiale du produit

Deux méthodes :

- étude expérimentale qualitative et quantitative pour mesurer la contamination réelle du produit à traiter,

- connaissance estimée de la contamination avec un coefficient de sécurité important : on retient la valeur  $10^6$  germes sous la forme sporulée d'un germe reconnu pour être le plus résistant aux procédés de stérilisation que l'on va employer.

Cette notion de germes résistants : importante : témoin efficacité de stérilisation.

#### \* Effet stérilisant du procédé

Courbe de réduction du nombre de germes vivants = courbe log. à partir de laquelle on définit la valeur de réduction décimale D10, cette valeur étant le temps pendant lequel, le procédé de stérilisation doit être appliqué pour permettre la réduction de 10 fois le nombre de germes présents sur le produit ou l'objet.

#### \* Seuil d'assurance de stérilité

Défini par la probabilité de la présence d'un microorganisme vivant que la plupart des pharmacopées fixent à  $10^{-6}$ .

Deux points importants :

\* **Qualification des matériels**, c'est-à-dire la vérification que les matériels utilisés sont bien aptes à donner les performances attendues.

#### \* Tout procédé mis en oeuvre doit être validé

Validation : réalisation de plusieurs processus de stérilisations successifs, elle va permettre de mettre en évidence la reproductibilité de ce processus.

## METHODES DE STERILISATION

### DEFINITION

Pharmacopée française : "La stérilisation permet de détruire sur un objet ou dans un produit, tout microorganisme, cette destruction étant vérifiée par essai de stérilité".  
= Tout procédé qui va permettre de rendre un produit stérile.

Produit stérile : dépourvu de germes vivants.

↳ Subit le contrôle de stérilité.

Produit stérilisé : produit qui a été soumis à un processus de stérilisation mais pas comme un produit stérile, car pas de contrôle de stérilité.



**1. Produits qui peuvent être stérilisés dans leur contenant, conditionnement définitif :**

- Stérilisation par la vapeur.
- Stérilisation par la chaleur sèche.
- Stérilisation par irradiation.
- Stérilisation par les gaz.

**2. Produits qui ne peuvent pas être stérilisés dans leur conditionnement définitif :**

- Filtration sur filtres retenant les bactéries.
- Préparation dans les conditions aseptiques.

**Stérilisation à l'autoclave : c'est-à-dire à la vapeur.**

Principe : détruire les germes vivants par hydrolyse et coagulation des protéines structurales des germes bactériens.

**\* Appareillage :**

Enceinte close qui met en oeuvre la vapeur chauffée :  $P > P_{atm}$  à l'intérieur.

Densité : législation particulière : législation des appareils à vapeur, sous la responsabilité du ministère de l'industrie. Service des mines.

Contrôles de sécurité.

Périodiquement : soumis à une vérification de résistance à la pression.

Cette limite est de 4 Bar supérieur à la P. atmosphérique.

**\* Fonctionnement :**

- Introduire dans appareillage la charge à stériliser.
- Mise en oeuvre de deux paramètres importants qui déterminent l'efficacité du procédé :
  - . température,
  - . durée pendant laquelle la température est appliquée.

**Relations = Pressions - Températures :**

Valeurs supérieures à la normale	Température
1 bar	120°C
2 bar	134°C
3 bar	144°C

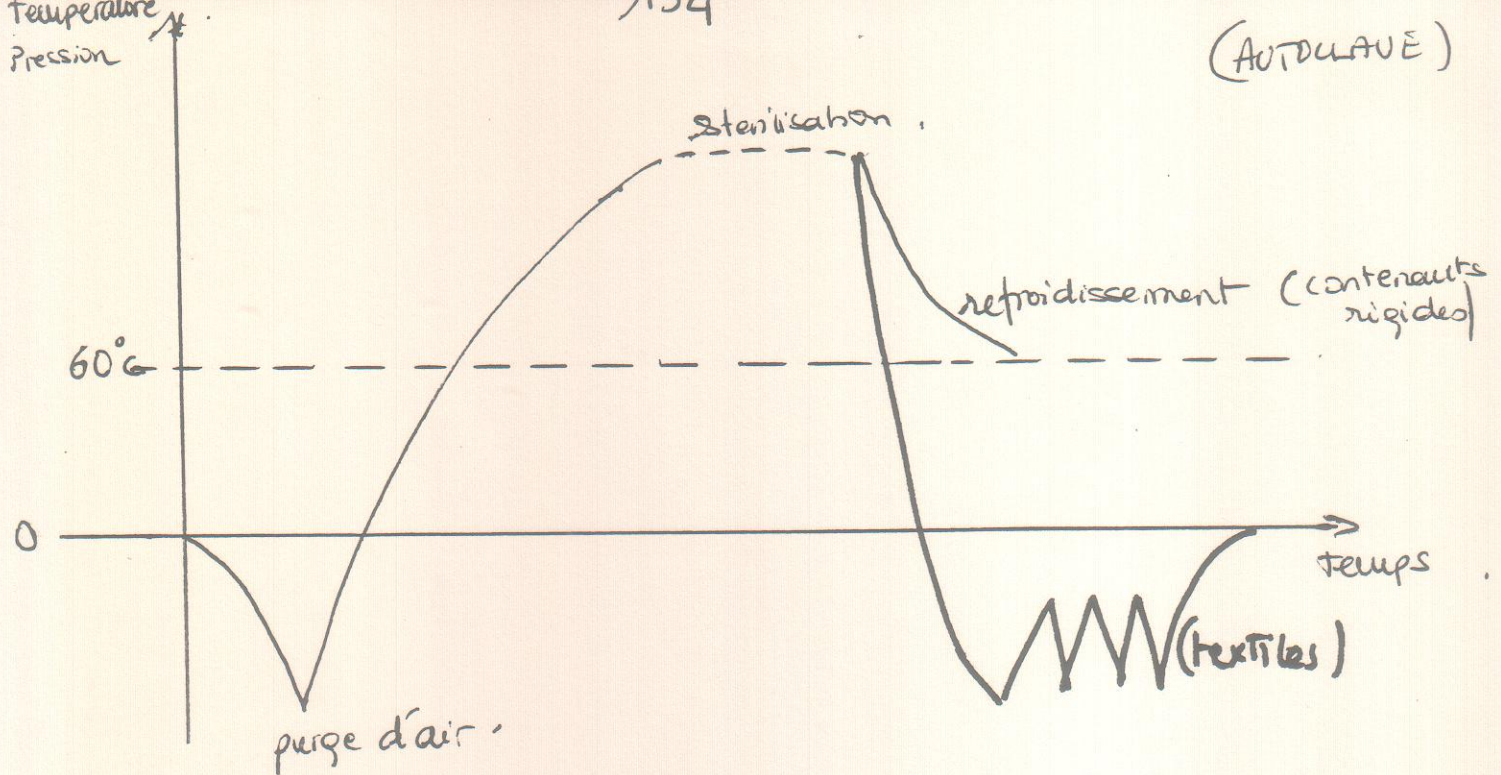
**\* Contrôles :**

Le déroulement du processus va être le suivant :

- Création d'un vide : purge d'air.

Car si on laissait air, on aurait un mélange hétérogène air-vapeur eau, qui ne permettrait pas un traitement identique de la totalité du lot.





- Introduction de la vapeur : augmentation P et augmentation température jusqu'à celle choisie pour le produit à traiter.  
Les conditions sont tenues un certain temps : plateau de stérilisation.

- En fonction du type de produits traités :
  - contenant rigides : ↘ baisse température et baisse P jusqu'à P. atm. normale.
  - contenant poreux : ➡ on prolonge la baisse P jusqu'à réaliser le vide (on réalise une succession de vide) et remontée de Pression pour extraire l'humidité des produits poreux pour les sortir secs.

Donc, les contrôles vont être en relation avec :

- température,
- temps.

On enregistre en continu :

- température
  - P
  - temps
- } enregistrement en continu  
} fiable au contrôle  
} statistique.

On contrôle aussi l'efficacité de stérilisation : on utilise des tensions bactériologiques, c'est-à-dire supports inertes qui comportent des spores du germe connu pour être résistant au procédé de stérilisation.

Ces tensions sont dans mêmes conditions, réparties dans des endroits de l'autoclave, en fin de stérilisation → mise en culture → vérification d'absence de pousses bactériennes.

Si pousse bactérienne, on recommence la stérilisation.

### Stérilisation par chaleur sèche :

**Principe :** Oxydation et destruction des protéines des microorganismes, mais le taux d'humidité nécessaire à cette action n'est pas maîtrisable.

\* Appareillages :

- Four poupinel
  - Four pasteur
- } constitués d'enceintes closes dans lesquelles  
} circule un air chaud à P atm. normale

**Inconvénient :** L'air : mauvais conducteur de la chaleur, donc pour essayer d'améliorer ce procédé, on inclue des systèmes qui accélèrent la circulation de l'air chaud.



\* **Fonctionnement :**

- Matériel à l'intérieur.
- Choix des paramètres : - température,
- durée application

\* **Valeurs de référence :**

- 180°C --> 30 minutes minimum : pour produits très résistants
- 170°C --> 1 heure minimum
- 160°C --> 2 heures minimum.

\* **Contrôles**

- Du processus de stérilisation :
  - température ) il existe des enregistreurs
  - temps ) en continu.
- De l'efficacité du procédé :
  - témoins bactériologiques,
  - contrôle de stérilité.

On utilise cette méthode pour matériel médico-chirurgical en verre ou en acier.  
Dans industrie : pour stérilisation de contenants pour préparations injectables.

Rayonnement :

- Radiostérilisation Pharmacopée française.
- Rayonnement UV.

\* UV

Rayonnement de faible énergie et qui peut être utilisable pour la stérilisation sous réserve que les produits à traiter se trouvent très proches de la source d'émission et qu'ils se présentent sous une épaisseur très faible.

Ce type de rayonnement est utilisable pour stériliser certains fluides : air, eau, dans des installations telles qu'ils soient en mouvement.

\* Rayonnement ionisant --> "radiostérilisation"

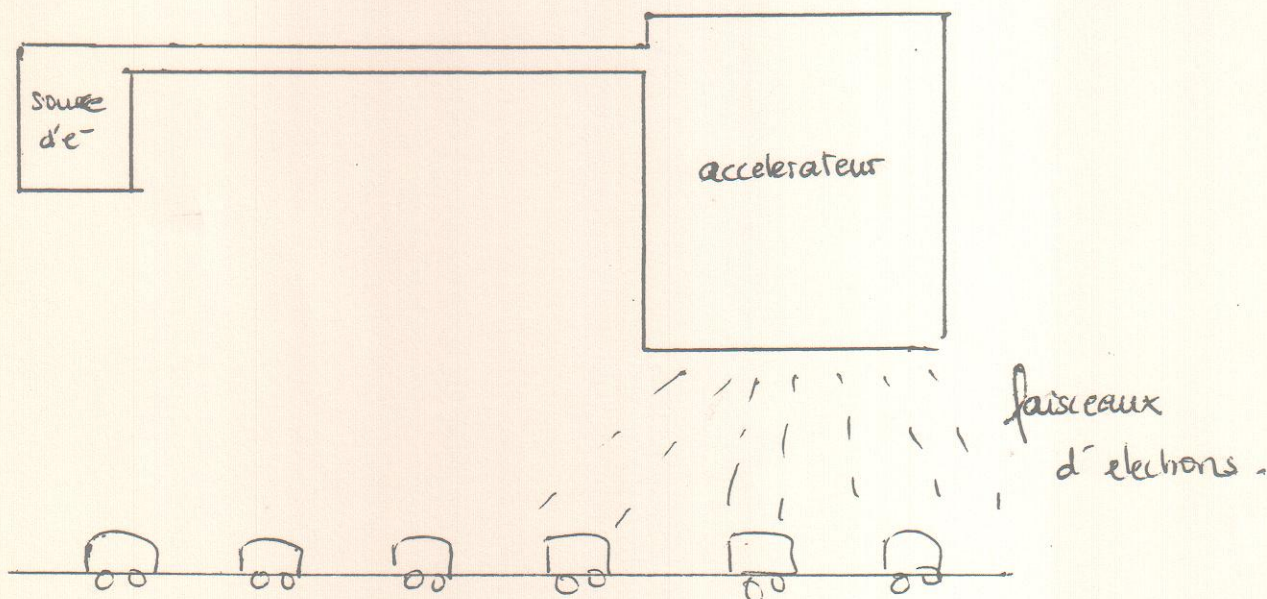
Principe de la méthode : procédé de ionisation, c'est-à-dire modification de la structure atomique des molécules constitutives des germes bactériens.

Deux sources :

- Rayonnement B ou électrons accélérés produits à partir de l'accélérateur.

Intérêt : dose débitée : importante.

Sur le plan pratique : on aura un effet stérilisant pendant un temps très court : seconde ou fraction de seconde comme très faible pénétration, les matériaux devront être sous très faible épaisseur.





- Rayonnements gamma : Cobalt 60.

Un intérêt : très pénétrant --> on pourra soumettre des produits présentés sous un volume très important.

Appareillage : installations très spécialisées, comportant :

- source radioactive,
- réservoir rempli d'eau "piscine".

Du fait de émission radioactive continue en dehors des sites de stérilisation, la source redescend dans la piscine.

La source est fixée, les contenant défilent à une certaine vitesse. Intérêt : produits défilent dans leurs emballages définitifs, c'est-à-dire emballages d'exécution.

Contrôles :

- > Du processus : - dose de radiation reçue par le produit (dosimètres placés sur les contenants),
  - temps d'irradiation.
- > De l'efficacité : - Tensions bactériologiques.
  - Contrôle de stérilité.

### AVANTAGES - INCONVENIENTS

- Procédés stérilisants sans augmentation de la température : pour produits thermolabiles c'est bien.

- Techniquement et économiquement : procédés en continu.
- Pas de radioactivités sur les produits vu les faibles doses.

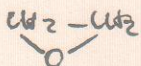
Inconvénients :

- Il faut une connaissance précise de la tenue des produits à traiter vis à vis des radiations.
- Du fait des normes de sécurité draconiennes, il ne peut y avoir que des installations spécialisées.

### Stérilisation par les gaz :

Deux gaz :

- \* Oxyde d'éthylène  $C_2H_4$



- L'oxyde d'éthylène agit par alkylation des acides nucléiques et de certains groupements fonctionnels d'enzymes plasmatiques ou bactéries.

- Propriétés physiques du gaz :

Irritant

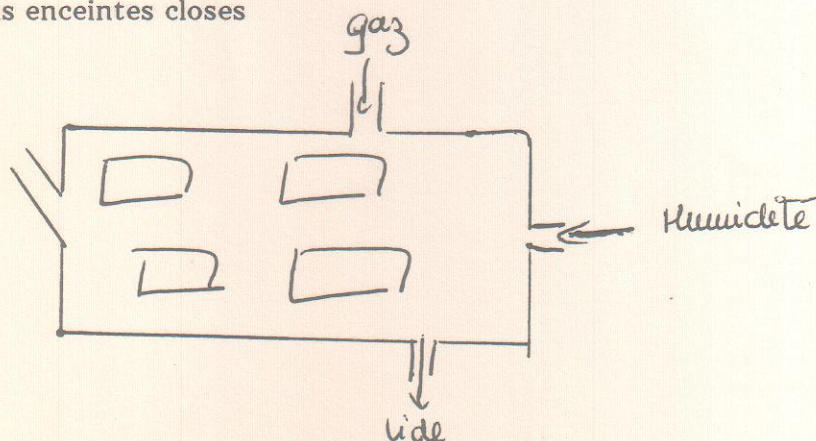
- déprimeur du système nerveux central,
- toxique protoplasmique,
- explosifs surtout quand il est en mélange avec air dans certaines proportions.

- En présence de radicaux chlorés, il peut former la Chlorhydrine du glycol : très toxique surtout pour les muqueuses.

- Facilement diffusibles à travers différents matériaux.

- Techniques :

Dans enceintes closes





Gaz : concentration active en oxyde d'éthylène comprise entre 0,4 et 1,2 g/l d'air défini dans enceinte de stérilisation.

- Humidité relative qui doit être comprise en 30 % et 45 %; elle mesurée à la surface du produit à stériliser.

- Température : généralement entre 40-70°C.

Si température trop basse (10°C) oxyde éthylène : est liquide

- Temps : durée de contact entre gaz et produit.

En fonction de porosité du produit et du volume de produit --> durée 1-2 h, jusqu'à 12-24 heures.

- Pression : légère.

Quand stérilisation est terminée, le vide sert à éliminer l'oxyde d'éthylène : rinçage car en fin de cycle, on fait entrer de l'air stérile sous pression que l'on extrait ensuite par le vide, ceci plusieurs fois pour éliminer au maximum l'Oxyde Ethylène.

Ces différents rinçages ne sont pas suffisants donc les produits une fois sortis de l'appareil subiront un état de DESORPTION :

- soit on replace les produits dans étuves type poupinel, on réalise un courant d'air stérile très important, 12 ou 24 h,

- soit à l'air libre : 8 jours.

- Contrôle : . processus : . température,  
. fluidité relative,  
. concentration oxyde éthylène,  
. durée;  
. efficacité : . témoins bactériologiques,  
. contrôle de stérilité.

Contrôle particulier : Dosage de l'oxyde d'Ethylène résiduel sur les produits.

Limite max. : 2 ppm.

#### Avantages - Inconvénients

Procédé qui permet de stériliser matériels et produits sensibles à la chaleur :

- pansements,
- mat. chirurgical.

Inconvénient : . lié à la dangerosité de oxyde d'Ethylène,

- . obligation d'une phase de désorption,
- . obligation de tester la compatibilité des produits ou matériaux vis à vis de ce gaz.

#### \* Formaldéhyde HCHO

Désinfection locaux + matériels, d'où idée de l'utiliser pur stérilisation.

- Alkylation des groupements chimiques des matériaux des germes bactériens.

Produit : gaz formaldéhyde obtenu par évaporation du formol.

- Techniques : Dans autoclave, idem que pour vapeur.

- Procédé : effectué sous pression, le gaz formaldéhyde étant dilué à de la vapeur saturée.

- Contrôles : identiques : - température,  
- concentration formaldéhyde,  
- pourcentage d'humidité relative.

Bien qu'il existe une étape de désorption, à l'heure actuelle, il n'y a pas de doses limites réglementaires données par la pharmacopée.

#### Avantages - incovenients :

- Stérilisation de matériel ou produits qui craignent la chaleur.
- Formaldéhyde : gaz toxique, mais odeur caractéristique, très irritante, donc facilement détectable s'il y a une fuite.



Filtration stérilisante**Filtrations :**

- filtration clarifiante quand rétention de particules 10-450  $\mu\text{m}$ ,
  - microfiltration quand rétention de particules 0,02 à 10  $\mu\text{m}$ ,
  - ultrafiltration quand rétention de particules 0,001 à 0,02  $\mu\text{m}$ .
- Filtration bactérienne :** microfiltration.

**Mécanismes :**

- Interception directe de la particule par le filtre : tamisage.
- Impact inertiel : particule ayant une énergie telle qu'elle est obligatoirement filtrée sur le filtre.
- Adsorption.

**Filtres :**

- Filtres en profondeur, dont la substance a une épaisseur importante
  - Filtres écrans : constitués d'un matériau très faible épaisseur avec porosité définie.
- Seuil de rétention : seuil à partir duquel un filtre est apte à retenir ou à ne pas retenir une particule :
- Nominal.
  - Absolu.
  - Validation de la méthode.

**Méthodes de contrôle :**

- Test destructif : test de rétention bactérienne : prélever le filtre ou portion de filtre --> milieu de culture --> vérification de ce qu'il a retenu.
- Test non destructifs : tests d'intégrité de la membrane :
  - test du point de Bulle --> recherche de la valeur de pression limite pour laquelle, il y aura des bulles : limite pour laquelle le filtre résiste,
  - test de diffusion : vérification que la totalité de la surface du filtre diffuse bien.

**Recherche de microfiltration**

- (Sous vide) --> pour petits volumes.
- Sous pression.

Ces techniques doivent être réalisées dans conditions aseptiques.

Indicateurs biologiques destinées au contrôle des méthodes de stérilisation ~

- \* Choix des microorganismes témoins :
  - résistance importante à la méthode de stérilisation,
  - souche non pathogène,
  - souche se développant facilement.
- \* Type de souches témoins :
  - VAPEUR : Bacille stéanothermophilus sous forme sporulée.
  - CHALEUR SECHE : Bacille subtilis variété Niger.
  - GAZ : Bacille subtilis ou Bacille stearothermophilus.
  - IRRADIATION : Bacilles pumilus.

FIN du cours de  
Galvique -



## NOTIONS DE BIOPHARMACIE

### I. GENERALITES

#### 1. Principe actif - forme galénique

L'administration d'un principe actif (PA) en faible quantité n'est pas commode; l'administration d'un PA se fait sous une forme galénique où le PA a une masse pondérale précise et où il est additionné d'adjuvants.

#### 2. Inéquivalence thérapeutique

Des travaux ont montré qu'un même PA administré à un même malade, à la même posologie mais sous des formes pharmaceutiques différentes de nature ou de fabricants, donnait des effets thérapeutiques d'intensité variable. C'est ce que l'on appelle l'inéquivalence thérapeutique.

Exemple :. Digoxine fabriquée par différentes marques.  
. Gélules de tétracyclines.

Ces inéquivalences sont fréquentes avec le développement commercial des produits "Généralistes".

Au bout d'un certain temps, quand la durée du brevet industriel est écoulé, le brevet "perd sa fonction" et le PA "tombe dans le domaine public" ce qui implique que d'autres fabricants peuvent l'utiliser et on obtient ainsi différentes formes Galéniques. Il existe toutefois un problème, il s'agit du problème de remboursement.

Le développement des produits galéniques provoque une certaine concurrence, ce qui provoque alors une diminution des charges de remboursement.

PA	)	comprimés
excipients	)	gélules
	)	pilules
	)	.....

Matières premières --> formes pharmaceutiques --> malades.

La quantité de PA résorbé est celle qui traverse le tube digestif, elle est inférieure à la dose administrée.

Dose administrée) ↗ fraction résorbée --> effet pharmaceutique  
per os ) ↘ fraction éliminée dans les selles

Parfois, tout le PA est libéré, mais de manière très lente, ce qui fait que les [PA] sont toujours trop faibles. Si le gradient de concentration en PA du sang par rapport au tissu est trop faible --> l'effet voulu n'est pas obtenu.

Il est donc indispensable d'administrer le PA sous forme appropriée, il faut que la forme libère tout le PA, pour que l'on obtienne la totalité des effets.

La biopharmacie étudie les relations qui existent entre :  
- les propriétés physico-chimiques du PA,



et - les propriétés physico-chimiques des formes galéniques,  
 et - les effets pharmaceutiques produits.

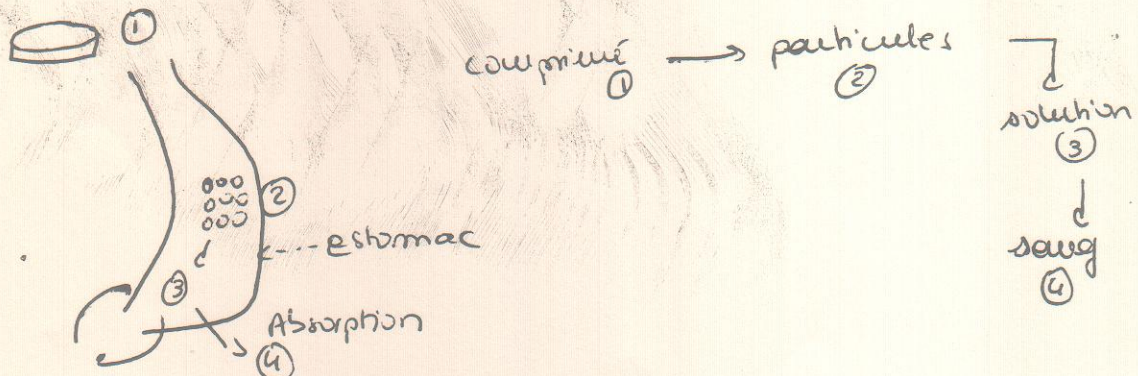
Les formes peuvent être très frustes --> perte d'intérêt.

### 3. Bio-équivalence thérapeutique

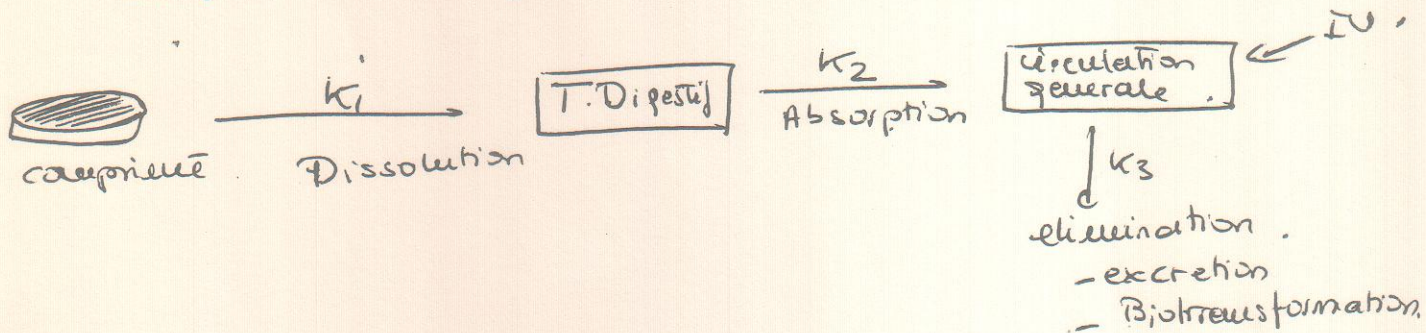
Comparaison de l'efficacité relative d'un même PA, même posologie aux formes différentes.

Des formes bio-équivalentes sont des formes qui ont des effets thérapeutiques identiques : même intensité et durée de l'effet.

### 4. Devenir des formes orales = exemple : comprimé



C'est la solution qui permet l'Absorption gastro-intestinale du PA.  
 --> Passage dans la circulation générale.



## II. BIODISPONIBILITE D'UN PA CONTENU DANS UNE FORME PHARMACEUTIQUE

--> Quantité de PA au niveau de sites d'action = mise à disposition.

--> Vitesse de cette mise à disposition.

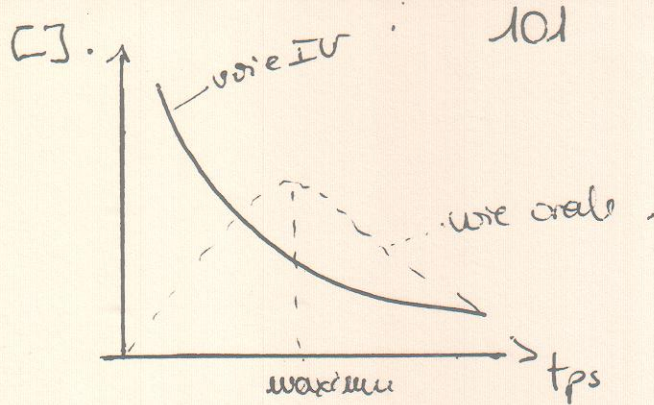
Mais quantifier ce qui se passe au niveau du site d'action est difficilement quantifiable chez l'homme.

Quantité et vitesse peuvent être étudiées en regardant ce qui se passe dans la circulation sanguine. On parle alors de biodisponibilité systémique.

C'est la relation entre [ ] sanguine et effets tissulaires pharmaceutiques pour beaucoup de PA.

"La biodisponibilité d'un PA contenu dans une forme pharmaceutique représente d'une part la fraction de PA administrée, qui atteint la circulation générale, et d'autre part la vitesse avec laquelle elle l'atteint = biodisponibilité systémique".





PA - contenu - dans voie endoveineuse  $\rightarrow$  biodisponibilité 100 %, résorption totale et presque instantanée,  
 - administré par une autre voie (orale, rectale, sublinguale) doit passer à travers plusieurs barrières, ce qui limite son passage.  $\rightarrow$  Biodisponibilité s'exprimera par rapport à une administration endoveineuse.

**1. Biodisponibilité absolue :** Elle est évaluée par comparaison avec voie IV.

On compare par exemple la concentration [ ] de digoxine obtenue par voie orale et par voie IV.

On évalue l'aire sous la courbe  $\rightarrow$  biodisponibilité absolue.

**2. Biodisponibilité relative :**

On compare la biodisponibilité de [ ] d'un comprimé par voie orale avec une solution buvable.

### III. FACTEURS DE BIODISPONIBILITE

**1. Caractères physico-chimiques :**

Influent : - vitesse de dissolution,  
 - absorption.

$\rightarrow$  Formes cristallines vont avoir des solubilités différentes pour un même PA.

$\rightarrow$  Présentation chimique : estérification, salification.

$\rightarrow$  Pour produits peu solubles dans l'eau = la taille des particules intervient.

$\rightarrow$  Etat ionisation  $\rightarrow$  valeurs de pKa.

**2. Excipients et interactions PA - Excipients**

- Certains excipients peuvent avoir tendance à absorber une fraction de PA.

- Les interactions peuvent être fortuites ou volontairement provoquées : pour réduire la vitesse de solubilisation du PA.

**3. Conditions de fabrication**

Les conditions de compression du mélange influencent la dureté de comprimé obtenu, temps de désagrégation.

**4. Conditions de conservation**

Ex. : Acide Acétyl salicyline est une molécule fragile.

Ex. : Suspensions où le produit est dispersé dans un liquide non solvant, en fonction du temps  $\rightarrow$  variations de formes cristallines.

### IV. METHODES DE MESURE

**1. Méthodes indirectes**

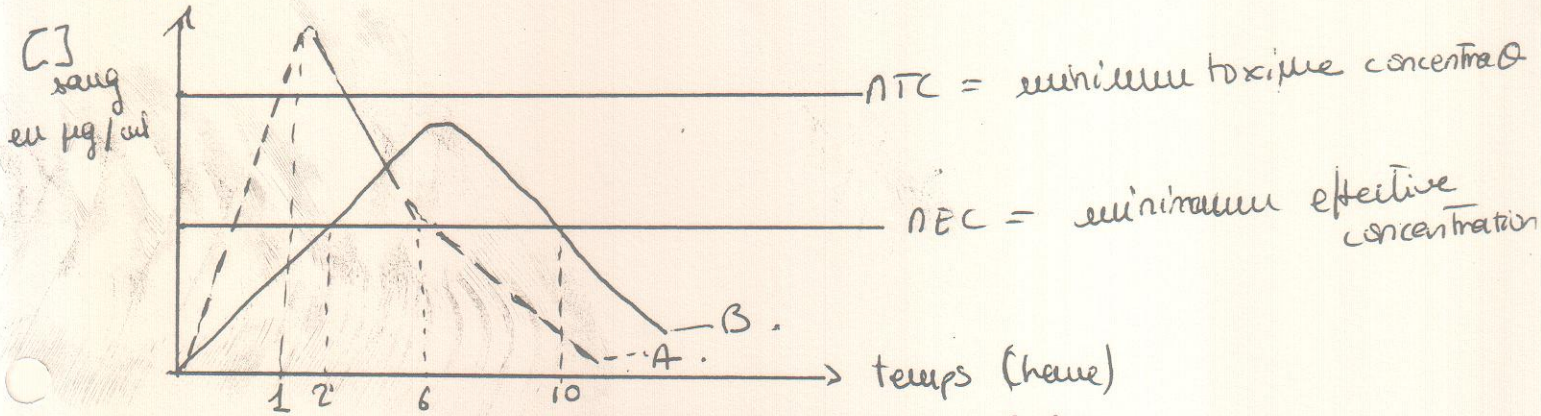
Mesure de l'effet produit :



- > mesure de l'effet pharmacologique ou thérapeutique,
- > on peut démontrer la bio-équivalence,
- > difficile de mesurer avec précision un effet --> donc méthodes peu employées.

## 2. Méthodes directes

Mesure de quantité de PA dans l'organisme en fonction du temps, dans les différents liquides biologiques = sang et urines, après administration unique ou répétée.



Les formulations A et B ont le même PA et aux mêmes posologies.  
On a une même disponibilité.  
Les aires sous la courbe sont environ les mêmes.  
Mais il y a des caractéristiques différentes très importantes.

A : Pic précoce de concentration : maximum en une heure.

Ce pic est situé au-delà de MTC.

Après 6 heures, les taux sanguins < MEC --> plus d'effets.

B : Pas de taux sanguin dans zone toxique.

Formulation qui maintient pendant 8 heures des taux sanguins dans une zone d'activité utile.  
(10 - 2) heures

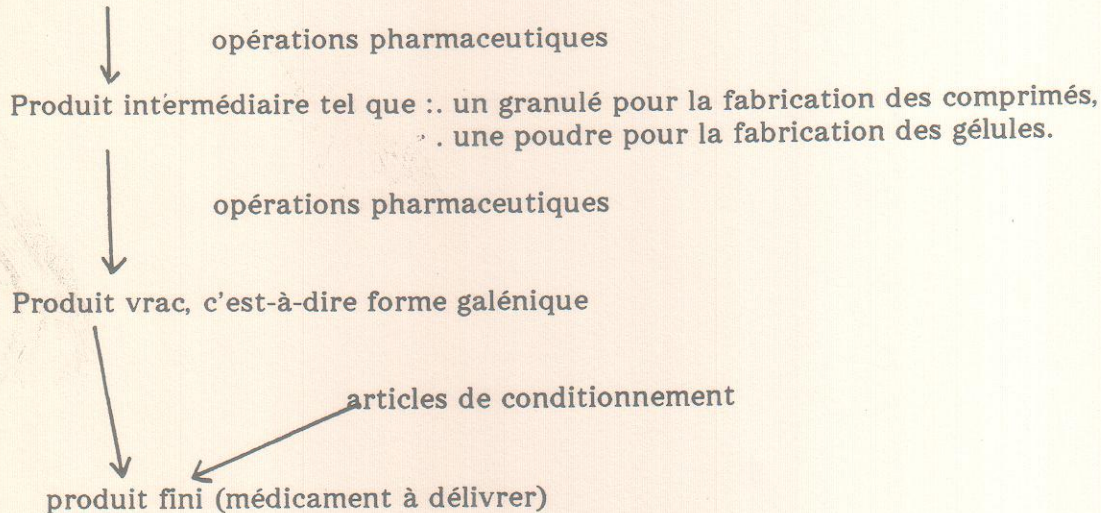
Fin du CHAPITRE



## BONNES PRATIQUES OFFICINALES :

### I. SCHEMA GLOBAL DE LA PREPARATION DES MEDICAMENTS

Matières premières



Matières premières : principe actif et excipients.

Articles de conditionnement : articles primaires \* en contact directement avec le médicament : rôle : protection du médicament.  
articles secondaires : étuis en carton très importants car définit l'aspect extérieur du médicament, donc permet l'identification du médicament.

\* **MALADE** : Il est impératif de garantir sa sécurité au cours de la fabrication du médicament,

↓  
éviter les erreurs au cours de la fabrication

↓  
Responsabilité pharmaceutique (en France.)

**Démarches** : - resenser les risques d'erreurs,  
- prendre des mesures pour éviter les transformations de risques d'erreurs en erreurs !

Ce sont des bonnes pratiques de préparations des médicaments.

--> BPO : bonnes pratiques officinales.

BPF : bonnes pratiques de fabrication.

#### \* Préparation des médicaments

--> A l'officine : initiative du pharmacien,

prescription médicale --> obligation d'exécution sauf pour préparations injectables ou le pharmacien peut avoir recours à la sous-traitance.

"Sous traitante" = exécution par une personne ou un organisme indépendant : "sous traitant" d'une opération ou d'une vérification pour le compte d'une personne ou d'un organisme qui est "le donneur d'ordre".

La responsabilité de délivrance sera double --> le médicament aura un double étiquetage.

--> Dans les pharmacies d'Etablissements de soins.

--> Industrie pharmaceutique --> spécialistes.



**\* Risque d'erreurs :**

--> Prévention de contamination croisées, c'est-à-dire contamination d'un produit A pour un produit B.

Exemple : . Poussière de B vont contaminer le produit A.

En industrie, on a, pour éviter cela, des flux laminaires qui balayent les balances.

. Unités thérapeutiques de produit B isolée dans un produit A.

. Résidus de produit B dans un appareillage ou se fabrique le produit A,

--> dégradation du PA (principe actif),

--> toxicité des PA,

pour éviter cela = { --> personnel : formation, hygiène,  
--> matériels : efficacité : matériels dits qualifiés,  
--> locaux : hygiène.

La première étape est toujours le nettoyage :

--> matières : pureté,

--> procédures, c'est-à-dire techniques opératoires, sont décrites dans des documents (description précise des opérations pharmaceutiques).

--> Documents : très importants. Ils permettent de savoir à tout moment ce qui est fait, comment c'est fait et à quel stade se trouve le médicament.

**1. Procédures :**

- Comment manipuler une matière première, un article de conditionnement.

- Comment faire pour fabriquer (réaliser un mélange de poudre --> certain ordre).

- Comment faire une dissolution.

- Comment nettoyer un matériel, un atelier, un local (produits de nettoyage, démontage partiel ou total d'un appareil -).

Toute intervention nécessaire dans un processus de production de médicament nécessite une procédure.

**2. Documents servant de base au dossier de lot.**

Ils seront complétés au fur et à mesure du déroulement des opérations de production.

1. --> Cf TP polycopé

2. --> Compte rendu de TP

" Faire ce qui est écrit

et

écrire ce que l'on fait".

**II. DOCUMENTS DE REFERENCE**

--> Médicaments fabriqués à l'officine.

--> "BPO" 1988 = Bonnes pratiques de préparations officinales.

--> Médicaments préparées dans l'industrie et dans les pharmacies des établissements de soins.

--> "BPF" 1993 (4ème Edition)

. Origine : guide CEE 1988

. Historique : . 1ère Edition 1978 : PBF = Pratiques de Bonne Fabrication.

. 2ème Edition 1985 : BPFPP : Bonnes pratiques de fabrication et de production pharmaceutique.

. 3ème Edition 1992 : BPF.

Ce guide s'applique à toute fabrication en série, en particulier :

- spécialités pharmaceutiques destinées à l'usage humain + vétérinaire,

- médicaments destinés aux essais cliniques,

- médicaments réalisés en série en milieu hospitalier.

**III. B P O**

Préparation des médicaments à l'officine.



- > Préparations individuelles ou personnalisées souvent liées à une prescription médicale.
- > Préparations dites "par lots" :
  - \* Simples division, conditionnement, étiquetage. Ex. conditionnement d'alcool en petits flacons.
  - \* Mises en formes pharmaceutiques, conditionnement, étiquetage. Ex. sirop, gélules.
- Très proches des conditions industrielles --> règles très proches des BPF.
- > Fabrication et vente doivent se faire dans la même officine.
- > Sous traitance non autorisée sauf cas particuliers pour contrôles.

### 1. Règles générales de BPO

- Une personne qualifiée pour une préparation.
- Préparation en continu.
- Toutes les opérations relatives à la préparation des médicaments doivent être contrôlés par le le pharmacien.

Exemple : calculs, pesée, reconnaissance des matières premières.

- Documents indispensables.

### 2. Règles particulières

- 1 préparatoire est obligatoire, il doit être réservé uniquement à la préparation des médicaments.
- Une seule préparation à la fois pour éviter les contaminations croisées.
- Qui prépare le médicament ?
  - . le pharmacien,
  - . le préparateur en pharmacie ) sous contrôle
  - . l'étudiant autorisé ) du pharmacien
- Qui peut contrôler le médicament ?
  - . pharmacien,
  - . personne qualifiée formée dans le domaine du contrôle (sous la responsabilité du pharmacien).
- Importance de formation initiale et continue.
- Importance du respect des règles d'hygiène (Cf tenue de travail).
- Tenue de travail : - blouse fermée et propre !
  - coiffe qui retient les cheveux,
  - gants (éviter la contamination) mais ne dispense pas d'avoir les mains propres).

- BUTS :** 1) Protéger le médicament.  
2) Protéger le manipulateur et son entourage.

**Matériel :** Attention ! aux contaminations croisées.



Nettoyage soigneux entre deux fabrications.

Le matériel doit être propre avant la fabrication, ceci implique des procédures de nettoyage.

- Balance : vérification avant leur utilisation de leur exactitude.
- Cas des matières premières (MP) :
  - . mise en quarantaine pour faire un contrôle (Cf industrie),
  - . eau : qualité à surveiller,
  - . MP contrôlées pour un établissement pharmaceutique :
    - > référence du contrôle de l'Etablissement,
    - > identification indispensable.
  - . MP contrôlées par un établissement non pharmaceutiques :
    - > nécessité d'un contrôle analytique complet, pouvant être traité,
    - > identification indispensable à l'officine.
  - . MP peuvent être des spécialités pharmaceutiques (cas exceptionnel). Il faut alors regarder ses propriétés Biogaléniques.



Préparation des médicaments : similitude avec BPF, en particulier :

- Identification de tout objet contenant un médicament : nom et n° de lot.
- Contrôle de la préparation réalisée, quelle qu'elle soit :
  - > contrôle des caractères organoleptiques,
  - > dosage de PA dans certains médicaments préparés par lot,
  - > contrôles pharmacotechniques de la pharmacopée française.
- Echantillon du lot à garder jusqu'à la date de préemption + deux mois.
- Date d'utilisation à indiquer de préférence.
- Date de fabrication à indiquer obligatoirement.
  
- Documents :- procédures générales :
  - . tenue de travail,
  - . nettoyage du préparatoire;
  - instruction de préparations valable pour tous les types de médicaments (matériel, mode opératoire);
  - Dossier de lot ou de préparation individuelle datée + signée.

Il faut des textes précis et compréhensibles.

#### IV. CONCLUSION

Fabrication de médicament

↓

Pas droit à l'erreur

↓

Mise en oeuvre de BPO,  
BPF de médicaments.

- > rigueur
- > bon sens
- > connaissances pharmaceutiques.

Question : "Le médicament que je viens de fabriquer, le prendrais-je moi-même ou l'administrerais-je à quelqu'un de ma famille ?"

Fin du cours du 08/12/93