

PREPARATIONS PARENTERALES

Partie 1 : Généralités

I-VOIES PARENTERALES

Définitions et classifications

- ☐ Au sens littéral, *parentéral* signifie « par autre chose que la voie entérale », la voie entérale étant la voie digestive.
- ☐ On distingue 2 cas (cette distinction n'étant cependant pas la plus utilisée) :
 - ① **Voies parentérales avec aiguille** : introduction du médicament à travers la peau directement dans l'organisme, sans passer par l'absorption digestive. C'est le cas des voies injectables.
 - ② **Voies parentérales sans aiguille** : administration du médicament sur ou à travers une muqueuse. C'est le cas des voies cutanée et muqueuse.
- ☐ La classification la plus utilisée considère que les voies parentérales comprennent seulement les voies parentérales avec aiguille, c'est-à-dire, les voies injectables.
- ⚠ **Attention toutefois à cette appellation de « voie parentérale », dont la signification peut varier en fonction des pays, notamment au sein de l'industrie (les futurs industriels devront être attentifs à cette notion, pour éviter les quiproquos).**
- ☐ Au sein de la Pharmacopée Européenne, on distingue :
 - **Voie orale**
 - **Voies parentérales** (voies avec aiguilles, à travers la peau)
 - **Voie cutanée**
 - **Voies muqueuses ou transmuqueuse**
- ☐ C'est donc bien cette classification qui sera conservée pour la suite du cours, à savoir que les voies parentérales concernent seulement les voies avec aiguille.
- ☐ **Définition des préparations parentérales** : Préparations stériles destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps humain ou animal. Concerne les voies parentérales avec aiguille

Différentes voies d'administration

Voies majeures <i>(L'essentiel des formes utilisées)</i>		- Intraveineuse (IV) - Intramusculaire (IM) - Sous-cutanée (SC ou hypodermique) - Intradermique (ID)
Autres voies	Voies d'urgence Rares	- Intraartérielle (IA) urgence totale car il n'y a pas besoin de faire un tour dans la circulation. - Intrarachidienne (entre la moelle épinière et colonne vertébrale) - Intracardiaque - Épidurale (dans la dure-mère)
	Voies locales <i>Utilisées car la voie systémique ne permet pas d'atteindre ces tissus</i>	- Intra-articulaire, intrathécale, intra pleurale - Intraoculaire (traitement de la partie postérieure de l'œil, face interne)

Avantages des voies injectables

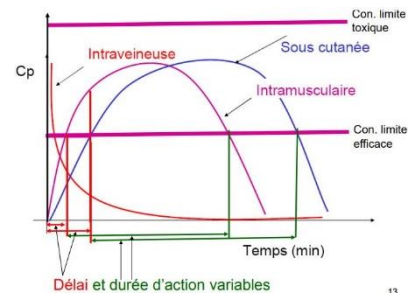
2e voie systémique la plus utilisée, après la voie orale

- ✓ **Elles constituent des voies d'urgence**, bénéficiant d'une rapidité d'action par rapport à la voie orale, notamment par la voie IV (intraveineuse), ou IA (intra-artérielle) si l'urgence est absolue. Cette rapidité est due à l'absence d'absorption, la substance étant directement introduite dans le sang. Attention cependant dans le cas des voies cutanée et sous muqueuse, qui elles, nécessitent une absorption et sont donc plus lentes.
- ✓ **Elles sont utilisables chez les patients inconscients.**
- ✓ **Leur action peut être locale ou systémique.**
- ✓ **Une absorption rapide est possible et même totale par voies IV et IA**, ce qui permet de s'affranchir de certaines difficultés par rapport à la voie orale.
- ✓ **La pharmacocinétique de ces voies est plus facilement prédictible** (par absence d'absorption, notamment).
- ✓ **Elles sont adaptées aux substances actives à demi-vie courte**, ce qui peut poser problème dans le cas des voies orales, nécessitant de passer par des formes à libération prolongée. Il suffit ici de réaliser des perfusions pour apporter la substance active en quantité suffisante.
- ✓ **Elles sont adaptées aux substances actives non administrables par voie orale.** En effet, dans l'arbre de décision, après l'urgence, la question posée est « *la substance est-elle administrable par voie orale ?* », autrement dit, *la substance active résistera-t-elle à un effet de premier passage hépatique, aux destructions possibles dans le tube digestif (pertes jusqu'à 80% de substance), etc ?* Ces problèmes ne se posent pas pour les voies injectables, ce qui constitue un grand avantage.

	✓ Elles permettent un ajustement facile de la posologie, puisque cette dernière dépend seulement du volume injecté.
Inconvénients des voies injectables	✗ Elles nécessitent du matériel et du personnel qualifié pour leur administration, qui repose sur une effraction de la peau. Ainsi, il existe également un risque de contamination. ✗ Elles peuvent être douloureuses, ou entraîner une irritation locale (au niveau de la peau, ou des veines dans le cas des anticancéreux notamment). ✗ Leur technologie est complexe, c'est-à-dire que leur fabrication est délicate en raison de la nécessité de leur stérilité, ce qui va rendre difficile d'assurer la qualité de ces produits.
Voies injectables majeures	→ Suivant la voie d'administration, la longueur de l'aiguille et l'angle d'injection seront différents.

Absorption à partir des voies injectables

- ⇒ Les **délais et durées d'action** sont très variables en fonction de la voie retenue.
- **Intraveineuse** : toute la dose se retrouve dans le sang, puis s'élimine rapidement. Il n'y a pas de délai d'action mais les durées d'action peuvent être très courtes.
 - **Intramusculaire** : présence d'un délai d'action court (les muscles sont très vascularisés, ce qui explique ce court délai), durée d'action augmentée par rapport à la voie IV.
 - **Sous-cutanée** : délai d'action encore plus long, mais durée d'action plus longue également



Devenir à partir des voies injectables

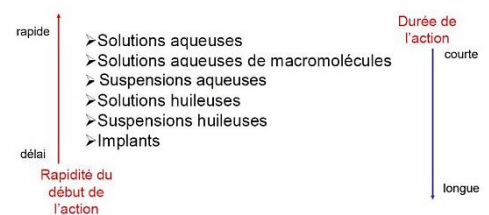
- D'une part, le **délai d'apparition** de la substance active dans le sang dépend de sa **diffusion à l'état moléculaire** du site d'administration, à partir de la forme galénique, vers le **compartiment plasmatique**. On retrouve donc une étape de libération de la substance, et parfois une étape supplémentaire de dissolution dans le cas des dispersions. Rappelons que ce délai ne concerne que les voies IM et sous-cutanée.
- D'autre part, la **durée d'action** dépend de l'**absorption**, mais aussi de la **distribution** et de l'**élimination** de la substance active.
- Dans les deux cas, elle dépend du **site d'administration** (intraveineux, musculaire ou sous cutané), de la **molécule active** (par exemple de sa solubilité dans l'eau), et de la **forme galénique**.

Diffusion de la SA à partir de la forme galénique

- La diffusion de la substance active à partir de la forme galénique dépend principalement de **3 paramètres** :
- ① **La solubilité de la SA dans le solvant** (l'eau étant le solvant choisi en priorité), qui déterminera la forme (solution ou suspension).
 - ② **La viscosité de la préparation**, dépendant de la viscosité du solvant principal (les solvants aqueux étant généralement moins visqueux que les solvants huileux). Elle influencera la durée de diffusion. Si un effet retard est recherché, certains excipients pourront être ajoutés pour augmenter la viscosité.
 - ③ **Le coefficient de partage de la substance**, déterminant son hydrophobie/hydrophilie. Elle est souvent évaluée par le **Log P** (octanol/eau), l'octanol étant capable de mimer les membranes cellulaires.
- En pratique, ce Log P est mesuré par une manipulation reposant sur **une ampoule à décanter**, dans laquelle sont introduits les deux solvants non miscibles (comme l'eau et l'octanol), ainsi qu'une quantité pesée de poudre de la substance étudiée. Il suffit ensuite de doser la substance dans chacune des phases pour obtenir le Log P, correspondant au log des rapport de concentration dans chaque phase.

Variation de l'absorption et de l'effet en fonction de la forme

- En conclusion, il est possible d'établir **une classification des différentes formes** en fonction de la rapidité et de la durée d'action :



- ⚡ Dans le cas des **solutions aqueuses**, la substance est déjà à l'**état moléculaire** : elle est facilement mêlée aux tissus et au sang (action rapide, mais élimination également rapide).
- ⚡ Les **solutions aqueuses de macromolécules** (comme les polymères), de viscosité volontairement augmentée. Ceci permet d'augmenter délai et surtout durée d'action.
- ⚡ Les **suspensions aqueuses** ne posent pas de problème par rapport aux fluides biologiques (par leur **caractère hydrophile**), mais une **dissolution est nécessaire** pour permettre la libération puis l'absorption et la distribution de la substance.
- ⚡ Les **solutions huileuses** contiennent une substance soluble, qui doit **être libérée** de l'huile pour atteindre les fluides biologiques aqueux.
- ⚡ Dans le cas des **suspensions huileuses**, la **substance doit être libérée, puis dissoute**, ce qui prend encore davantage de temps → délai et durée d'action augmentés.
- ⚡ Enfin, les **implants** sont des **formes à libération prolongée solides**, implantées sous la peau.

II-PREPARATIONS INJECTABLES

Classification des préparations injectables

⇒ Les préparations se définissent par **leur forme liquide stérile**, c'est-à-dire des solutions (1er choix), des émulsions ou des suspensions.

⇒ Elles sont préparées par **mise en solution/émulsion/suspension des substances actives** et éventuellement d'excipients, dans de l'eau (1er choix), un liquide non aqueux approprié ou un mélange de ces deux liquides.

⇒ La forme préférentiellement choisie est la solution aqueuse, car la **plus stable** (l'objectif étant de pouvoir conserver ces formes pendant 3 ans).

⇒ En effet, dans le cas d'une voie orale, si l'homogénéité de la dispersion est respectée, même en cas d'une augmentation de la taille des globules, le médicament pourra être administré.

⇒ En revanche la taille des particules/globules est primordiale dans le cas des voies parentérales et pourra poser des problèmes.

Formes liquides <i>Bases vues dans le cours Formes Orales Liquides</i>			Formes solides <i>Bases vues en 2^e année</i>		Formes semi-solides <i>Bases vues dans le cours Formes cutanées</i>
Préparations injectables	Préparations pour perfusion	Préparations à diluer pour injection ou perfusion	Poudres pour injection ou perfusion	Implants	Gels injectables

Différentes présentations

Préparations unidoses

- ☐ Le conditionnement doit renfermer un **volume suffisant** pour permettre le prélèvement et l'administration de la dose nominale par une technique normale.
- ☐ En effet, il est **impossible de récupérer entièrement le volume d'un flacon ou d'une ampoule** (une petite quantité de liquide restera sur les surfaces par capillarité) d'où la nécessité d'en introduire davantage dans le conditionnement.
- ☐ On parle de « **volume nominal** » (Pharmacopée Européenne), quand on veut parler de la dose administrée ; par opposition au **volume de remplissage** qui correspond au volume se trouvant au sein du conditionnement, supérieur au volume nominal.

⚠ Attention : l'excédent ne doit pas présenter de risque de surdosage si la totalité du contenu est administré. Ceci dépend du matériel préconisé pour l'administration (longueur, diamètre des aiguilles)

Préparations multidoses

- ☐ Elles servent à pouvoir effectuer **plusieurs prélèvements à différents moments de la journée**, car après ouverture, il existe un risque de contamination d'où l'utilisation la plus rapide possible.
- ☐ Ce sont des **flacons serties et fermés par un bouchon en polymère élastique** (NB : désinfecter le bouchon avant prélèvement). L'aiguille est injectée au travers du bouchon pour prélever le volume nécessaire. Au moment de retirer l'aiguille, le bouchon reprend son aspect initial (on peut ainsi garantir l'étanchéité grâce à l'élasticité du bouchon).
- ☐ Malgré la désinfection de l'aiguille, il existe un risque de contamination. On peut donc utiliser un agent antimicrobien à une concentration fixée (toujours la même).
- ☐ **Sauf si le volume injecté en une fois est supérieur à 15 ml**, dans ce cas, on considère que la quantité d'antimicrobien utilisée présente un risque.

♣ La concentration étant fixée, les petits volumes ont une petite toxicité et les grand volume une toxicité plus importante.

♣ Ils sont **interdits** pour les voies donnant accès au liquide céphalorachidien ou intra/rétrooculaire.



Autres présentations

- ☐ Ces dernières années, se développent également des **seringues préremplies** (préparations unidoses), qui présentent de nombreux avantages :

Avantages du point de vue des soins	Avantages du point de vue industriel
✓ Minimisent la <u>contamination bactérienne</u> ✓ Réduisent les <u>erreurs de dosage</u> ✓ <u>Commodité et simplicité</u> d'emploi améliorées pour le personnel qualifié, permettant une plus grande efficacité ✓ <u>Coûts réduits</u> de traitement et d'injections	✓ <u>Diminution du trop-plein</u> de volume (différence volume de remplissage/volume nominal, cf. plus haut), qui passe de 23% pour les flacons unidoses à 2% pour les seringues préremplies ✓ <u>Économie de substance active</u> de 20% ✓ <u>Préférence commerciale</u> accrue, diminution du stress pour le patient (durée d'attente moins longue)

- ❖ Il existe également des **formes injectables utilisables directement par le patient**, comme les stylos à insuline (préparations multidoses, voie sous-cutanée).
- ❖ Ces systèmes permettent au patient d'adapter la dose lors de son administration.
- ❖ Enfin, il existe de nouvelles présentations, comme les **injections sans aiguilles**.
- ❖ Elles reposent sur l'injection de la substance par un gaz comprimé et permettent dans certains cas de diminuer la douleur.
- ❖ Elles présenteraient un intérêt dans le cadre de campagnes de vaccination massives, puisqu'avec un même injecteur, il serait possible d'administrer la préparation à plusieurs personnes (pas d'effraction, pas de contact avec le sang, donc peu de risque de contamination).
- ❖ Lors de l'injection par le gaz comprimé, on obtient de nombreuses gouttelettes dispersées, tandis que l'injection avec une aiguille entraîne la formation d'une grosse goutte → **comportement différent au niveau du site d'administration, délai d'action modifié**

Partie 2 : Qualités des préparations parentérales

I-CONTRAINTES DE LA FORMULATION ET LA PREPARATION DES PREPARATIONS INJECTABLES

- ♣ **Contraintes liées aux formes injectables** : « LINISA » (moyen mnémotechnique)

Limpide – Isotonique – Neutre – Indolore – Stérile – Apyrogène

- ♣ **Contraintes liées à la substance active** : solubilité dans l'eau notamment et stabilité (avant administration ++)

Stabilité de la substance active

- ⇒ **L'activité est conservée seulement si la stabilité est maintenue** au cours de la fabrication et après la fabrication, pendant la conservation avant administration.
- ⇒ Par exemple, la méthode de stérilisation préconisée comme la plus efficace, la moins coûteuse et la plus facile à contrôler est la **chaleur** (on va chauffer fortement les préparations pour tuer les micro-organismes).
- ⇒ Or, l'élévation de température a des conséquences majeures sur les mécanismes de dégradation des substances actives. Pour contrer les instabilités, il faut en déterminer la nature :
- ✱ **Chimique** : par des réactions d'oxydation (en présence de l'oxygène de l'air), d'hydrolyse (en présence d'eau), de photo dégradation ou photolyse (en présence de lumière), isomérisation, ou bien une combinaison de ces réactions.
 - ✱ **Physique** : La température (principale technique de stérilisation → attention à la stabilité notamment des molécules fragiles comme les peptides et protéines), les précipitations et les interactions avec le conditionnement.
- Il convient d'étudier les facteurs jouant sur la stabilité pour trouver des stratégies de stabilisation

	Comment la limiter ?
Exemple 1 : hydrolyse	▪ La modification du pH permet de moduler la vitesse de la réaction d'hydrolyse ▪ Un solvant non aqueux (plus visqueux), pur ou mélangé à de l'eau peut être utilisé. ▪ Les solvants non aqueux peuvent également poser problème (stabilité, délai d'action, non miscibilité avec les tissus biologiques, ...) ▪ La lyophilisation (procédé de séchage à froid), permet de retirer l'eau sans ajouter de solvant, pour préparer une poudre à reconstituer en solution au moment de l'administration (l'hydrolyse étant une réaction lente, celle-ci pourra ainsi être évitée). Pour cela, on utilise des lyoprotectants (lactose, mannitol, tréhalose) pour stabiliser le lyophilisat.
Exemple 2 : oxydation	↳ Dans les cas de scorbut (carence en vitamine C), il est nécessaire d'administrer rapidement de la vitamine C ce qui rend alors la voie orale impossible. ↳ La vitamine C se dégrade par oxydation. Comment limiter l'oxydation ? ▪ L'oxydation est liée au pH : il est donc possible de se placer à un pH pour lequel l'oxydation est lente. ▪ Ajouter un agent antioxydant, qui va s'oxydant à la place de l'acide ascorbique, est également possible (choisi en fonction du potentiel redox). On peut citer le sulfite de sodium, l'acide ascorbique étant lui-même utilisé en agent antioxydant (il s'oxyde rapidement). Il va falloir choisir un antioxydant qui réagit encore plus rapidement. ▪ Une autre stratégie est possible : remplacer l'air (O₂) par un <u>gaz inerte</u> comme l'<u>azote</u>, qui <u>protègera la substance</u>.
➤ L'idée est ainsi de <u>tester ces différentes stratégies</u> au niveau de la formulation (seules ou combinées) pour trouver la meilleure, en termes de difficulté de mise en œuvre et de coût.	

Solvants des préparations injectables

Quels sont les solvants que l'on peut utiliser pour les préparations injectables ?

- L'eau est le solvant principal.
- Il y a aussi des solvants non-aqueux, dont la liste est dans la Pharmacopée européenne ; elle précise aussi les doses à ne pas dépasser.
- Si on en a besoin de plus il va falloir mélanger avec de l'eau ou mélanger plusieurs solvants non-aqueux pour solubiliser notre substance active.

Solvants non miscibles à l'eau : émulsions

- Huiles végétales (olives, maïs, ricin, tournesol). Elles doivent être **neutralisées et stérilisées pour leur utilisation**
- Esters d'acides gras comme l'oléate d'éthyle ou le myristate d'isopropyle
- Benzoate de benzyle

Solvants miscibles à l'eau : solutions, avec un délai d'action rapide

- Les polyols : le propylène glycol (38%) ou le glycérol (adjuvant de solubilisation, 14%)
 - Les alcools : alcool éthylique (65% des spécialités) ou alcool benzylique (solvant et conservateur, mais possède une **certaine toxicité** et donc quantité utilisable limitée : 27%)
 - Esters de polyols
 - Glycérides polyglycosés (Labrafil)
 - Glycérides saturés polyglycosés (Labrasol)
 - Polyéthylènes glycols : poids moléculaires faibles pour qu'ils soient liquides (si haut poids moléculaire ils sont solides)
 - Diméthylacétamide (4%)
- ⇒ La stratégie, si on veut faire une solution, est de choisir des solvants miscibles avec l'eau que l'on va mélanger avec de l'eau pour diminuer la proportion de solvants non aqueux qui possèdent une potentielle toxicité, d'où l'intérêt de les diluer.
- ⇒ Si cela n'est pas possible on devra faire une émulsion ou une suspension

Exemple : Méprobamate, solution injectable en intra musculaire

Excipients : PEG 400, alcool benzylique et eau PPI (eau pour préparation injectable), ce sont des co-solvants par rapport à l'eau

Solvants des préparations liquides (orales ou injectables)

- Que ce soit pour la voie orale ou les injectables, c'est la **solubilité de la SA** qui va déterminer le choix du solvant à utiliser pour une solution.
- Pour les formes conventionnelles, on utilise généralement l'eau PPI qui est le solvant/véhicule de choix.
- Si la SA est soluble dans l'eau on pourra faire des solutions aqueuses ; si la SA est soluble seulement dans l'huile on pourra faire des émulsions huile dans eau.
- On adapte la qualité des huiles à la voie d'administration : on n'aura pas la même qualité pour la voie orale que pour la voie injectable.
- Si la SA est insoluble dans l'eau et dans l'huile, on obtiendra une **suspension dans l'eau**.
- Il va falloir faire attention à la taille des particules par rapport à la voie.
- Pour avoir une dissolution la plus rapide possible, on choisira des particules de **faible taille**.

Solvants non aqueux : Généralement non utilisés purs, on les mélange le plus souvent avec l'eau.

Intérêts :

- ✓ Dissoudre une SA insoluble ou peu soluble dans l'eau en diminuant ainsi la constante diélectrique en mélange avec l'eau
- ✓ Le fait de mélanger avec l'eau permet de diminuer la viscosité du solvant principal, car ils sont en général plus visqueux que l'eau (et la viscosité entraîne une douleur à l'injection)
- ✓ Diminuer la toxicité par diminution de la quantité de solvant non aqueux
- ✓ Protéger la SA vis-à-vis de l'hydrolyse
- ✓ Ralentir la croissance bactérienne

Amélioration de la solubilité du PA

❑ Modification physique

⇒ **Modification de la forme solide (amorphisation, polymorphe).**

- ⇒ En général le PA se présente sous forme de cristaux, on peut le modifier en forme amorphe.
- ⇒ La **forme physique** d'organisation de cette SA va être **désordonnée**, plus d'espace entre les molécules constituant ce solide, l'eau va pouvoir rentrer à l'intérieur et il va donc y avoir une augmentation de la solubilité apparente (la lyophilisation permet une amorphisation).
- ⇒ Certaines SA existent sous différentes organisations cristallines, la plus stable est généralement la moins soluble, et la moins stable est la plus soluble.
- ⇒ On peut donc choisir de travailler avec une forme polymorphe plus soluble mais plus instable, mais il est difficile de maintenir la SA dans cet état : cela demande un contrôle de l'état physique de la SA pour vérifier qu'on a toujours la structure voulue et donc la solubilité voulue à la fin et ce tout le long du procédé.
- ⇒ Il faut aussi faire des études de stabilité à long terme pour voir si pendant toute la conservation avant administration la forme ne change pas.

❑ Modification chimique

- ⇒ Choix d'un sel plus soluble, la forme base étant généralement moins soluble que la forme sel.
- ⇒ Faire une prodrogue en ajoutant un groupement hydrophile par modification chimique, très utilisé dans l'industrie.
- ⇒ Mais quelques fois cela peut diminuer l'efficacité pharmaceutique car en rendant une molécule plus hydrophile, on peut l'empêcher de pénétrer par la suite dans les cellules (hydrophobicité des membranes).
- ⇒ Ajout d'excipient
- ⇒ Modification du pH pour arriver aux formes avec une meilleure solubilité de la SA (les formes ionisées sont plus solubles)
- ⇒ Ajout d'adjuvant de solubilisation accepté par la Pharmacopée européenne, en respectant les doses

Exemples :

- *Benzoate de sodium utiliser pour solubiliser la théophylline et la caféine*
- *Tensioactifs pour faire des solutions micellaires*
- *Agents complexant : cyclodextrines*

Les tensioactifs et les solutions micellaires

- ⇒ Ce ne sont pas des vraies solutions puisqu'il y a des structures de **micelles**, il s'agit plus de suspensions ou de dispersions.
- ⇒ La SA forme des cristaux dans l'eau car elle n'est pas soluble.
 - Si on rajoute des tensioactifs dans l'eau en dépassant la concentration micellaire critique, on va former des micelles de tensioactifs.
- ⇒ Les tensioactifs sont composés de 2 parties : une partie polaire hydrophile (tête polaire hydrophile en rouge), et une partie hydrophobe (en noir).
- ⇒ Dans l'eau la partie hydrophobe va être isolée.



- ⇒ Ces structures sont capables d'accueillir des PA hydrophobes dans leur centre.
- ⇒ Ce tensioactif doit avoir un **HLB** (balance hydrophile-lipophile) élevé, c'est-à-dire que la partie hydrophile est prédominante.
 - Si on utilise des tensioactifs qui ont un HLB inverse elles vont avoir du mal à s'organiser en micelles dans l'eau.
- ⇒ Ces micelles permettent donc de solubiliser des PA hydrophobes.
 - Elles se forment pour une concentration en tensioactif donnée : la concentration micellaire critique (CMC).
- ⇒ Quand on injecte par voie intramusculaire, sous-cutanée ou intradermique, le volume d'eau présent est limité ; on ne va donc pas avoir une forte dilution ni une forte diminution de la concentration de tensioactifs, donc les micelles vont rester.
- ⇒ Si on injecte dans le sang, on se retrouve avec un volume de 5L.
 - Il y a donc un risque de dilution, de perte de structure des micelles (car on se retrouve en dessous de la CMC), et aussi une précipitation de la SA.
- ⇒ Dans le sang il existe des éléments qui peuvent servir de support aux substances hydrophobes, dont *l'albumine*.
- ⇒ On peut aussi utiliser des copolymères amphiphiles, ils ont à la fois des parties hydrophiles et des parties hydrophobes
 - Leur CMC est si basse qu'il est impossible, même par dilution, de passer en dessous, ce qui fait que les micelles restent stables à la dilution.
 - Ils ont des structures proches des nanoparticules

Cyclodextrines

- ⇒ Elles **sont obtenues par dégradation enzymatique de l'amidon**, on obtient des oligosaccharides cycliques : l'intérieur est hydrophobe et l'extérieur est hydrophile. On peut obtenir 3 tailles de cyclodextrines : α, β, γ ; γ étant les plus grandes et α les plus petites.
- ⇒ On a alors un espace intérieur de taille différente qui peut s'adapter à la SA hydrophobe qu'elle va accueillir. Ce n'est pas forcément la SA entière qui va rentrer à l'intérieur, mais ça peut être seulement la partie hydrophobe qui entraîne sa faible solubilité.
- ⇒ On forme donc des complexes qui sont plus solubles que la molécule, et on améliore donc la solubilité apparente de la molécule.
- ⇒ La solubilité dans l'eau des cyclodextrines seules, avant formation de complexes, est variable. Elle est **bonne pour les α et γ** mais **faible pour les β** . Malheureusement les β étant la taille intermédiaire, ce sont celles qui conviennent au plus grand nombre de SA pour former des complexes. On a donc fait des modifications chimiques des β -cyclodextrines en rajoutant des groupements plus hydrophiles.
- ⇒ Principale application des cyclodextrines : permettre aux PA hydrophobes de se loger dans leur cage. On forme alors des complexes d'inclusion qui sont beaucoup plus solubles dans l'eau.
- ⇒ Mais il y a un équilibre permanent entre entrée et sortie du PA, ce qui permet, au contact d'une membrane hydrophobe, une sortie de la molécule pour traverser la membrane : ce n'est pas le complexe entier qui traverse la membrane.

Exemple :

- *Piroxicam – cyclodextrine, AINS utilisé dans le traitement des maladies chroniques inflammatoires.*

II - Contraintes liées aux formes injectables

LIMPIDITE (Valable uniquement pour les solutions)	Définition
	☐ Toute solution examinée dans des conditions appropriées est limpide et exempte de particules visibles à l'œil nu. ☐ Le contrôle fait sur chaque ampoule sur toutes les ampoules de la production.
	Risques
	✗ Par voie IV : embolie ✗ Par voie IM et SC : enkystement et réaction à des corps étrangers (impuretés)
	Origine des particules
	☐ Elles peuvent venir du conditionnement, des filtres, ou des impuretés des matières premières... ☐ Elles peuvent aussi venir d'une cristallisation, d'une précipitation, ou d'un problème dans la formulation ou dans le procédé.
	Obtention
	☐ Pureté des matières premières et articles de conditionnement ☐ Contrôle en cours des étapes de dissolution, vérifier que la SA est bien dissoute ☐ Filtration clarifiante sur filtre 0,45 μ m
	Contrôle à la fin
	☐ Contrôle des particules visibles (supérieure à 50 μ m), ce procédé s'appelle le mirage. ✓ Soit par une <u>machine automatique</u> qui va mirer toutes les ampoules, flacons, seringues, en les faisant passer sous un éclairage particulier sur des fonds blancs ou noirs ✓ Soit par une <u>machine semi-automatique</u> qui présente les choses devant un humain qui contrôle
ISOTONIQUE	Définition
	☐ Les préparations injectables qui doivent entrer en contact avec les liquides tissulaires doivent avoir dans la mesure du possible la même pression osmotique que ceux-ci. ☐ Cela veut dire que lorsqu'on va mettre en contact notre préparation injectable on n'entraîne pas de déplacement d'eau qui pourrait détruire les cellules. ☐ La pression osmotique varie avec le nombre d'éléments dissous dans l'eau (dans les préparations injectables on va avoir des SA et des excipients dissous qui vont augmenter la pression osmotique par rapport à l'eau, donc il existe une certaine difficulté pour trouver l'équivalence avec les tissus qui ne sont pas de l'eau pure).
	Risques
	☐ Si on injecte par voie IV, au niveau de cette injection les globules rouges vont se retrouver dans un milieu où il y a beaucoup de substances dissoutes. ✗ Cas où on utilise une préparation injectable hypertonique : l'eau va sortir du globule rouge pour aller vers le sang, le globule rouge va donc rétrécir (plasmolyse). Ce phénomène est <u>réversible</u> .

	* Cas où on injecte une préparation hypotonique : l'eau va rentrer dans les globules rouges ; si trop d'eau rentre dans le globule rouge il peut exploser (hémolyse). Ce phénomène est <u>irréversible</u>. * Solution idéale : solution isotonique (aucun mouvement d'eau). ☐ Pour la voie IV, l'isotonie est la règle à absolument respecter ☐ Par voie IM ou SC : une solution non isotonique de faible volume peut être acceptable mais seulement pour les patients peu sensibles à la douleur.
	Obtention de l'isotonie
	☐ Par addition de NaCl ou de glucose, le glucose étant à éviter pour les personnes diabétiques. ☐ L'osmolarité du plasma a pour valeur moyenne 280 milliOsmoles/L et c'est cette valeur que l'on va viser. • Un soluté à 0,9% de chlorure de sodium est isotonique au plasma. • Un soluté à 5% de glucose est isotonique au plasma
	Contrôle
	☐ <i>Comment déterminer la bonne quantité à ajouter ?</i> Il faut déterminer l'osmolarité de la solution au départ c'est à dire avec la SA et les excipients. ☐ Méthode de référence : mesure de l'abaissement du point de congélation de l'eau ou abaissement cryoscopique. ☐ C'est la loi de Raoult qui détermine la relation entre l'abaissement du point de congélation et la concentration en substances dissoutes. Mais elle est difficile. $\Delta T = K \cdot C/M$ ou KiC/M – K : Constante qui dépend du solvant – M : Poids moléculaire de la substance dissoute – C : Concentration en gramme pour 100 g (ou 100 ml pour l'eau) de solvant – K : 18,6 dans le cas de l'eau – Pour les solution d'électrolytes il faut ajouter i le coefficient de dissociation • $\Delta T_{\text{plasma}} = -0,52^{\circ}\text{C}$ $X = \frac{\Delta T_1 - \Delta T}{\Delta T_2} \times 1$ X = g d'isotonisant à ajouter pour 100 ml de solution ΔT_1 = ab. Cryoscopique du plasma (-0,52°C) ΔT = ab. Cryoscopique de la solution à isotonsier ΔT_2 = ab. Cryoscopique de sol. 1% (1g/100 ml) de l'isotonisant (NaCl à 1% : -0,58°C) ☐ En pratique on utilise l'équation suivante ☐ Mesure pour déterminer ce qu'il va falloir ajouter (NaCl ou glucose) puis <u>mesure de l'abaissement cryoscopique</u> sur le produit fini. ☐ <u>Isotonie</u> : ➢ <u>Méthode de l'hémolyse</u>, on met la solution en contact de globules rouges et on voit si on déclenche l'hémolyse (libération d'hémoglobine/mélange soluté + sang) ➢ <u>Méthode de l'hématocrite</u>, volume des GR (volume globulaire/mélange soluté + sang) (Ce type de test peut être fait au lit du malade avant administration.)
NEUTRALITE	☐ On essaye de viser le pH physiologique qui se trouve entre 7,35 et 7,4. ☐ Le sang possède une grande capacité tampon, donc n'importe quel petit volume qui ne serait pas au pH neutre serait très vite neutralisé. On n'est donc pas obligé de préparer toutes les préparations injectables à un pH de 7,4. ☐ Le pH intervient dans la stabilité et la solubilité de la SA, donc parfois on doit s'éloigner de ce pH de neutralité. ☐ Ce n'est pas un problème s'il s'agit d'une IV bolus du fait de la capacité tampon du sang, le seul problème reste la douleur. Cependant s'il s'agit d'une perfusion il n'est <u>pas possible d'apporter en permanence un pH complètement différent du sang</u>. ☐ Choix du pH de la préparation : ➢ Stabilité et solubilité des SA qui dépend du pH ➢ Tolérance : risque de douleur à l'injection : en général on fait un compromis entre les 2 ☐ Limites maximales : 2,5 à 8,5 ; en injection lente et de faible volume.
	Obtention
	☐ Ajustement du pH avec un acide ou une base forte par ajout de HCl ou NaOH. ☐ Possibilité d'ajouter un tampon, pour <u>maintenir le pH</u>, pour la <u>conservation</u> du produit, pour la solubilité/stabilité de la SA avant injection (petit volume, la capacité tampon doit être inférieure à celle du sang).
	Contrôles
	☐ Mesure du pH, du pouvoir tampon par pH-mètre. ☐ Stabilité des valeurs du pH au cours du stockage

INDOLORE	♣ La douleur peut être acceptée quelques fois, cela dépend du patient et également si le traitement est aigu ou chronique
	Origine possible de la douleur à l'injection
	☐ Nature de la substance active : certains sont très irritants (<i>ex : les anticancéreux</i>) ☐ Excipients : les surfactants ioniques sont irritants, à éviter. ☐ Solvant : solvants non aqueux comme les huiles, douloureux. ☐ Viscosité : grande viscosité à éviter, on privilégie les mélanges avec l'eau. ☐ pH, pouvoir tampon : petite douleur qui part rapidement, varie selon la voie d'administration. ☐ Une administration par voie IV, étant donné le grand volume de sang et la capacité tampon, entraîne une douleur qui est limitée. ✓ On a plus de douleur par voie IM et SC. ☐ Volume d'injection : limite pour chaque voie.
STERILITE	Définition
	☐ Dépourvu de <u>micro-organismes vivants.</u>
	But/risques
	☐ Priver l'objet ou le produit : • Des microorganismes pathogènes qui entraînent un risque d'infection pour le malade • Des microorganismes non pathogènes qui posent un problème de conservation des médicaments ☐ La stérilité absolue n'existe pas, les méthodes qu'on utilise permettent d'éliminer la majeure partie des micro-organismes, il s'agit d'une probabilité. ☐ La cible recherchée est une probabilité ou NAS (niveau d'assurance de stérilité) de 10^{-6} (1 échantillon contaminé sur 1 million).
	L'enjeu
	☐ <u>Partir avec la contamination la plus faible possible avant stérilisation pour garantir la stérilité après stérilisation</u>
	Obtention
	☐ On organise tout pour obtenir la stérilité finale. ☐ On utilise des matières premières propres, du matériel propre, des articles de conditionnement primaire propres et une atmosphère de travail drastique. ☐ On effectue la stérilisation et on maintient la stérilité avec des flacons fermés étanches avec éventuellement l'ajout d'antimicrobiens
	Contrôles
	☐ Essai de stérilité décrit par la Pharmacopée européenne : ⇒ Test sur la solution, par ensemencement direct ou par filtration de la solution sur le filtre (manipulation dans un dispositif stérile), ensemencement du filtre avec des milieux nutritifs pour les micro-organismes (bactéries et champignons) ☐ On vérifie que les milieux nutritifs ne contenaient pas de micro-organismes au départ, et qu'ils sont capables de faire pousser des micro-organismes. ☐ Au bout de 15 jours on lit les résultats des milieux : multiplication ou non des micro-organismes. ☐ Le lot de stérilisation est défini comme un ensemble homogène de récipients clos préparés de telle sorte que les risques de contamination aient été les mêmes pour chacune des unités qui le composent. ☐ Contrôle sur un <u>échantillon de N unités représentatif du lot de stérilisation.</u> ☐ Médicament stérile si l'échantillon ne contient aucun microorganisme vivant avec la probabilité de 10^{-6}
APYROGENE	Définition
	☐ Pyrogènes = métabolites bactériens de bactéries mortes gram⁻, dont les endotoxines et le LPS (lipopolysaccharide).
	Risque
	✗ Quand on administre quelque chose dans lequel il y a des débris de micro-organismes morts et donc des pyrogènes, on a une élévation brutale mais fugace (4-24H) de la température.

Origine	
❄	Solvant
❄	Substances dissoutes
❄	Matériel
❄	Atmosphère
Obtention	
☐	<u>L'élimination des pyrogènes est difficile voire impossible.</u> Ils sont thermostables (jusqu'à 180-200°C) et ne sont pas retenus sur les filtres à 0,22 µm.
☐	Il existe des solutions, comme l'adsorption par du charbon actif , mais ça absorbe aussi le PA. On peut également utiliser des traitements par les oxydants, mais ça abîme aussi le PA. Ou encore une filtration par ultrafiltration (0,002µm et 0,02µm), mais le volume à faire passer est impossible au niveau industriel. Un chauffage en milieu acide ou alcalin, mais peu de résistance du PA.
☐	Seule la verrerie est chauffée à 220°C pour éliminer les pyrogènes.
☐	Il faut organiser en amont pour garantir l'apyrogénicité finale, mêmes précautions que la stérilité : l'absence de micro-organismes au départ empêche la présence de pyrogènes.
☐	À surveiller particulièrement pour les préparations injectables de grand volume (>15mL) et les produits d'origine biologique.
Contrôles	
☐	Essai des pyrogènes : élévation de température des lapins après injection de la solution.
☐	Essais des endotoxines bactériennes , le limulus test (LAL), utilisation d'un crabe, le limule : prélèvement du sang du limule qui est particulier car il contient des amœbocytes qui gélifient le lysat en présence d'endotoxines (test de référence).

Partie 3 : Formulation, Préparation, Essais	
I-FORMULATION DES PREPARATIONS INJECTABLES	
▪	Les excipients utilisés peuvent avoir différents rôles : ⇒ <u>Augmenter la solubilité de la substance active</u> (pour atteindre la concentration voulue en fonction de la dose nécessaire et du volume imposé par la voie d'administration) ⇒ <u>Assurer la stabilité de la SA</u> (lors d'ajout d'anti-oxydants, d'ajustement de pH ou de remplacement de l'air par de l'azote) ⇒ <u>Ajuster le pH</u> (pour obtenir la neutralité = pH physiologique) ⇒ <u>Assurer l'isotonie</u> (ajout de NaCl ou de glucose) ⇒ <u>Assurer une action antimicrobienne</u> dans le cas des multidoses sauf quand la SA a une action antimicrobienne. Ces excipients sont définis par la Pharmacopée et à dose adaptée.
	<u>Quelques exemples d'antiseptiques :</u> • <i>Dérivés alcooliques bactériostatiques comme l'alcool benzylique mais à des concentrations limitées</i> • <i>Parabens (parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle) utilisés aussi en cosmétologie</i> • <i>Dérivés d'acides fongistiques (acide benzoïque)</i>
II-FABRICATION DES FORMES INJECTABLES	
▪	La fabrication assure d'autres qualités de la préparation : ✓ Limpidité c'est-à-dire s'assurer que la SA est bien dissoute et qu'il n'y a pas d'impureté venant des autres matières premières (la limpidité concerne les solutions et non les émulsions ou suspensions) ✓ Stérilité à assurer obligatoirement ✓ Apyrogénicité c'est-à-dire l'absence de pyrogènes ✓ Homogénéité qui est à appliquer à l'ensemble des formes : ♦ Les solutions qui doivent être limpides ♦ Les émulsions qui ne doivent pas avoir de séparation de phase ♦ Les suspensions dont les sédiments doivent être facile à remettre en suspension par agitation (en état homogène)
▪	Il est important que le produit reste sous forme d'émulsion ou de suspension stable car c'est la taille des particules/gouttelettes qui détermine sa toxicité pour la voie intraveineuse ou son délai d'action pour les autres voies d'administration.
III-CONDITIONNEMENT DES PREPARATIONS PARENTERALES	
▪	Les préparations parentérales sont conditionnées dans des récipients et des seringues qui sont stériles et transparents (sauf pour les implants) afin de contrôler la limpidité des formes liquides jusqu'au moment de l'injection pour s'assurer de l'homogénéité.
▪	Ces conditionnements sont aussi fermés hermétiquement (élasticité du plastique ou élastomère du bouchon pour perçage par aiguille et re-fermeture) pour assurer la stérilité .

⇒ On utilise aussi des capsules métalliques qu'on ajoute sur le bouchon pour maintenir fermé et permettre le sertissage.

▪ **Matières utilisées :**

Verre		De type I (borosilicaté)	À IV (sodocalcique)
	Résistance au relargage	Bonne	Mauvaise
	Usage	Préparations parentérales	Préparations non parentérales
Plastique	Polyéthylène, polypropylène, chlorure de polyvinyle, polystyrène, polyméthacrylate de méthyle		

- Le verre de type I (borosilicaté) est le meilleur verre car il y a très peu de relargage venant du verre vers la formulation.
- Le plastique est utilisé pour les poches et seringues.
- Des essais se feront pour observer les interactions entre la formule et le matériau de conditionnement pour voir :
 - Si des substances rentrent dans le conditionnement ou inversement
 - Et si cela a des conséquences sur la stabilité de la formulation, la dégradation du principe actif ou si des produits toxiques apparaissent dans le médicament
- Ces essais se font dans des enceintes à des température et humidité contrôlés, avec le médicament dans son conditionnement primaire et secondaire.
- Il y aura aussi des contrôles pour différentes zones climatiques du monde en fonction d'où ira la production si le médicament est distribué dans le monde entier. *Toutes ces règles sont définies par la Pharmacopée.*

IV-METHODES DE STERILISATION DES PREPARATIONS

- Le choix de la méthode de stérilisation a un impact majeur sur la mise en œuvre de la fabrication des injectables. Il dépend de la sensibilité de la SA et de la forme pharmaceutique.
- Il y a 3 méthodes de préparation décrites par la Pharmacopée avec un ordre de priorité :
 - ① **Stérilisation terminale**, généralement par autoclavage basée sur l'élévation de la température (la forme est dans son conditionnement finale, fermé et serti).
 - ⇒ Stérilisation après préparation
 - ② **Filtration stérilisante**, sur des membranes de porosité de 0,22 µm (pour les SA thermosensibles) et avec une répartition aseptique.
 - ⇒ Stérilisation pendant préparation
 - ③ **Préparation aseptique**, pour les SA thermosensibles et qui ne supportent pas la filtration car ils collent aux filtres et pour certaines formes pharmaceutiques comme les suspensions et émulsions.
 - ⇒ Stérilisation avant préparation

Risque accru et contraintes de fabrication augmentées

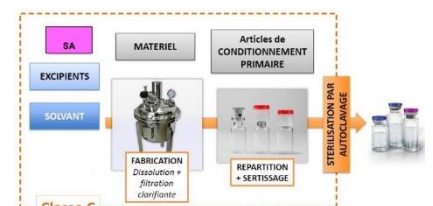
A. Stérilisation terminale

- La stérilisation terminale est la méthode de choix car c'est la plus sûre et de plus la moins coûteuse.

- On a tout d'abord une étape de dissolution avec la SA, les excipients et le solvant puis une étape de filtration clarifiante (pores de 0,45 µm) pour assurer la limpidité des solutions.
- On met ensuite la solution dans un récipient propre mais pas obligatoirement stérilisé.
- Enfin, on fait une étape de stérilisation terminale pour obtenir finalement une solution conditionnée stérile.

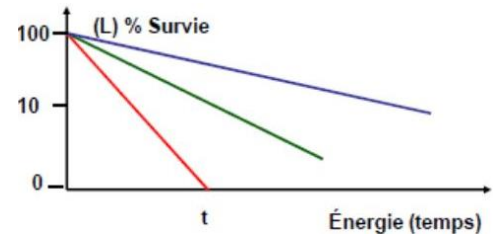


- ↳ C'est une méthode de **stérilisation par la chaleur** (rarement par irradiation)
- ↳ Elle est valable pour toute préparations injectables résistantes à la chaleur, par exemple par l'autoclavage (à 121°C pendant 15 minutes)
- ↳ On utilise une zone d'atmosphère contrôlée la moins contraignante c'est-à-dire la **classe C**.
- **Solutions aqueuses**, on utilise l'autoclavage/chaleur humide (vapeur d'eau) à 121°C pendant 15 minutes. À cette température l'eau se transforme en vapeur d'eau qui va détruire les microorganismes.
- **Solutions non-aqueuses**, on utilise la chaleur sèche si la SA supporte 160°C pendant 120 min.



Facteurs liés aux microorganismes

- ☐ En fonction des espèces bactériennes on a une sensibilité différente à la température.
- ☐ Il va donc falloir apporter plus ou moins d'énergie pour les détruire.
- ☐ Les formes **végétatives** sont rapidement éliminées tandis que les formes **sporulées** sont plus résistantes.



Facteurs liés au milieu

- ☐ En présence d'humidité, on peut faire de la vapeur d'eau beaucoup plus destructrice que la chaleur seule.
- ☐ La destruction est plus rapide en milieu liquide qu'en milieu solide.
- ☐ Selon le pH, la destruction est plus aisée en milieu acide ou alcalin qu'à la neutralité

Facteurs liés au nombre de microorganismes

- ☐ Le nombre de microorganismes initialement présents influe sur la stérilisation.

$$\log N/N_0 = -kt$$

No: Nombre de germe initial
N: Nombre de germe au temps t
- ☐ C'est une courbe exponentielle qui tend vers 0 sans jamais l'atteindre.
- ☐ On parle donc d'une probabilité d'être stérile et on définit le NAS (niveau d'assurance de stérilité) à 10^{-6} .
 ⇒ Le risque de survie après un traitement est d'autant plus faible qu'il y avait moins de germes au départ.
 ⇒ Il n'est théoriquement pas possible d'atteindre la stérilité absolue.

Facteurs liés à la température

- ☐ La valeur Z est valeur d'inactivation thermique.
- ☐ C'est la variation de température pour modifier le nombre de microorganismes d'un facteur 10.
- ☐ Elle caractérise la résistance d'un microorganisme aux variations de température

Facteurs liés au temps

- ☐ La valeur stérilisatrice F_T est défini par :
 - Le temps pour détruire les microorganismes à une température de 121°C avec une valeur $Z=10$ soit F_0^{10}
 - Le temps à la température T nécessaire pour obtenir le même effet que F_0^{10} soit F_T

Par exemple : On sait que la norme est de 121°C pendant 15 min. Or, on a une SA qui ne supporte pas cette température mais qui peut supporter 100°C . Donc on peut se placer à 100°C mais pendant un temps plus long qui permet d'obtenir la même efficacité de destruction des microorganismes.

- ☐ La connaissance de cette valeur stérilisante permet d'apprécier si le traitement thermique appliqué est :
 - Trop important (dégradation, coût de stérilisation, perte de temps...)
 - Trop faible (ne permettant pas d'assurer suffisamment la stérilité)

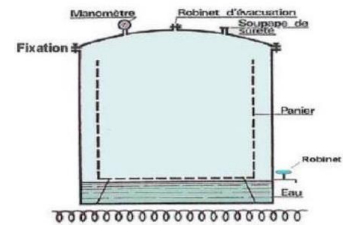
Stérilisation par la chaleur humide

- **Mécanismes** : la chaleur humide crée de la vapeur d'eau qui entraîne une coagulation ou dénaturation des protéines des microorganismes.

⚠ **Mais attention, même s'ils sont détruits, on peut avoir des débris de microorganismes (pyrogènes) il faut donc essayer d'avoir le moins de microorganismes dès le départ pour avoir le moins de débris possibles à la fin.**

- **Conditions** : la référence est 121°C pendant 15 minutes La pression est supérieure à la pression atmosphérique : la vapeur d'eau comprimée permet d'atteindre une température supérieure à la température d'ébullition normale
- **Matériel** : l'autoclave qui est un appareil très utilisé et facile à manier et peut servir à d'autres utilisation (préparer, nettoyer le matériel...) mais il n'est pas sans danger. Le personnel doit être bien formé, l'appareil contrôlé tous les 18 mois par un organisme extérieur et bien fixé au sol (en cas d'explosion dû à la pression)
- **Applications** : Préparations aqueuses et PA thermostables (qui supporte des températures élevées pendant un certain temps)

Schéma de base de l'autoclave



- Les flacons sont placés dans le panier. Une résistance électrique chauffe l'eau qui est en dessous du panier. Tout cela est fermé ce qui permet de créer une pression.
- Le robinet d'évacuation et la soupape de sûreté permet d'évacuer la vapeur.

➤ Différents contrôles vont être faits :

- Contrôle de température : méthode des tubes capillaires (placés à l'intérieur)
- Contrôle de température et durée : méthode dite de peinture (autocollants sur les flacons qui changent de couleur en fonction de la température et durée)
- Utilisation de sondes dans l'autoclave : mesure de la température de l'autoclave et celle des produits à stériliser pour s'assurer de la bonne température tout au long de la stérilisation. Tout cela va être enregistré et joint au dossier de lot pour la validation et libération du lot.
- Utilisation de microorganismes : au départ pour mettre au point le protocole et procédé de fabrication (on remplit des flacons de microorganismes pour vérifier que l'appareil est capable de les tuer = Media Fill Test), il va falloir le faire régulièrement à chaque fois qu'il y aura un nettoyage des installations ou des modifications de l'appareil.

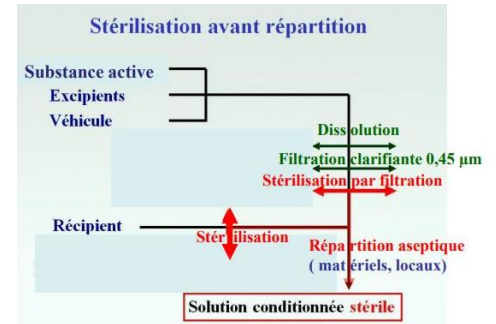
Stérilisation par la chaleur sèche

- **Mécanismes** : mort de la bactérie à la suite d'une oxydation (dû uniquement à l'élévation de la température)
- **Conditions** : 160°C minimum pendant au moins 2 heures
- **Matériel** :
 - armoires chauffantes
 - fours ou étuves à air chaud calorifugés (fours « Pasteur » ou stérilisateur « Poupinel ») en industrie
- **Applications** :
 - Préparations non aqueuses et PA thermostables
 - Poudres
 - Nettoyer matériel en métal, verre

B. Filtration stérilisante

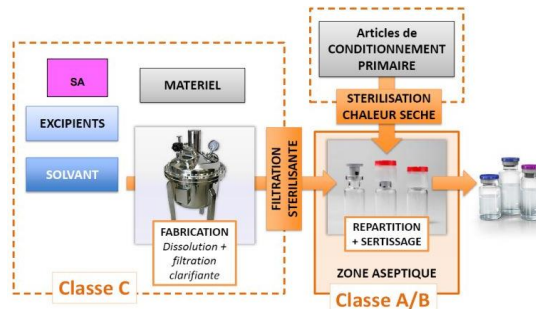
- C'est une méthode moins sûre et plus contraignante donc plus coûteuse que la stérilisation terminale.

- Tout d'abord, il y a une dissolution de la SA, des excipients et du solvant puis une filtration clarifiante de 0,45 µm (élimination des impuretés et obtention d'une bonne limpidité).
- Ensuite on effectue une stérilisation par filtration à 0,22 µm (élimination des bactéries)
- Les récipients utilisés doivent être propres et stérilisés au préalable.
- Enfin, on procède à une répartition aseptique avec des matériaux et locaux de très grande exigence.
 - Cette méthode est valable pour toute solution ne pouvant pas résister à la chaleur (SA thermosensible)



⚠ Attention à ne pas confondre thermosensible et thermostable.

- La zone d'atmosphère contrôlée est plus contraignante



- La fabrication (dissolution et filtration clarifiante) se passe dans une zone C tandis que les étapes de répartition et sertissage se font dans une zone aseptique de classe A/B (« A dans B »).
- Les articles de conditionnement primaire (flacons) qui rentrent dans la zone aseptique doivent être stériles (généralement stérilisation par la chaleur sèche).
- Le système de filtration stérilisante est installé dans la paroi qui sépare les 2 zones
 - Tunnels de stérilisation

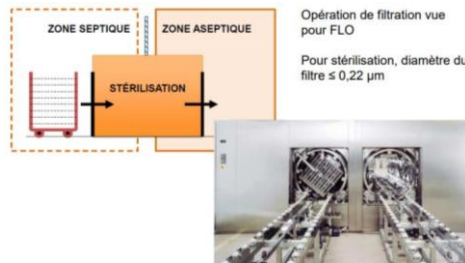
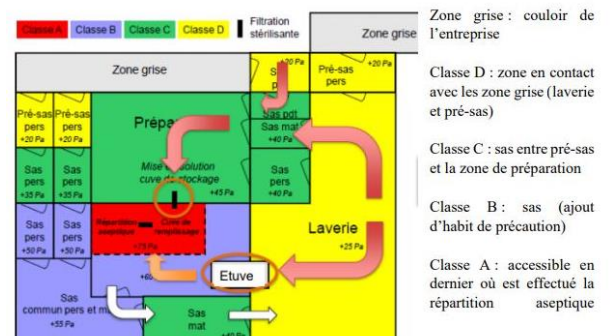


Schéma d'organisation en production

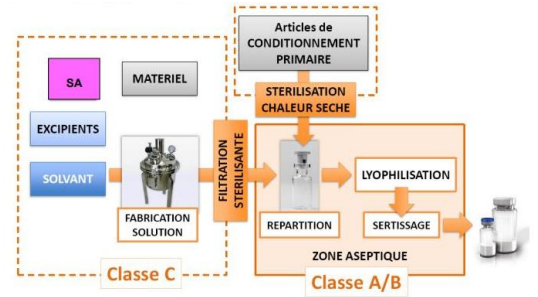
- Un système de surpression est mis en place : Les pressions exercées augmentent de façon qu'au moment de l'ouverture d'une porte pour passer d'une zone à une autre, c'est l'air le plus pur de la zone dans laquelle on entre (classe A par exemple) qui sort par la porte pour ne pas contaminer qu'elle soit contaminée par l'air d'où on vient (classe B).

- Ce sont donc les zones de classe A qui ont la pression la plus élevée.



- Dans le cas des poudres pour injection : stérilisation de la solution par filtration stérilisante puis lyophilisation (séchage à froid).

- Dans ce cas, après la répartition, on ne ferme pas complètement le flacon.
- On place le flacon dans un lyophilisateur : l'eau sera congelée puis évaporée sans passer par l'état liquide (en augmentant la température).
- Enfin, quand l'eau sera éliminée on pourra fermer le flacon et le servir.
- **Ces étapes de répartition, lyophilisation et sertissage se font dans une zone de classe A/B**

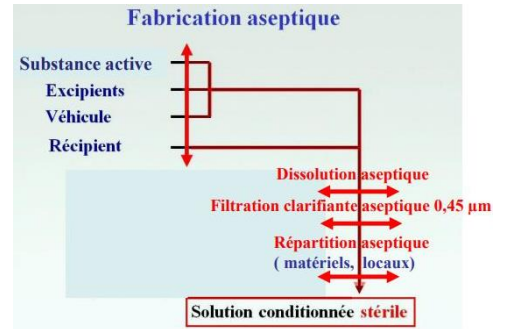


C. Préparation aseptique

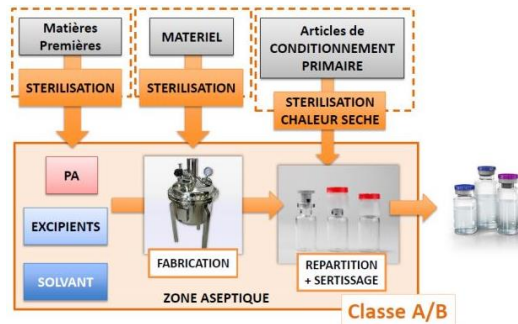
- **C'est la méthode la plus risquée et la plus contraignante donc la plus coûteuse.**

- On stérilise séparément les différents éléments (SA, excipients, solvant, récipient) avant de les réunir.
- On essaie d'éliminer le plus de microorganismes possibles.
- Par exemple, on n'utilise pas seulement de l'eau pour préparation injectable mais de l'eau pour préparation injectable stérile.

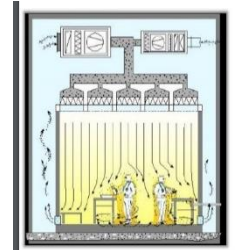
- Toutes les étapes de dissolution, filtration clarifiante à 0,45 µm, répartition se font dans des zones aseptiques
- La méthode est valable pour toute formulation non filtrable et non autoclavable (généralement pour les suspensions, émulsions dont les particules ont un diamètre supérieur à 0,22µm, implants qui sont solides, SA fragiles comme protéines)



- **Zone d'atmosphère contrôlée : la plus contraignante (A)**



- Il y a au niveau de ces zones de classe A un système de traitement de l'air par :
 - Filtration (filtre absolu HEPA avec la plus fine porosité possible),
 - UV au niveau des sas pour maintenir la stérilité,
 - Surpression
- Ce sont des salles blanches où il y a des flux d'air laminaire.



- **Pour limiter les risques de contamination par le personnel :**
 - ils suivent une formation (savoir s'habiller, avoir les bons gestes...) et ont une hygiène personnelle irréprochable
 - il y a des vêtements spécifiques avant de rentrer dans la salle avec parfois plusieurs surchaussures et combinaisons
- **On peut aussi avoir des isolateurs : zone A dans zone B**
 - Le personnel se trouve dans une zone B et ils rentrent leur bras à l'intérieur d'une zone aseptique de classe A (les bras ne sont pas en contact direct avec la zone A car ils ont des gants).

V-CONTROLES

⇒ Les préparations injectables doivent satisfaire aux essais de la Pharmacopée Européenne :

- ✓ **Les contrôles du LINISA**
- ✓ **Les autres contrôles varient selon la forme**

Pour les préparations injectables, perfusion, dilution (Formes liquides) :

- ⇒ Contrôle des particules invisibles à l'œil nu (≥ 10 et $\geq 25\mu\text{m}$) : par microscopie optique, techniques de diffusion laser, pour les flacons $> 100\text{mL}$ il y a exemption quand conditionnement contient un filtre intégré.
- ⇒ Essais du volume extractible (volume nominal et volume de remplissage)
- ⇒ Uniformité de teneur des préparations unidoses

Pour les poudres et implants (Formes solides) :

- ⇒ Uniformité de masse des préparations unidoses
- ⇒ Uniformité de teneur des préparations unidoses

✓ Contrôles de l'asepsie des ambiances de travail :

- Indispensables pour assurer la qualité du produit final (ajout de la gélose nutritive pour voir si les microorganismes se développent).

✓ Contrôles des enceintes stériles

- Contrôle de la stérilité de l'air

Milieux nutritifs, stériles au départ, disposés dans l'enceinte à contrôler puis comptage bactérien

- Contrôle de la régularité du flux laminaire

Contrôle du débit grâce à un anémomètre (0,30 m/s Vert., 0,45 m/s Horiz.)

- Contrôle des filtres HEPA

Test au dioctylphthalate : particules de fumées de $0,3\mu\text{m}$, on vérifie que ces particules sont retenues.

- Validation du procédé

Media Fill Test (remplissage des flacons avec du milieu nutritif pour vérifier que les microorganismes ne se développent pas)

Partie 4

I-PREPARATION POUR PERFUSION

- Solutions aqueuses, cela peut être aussi des émulsions.
- Si on a des émulsions pour une préparation pour perfusion il faut qu'il soit en phase externe aqueuse, c'est la 1ère exigence.
- Et la 2ème exigence : il faut que l'émulsion ait des tailles de gouttelette pas très élevées avec une stabilité très élevée.
- Mais le plus important c'est qu'il soit stérile, qu'il n'élue pas de pyrogènes dedans et qu'ils soient isotoniques au sang (on utilise d'habitude 0,9% de NaCl).
- Les solutions aqueuses pour perfusion sont **destinées à être injectées en grand volume, sans conservateur.**

DEFINITION

- ☐ Solutions aqueuses, émulsions à phase externe aqueuse, exemptes de pyrogènes, stériles et isotonique au sang
- ☐ Destinées à être injectées en grand volume, sans conservateur.

II-PREPARATIONS A DILUER POUR INJECTION OU PERFUSION

- En général, ce sont des solutions concentrées et stériles destinées à être injectées mais avant qu'elles soient injectées elles vont être diluées avec un solvant adapté à l'injection, à l'administration IV ou l'administration parentérale.
- On peut les diluer avec la solution de perfusion ou avec une solution jetable pour pouvoir l'injecter ensuite.
- Ce type de dilution peut être adapté pour des préparations qui n'ont pas la dose exacte qu'on veut administrer, dans ce cas on fait une dilution pour adapter la dose.
- Généralement c'est pour des médicaments anesthésiques ou des médicaments pour utilisation pédiatrique qu'on fait une dilution pour adapter la dose au poids de l'enfant qu'on veut traiter.

DEFINITION

- ☐ Solutions concentrées et stériles destinées à être injectées ou administrées par perfusion après dilution.

III-POUDRES POUR INJECTION OU POUR PERFUSION

- Cette forme est l'une des plus communes, on va trouver dans la spécialité pharmaceutique des flacons qui contiennent déjà de la poudre.
- Cette poudre va être après dissolution ou suspension, dans une solution après agitation avec le volume qui est déjà prescrit et avec un liquide stérile spécifique.
- Ce type de préparation ou ce type de spécialité pharmaceutique est destiné pour des **médicaments qu'on veut garder en poudre pour des raisons de stabilité ou pour d'autres raisons.**
- Ce qu'on demande pour ce type de préparation c'est qu'elle doit être facilement soluble ou qu'on puisse faire la suspension facilement.
- On doit toujours penser quand on fait une administration par injection : à la **stabilité et la taille des particules** dans le cas de suspension et **taille de gouttelette** dans le cas d'émulsion.
- Ce type de préparation est très courant, plein de médicaments y sont préparés sous forme solide stérile dans des récipients définis.
- Ils sont dilués par un liquide stérile spécifié juste avant l'utilisation. D'habitude il y a l'agitation qui aide la suspension.

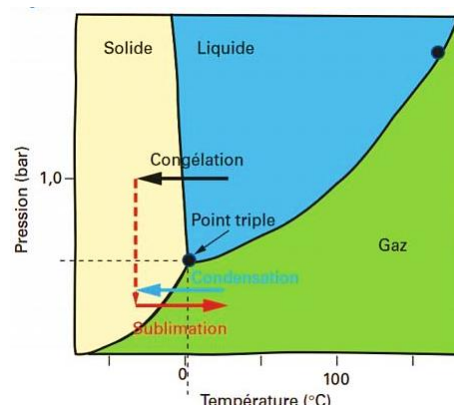
DEFINITION

- ☐ Substances solides et stériles réparties dans leurs récipients définitifs
- ☐ Donnent des suspensions ou des solutions rapidement après agitation avec le volume prescrit d'un liquide stérile spécifié

Poudre obtenue par lyophilisation

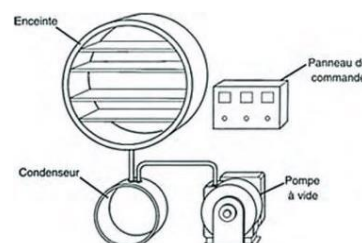
- Généralement, ce type de préparation est **obtenue par lyophilisation.**
- La **lyophilisation** : on prépare une solution de SA et on fait une élimination de l'eau contenu dans le produit par sublimation (passage de l'état solide à gazeux sans passer par l'état liquide).
- La lyophilisation est un procédé duquel on part d'un produit congelé et on arrive à un produit solide.

- ⇒ On voit ici les 3 états de l'eau en fonction de la pression et de la température.
- ⇒ La lyophilisation est le **passage de l'état solide à l'état gazeux sans passer par l'état liquide**. Il faut partir d'un produit congelé et partir d'une basse pression pour que l'eau passe de l'état solide à l'état gazeux.
- ⇒ Il faut comprendre le diagramme ci-contre, on voit le **point triple** où l'eau est dans ses 3 états (solide, liquide, gazeux).
- ⇒ Ce procédé est basé sur l'idée qu'on va :
 - ✓ d'abord congeler le produit qui contient de l'eau
 - ✓ et après faire diminuer la pression jusqu'à arriver à une pression inférieure au point triple
 - ✓ et ensuite on augmente la température jusqu'à la **sublimation**.
- ⇒ L'état gazeux est ensuite condensé et comme ça on aura l'eau éliminée de notre produit sous forme solide.
- ⇒ Sur le graphique : 1 bar = l'atmosphère ambiante et l'échelle de la pression est une échelle logarithmique.
- ⇒ Lorsqu'on parle du **point triple de l'eau** on parle **6 mbar**. La pression doit diminuer en dessous de cette valeur pour la lyophilisation.



Lyophilisateur

- Appareil = lyophilisateur, il y a 2 parties :
 - ✓ La **partie enceinte** où on met les échantillons
 - ✓ La **partie condenseur** et une pompe à vide pour diminuer la pression.
- Plusieurs étapes :
 - ① Mettre notre produit dans l'enceinte pour faire la congélation par diminution de la température (liquide → solide)
 - ② Diminuer la pression dans l'enceinte : changement de l'eau de l'état solide à l'état vapeur par sublimation
 - ③ La vapeur de l'eau va aller dans le condenseur où elle va être condensée sur les parois sous forme de glace ou de solide (condensation)

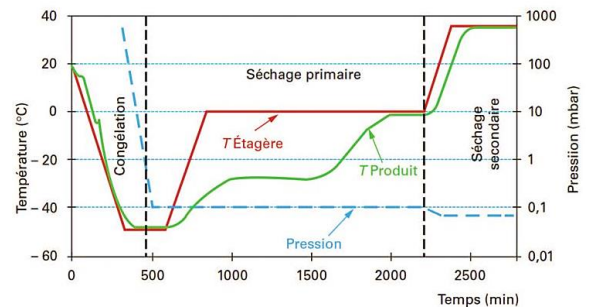


- ⇒ Dans ces 3 étapes, l'étape la plus critique est la congélation.
- ⇒ Parfois on fait la congélation du produit avant de le mettre dans l'enceinte et après on commence la lyophilisation

Représentation de la lyophilisation sous forme de diagramme

- ① On descend la **température d'étagère**, alors on aura diminution de la **température du produit** jusqu'à congélation et en même temps on a fait diminuer la **pression**.
- ② La 2ème partie (**séchage primaire**) : dans cette partie on garde la pression autour de 0,1 mbar .Au-dessus on a le point triple de l'eau (6 mbar). On garde ça un certain temps (jusqu'à atteindre jusqu'à 20h ou 40h cela dépend du cycle qu'on veut).
- ③ 3ème partie (**séchage secondaire**) :pendant ce cycle il y a la **température étagère** qui commence à augmenter qui conduit à l'augmentation de la **température du produit** et à la fin de ce cycle-là on va augmenter la température jusqu'à température ambiante pour l'étagère et pour le produit.

Représentation du cycle de lyophilisation classique



- ⇒ Ce cycle de lyophilisation prend d'habitude autour de **48h (+/-)** mais on peut aussi faire plusieurs cycles de lyophilisation.
- ⇒ Ce qui est important à connaître c'est ces 3 phases qui sont toujours identiques.
- ⇒ Résumé :
- ↳ **1ère phase : la congélation, diminution de la pression**
 - ↳ **2ème phase : on garde la pression pendant longtemps à une valeur très faible, on augmente la température d'étagère jusqu'à 0.**
 - ↳ **3ème phase : on revient à la température ambiante**

Congélation = opération critique

- ⇒ A la fin, on obtient le **lyophilisat**, comme on le voit dans les flacons :
- ⇒ Mais pour la lyophilisation, l'étape critique est la congélation.
- ⇒ La solution doit être bien répartie sur le flacon où on veut faire la lyophilisation et on va essayer d'avoir la surface la plus grande possible et la hauteur la moins élevée possible.



On a 2 types de congélation :

- **Congélation lente** : on va avoir de gros cristaux et quand ils vont disparaître on va avoir des produits poreux avec des gros pores (pas esthétique). En général la congélation lente n'est pas très favorable on préfère l'éviter.

Est-ce que on va avoir une dissolution lente ? Est-ce que on va avoir à la fin des cristaux de produit où le lyophilisat du produit va être inesthétique ? Pourquoi l'esthétique a un intérêt important ?

- Car cela dépend du professionnel de santé, lorsqu'il va diluer le lyophilisat s'il est mal reparti ou pas sous la forme de ce qu'on appelle « cake » cela va diminuer l'adhérence au médicament.

- **Congélation rapide** : entraîne des fins cristaux de glace. Après la sublimation de l'eau, le solide va être extrêmement poreux donc on va avoir une dissolution très rapide ou même une suspension avec de petite taille de particule et on aura un aspect plus esthétique.
- ❄ En général, c'est ça qu'il faut retenir de la lyophilisation : **le principe qui est basé sur les 3 états de l'eau, le cycle de lyophilisation** et l'étape critique qui est la congélation, et ne pas oublier de penser à faire une congélation rapide pour avoir un bon lyophilisat.

IV-IMPLANTS

- Préparations solides, stériles et doivent avoir une taille et une forme appropriées pour avoir une implantation parentérale : peut-être **sous-cutanée (SC)** ou **intramusculaire (IM)**.
Pourquoi on utilise cette forme pharmaceutique ?
- En général, on l'utilise pour avoir une **libération prolongée (LP) unidose** : on place un comprimé ou des bâtons SC et on va avoir une LP de PA.
- En général, ce type de forme pharmaceutique est utilisé pour éviter les doses répétées dans certains cas si on a un médicament dont il faut une concentration stable dans le sang pendant très longtemps, alors on favorisera l'implant.
- Et cet implant est conçu d'un point de vue pharmaceutique, qui permet d'avoir une LP et qui **assure la concentration de la SA dans le sang adéquate à nos attentes thérapeutiques**.

DEFINITION

- ☐ **Préparations solides, stériles, d'une taille et d'une forme appropriées à l'implantation parentérale (SC et IM)**

Formes à libération prolongée unidoses

- ✓ Bâtonnets ou comprimés SC
- ✓ Suspension de microparticules biodégradables par voie IM (ces suspensions sont biodégradables, cela nous évite de les enlever et auto-dégradation)

Choix des formes solides implantables

- **Si on choisit d'implanter des comprimés** on va essayer de le faire par compression de PA et éviter d'avoir des excipients.
 - En revanche, la solubilité ou la granulométrie de poudre de SA ou PA doit être adaptée pour une LP.
 - En général si on a ça, avec une solubilité dans l'eau pas très élevée ou insoluble dans l'eau on va avoir cet effet de LP car la solubilisation du PA va prendre du temps.
 - On peut aussi utiliser aussi des nanocristaux c'est une forme pharmaceutique nouvelle qui peut assurer une LP.
- **Si on a ajouté des excipients**, on peut ajouter des polymères biodégradables PLA (polymères de l'acide lactique) ou PLGA (copolymères de l'acide lactique et de l'acide glycolique).
 - Ces polymères sont biodégradables : pas besoin d'intervenir à la fin du traitement pour les enlever, ils vont être dégradés par l'organisme.
 - Le choix de ces polymères peut favoriser ou contrôler la LP, par le bon choix de l'excipient ou le % d'excipient on peut moduler et avoir différents profils de LP de SA.
 - Très intéressant d'utiliser ces polymères pour cette forme pharmaceutique mais il faut penser à la toxicité ou plutôt à la tolérance et à la biodégradabilité.
- **2ème type de polymère non biodégradable** qu'on peut utiliser : **EVAC** (copolymère d'éthylène et d'alcool vinylique).
 - Si on utilise des implants basés sur ces polymères non dégradables, on doit les enlever après la fin de la libération.
 - Quand il n'y a plus de libération de SA on doit penser à l'enlever par intervention chirurgicale.
- ✳ Dans tous les cas, si on utilise avec ou sans excipients, biodégradable ou non il faut toujours penser, comme on a une voie d'administration parentérale, à **stériliser l'implant**.
- ✳ La stérilisation peut se faire par irradiation gamma (stérilisation terminale) sinon par préparation aseptique.

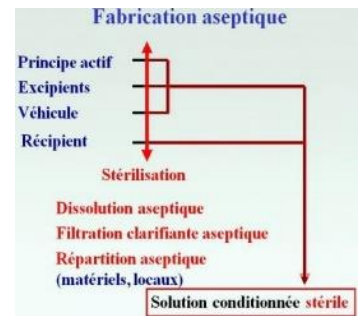
Stérilisation terminale

- ⇒ Méthode **la plus sûre et la moins contraignante donc la moins coûteuse**. D'habitude on utilise l'irradiation ionisante.
- ⇒ On utilise 2 photons qui ont des énergies très élevées et cette énergie va dégrader l'ADN ou ARN du micro-organisme et éradiquer les microorganismes qui existent dans l'implant ou dans notre formulation pharmaceutique.
- ⇒ En général il faut utiliser des matériaux, des équipements qui ont une capacité à pénétration indépendante de la densité de matériaux qu'on va utiliser.
- ⇒ Pour avoir **stérilisation complète** il faut que le rayonnement arrive à pénétrer et toucher toutes les parties de notre implant.
Ce qui est actuellement utilisé :
 - ✓ Rayonnement gamma issu du Cobalt 60
 - ✓ Faisceau électronique énergisé
- ⇒ Ici on parle de dose de référence de **25 kGy (kiloGray)**, il faut l'optimiser selon la préparation. On pourrait en utiliser moins pour obtenir une stérilisation complète.
- ⇒ Pour cela il y a une étape d'optimisation : savoir combien de faisceaux il faut envoyer, quelle est la fréquence et quel est le temps d'exposition. Tout cela est à optimiser pendant le procédé de fabrication. Une fois qu'on optimise les conditions de stérilisation on peut l'appliquer.
- ⇒ Pour l'optimisation on peut faire des mesures de la dose réelle reçue par le produit ça veut :
 - ✓ On pose un dosimètre à l'intérieur ou à côté du produit et on fait plusieurs essais avec plusieurs fréquences,
 - ✓ Plusieurs temps d'exposition, puis on fait une analyse si la stérilisation est complète ou pas et à partir de ces données on peut choisir la condition de stérilisation qu'on va utiliser.

⇒ Méthode facile à implanter car peut se faire en ligne : c'est-à-dire le produit va passer devant un rayonnement, et si tous les paramètres sont bien définis on peut avoir une bonne stérilisation. En revanche, il faut protéger le personnel de ces rayonnements.

Répartition aseptique

- ❖ Cette méthode demande de faire toutes les méthodes de préparation dans **des conditions aseptiques** : produit stérile
- ❖ Alors on va commencer par la stérilisation du PA, des excipients, véhicule et récipient.
- ❖ Après les mettre ensemble ou faire le procédé aussi dans des conditions aseptiques et faire une filtration clarifiante aseptique avant la répartition aseptique (répartition de notre produit dans le récipient).



⇒ Cela demande beaucoup de travail, beaucoup d'étapes à contrôler : la stérilisation des produits, de tous les matériels locaux.

⇒ Méthode **plus ou moins compliquée et coûteuse** mais c'est le dernier choix si on ne peut pas filtrer notre formulation ou on ne peut pas faire d'autoclave.

⇒ Si on a des suspensions et des émulsions qui ont une taille $> 0,22\mu\text{m}$ dans ce cas-là on ne peut pas faire la filtration, *par exemple les PA ou SA qui sont fragiles comme les protéines.*

⇒ Méthode de dernier choix mais plutôt efficace mais demande beaucoup d'étapes.

Méthode la plus risquée et la plus contraignante donc la plus coûteuse.

Mécanismes de libération des implants

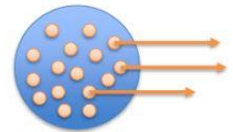
Comment ça marche ? Si on place un implants SC ou IM comment il va libérer le PA ?

🔧 La SA ou PA va être libéré par 2 mécanismes :

❑ **Diffusion** : selon la loi de FICK, la SA va essayer de sortir de la zone où elle est le plus concentrée vers la zone où elle l'est moins.

- ✓ Cette diffusion est plus ou moins rapide selon la nature de la SA, du polymère de matrice qu'on utilise et de la surface de diffusion, c'est pourquoi l'utilisation de microparticules peut être intéressant si on veut augmenter la surface de contact ou la surface de diffusion.

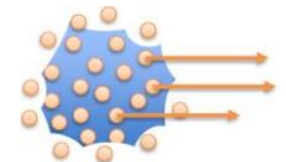
- ✓ Dans ce cas-là, c'est le seul mécanisme mis en jeu, dans le cas des implants non biodégradables (EVAC par exemple), parce que s'il n'y a pas de dégradation de la matrice où on a mis la SA, donc si on utilise des implants non biodégradables le seul mécanisme de libération est par diffusion.



🔧 Si on utilise des implants avec des polymères biodégradables on a 2 types de libération des implants :

❑ **Erosion** : pendant la dégradation des polymères utilisé comme matrice on aura un deuxième paramètre qui va jouer sur la quantité de libération de SA.

- ✓ Alors la vitesse de libération, dépend de la cinétique de libération et dépend essentiellement de la nature du polymère.
- ✓ Ce polymère d'un point de vue moléculaire et sa cinétique de dégradation vont jouer sur la quantité libérée.



Microsphères biodégradables	DECAPEPTYL® LP : → Peptide présenté sous forme de poudre et de solvant pour former la suspension injectable à LP. → Il a plusieurs dosages et plusieurs bio-réactions. → C'est un triptoréline (analogue de la GnRH), un traitement hormonal qui peut être avoir pour indication ↳ Pour les femmes : endométriose, stérilité ↳ Pour les hommes : cancer de la prostate → Cette SA à base de peptides, joue un rôle sur la concentration de progestérone et de testostérone dans l'organe selon si c'est une femme ou un homme. → Pour ne pas faire d'injections répétées, il y a plusieurs formes à injecter sous forme microparticules ou microsphères pour une durée définie : - 3 mg qui va être diffusé pendant 4 semaines - 11,25 mg : 3 mois - 22,5 mg : 6 mois → Donc on utilise des copolymères comme excipients : copolymères de l'acide lactique et de l'acide glycolique (PLGA) en différentes proportions. Et la proportion qu'on utilise permet d'avoir un effet plus ou moins long ou court. → En essayant d'utiliser des polymères PLA ou PLGA avec de différents pourcentages, cela va jouer sur la vitesse de libération (pour les polymères dégradables on a la cinétique de dégradation qui peut jouer sur la libération de SA). ♣ Ici on voit l'estérase qui coupe ce polymère ou copolymère en unités de base : - « monomères » - Acide lactique - Acide glycolique ♣ Ces unités de base sont biocompatibles et sont éliminées car elles sont des éléments du cycle de Krebs. Polymères biodégradables (PLA et) PLGA
Implant non biodégradable	NEXPLANON (IMPLANT CONTRACEPTIF TRES CONNU) → Implant flexible non biodégradable (implant cylindrique de polymère de 4 cm sur 2mm qui va être implanté sous la peau et va faire la LP d'une hormone contraceptive), radio opaque (pour pouvoir le voir en rayons X si on veut l'enlever), préchargé dans un applicateur stérile et jetable. → Le Nexplanon contient : • <u>Le noyau</u> : copolymère éthylène / acétate de vinyle (polymère non biodégradable), sulfate de baryum (pour la radio-opacité) et le stéarate de magnésium (utilisé pour augmenter l'écoulement du produit ou pour des conditions d'adhésion, en tout cas elle est utilisée avec un pourcentage très faible de moins de 0,1mg) • <u>L'enveloppe</u> : copolymère éthylène / acétate de vinyle. Système hybride (matrice/réservoir) et il y a un mécanisme de diffusion prolongée d'un progestatif (l'étonogestrel) → Cet implant contient 68 mg d'étonogestrel et est implanté SC avec un applicateur, après anesthésie local (patch transdermiques) et laissé en place au plus 3 ans.

V-GELS INJECTABLES

- Forme d'implant mais différent dû à la **viscosité** qui permet de garantir une libération modifiée (dépend de la matière utilisée, la substance gélifiante utilisée qui peut modifier la libération de SA dans le site d'injection).
- Ils doivent être stériles donc préparation stérile.

DEFINITION ☐ **Gels stériles dont la viscosité permet de garantir une libération modifiée de la ou les substance actives au site d'injection**

⇒ En général, ce type de gel est injecté sous forme de gel directement ou injecté sous forme de solution et la gélification se fait *in situ* : on l'appelle **Sol-Gel** (solution-gélification), l'idée est d'injecter le produit sous forme de solution qui va gélifier dans le site d'injection.

Exemple : gomme gellane qui gélifie avec les ions.

Exemple : l'utilisation de polymères thermosensibles, quand on les prépare à 20 degrés ils sont sous forme de solution et à 37 degrés ils vont gélifier donc on peut les injecter sous forme de solution et vont gélifier in situ.

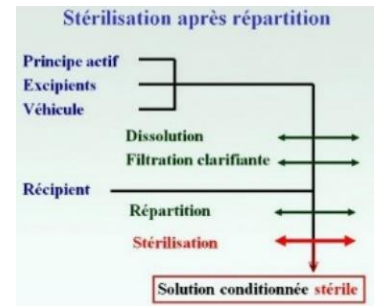
Pourquoi ce type de forme pharmaceutique ?

- On peut avoir différents types de libération, cela dépend de la finalité thérapeutique qu'on cherche et aussi on peut les privilégier sur l'injection directement d'un gel (diminution de la douleur lors de l'injection).
- La stérilisation et la préparation des liquides est **plus facile** que la préparation et la stérilisation du gel.
- Pour la stérilisation d'un gel injectable, si la forme finale est le gel et qu'on injecte du gel on doit partir d'une préparation aseptique.
- Si on fait une solution qui va gélifier *in situ* dans ce cas-là on peut faire la **stérilisation du liquide par autoclave ou par filtration**

Stérilisation terminale

Méthode de choix : car la moins risquée et de plus la moins coûteuse

- ⇒ Pour le gel, peut se faire par filtration : on met les PA, excipients, véhicule puis on fait une dissolution puis une filtration clarifiante.
- ⇒ La filtration fait la première gélification et après on fait la répartition du gel dans les récipients et on fait la deuxième stérilisation.
- ⇒ Si on a des formulations qui résistent à l'autoclave, on va faire la stérilisation par l'**autoclavage** à 120 degrés pendant 15 minutes.
- ⇒ Si on des solutions aqueuses on peut faire avec des vapeurs d'eau.
- ⇒ Si on a des solutions huileuses on va utiliser la **chaleur sèche** si le PA supporte 160°C/120 min



Filtration stérilisante

Méthode plus risquée et plus contraignante (plus coûteuse)

- ⇒ Méthode basée sur des filtrations, adaptée sur des filtres de 0,22 microns.
 - ✓ Cette méthode est adaptée pour tout ce qui est solution.
- ⇒ Valable pour toute solution ne pouvant pas résister à la chaleur (PA thermosensible) et pour les suspensions de nanoparticules ou les micro- et nano-émulsions si > 0,22µm

Indications

Il y a des produits pour :

- ♣ L'arthrose, dégénérescence du disque intervertébral dans ce cas-là on injecte le gel intra-articulaire (dans le genou ou colonne vertébrale) et le gel a un rôle plutôt mécanique pour donner le frottement.
- ♣ Injection de collagène pour le comblement des rides (ID = intradermal)

Ce sont les 2 exemples les plus utilisés pour le gel injectable.

Composition

- Collagène (comblement des rides)
- Acide hyaluronique (pour l'arthrose)

Exemple

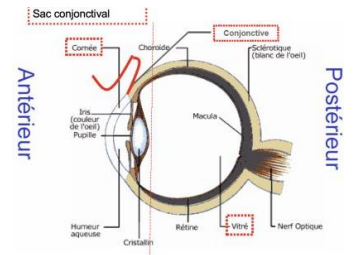
Exemple de solution visqueuse : HYALGAN 20mg/2ml,

- Solution injectable pour voie intra articulaire en seringue pré-remplie. Utilisée pour l'arthrose.
- Dans l'arthrose on perd l'élastoviscosité du liquide synovial. Ce médicament ou cette préparation pharmaceutique est injecté directement dans les parties où il manque le liquide synovial ou dans les parties où il manque de l'élasticité.
- Et l'hyaluronate de sodium va donner cette propriété viscoélastique, car c'est un polymère naturel qui peut être bien toléré et peut donner cet aspect viscoélastique et diminue le contact entre les os.
- En tout cas, il est bien utilisé pour les traitements symptomatiques et local de l'arthrose du genou.
- Le PA : hyaluronate de sodium (partie responsable de la gélification, partie qui donne la viscoélasticité)
 - Les excipients utilisés :
 - Chlorure de sodium (pour l'ajustement de la tonicité)
 - Sels de phosphate : phosphate disodique dodécahydraté, phosphate monosodique dihydraté (tampon pour ajustement/maintien du pH)
 - Solvant pour préparation injectables, l'eau

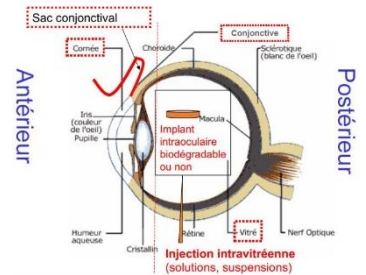
VI-FORMES POUR TRAITER LE SEGMENT POSTERIEUR DE L'ŒIL

Préparations administrées par voie intravitréale = voie parentérale

- ❑ C'est une préparation parentérale mais elle est **utilisée pour le traitement de l'œil**.
 - Si on a des problèmes ou qu'on veut délivrer des médicaments dans la partie postérieure de l'œil.
 - Si on veut délivrer des médicaments ici, l'injection IV ou l'injection non locale de médicament, on n'arrive pas à avoir une bonne viabilité .
 - Ici c'est un cas très particulier d'injection dans l'œil



- ❑ Dans ce cas-là, on a une **injection intravitréenne**.
 - On injecte des solutions ou des suspensions directement dans l'œil pour des problèmes liés à la rétine ou au segment postérieur de l'œil.
 - On peut faire des implants intraoculaires biodégradables ou non.



- ❑ Ce type de traitement très particulier peut se faire par :
 - ✧ **Solutions ou suspensions pour injection intraoculaire :**
 - ✓ Cela se fait sous anesthésie locale, injection dans l'humeur vitrée
 - ✓ Préparations stériles et sans conservateurs
 - ✓ On a des risques dus à l'effraction (de la paroi de l'œil) et on peut avoir une toxicité rétinienne. Il faut donc bien contrôler la localisation et le volume injecté
 - ✓ Inadaptées au PA à demi-vie courte : éviter une grande fréquence d'injection
- ❑ Si on prend une SA de demi-vie longue ou avec une fréquence d'injection pas très répétée, on peut utiliser les solutions ou suspension. Sinon on utilise :
 - ✧ **Des implants :**
 - ✓ Forme à LP : adaptée au PA à demi-vie courte, dans ce cas-là on diminue la fréquence d'injection et on baisse la toxicité liée à l'intervention
 - ✓ Forme biodégradable (1 semaine) ou non biodégradable (chronique, à enlever à la fin du traitement)
 - ✓ Risques dus à l'intervention chirurgicale