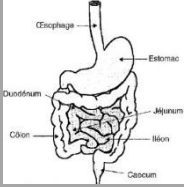
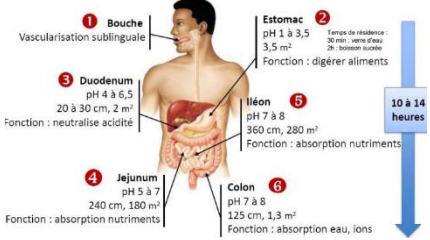


UE2-GALENIQUE-Voies d'administration et formes principales partie 2

RAPPELS : voie orale et ses formes principales	
DEFINITION 	- Consiste à administrer les médicaments par la bouche pour une action locale ou systémique - Le médicament est avalé puis suit le tractus gastro-intestinal : - œsophage et estomac - duodénum, jéjunum et iléon (lieu d'absorption principal) - colon (absorption possible mais limitée) - les rectum, avec les fèces qui vont quitter le tractus gastro-intestinal. Attention ne pas confondre avec la voie buccale : ⚠ Ne pas confondre voie orale et voie buccale ; cette dernière est le fait de maintenir le médicament dans la bouche pour permettre un passage à travers la muqueuse buccale (permet une action rapide).
AVANTAGES & INCONVENIENTS	Avantages : ✓ Voie la plus utilisée car c'est la plus facile ✓ La plus acceptée par le patient ✓ Possibilité d'administrer de fortes quantités de SA Inconvénients : ✗ Destruction des SA dans le tube digestif (pH, enzymes) ✗ Possibilités d'irritations du tractus gastro intestinal surtout au niveau de l'estomac, car il y reste le plus longtemps (salicylates, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antituberculeux) ✗ Il peut y avoir des problèmes de goût et de saveurs désagréables (solution : pelliculage, mais peut entraîner une mauvaise compliance) ✗ Pas d'administration directe systémique : besoin de l'absorption ✗ Risque d'effet de 1er passage hépatique ✗ Influence de l'alimentation (ex : <i>jus de pamplemousse</i>) ✗ Variabilité inter et intra individuelle (au niveau hépatique et enzymatique) ✗ Patients ne pouvant pas avaler de formes solides (enfants, personnes, âgées, certains adultes)
GRANDE VARIÉTÉ DE FORMES	Formes liquides : solutions, émulsions, suspensions Formes solides : poudres, sachets, granules, granulés, comprimés, <i>capsules paquets et cachets et pilules (n'existent plus, les cachets ont disparu depuis les gélules)</i>, les formes à libérations modifiées

FORMES ORALES LIQUIDES

I.INTRODUCTION	
ARBRE DECISIONNEL	Comment en arrive-t-on à choisir une forme liquide ? <i>Ex : voie orale. Patients ne pouvant avaler (enfants, personnes âgées) = Besoin d'adapter la posologie</i>
Évolution du médicament dans le tube digestif	- Le médicament, puis le PA, vont faire face à des évolutions de pH et de contenus en enzymes au sein du tube digestif. - Il faut donc pouvoir anticiper, vis-à-vis des SA, si elles pourront arriver dans un bon état aux lieux d'absorption (afin d'avoir une absorption suffisante). - Il est plus simple de prévoir le devenir de la SA avec une forme liquide (en particulier avec une forme aqueuse). <i>NB à titre d'exemple : le temps de résidence du médicament dans l'estomac est de 30 min quand on l'avale avec un verre d'eau et est de 2h avec une boisson sucrée. Ainsi, s'il reste trop longtemps dans l'estomac, il y a un risque de destruction via les enzymes et l'acidité gastrique.</i>
	
Principes généraux présidant au choix d'une forme pour la voie orale	
Critères de choix universels : ➤ Efficacité, sécurité, confort Généralement dans le cadre de la voie orale :	

➤ À efficacité et sécurité égale, une forme <u>solide</u> et le plus souvent préférée pour <u>l'adulte</u> ➤ Une forme <u>liquide</u> est préconisée pour <u>l'enfant</u> ➤ Une <u>forme à libération prolongée</u> est souhaitable pour le traitement des <u>pathologies chroniques</u> (personnes âgées) ▪ Tenir compte en particulier de : ➤ La stabilité du principe actif dans l'eau (solvant le plus intéressant car non toxique), la solubilité du principe actif au milieu aqueux, qui conditionneront la biodisponibilité du principe actif	
Préparations liquides pour usage oral	
▪ Habituellement des solutions, émulsions ou suspensions contenant une ou plusieurs substances actives dans un excipient approprié ▪ Certaines préparations liquides pour usage oral sont constituées de substances actives utilisées telles quelles ▪ Destinés à être avalées non diluées ou après dilution ▪ Peuvent être préparées avant l'emploi à partir de liquides concentrés de poudres ou de granulés (permettent de reconstituer la forme liquide juste après absorption)	
Liste des préparations liquides pour usage oral	
• Formes liquides : solution buvable, suspension buvable, émulsion buvable, solution buvable en gouttes, suspension buvable en gouttes, émulsion buvable en gouttes, sirop (potion) • Formes solides (elles permettent de former une préparation liquide) : poudres pour solution buvable, poudres pour suspension buvable, poudres pour sirop, granules pour solution buvable, granules pour suspension buvable, granules pour sirop	
AVANTAGES	✓ Homogénéité de la préparation pour solution (les suspensions : agiter avant emploi sinon risque de surdosage) ✓ Excellente biodisponibilité (SA absorbée rapidement car rapidement dissoute) ✓ Pas de problème de déglutition (à l'inverse d'un comprimé ou une gélule), facilitée de prise : enfants ou personnes âgées ✓ Adaptation du dosage (pour les présentations multi doses à prendre par exemple à la cuillère ou avec compte-gouttes : les gouttes forcées sont tjrs du même volume) ✓ Précision du dosage (pour les présentations mono doses type ampoules) ✓ Limitation du nombre des excipients ✓ Coût de fabrication peu élevé
INCONVENIENTS	✗ Conditionnement parfois <u>encombrant</u> (flacons) ou <u>fragile</u> (ampoules en verre) ✗ <u>Formes multi doses</u> : conservation limitée après ouverture (risque de contamination bactérienne), les sirops se conservent très bien grâce au sucre ✗ Problème du <u>mauvais goût</u> de la SA à masquer ✗ Pas de protection possible des SA vis à vis des sucs gastrique (pH et enzymes)
Poudres et granules pour formes liquides orales	
INTERET	⇒ Stabilité de la forme solide ⇒ Facilité d'avaler la forme liquide ...
FORMULATION	⇒ Excipients nécessaires à la fabrication des formes solides : • Bon écoulement pour le remplissage des conditionnements • Liant pour la granulation • Désagrégeant si nécessaire (granules pour solution buvable) ⇒ Excipients pour les formes orales liquides : masquage de goût ...
FABRICATION	⇒ <u>Poudres</u> : mélange entre SA et liants ⇒ <u>Granulés</u> : granulation (agglomération de particules de poudres, nécessité d'ajouter un liant)
CONTROLES	⇒ Ceux des poudres et granulés ⇒ Ceux des formes liquides après reconstitution

⚠ DÉFINITIONS

- ☐ **Solution:** mélange moléculaire homogène de molécules (soluté) dissoutes dans un solvant.
- ☐ **Émulsion:** gouttelettes de liquides dispersées dans un autre liquide (non miscible).
- ☐ **Suspension:** particules (de même taille) dispersées dans un liquide qui n'est pas un solvant.
- ☐ **Dispersion:** coexistence de 2 phases non miscibles.

II-SOLUTIONS

Pour quelles raisons choisit-on une solution ?

AVANTAGES	✓ Rapidité d'action : • Evite l'étape de dissolution dans l'organisme : libération plus rapide • PA <u>directement absorbable</u> au niveau du TGI car à l'état moléculaire = avantage biopharmaceutique ✓ Homogénéité de la préparation / dispersions (émulsions et suspensions instables) : • La substance active est à l'état moléculaire dissoute donc répartie de façon homogène au sein du solvant • Stabilité de la forme au cours de la conservation avant administration : pas de sédimentation ni de crémage (présent dans les dispersions) • Formes multidoses : uniformité de la dose prélevée (<i>exemple : un patient qui prend une cuillère de sirop aura toujours la même dose dans sa cuillère</i>)
INCONVENIENTS	✗ Nécessité de dissoudre le PA dans un solvant : • Choix d'un solvant acceptable (idéalement l'eau car le solvant avec la meilleure innocuité) • Stratégie pour augmenter la solubilisation • Procédé de préparation : considérer la vitesse de dissolution qui peut être particulièrement lente • Stabilité de la solution obtenue : risque de précipitation, contamination bactérienne ...

A-EXCIPIENTS PRINCIPAUX

- ⇒ Satisfaire les exigences de qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques avec des tests décrits dans la pharmacopée
- ⇒ Compatibilités chimique et physique des exceptions entre eux et avec la SA
- ⇒ Pas d'effet pharmacologique
- ⇒ Ne pas perturber le dosage
- ⇒ Ne pas modifier la biodisponibilité
- ⇒ Présence justifiée des éléments rentrant dans la composition de la forme pharmaceutique

EXCIPIENTS – LES VEHICULES

- Première grande famille d'excipient, ce sont des solvants en proportion majoritaire dans la formulation qui permettent de préparer la solution. Le premier solvant testé est l'eau qui présente la meilleure innocuité.

L'EAU	LES ALCOOLS	LES HUILES
☐ Eau potable ☐ Eau purifiée	☐ Alcool éthylique (proportion maximale de 10 % chez les adultes et 5 % pour les enfants par voie orale) ☐ Glycérol ☐ Propylène – glycol	☐ Huile d'arachide ☐ Huile d'olive ☐ Huile de soja ☐ Huile de ricin ☐ Huile de paraffine (excipient à effet pharmacologique laxatif utilisé pour la constipation)

Qualité de l'eau :

- ★ Il existe différentes qualités d'eau et en fonction des étapes de production de la forme pharmaceutique et de la voie d'administration, il va être tenu d'utiliser une certaine qualité de pureté d'eau
- ★ En fonction de ses grades de pureté, l'eau aura des utilisations différentes (*ex : eau potable pour des étapes intermédiaires de synthèse ou encore pour préparation injectable pour le rinçage final d'une ampoule*)
- ★ Pour obtenir ces qualités d'eau, on utilise différentes méthodes de traitement en fonction de la taille des impuretés que l'on veut éliminer (*ex : on utilise la microfiltration pour éliminer des bactéries/virus c'est le diamètre des pores qui change entre la micro/nano et ultrafiltration*)
- ★ On peut mettre sous pression les filtres pour faciliter la filtration
- ★ L'osmose inverse a pour principe de générer une pression hydrostatique dans un compartiment séparé d'un autre par une membrane semi-perméable, afin de récupérer l'eau d'un côté et les éléments de saumure de l'autre
- ★ Les sites industriels ont généralement leur propre système de génération d'eau purifiée et d'eau PPI (uniquement obtenue par distillation puis stockée dans les cuves)

EXCIPIENTS MODIFIANT LE PH	
ACIDES ET BASES	TAMPONS
☐ Acide chlorhydrique ☐ Acide acétique ☐ Soude ⇒ Permettent d'ajuster la solubilité de certaines molécules dépendante du pH on peut voir dans certaines formulations la mention de l'acide de la base	☐ Phosphate monosodique et disodique ☐ Acide citrique – citrate trisodique ☐ Acide acétique – acétate de sodium ☐ Carbonates monosodique et disodique ⇒ Pour assurer la stabilité du pH cible au cours du temps

EXCIPIENTS – CONSERVATEURS ANTIMICROBIENS			
Fonctions			
➤ Substances qui prolongent la durée de conservation en les protégeant des altérations dues aux microorganismes. Pour assurer une certaine qualité			
Caractéristiques			
➤ Spectre d’activité antimicrobienne. Une association de plusieurs conservateurs permettra de couvrir le spectre que l'on veut avoir pour la préparation			
PRINCIPAUX EXCIPIENTS	☐ Alcool éthylique		
	☐ Esters de l’acide parahydroxy benzoïque		
	☐ Acide sorbique et ses sels		
	☐ Acide benzoïque et ses sels		
EXCIPIENTS – ANTI-OXYDANTS			
Fonctions			
➤ Substances qui prolongent la durée de conservation en les protégeant des altérations chimiques provoquées par l’oxydation. ➤ On protège la forme liquide de l'oxydation avec des molécules anti oxydantes et/ou en empêchant l'oxygène d'interagir avec la SA en les mettant sous atmosphère inerte, avec de l'azote ou de l'argon			
PRINCIPAUX ANTIOXYDANTS	☐ Hydrosolubles	☐ Liposolubles	☐ L’azote
	• Sulfites de sodium • Acide ascorbique • Chlorhydrate de cystéine	• Butylhydroxy anisol : BHA • Butylhydroxy toluène :BHT • Tocophérols (Vitamine E)	(Plus utilisé car moins cher) ☐ Argon
EXCIPIENTS - EDULCORANTS			
Fonctions			
➤ Substances qui confèrent un <u>goût sucré</u> à la préparation liquide ➤ Et permettent de <u>masquer</u> la saveur désagréable d’un principe actif			
PRINCIPAUX EDULCORANTS			
	☐ Sucre et dérivés ☐ Edulcorants de synthèse	Sucres et Dérivés Saccharose Glucose E 420 Sorbitol, sirop de sorbitol E 421 Mannitol E 953 Isomaltol E 965 Maltitol, sirop de maltitol E 966 Lactitol E 967 Xylitol	Edulcorants synthétiques E 950 Acésulfame-K E 951 Aspartame E 952 Acide cyclamique et ses sels de sodium ou de calcium E 954 Saccharine et ses sels de sodium et de potassium E 957 Thaumatine E 959 Dihydrochalcone de néohespéridine

EXCIPIENTS - AROMATISANTS																																							
Fonctions																																							
➤ Améliorer la saveur d'un médicament																																							
PRINCIPAUX AROMATISANTS	☐ Préparations aromatisantes <i>ex : concentrés de jus de fruit</i> ☐ Substances naturelles <i>ex : menthol</i> ☐ Substances synthétiques ☐ Renforceurs d'arôme																																						
METHODE D'AROMATISATION	Facteurs à prendre en compte : • Etapes • Masquage • Aromatisation																																						
AROMATISANTS - SUBSTANCES SYNTHETIQUES	<table><thead><tr><th>Substances chimiques</th><th>Goût</th></tr></thead><tbody><tr><td>• Limonène</td><td>• Agrume</td></tr><tr><td>• Linanol</td><td>• Floral</td></tr><tr><td>• Géraniol</td><td>• Floral</td></tr><tr><td>• Vanilline</td><td>• Vanille</td></tr><tr><td>• Anéthol</td><td>• Anis, Fenouil</td></tr><tr><td>• Cinnamaldéhyde</td><td>• Cannelle</td></tr><tr><td>• Eugenol</td><td>• Girofle</td></tr><tr><td>• Menthol</td><td>• Menthe poivrée</td></tr><tr><td>• Thymol</td><td>• Thym</td></tr></tbody></table>			Substances chimiques	Goût	• Limonène	• Agrume	• Linanol	• Floral	• Géraniol	• Floral	• Vanilline	• Vanille	• Anéthol	• Anis, Fenouil	• Cinnamaldéhyde	• Cannelle	• Eugenol	• Girofle	• Menthol	• Menthe poivrée	• Thymol	• Thym																
Substances chimiques	Goût																																						
• Limonène	• Agrume																																						
• Linanol	• Floral																																						
• Géraniol	• Floral																																						
• Vanilline	• Vanille																																						
• Anéthol	• Anis, Fenouil																																						
• Cinnamaldéhyde	• Cannelle																																						
• Eugenol	• Girofle																																						
• Menthol	• Menthe poivrée																																						
• Thymol	• Thym																																						
AROMATISANTS - RENFORÇATEURS D'AROME	☐ Saveur salée • chlorure de sodium • glutamate ☐ Saveur sucrée • maltol ☐ Saveur acide • acide citrique • acide tartrique	☐ Correction d'une saveur acide → arômes fruits rouge → arômes agrumes ☐ Correction d'une saveur salée → arômes de type orange, anis, menthe, ou cannelle ☐ Correction d'une saveur amère → amertume fugace ▪ cacao, fruit de la passion → amertume tenace ▪ caramel-café ▪ réglisse-menthe, anis-menthe																																					
EXCIPIENTS - COLORANTS																																							
<table><tbody><tr><td>Rouge cochenille A</td><td>E124</td><td>Vert acide brillant</td><td>E142</td></tr><tr><td>Rouge betterave</td><td>E162</td><td>Chlorophylles</td><td>E140</td></tr><tr><td>Carmin d'indigo</td><td>E132</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Erythrosine</td><td>E127</td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td>Tartrazine</td><td>E102</td></tr><tr><td></td><td></td><td>Caroténoïdes</td><td>E160</td></tr><tr><td>Bleu patenté</td><td>E131</td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td>Charbon végétal</td><td>E153</td></tr><tr><td>Caramel</td><td>E150</td><td>Noir brillant</td><td>E151</td></tr></tbody></table>				Rouge cochenille A	E124	Vert acide brillant	E142	Rouge betterave	E162	Chlorophylles	E140	Carmin d'indigo	E132			Erythrosine	E127					Tartrazine	E102			Caroténoïdes	E160	Bleu patenté	E131					Charbon végétal	E153	Caramel	E150	Noir brillant	E151
Rouge cochenille A	E124	Vert acide brillant	E142																																				
Rouge betterave	E162	Chlorophylles	E140																																				
Carmin d'indigo	E132																																						
Erythrosine	E127																																						
		Tartrazine	E102																																				
		Caroténoïdes	E160																																				
Bleu patenté	E131																																						
		Charbon végétal	E153																																				
Caramel	E150	Noir brillant	E151																																				

B-OPERATION DE DISSOLUTION	
DEFINITION	⇒ La dissolution simple consiste à <u>diviser une substance à l'état moléculaire</u> au sein d'un liquide, cette opération conduit à une phase unique, homogène, appelée solution , le terme soluté désignant la substance dissoute. ⇒ La dissolution doit être complète : il ne doit pas rester de particules non dissoutes en suspension.
COEFFICIENT DE SOLUBILITE	⇒ Nombre de parties, exprimées en volume, nécessaires de solvant pour dissoudre une partie en masse de la substance considérée. ⇒ Données fournies par la <i>pharmacopée</i> pour différents solvants à une température entre 15 et 20°C ⇒ Plus le coefficient de solubilité est petit plus la substance est soluble <i>exemple : s'il faut 50 litres d'un solvant pour solubiliser 1 g en masse d'une SA, la substance est moins soluble qu'avec un autre solvant où il va falloir 10 ml</i>
2 FACTEURS	☐ Vitesse de dissolution ☐ Solubilité intrinsèque du produit

- ⚠ Attention il faut bien faire la différence entre la **solubilité** et la **vitesse de dissolution**, on peut très bien avoir une substance qui va mettre du temps à se dissoudre, mais qui va quand même avoir une bonne solubilité par rapport à ce que l'on veut obtenir

① Vitesse de dissolution

- La vitesse de dissolution est la quantité de poudre qui se dissout par unité de temps
- Le galéniste peut accroître la vitesse de dissolution pour accélérer le process de fabrication

• Loi de Noyes et Withney

$$\frac{dQ}{dt} = K \cdot S \cdot (C_s - C_t)$$

dQ/dt : quantité dissoute par unité de temps (vitesse de dissolution)
 S : surface de solide en contact avec le liquide
 C_s : concentration à saturation (solubilité)
 C_t : concentration à l'instant t
 K : constante dans les conditions opératoires

Pour agir sur la vitesse de dissolution :

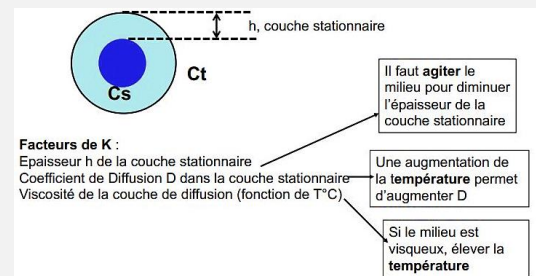
Il faut diviser le solide pour augmenter sa **surface spécifique** (broyage, micronisation)

On peut la modifier en jouant sur la **température**, l'**agitation**,...

- Cette loi nous donne des paramètres sur lesquels on peut agir pour augmenter la vitesse de dissolution
- On peut commencer par réduire la taille des particules pour augmenter la surface spécifique
- On peut jouer aussi sur la constante k qui comprend 3 facteurs de dissolution

Facteurs de dissolution : Constante K

- La particule est un agrégat de molécules à l'état solide
- La **couche stationnaire** est une zone du solvant où vont se dissoudre les molécules
- On l'appelle **stationnaire** car c'est une partie du liquide qui ne va pas beaucoup bouger, c'est donc une zone très concentrée
- Plus cette couche est importante plus les molécules vont avoir du mal à passer dans le reste du solvant et à laisser de la place pour que de nouvelles molécules se solubilisent.

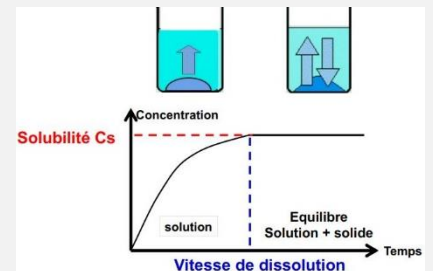


Comment peut-on diminuer l'épaisseur de la couche stationnaire ? En agitant

- Ainsi on va permettre le renouvellement du solvant autour de la particule et la dissolution va être plus rapide
- Le 2e paramètre important est : le coefficient de diffusion des molécules au sein de la couche stationnaire
- Plus elles vont diffuser rapidement plus la dissolution va être rapide
- On permet cela, en augmentant la température qui va faire agiter les molécules et donc les faire diffuser
- La viscosité de la couche de diffusion va être en fonction de la température plus on chauffe le solvant plus la viscosité diminue
- En résumé pour augmenter la vitesse de dissolution, on peut réduire la taille des particules via le broyage et augmenter la température et mettre sous agitation

Différencier vitesse de dissolution et solubilité

- Il faut bien faire attention pour différencier la vitesse de dissolution et la solubilité :
- La vitesse de dissolution peut être rapide ou prendre du temps
- On va à un moment, finir par solubiliser au maximum de la solubilité du produit dans le solvant utilisé
- Quand on arrive au delà de la solubilité C_s de la SA on va avoir une partie en solution et l'autre sous forme solide
- Il faut si possible se situer en dessous de cette solubilité C_s



Attention à l'effet de la température ⚠

Vitesse de dissolution :

- ✓ Augmentée par la température : chauffage au cours du procédé (attention au PA thermosensible)
- ✓ Retour à la température ambiante : solution maintenue = facteur pour améliorer la vitesse de dissolution

Solubilité :

- ✓ Augmentée par la température
- ✓ Retour à la température ambiante : retour à la solubilité initiale => précipitation ou cristallisation => surement pas un facteur pour améliorer la solubilité à terme

② Solubilité

- La solubilité est la concentration maximale de soluté qu'il est possible de dissoudre dans un solvant donné, à une température donnée.
- Elle est fonction de la nature chimique du soluté et du solvant

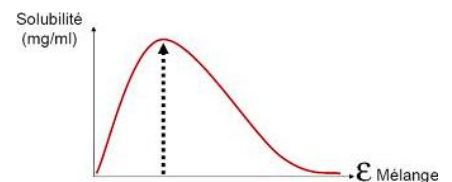
Structure chimique du PA :

- Produit ionisable : le produit se dissocie en ions = dissolution des sels dans l'eau. Un produit ionique est toujours plus soluble que sa base correspondante, on peut donc l'utiliser pour améliorer une solubilité
- Produit présentant des groupements hydrophiles ou hydrophobes : le produit se solubilise dans un solvant de même polarité :
 - ✓ Substances hydrophiles dans solvant polaire, *ex : sucres dans l'eau*
 - ✓ Substances hydrophobes dans solvant apolaire (huiles végétales ou minérales, solvants organiques, alcools dont éthanol)
 - ✓ Cas particulier de l'alcool éthylique : suivant titre, plus ou moins apolaire ; substance hydrophobe se dissoudra dans éthanol de titre élevé

SOLVANTS DES PREPARATIONS LIQUIDES (ORALE ou INJECTABLE)

- La solubilité de la SA va décider du choix du solvant à utiliser
- Cas général : formes conventionnelles = libération rapide donc SA solubilisée (*≠ Formes à effet prolongé voir cours de 4A*)

EAU (Eau pour préparation injectable ou PPI)	⇒ C'est le solvant/véhicule de choix. ⇒ Différentes formes selon solubilité de la SA : - Si SA soluble dans l'eau => Solutions aqueuses - Si SA soluble seulement dans l'huile => Emulsions Huile dans l'eau (utilisation d'huiles de qualité adaptées à la voie d'administration) - Si SA insoluble dans eau et huile => Suspensions dans l'eau ⚠ Attention à la taille des particules par rapport à la voie, taille la plus faible pour augmenter vitesse de dissolution
SOLVANTS NON-AQUEUX (Le plus souvent en mélange avec l'eau)	Intérêts ✓ Pour dissoudre une SA insoluble ou peu soluble dans l'eau : diminution de la constante diélectrique en mélange avec l'eau ✓ Pour diminuer la viscosité du solvant principal ✓ Pour éviter d'injecter les solvants non aqueux à l'état pur ✓ Protéger la SA vis-à-vis de l'hydrolyse ✓ Croissance bactérienne plus lente ▪ Utilisé seul ou en mélange avec l'eau pour obtenir : - si non miscibles à l'eau : solutions huileuses (seules) ou émulsions - si miscibles à l'eau : Solutions : - Proportion du mélange de solvants : ➤ <u>Méthode des constantes diélectriques</u> ➤ La constante diélectrique ϵ reflète le nombre de dipôles, indique la polarité du solvant : ♦ Polaires ($\epsilon > 50$), semi-polaires ($\epsilon = 20 - 50$), ou non polaires ($\epsilon = 1 - 20$). ➤ Les constantes diélectriques sont additives : $\epsilon_{\text{mélange}} = f_a \cdot \epsilon_a + f_b \cdot \epsilon_b$ où f_a et f_b sont les fractions volumiques de chaque solvant ➤ Chaque SA se solubilise à une ϵ donnée, déterminée expérimentalement en mélangeant 2 solvants : un polaire et un apolaire. ➤ Puis choisir un mélange de solvants permettant d'atteindre cette ϵ en respectant les limitations : tolérance, viscosité, conservation...



PREPARATIONS LIQUIDES POUR USAGE ORAL	
LES SOLUTIONS BUVABLES	➤ Mélange formant <u>une seule phase</u> (soit aqueuse soit huileuse), qui contient une ou plusieurs <u>substances dissoutes</u>, c'est-à-dire <u>dispersées à l'état moléculaire</u>, dans un solvant ou dans des solvants miscibles ➤ Les solutions buvables sont conditionnées en récipients unidoses ou multidoses (<i>flacon par ex</i>). ➤ Chaque dose d'une préparation multidose est administrée à l'aide d'un dispositif permettant de mesurer la quantité prescrite. ➤ Ce dispositif est généralement une cuillère ou un godet, pour les volumes de 5mL ou multiples de 5mL, ou une seringue pour administration orale pour les autres volumes.
LES SIROPS	➤ Préparations <u>aqueuses sucrées</u> et de <u>consistance visqueuse</u> Formulation : • Préparés avec du saccharose à une concentration généralement de 65% (cristallisation si sup à 65%) et au moins égale à 45% = empêche développement bactérien et favorise la conservation du sirop • La saveur sucrée peut leur être conférée par d'autres polyols ou édulcorants car saccharose <u>très cariogène</u> • Ils contiennent généralement des aromatisants, épaississants • Remplacement par d'autres excipients : ✓ Sucres : glucose, fructose ✓ Polyols : glycérol, sorbitol ✓ Edulcorants synthétiques Préparation : (version simple) ▪ Préparation du sirop simple ▪ Ajout des autres constituants ⇒ Il faut contrôler la température lors de la préparation pour ne pas détériorer les composés thermosensibles ⇒ Il est parfois difficile de dissoudre d'autres éléments dans le sirop simple, l'ordre de préparation est alors modifié ★ Pesée des constituants : plus les particules sont petites et plus elles se dissolvent rapidement .Si la granulométrie des poudres est trop importante une table de broyage ou micronisation est ajoutée .Il faut toujours peser les constituants <u>avant et après</u> les traitements afin d'avoir la quantité exacte à la fin de la préparation ,car il y a des pertes de matière lors des étapes de broyage/micronisation (collée sur l'appareil lors du transfert entre machines...) ,il faut en tenir compte en pesant une <u>masse de départ supérieure à celle désirée au final</u>. ★ Pesée/dosage du solvant : le solvant est pesé en masse ou mesuré en volume. La qualité et les propriétés du solvant sont à vérifier ★ Mélange dans la cuve : les constituants /excipients et le solvant/véhicule sont réunis dans une cuve pour être mélangés et obtenir la solution. Différents paramètres doivent être réglés lors de l'agitation : <u>vitesse d'agitation, température</u> qui a un effet sur la vitesse de dissolution. Pression, atmosphère. A la fin du mélange vérifier qu'il ne reste plus de particules en suspension et que la dissolution est complète
C-FABRIQUER UNE SOLUTION	
① Les agitateurs • En fonction de la taille des particules des constituants, de la viscosité du mélange et du volume à traiter, il est nécessaire d'adapter le <u>type</u>, la <u>forme</u> et la <u>dimension</u> de l'agitateur ainsi que la <u>vitesse</u> d'agitation, une hélice crée un mouvement axial au sein de la cuve, turbine =mouvement turbulent (mini tourbillons) permet de mettre en solution des composés plus visqueux ② Les cuves • Échelle du laboratoire : Bécher en verre • Cuves industrielles : Taux de remplissage : 20 à 80 %. Acier inoxydable (sauf si contre-indiqué)	

D-OPERATION DE FILTRATION

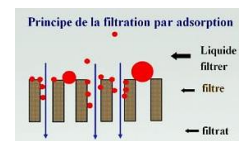
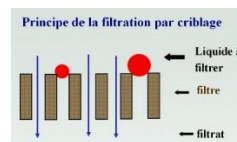
Dans quelles situations procède-t-on à une filtration ?

- **Objectif de la filtration :** La filtration est réalisée après la mise en solution, elle permet d'éliminer les particules solides venues contaminer la solution lors du processus de fabrication. **Attention vérifiez que toute la substance active a bien été dissoute lors de la mise en solution, sinon la filtration risque de retenir des particules de SA non dissoutes et de modifier le dosage**
 - ✓ Retenir des particules inertes et obtenir un liquide limpide : **filtration clarifiante** (pour voies liquides par voie orale)
 - ✓ Retenir des micro-organismes et obtenir un liquide stérile : **filtration stérilisante** (injectables)
 - ✓ Retenir des molécules ultrafiltration retenir des ions : nanofiltration (**osmose inverse**)
 - ✓ Également recueillir des matières solides

Filtre

Comment fonctionne un filtre ?

- ⇒ Un milieu filtrant est **POREUX** (laisse passer les liquides et retient les solides)
- ⇒ Il procède par 2 grands principes de rétention :
- ☐ **Criblage :**
Basé sur la **taille** des pores par rapport à la taille des particules qu'on veut retenir



- ☐ **Adsorption :**

Affinité des particules matériau du filtre, pas de diamètre régulier des pores, sorte de maillage

Quelle est l'efficacité d'un filtre ?

- ⇒ Seuil de rétention (μm) / Seuil de coupure (**Dalton**)
- ⇒ Débit (**volume par unité de temps**)
- Il est d'autant plus grand que la différence de pression entre les 2 faces est grande
- Il est dépendant de la taille et du nombre des pores (c'est-à-dire de la surface de filtration)
- ⇒ La formule de poiseuille donne le débit en sortie de filtre. Le rayon du pore est un facteur de variabilité important du débit car **R⁴**. Plus l'épaisseur du filtre augmente et moins le débit est rapide
- ⇒ Efficacité de rétention
- L'efficacité du filtre est très diminuée si le filtre est saturé

Formule de POISEUILLE

$$V = \frac{N d P R^4}{8 \eta L}$$

V , Débit en mL/min
 N , Nombre de canaux (proportionnel la surface)
 dP , Différence de pression entre les deux faces du filtre
 R , Rayon moyen des pores
 L , épaisseur du filtre

13

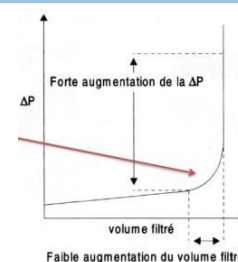
Quelle est la longévité d'un filtre ?

Les 2 limites d'un filtre :

- Le colmatage (dépôt trop important de solide à la surface)
- La rupture

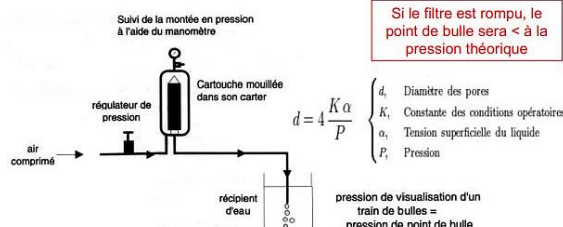
Le filtre est colmaté, le débit de filtration ne peut être maintenu que pour une très forte augmentation de la pression appliquée

Risque :
Allongement durée process
Relarguage d'extractibles
Rupture du filtre



Contrôle d'intégrité des filtres : **point de bulle**

- Contrôle à conduire **AVANT et APRES** une filtration :
- Filtre préalablement mouillé
- Point de bulle : **Pression à appliquer pour que l'eau emprisonnée dans les pores soit chassée**
- Cette pression est directement corrélée à la taille des pores
- Il faut vérifier l'intégrité du filtre avant et après l'opération de filtration
- Parfois le contrôle visuel n'est pas possible notamment avec les carters, il faut alors regarder la pression nécessaire pour chasser l'eau du filtre en plongeant la sortie du filtre dans l'eau
- Le point de bulle est atteint pour une certaine pression, caractéristiques du filtre et de sa porosité.
- Si le filtre est rompu, le point de bulle sera atteint pour une pression plus faible que celle attendue en théorie



- ✳ Si la pression chute par rapport à la pression de référence le filtre est rompu
- ✳ Si la pression augmente, le filtre est colmaté

Exemples de formes liquides orales

Solutions buvables – Haldol 2mg/ml Solutions buvable en gouttes ▪ L'acide lactique sert à ajuster le pH ▪ Le para... est un conservateur ▪ Eau distillée QSP = solvant / véhicule	Solutions buvables – Imodium 0.2mg/ml Solution buvable – enfant Flacon avec mesurette graduée en kg de poids  ▪ Glycérol : visqueux augmente la viscosité ▪ Acide citrique ajuste le pH ▪ 2 conservateurs : para M et para P ▪ Saccharose de sodium : édulcorant, donne un gout sucré à la préparation ▪ 2 arômes : groseille et framboise ▪ Rouge cochenille : jolie couleur (correspond au gout attendu)	Sirops – Rhinathiol expectorant 5% flacon 300ml adulte ▪ Saccharose : sirop simple ▪ Hydroxyde de Na ▪ Para... : conservateur ▪ Essence et élixir (rhum, vanille, orange, vanilline) : aromatisants
---	---	---

III-DISPERSIONS

- ☐ Coexistence de 2 phases non miscibles

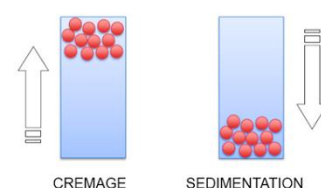
Phase dispersée	Milieu de dispersion	Nom	Exemples
liquide	gaz	aérosol liquide	Bécotide, Ventoline
solide	gaz	aérosol solide	Pulmicort
gaz	liquide	mousse	Mousses à raser
liquide	liquide	émulsion	crèmes : Biafine Em. Parentérales : Nutriflex
solide	liquide	suspension	Amoxicilline, Augmentin
gaz	solide	mousse solide	Polystyrène expansé
liquide	solide	émulsion solide	Beurre
solide	solide	suspension solide	Biomatériaux

3

A- INSTABILITE

Le crémage et la sédimentation

- **Migration** des gouttelettes ou des particules en suspension vers le fond du contenant (**sédimentation**) ou vers la surface (**crémage**).
- Cette instabilité concerne toutes les formes liquides et est **réversible** par simple agitation.



Ce qui permet d'expliquer ce phénomène physique est **LA LOI DE STOKES** :

$$V = \frac{2}{9} \frac{r^2 (\rho - \rho_1)}{\eta} g$$

r = rayon des particules dispersées

ρ = masse volumique de la phase dispersée

ρ_1 = masse volumique de la phase dispersante

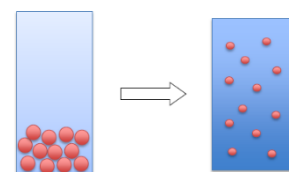
η = viscosité de la phase dispersante

g = accélération de la pesanteur

- ⇒ On voit que la **vitesse de migration** des particules en suspension dépend de plusieurs facteurs.
- ⇒ Etant donné que l'on ne peut pas changer la valeur de g (pesanteur), on va plutôt s'attarder sur les facteurs sur lesquels on pourra agir afin de limiter cette migration.

- ☐ **Le rayon des particules dispersées** : la taille des particules va avoir un impact assez conséquent au niveau de la vitesse de migration (r^2).

- ✓ Plus les particules seront grandes et plus elles vont migrer rapidement.
- ✓ Il faudrait donc avoir des petites particules pour qu'elles restent un maximum de temps en suspension sans former d'agglomérat.



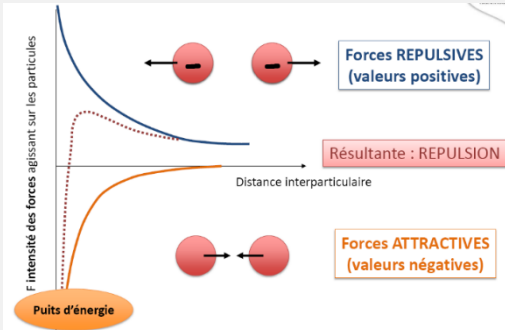
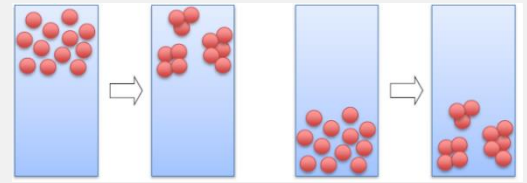
- ☐ **La différence des masses volumiques** : si la masse volumique de la phase dispersée (ρ) est inférieure à la masse volumique de la phase dispersante (ρ_1), on va se retrouver avec une différence négative et donc avec une vitesse négative.

- ✓ C'est caractéristique du phénomène de **crémage**, la phase dispersée sera ici moins dense que la phase dispersante donc il est logique qu'elle finisse par remonter après un certain temps.
- ✓ Dans le cas inverse, c'est la phase dispersée qui va être plus dense, on aura donc une vitesse positive selon la formule et nos particules vont **sédimenter**.
- ✓ Le plus optimal ici serait d'avoir des particules de même taille ou presque, car plus les masses volumiques vont être proches, plus la différence va tendre vers 0 et plus la vitesse de migration sera elle aussi proche de 0.

- ☐ **La viscosité de la phase dispersante** : plus le milieu est visqueux et plus les particules vont mettre de temps à sédimenter.
- Pour limiter les effets de migration, on va donc souvent ajouter des **agents viscosifiants** (excipients) pour augmenter la viscosité de la phase dispersante.

La floculation

- Une fois que nos particules auront migré au fond ou à la surface, elles vont avoir tendance à se rapprocher : c'est le phénomène de **floculation**.
- Des interactions vont se former entre elles. Ce phénomène concerne également toutes les formes dispersées, et est toujours **réversible** par agitation.



- Pour comprendre ce phénomène, on va regarder quelles sont les forces d'attraction et de répulsion qui entrent en jeu.

- On voit ici en haut les **forces** répulsives exercées par deux particules **en fonction de leur distance**, en bas les forces attractives.
- La courbe en pointillés représente la résultante de ces deux forces.
- Partons du point où nos particules sont vraiment très proches, collées les unes aux autres.
- On va certes observer des forces de répulsion, mais surtout des **forces d'attraction**

(voir courbe résultante qui suit vraiment la courbe des forces attractives). On va avoir un premier puits d'énergie.

- Puis, au fur et à mesure que les particules vont s'éloigner, la résultante va plutôt avoir tendance à aller vers la **répulsion** (maximum de la courbe résultante).
- Pour terminer, on va avoir un second puits d'énergie, où les forces finissent par s'équilibrer, on va avoir un peu plus d'attraction.

On va donc essayer lors de la conception de formes orales liquides de **maîtriser cette floculation** (théorie DLVO) :

- Éviter le rapprochement excessif des particules, sinon on va se retrouver dans le premier puits d'énergie. Pour cela, on a plusieurs choix :

1) Ajouter des **agents épaississants**, qui vont venir s'intercaler entre les particules et limiter leur rapprochement (en augmentant la viscosité).

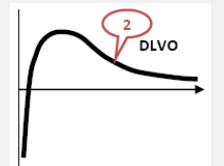
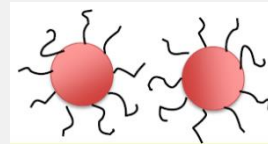
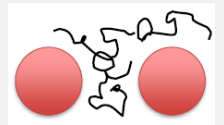
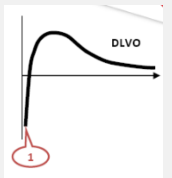
2) Ajouter des **agents de surface (tensioactifs)** : certains présentent des charges à leur surface et on va jouer sur des répulsions électrostatiques. Pour les agents de surface non ioniques, on va plutôt jouer sur l'encombrement stérique créé à la surface de nos particules qui va empêcher l'agglomération de celles-ci.

- Maintenir des forces répulsives élevées afin de garder une résultante répulsive (deuxième puits d'énergie). Le facteur déterminant ici est le **potentiel zêta**, qui est un reflet de la charge de surface de notre particule. Ce n'est pas la valeur de cette charge, mais ça montre comment la particule va se comporter dans un milieu donné, en fonction des ions qui sont présents dans ce milieu.

⇒ On mesure le nombre d'ions qui vont venir s'adsorber à la surface de notre particule en réponse à la charge de cette particule.

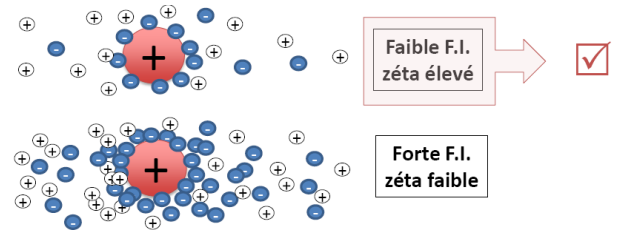
⇒ Pour faire varier le potentiel zêta, on peut jouer sur le **pH**, car si les particules deviennent ionisées à un certain pH, cela va totalement changer leur comportement vis-à-vis des autres charges du milieu.

⇒ On peut aussi agir sur la **force ionique** du milieu : plus elle est élevée, plus cela signifie qu'on a des éléments ionisés dans notre phase dispersante.



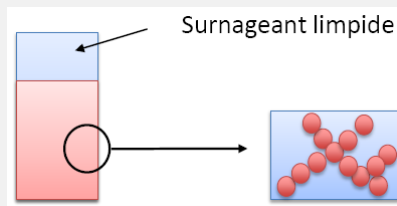
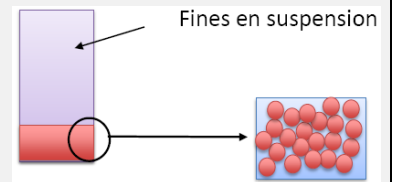
SCHEMA :

- ✓ En haut, on a une **force ionique faible**, c'est-à-dire que peu d'ions sont présents en solution.
- ✓ Si notre particule porte une charge positive, on va avoir quelques charges négatives qui vont venir à la surface et qui à leur tour vont amener quelques charges positives autour d'elles.
- ✓ Globalement, on aura un **potentiel zêta très élevé** car comme il y a peu d'ions, la charge de notre molécule (+ ici) s'exprime quand même beaucoup.
- ✓ En bas, on a une **grande force ionique**, donc énormément d'ions en solution : ils vont se répartir tout autour de la surface de notre molécule et un équilibre va se créer entre les charges positives et les charges négatives, ce qui va masquer la charge de notre particule, qui aura donc un **faible potentiel zêta**.
- ✓ On va donc chercher à avoir une **faible force ionique** (un potentiel zêta élevé) pour que deux particules se repoussent. En effet, dans le cas inverse où les charges sont masquées par les ions, les forces électrostatiques répulsives qui s'exercent entre deux particules vont être fortement diminuées.



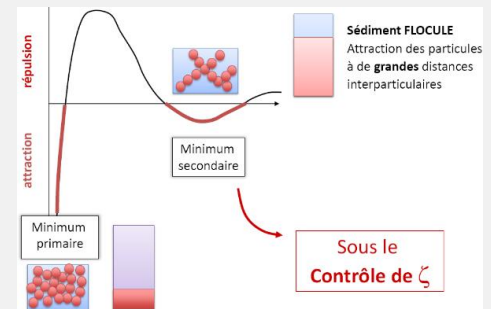
- **Cas des suspensions** : on ne cherche pas forcément à éviter cette floculation, qui est de toute façon inévitabile au cours du temps, si la suspension est conservée à long terme.

- ⇒ On va essayer de **maîtriser cette floculation**, pour ne pas arriver à un phénomène de **caking** où on va avoir deux tailles de particules en solution : des fines, qui vont rester en suspension, et des plus grosses, qui vont sédimenter et former un culot.
- ⇒ On se retrouve alors dans le premier puits d'énergie pour ces grosses particules et il va être beaucoup plus complexe de les remettre en suspension.
- ⇒ Cela pose des problèmes d'homogénéité et d'uniformité de dose pour les patients, il est donc impératif de s'assurer que ça n'arrive pas.



- ⇒ Le but ici va donc être que les petites et les grosses particules **ne se séparent pas** au cours du temps.
- ⇒ Il y aura un floculat, mais celui-ci sera beaucoup plus dense et aéré puisque formé de grosses et de petites particules.
- ⇒ Alors que le premier floculat était très dense et occupait un tout petit volume au fond du contenant, on en a désormais un qui prend beaucoup de place et est beaucoup moins dense, ce qui pose beaucoup moins de problèmes pour homogénéiser la solution.

- ⇒ Pour en revenir au diagramme, on passe d'un minimum primaire avec le **caking** à un **minimum secondaire** avec le **sédiment floculé**, et autant on évite autant que possible d'être dans le minimum primaire, autant le minimum secondaire ne pose pas vraiment de problème dans le sens où les forces attractives qui s'exercent seront beaucoup plus faibles.
- ⇒ Il sera alors bien plus simple de remettre les particules en suspension.
- ⇒ Pour contrôler la floculation dans ce cas particulier, on va donc **diminuer le potentiel zêta** afin d'éviter l'agglomération des grosses particules (**caking**).
- ⇒ En pratique, on augmente la force ionique en ajoutant des électrolytes à notre milieu, ou on adsorbe un agent de surface ionisé pour changer la charge de surface de notre molécule, ou encore un polymère ionisé.



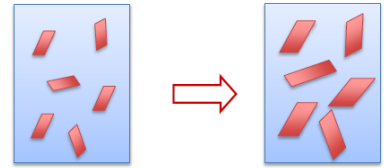
RESUME

- Si on veut à tout prix éviter la floculation : on va **augmenter le potentiel zêta**. C'est ce qu'on fait pour les émulsions et pour les suspensions dont la durée de conservation est courte (par exemple les suspensions à reconstituer par le patient au moment de la prise).
- Si on veut créer une floculation contrôlée : on va **diminuer le potentiel zêta**. C'est donc utilisé pour les suspensions avec une longue durée de conservation.

Le mûrissement d'Ostwald

Cas des suspensions

- Cette instabilité est **irréversible** contrairement aux précédentes.
- Le mûrissement d'Ostwald correspond à une **croissance des cristaux en suspension**.



Conséquences du mûrissement d'Ostwald :

- Selon la loi de Stokes, la vitesse de sédimentation est directement proportionnelle au carré du rayon des particules dispersées ; on se rend alors compte que si celles-ci deviennent plus volumineuses, elles vont avoir un **risque de sédimentation (et donc de floculation) accru**.
- La **vitesse de dissolution** va également être **réduite**, ce qui aura une influence sur la biodisponibilité du médicament une fois ingéré.
- La formulation risque de ne plus être conforme à l'autorisation de mise sur le marché, le lot va alors être **rejeté**.

Principe du mûrissement d'Ostwald :

- Dans une suspension, la phase dispersée ne sera jamais totalement insoluble dans le milieu. On a cette impression car la quantité mise en solution sera plus élevée que la quantité saturante. Cela signifie que **quelques particules vont quand même se dissoudre** dans le milieu, et le reste sera en suspension.
- Au niveau des petits cristaux, qui ont une plus grande surface d'interaction avec le milieu, on aura progressivement une partie des molécules à la surface de ces cristaux qui vont se solubiliser.
- Cependant, comme la solution est déjà saturée, ces molécules vont reprécipiter rapidement à la surface des plus gros cristaux.
- En bilan, on a donc un **transfert de matière des petits cristaux vers les plus grands**, qui vont devenir de plus en plus grands alors que les petits cristaux vont éventuellement finir par disparaître.
- Les molécules peuvent subir ce phénomène uniquement si leur solubilité augmente légèrement à un moment donné :
 - Si les particules deviennent **amorphes** au cours de la fabrication, elles vont davantage se solubiliser que sous leur forme cristalline. Elles peuvent s'amorphiser notamment au cours d'un processus de **broyage**, qui est une étape fréquente car on cherche souvent à diminuer la taille des particules.
 - On sait que la solubilité est fonction de la **température** : plus elle va augmenter et plus les particules seront solubles. Si les conditions de stockage ne sont pas bien maîtrisées, on a un risque d'avoir des variations de solubilité. Si la température augmente, une partie des molécules à la surface des cristaux vont se dissoudre, puis, une fois que la température sera revenue à la normale, elles vont recristalliser à la surface des gros cristaux.
 - Si les formes cristallines ne sont pas suffisamment stables, il y aura un phénomène de **polymorphisme** (coexistence de plusieurs formes pour nos particules), et chaque structure aura des propriétés de solubilisation différentes. Cela signifie encore une fois que le transfert de matière peut avoir lieu entre les cristaux.
- Pour lutter contre ce mûrissement d'Ostwald, on va avoir recours à différentes techniques. On va sélectionner des **particules cristallines stables** (pas de polymorphisme), de **petite taille** (1-10 µm pour limiter la sédimentation) et de **même taille** (distribution particulière étroite), un procédé avec une **faible amplitude thermique**, et on va travailler avec des **méthodes chimiques** plutôt qu'avec des méthodes physiques de broyage qui déforment beaucoup les cristaux. Enfin, on va ajouter des **agents de surface** pour diminuer l'énergie de surface, ainsi que des **agents viscosifiants** qui vont retarder la dissolution des particules.



Cas des émulsions

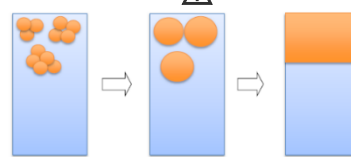
- Le principe reste le même : c'est un phénomène **irréversible** qui est basé sur le **transfert** des molécules des petites gouttelettes vers les plus grosses gouttelettes.
- Cette fois-ci, c'est dû à la **différence de pression de Laplace entre petites et grandes gouttelettes**. Les petites gouttes vont avoir une pression plus élevée car elles ont un rayon de courbure plus important que les grandes, ce qui va induire une diffusion vers les gouttes de diamètre plus important.
- Pour lutter contre cela, on va encore une fois chercher à **réduire et homogénéiser la tailles des gouttelettes**, **réduire l'amplitude thermique** au cours du processus, et ajouter des **agents de surface**.

La coalescence

⚠ Ce phénomène **irréversible** ne concerne que les **phases dispersées fluides**, comme les émulsions ou les mousses. ⚠

❑ Ce phénomène intervient après la sédimentation (crémage) et la floculation : c'est la **fusion** des éléments floculés.

❑ Les particules vont se rapprocher jusqu'à ce qu'il y ait une séparation totale des phases.

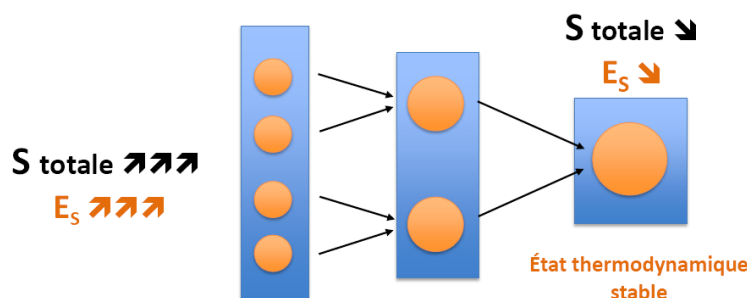


❑ Chaque gouttelette possède une **énergie de surface** (E_s), qui est fonction de la tension de surface (γ) et de la surface des gouttelettes (S). Plus la surface et la tension de surface sont grandes, plus l'énergie de surface va être grande aussi :

$$E_s = \gamma \cdot S$$

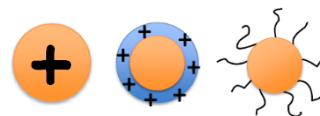
❑ En diminuant la taille des particules pour diminuer d'autres instabilités, la surface totale des particules va beaucoup augmenter et donc la **somme des énergies de surface** de nos gouttelettes va finalement être **très élevée**.

❑ Cet état ne sera pas stable, les gouttelettes vont donc avoir tendance à minimiser cette énergie en fusionnant les unes avec les autres, car une seule grosse gouttelette aura une surface bien moins importante, et on arrive alors à un état thermodynamiquement stable.



⇒ Pour lutter contre la coalescence, on va en premier lieu chercher à **empêcher le rapprochement des globules**, en renforçant les forces répulsives (électrostatiques ou stériques).

⇒ Pour cela, on prend des molécules très chargées, ou on peut faire en sorte que les molécules soient entourées d'ions, ou encore jouer sur l'encombrement stérique avec des molécules encombrantes à la surface.



⇒ On va ensuite **empêcher que les interfaces qui entreraient en contact puisse fusionner** en créant une barrière entre les globules.

▪ Enfin, on va **diminuer l'énergie** du système pour le rendre plus stable, grâce à des tensioactifs (agents de surface).

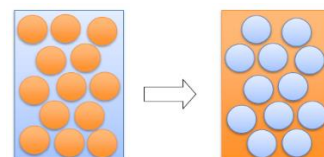
L'inversion de phase

⚠ Ce phénomène **irréversible** ne concerne que les **phases dispersées fluides**, comme les émulsions ou les mousses. ⚠

❑ L'**inversion de phase** intervient lorsque la phase dispersée est en proportion très importante par rapport à la phase dispersante.

❑ Dans certaines émulsions, 80-90% du volume représente la phase dispersée.

❑ Il peut donc y avoir une inversion de phase, où la phase dispersée devient la phase dispersante.



On se retrouve par exemple avec une phase hydrophile dans une phase lipophile, au lieu d'avoir la phase lipophile dans la phase hydrophile.

→ Cela pose problème car les caractéristiques de notre préparation vont totalement changer.

RESUME

• Stratégies de formulation des suspensions :

✓ Pour lutter contre la **sédimentation** : diminuer la taille des particules et augmenter la viscosité de la phase dispersante (agents épaississants).

✓ Pour maîtriser ou lutter contre la **floculation** : augmenter ou diminuer la répulsion entre les particules (agents de surface, jouer sur la force ionique).

✓ Pour lutter contre le **mûrissement d'Ostwald** : utilisation d'agents épaississants, d'agents de surface, jouer sur la force ionique.

• Stratégies de formulation des émulsions :

✓ Pour lutter contre la **sédimentation** ou le **crémage** : diminuer la taille des globules et augmenter la viscosité de la phase dispersante (agents épaississants).

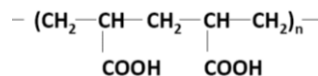
✓ Pour lutter contre la **floculation** : augmenter la répulsion entre les particules (agents de surface, encombrement stérique).

✓ Pour lutter contre la **coalescence** : rigidifier les interfaces entre les gouttelettes, diminuer la tension de surface (agents de surface).

B-EXCIPIENTS SPECIFIQUES UTILISES

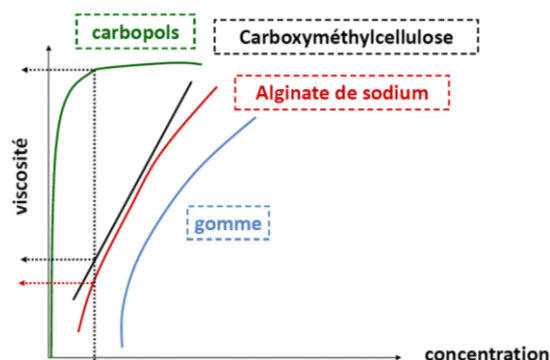
Les agents épaississants hydrophiles

- On les utilise pour **épaissir les phases aqueuses** des émulsions L/H (lipophile dans hydrophile) et des suspensions.
- On peut prendre des **dérivés cellulosiques** (carboxyméthylcellulose), des **PEG** (polyéthylène glycols), des **protéines**, des **polyosides** ou des **carbopols**.
- Les **carbopols** sont des polymères d'acide acrylique (voir ci-contre) d'origine synthétique ; ils sont stérilisables, ce qui peut être important dans la formulation des gels ophtalmiques notamment.
- Pour former le gel, il faut d'abord faire apparaître les groupements COO^- en se plaçant à un pH moins acide (pH 6). Cela a pour conséquence de déployer les chaînes et donc de former un réseau tridimensionnel visqueux.



SCHEMA

- ✓ On peut voir ici que tous les agents épaississants n'ont pas le même comportement, il va donc falloir choisir judicieusement quel agent on prendra.
- ✓ Pour les **carbopols**, ils vont être très visqueux même à faible concentration : ils vont être utilisés pour des applications topiques (comme les gels ophtalmiques).
- ✓ Pour les **autres**, l'augmentation de la viscosité est plus progressive en fonction de la concentration : on a donc un bon équilibre et on peut mieux choisir la viscosité de notre solution.



Agents épaississants lipophiles

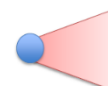
- On s'en sert pour **épaissir les phases huileuses** des émulsions H/L (hydrophile dans lipophile) et des suspensions avec phase dispersante huileuse.
- On utilise notamment les **silicones** et les **cires**. *Il y a moins d'excipients car les préparations en milieu huileux sont plus rares.*

Agents de surface

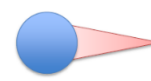
- Ils sont indifféremment appelés agents de surface, surfactifs ou tensioactifs.
- Ils servent à **stabiliser les émulsions** (systématiquement retrouvés dans celles-ci) et les suspensions.
- Les tensioactifs peuvent avoir différentes **propriétés** : émulsionnants, détergents, mouillants, solubilisants, antimoussants...
- On les classe notamment selon leur charge : il y a des tensioactifs anioniques, cationiques, amphotères, non ioniques ou polymériques.
- Les agents de surface sont toujours définis par leur **HLB (Hydrophile Lipophile Balance)**.
- Ce sont forcément des molécules **amphiphiles**, c'est-à-dire qui possèdent une partie hydrophile et une partie lipophile, donc on va pouvoir mesurer leur tendance hydrophile / lipophile.

- ♣ Une échelle de 1 à 20 avait été créée, qui augmente selon le poids du groupement hydrophile. De nos jours, on a réussi à créer des tensioactifs qui vont bien au-delà de 20, ce qui signifie qu'ils ont une partie hydrophile très importante.
- Il y a souvent des mélanges de tensioactifs dans une émulsion par exemple.
- Pour trouver la valeur du HLB global, on peut simplement additionner des HLB de chaque agent de surface que l'on multiplie par sa proportion :

$$\text{HLB}_{\text{final}} = X_A \cdot \text{HLB}_A + X_B \cdot \text{HLB}_B$$



HLB faible



HLB élevé

- Cependant**, on ne peut pas mettre n'importe quel agent de surface avec un autre : il faut qu'ils soient compatibles entre eux avec le milieu.
 - ✓ **Anioniques** : en milieu alcalin uniquement (ce sont les plus irritants)
 - ✓ **Cationiques** : en milieu acide (propriétés antiseptiques), incompatibles avec des tensioactifs anioniques
 - ✓ **Non ioniques** : compatibles avec tous les émulsionnants (les plus utilisés)
 - ✓ **Savons alcalins** : sensibles aux sels dissous (Ca^{2+} dans l'eau qui peut interagir)
- Certains tensioactifs ont des liaisons ester biodégradables, ce qui peut être intéressant. Il faut juste faire attention à ce que cette liaison ne se dégrade pas au cours du temps de conservation du mélange.

C-FABRICATION	
Fabrication des suspensions	
☐ Pour fabriquer des suspensions il va falloir faire 2 opérations en simultané : • La <u>préparation de la poudre</u> • La <u>préparation du liquide dispersant</u> ☐ Tout d'abord on va broyer de la SA pour faire une poudre. Plus la taille de la poudre est petite plus la suspension sera stable, mais attention si c'est trop petit on va avoir du mal à mouiller les poudres ☐ Il va falloir aussi caractériser les propriétés de la poudre afin de choisir les bons excipients pour formuler correctement notre suspension ☐ De l'autre côté, on va préparer la phase dispersante avec les excipients et adjuvants ☐ Puis, on va mélanger la poudre dans la phase dispersante et former notre suspension	
Fabrication des émulsions	
GENERALITES	⇒ Tout comme la suspension il va falloir préparer simultanément les éléments aqueux et les éléments huileux en n'oubliant pas les tensioactifs ⇒ On obtient nos deux phases : aqueuse et huileuse ⇒ On va ensuite chauffer les 2 préparations avant d'ajouter l'énergie nécessaire pour faire le mélange. ⚠ Températures de chauffe : il faut faire attention aux molécules thermolabiles ⚠ Il faut aussi que les 2 températures soient proches (pas plus de 5°C de différence) ensuite on les ajoute et on mélange
OPERATION DE DISPERSION	⇒ Lors de l'opération de dispersion, l'objectif sera de réduire la taille des gouttelettes ⇒ Pour cela on a plusieurs paramètres à prendre en compte, autant sur l'appareillage que pendant l'étape de formulation : ✓ <u>Type de cisaillement</u> et <u>gradient de vitesse</u> ✓ <u>Tension de surface</u> du fluide, <u>viscosité</u> des fluides ETAPE 1 : réduction ✳ Cas des émulsions fluides : - Agitateurs électromagnétiques - Agitateurs à hélice, palette, à turbine ✳ Cas des émulsions épaisses : - Mélangeurs malaxeurs : machine qui entraîne un flux très turbulent, afin de réduire au maximum les gouttelettes ETAPE 2 : homogénéisation ✳ <u>Homogénéisation finale avec 2 types d'appareillage :</u> - Broyeurs/moulins colloïdaux : gouttelettes projetées sur les parois avec forces de cisaillements fortes - Homogénéisateurs à filière ou haute pression : mise sous pression de l'émulsion puis passage de celles-ci dans des micro-canaux, vitesse très importante avec forces de cisaillement très fortes qui réduisent la taille des gouttelettes, passages successifs pour bien homogénéiser le tout CAS PARTICULIERS ▪ <u>Émulsions multiples</u> : H/L/H ➤ On a une émulsion primaire (hydrophile dans lipophile) puis on va disperser cette émulsion dans une autre phase dispersante : émulsion secondaire ▪ <u>Microémulsions</u> : ➤ Système stable thermodynamiquement (contrairement aux émulsions) ➤ Il n'y a donc pas besoin d'apport d'énergie (juste un mélange à la main) : auto-émulsionnable ➤ Ce ne sont pas des gouttelettes mais des réseaux qui s'entrelacent entre phase hydrophile et phase lipophile, on dit qu'elles sont bicontinues ➤ En général l'émulsion est translucide, composée d'eau, d'huile, et de beaucoup de suractifs/cosuractifs et les phases sont de l'ordre du micromètre.

D-CONTROLE DES FORMES ORALES LIQUIDES

- Pour les essais galéniques on va regarder la forme galénique dans son ensemble : son aspect visuel, sa qualité microbiologique, mais aussi si l'uniformité de masse est respectée dans les monodoses ou bien le titre alcoolique dans les solutions hydroalcooliques
- Pour le contrôle de la fabrication, il y a systématiquement **2 types de contrôles** pour n'importe quelle forme liquide :
- ⇒ **En cours de fabrication** : pour vérifier le bon déroulement de la production, ajuster les réglages, voire arrêter la production s'il y a un problème majeur
- ⇒ **Produit fini** : vérifier que le lot correspond aux spécifications de l'AMM, et pour libérer le lot, l'envoyer vers le conditionnement puis le patient

ESSAIS GALENIQUES

Essais généraux	Essais spécifiques
☐ Aspect visuel ☐ Qualité microbiologique	☐ Formes monodoses • Uniformité de masse • Volume délivrable ☐ Formes multidoses : efficacité de la conservation antimicrobienne ☐ Gouttes buvables : uniformité de dose ☐ Solutions hydroalcooliques : titre alcoolique

CONTROLES DES SOLUTIONS

Contrôles en cours de fabrication	Contrôles du produit fini
☐ Contrôle visuel de dissolution ☐ Contrôle physico-chimique • pH • viscosité • densité • indice de réfraction • osmolarité ☐ Contrôle des machines • vitesse d'agitation /température/pression	☐ pH ☐ Dosage substances actives ☐ Contrôle microbiologique ☐ Contrôle d'étanchéité des ampoules

CONTROLE DES SUSPENSIONS

Contrôles en cours	Contrôles du produit fini
☐ Stabilité accélérée (vieillesse accélérée) : • Centrifugation • Maintien à l'étuve • Cycle de température (-10 °C à +25 °C) ☐ Redispersibilité après sédimentation ☐ Taille particule ☐ Etudes rhéologiques ☐ Dosage SA ☐ pH	☐ pH ☐ Dosage SA ☐ Contrôle microbiologique ☐ Taille des particules ☐ Viscosité ☐ Mise en stabilité

CONTROLE DES EMULSIONS

Contrôles en cours	Contrôles du produit fini
☐ Stabilité accélérée ⇒ Centrifugation • Maintien à l'étuve • Cycle de température (-10°C à +25°C) ☐ Sens de l'émulsion ☐ Taille des globules ☐ Stabilité à la dilution ☐ Études rhéologiques ☐ Dosage SA ☐ pH	☐ Taille des particules ☐ pH ☐ Dosage SA ☐ Mise en stabilité (échantillothèque) ☐ Contrôle microbiologique ☐ Viscosité

Evaluation des propriétés rhéologiques

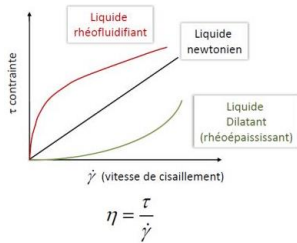
⇒ **Rhéologie** : science étudiant la **déformation et l'écoulement** de la matière **sous la contrainte**

⇒ Pour cela on utilise différents types de méthodes :

① On utilise des **capillaires** : on remplit un capillaire et on regarde le temps que prend le liquide pour aller d'un point A à un point B, permet de connaître la viscosité d'une solution newtonienne c'est-à-dire la proportionnalité entre cisaillement et viscosité

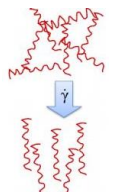


② On utilise un **viscosimètre** (cylindre coaxiaux) : cylindre mobile dans une chambre avec notre liquide. Cela permet de mesurer la déformation suite aux forces de cisaillement rotationnels (existe aussi des viscosimètres cône plateau), et donc de construire des graphes qui nous renseignent sur les propriétés rhéologiques de notre liquide



- **Liquide Rhéofluidifiant** : fluide qui devient plus liquide sous la contrainte (*ketchup*)
- **Liquide Rhéopaisissant** : fluide qui devient solide sous la contrainte (*maïzena*)

⚠ La viscosité augmente ou diminue sous la pression mais le liquide ne retrouve pas immédiatement ses propriétés d'antan à l'arrêt de la contrainte : c'est la **thixotropie**



E-CONDITIONNEMENT

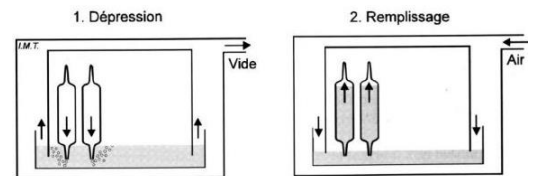
- ❑ **Formes multidoses** : flacons avec dispositif de mesure
- ❑ **Formes unidoses** : ampoules, sachets liquides, sticks (très utilisés en pédiatrie)
- ❑ **Remplissage des ampoules** : on ne remplit pas les ampoules individuellement, il existe des systèmes qui le font collectivement.

⇒ Une pointe est déjà scellée, l'autre bout est plongé dans le liquide

⇒ On fait le vide dans l'enceinte, puis on remet de l'air

⇒ Par pression le liquide va remonter dans les ampoules

⇒ Ensuite, après contrôle de la quantité on les retourne, on lave l'extérieur de la pointe et on la scelle



Pour les formes multidoses, on peut utiliser un contenant en verre (type III) ou en plastique (polyéthylène basse densité (transparent et souple), haute densité (rigide et opaque), polypropylène (surtout pour bouchons) ou PVC)

Ligne de conditionnement :

- ♣ Alimentation après dépoussiérage (en rouge)
- ♣ Poste de remplissage linéaire ou continue (en violet)
- ♣ Bouchage (en jaune) mise en étui avec cuir ou seringue si besoin puis tri pondéral pour le contrôle



❑ **Dispositifs de mesure** pour l'administration des formes multidoses :

- Cuillère à café (5mL), à dessert (10mL), à soupe (15mL), ou cuillère mesure
- Seringue (*ex : doliprane*)
- Compte-gouttes (*ex : ZymaD*)

Liquides pour usage oral – Conclusion

❑ **Points essentiels** :

- On va toujours chercher à faire une solution plutôt qu'une dispersion car c'est plus homogène et plus stable
- Il faut se poser la question d'une éventuelle aromatisation
- Il faut contrôler si la solution est stable, notamment avec les excipients, et dans le temps
- Attention tout particulièrement à la stabilité des formes dispersées (dispersions)
- Ne pas oublier de vérifier la qualité microbiologique
- Adaptation posologique facilitée des liquides par rapport aux comprimés

FORMES CUTANÉES

INTRODUCTION AUX PRÉPARATIONS CUTANÉES

- Préparations destinées à être appliquées sur la peau pour :
 - ⇒ Traiter une affection cutanée **locale** (couche cornée épiderme derme) *exemple : antiseptique, antifongique, cicatrisant*
 - ⇒ Exercer une action **régionale** (muscles, articulations) *exemple : anti-inflammatoires, analgésiques*
 - ⇒ Réaliser une action **générale** (diffusion du principe actif dans la circulation générale) *exemple : dispositifs transdermiques*

RAPPELS SUR L'ABSORPTION PERCUTANÉE

Rappels anatomiques	Peau
	♣ Lieu d'application des préparations cutanées : constituée de 3 couches superposées plus organes annexes : ☐ Épiderme : épithélium stratifié limité à l'extérieur par couche cornée et à l'intérieur par couche basale germinative, épiderme vivant ☐ Couche cornée : modifications chimiques importantes des cellules qui progressent vers l'extérieur et se chargent de kératine ☐ Derme : tissu conjonctif fibreux avec nombreux vaisseaux sanguins ☐ Hypoderme : sépare le derme des tissus sous-jacents, constitution varie avec la région considérée mais toujours des panicule adipeux
	Organes annexes
	☐ Glandes sudoripares constituées par un long tube s'enroulant dans l'hypoderme . Le pH à la surface de la peau est réglé par les sécrétions des glandes sudorales (sueur) il varie suivant les régions de (4,5 à 7,2) est selon les pathologies (jusqu'à 8) ☐ Appareil pilosébacée : constitution complexe = poil entouré par une gaine épithéliale dans laquelle se déverse le sébum sécrété par les glandes sébacées
	Effet barrière
	♣ Fonction des caractéristiques des différentes couches : ☐ Sébum : barrière faible épaisseur lipidique mais cholestérol ☐ Couche cornée : principale barrière à la diffusion des principes actifs de la kératinisation des cellules ☐ Epiderme vivant : résistance à la pénétration très faible ☐ Derme : vascularisation importante favorise la résorption
Voies de pénétration	<u>2 voies distinctes</u> : ① Transépidermique principale : diffusion à travers la couche cornée (cellules protéolytiques hydrophiles entourées de ciment lipophile avec zones hydrophiles) ▪ Transcellulaire : traversée à travers les cellules (molécules hydrophiles) ▪ Intercellulaire : traversée entre les espaces cellulaires généralement de faible surface (molécules de faible taille surtout lipophiles parfois hydrophiles) ② Voie Transfolliculaire : limitée ,diffusion à travers les annexes cutanées (zones de moindre résistance) faible surface = 0,1 à 1% de la surface cutanée
Mécanisme de l'absorption percutanée	➤ Résultante de 2 phénomènes : ☐ Pénétration des molécules à travers la peau ☐ Résorption par la circulation sanguine ou lymphatique ➤ Précédés par : ☐ Étape de libération du principe actif ➤ La plupart des molécules sont absorbées par diffusion passive après un temps de latence T qui dépend de : • L'épaisseur de la peau (e) • Constante de diffusion de la molécule dans les différentes structures cutanées (D) ➤ Quand l'équilibre est atteint, la diffusion a lieu en régime constant (quantité de substance qui quitte la face épidermique externe : quantité de substance qui pénètre dans les différentes assises cutanées), régie par la loi de Fick

Facteurs influençant l'absorption percutanée	Peau
	☐ Variabilités anatomiques : organisation structurale spécifique à chaque assise (<i>ex : couche cornée= épaisseurs variables, taille des cornéocytes, espaces intercellulaires, teneur en lipides, richesse en annexes, hydratation, caractères physico-chimiques (densité viscosité), présence de protéine potentiel de fixation, âge, pathologie</i>)
	☐ Métabolisme cutané : éventuel effet de premier passage cutané par enzymes (transformation ,effets secondaires possibles)
	☐ Effet réservoir : rétention du PA (dans la couche cornée mais aussi dans le derme) plus ou moins bénéfique selon toxicité du PA +/- longue suivant le PA
	☐ Substantivité : persistance du PA dans l'épiderme après lavage =action prolongée (sensation qu'il reste encore qch sur la peau)
	Formulation (rôle de libération du PA à partir de la forme galénique)
	☐ Première étape de la mise à disposition du principe actif vis-à-vis de la peau :libération du PA à partir de la forme dermique = rôle de la formulation ☐ Importance de la pénétration essentiellement liée aux <u>caractéristiques physico-chimiques du PA</u> mais les excipients peuvent moduler cette mise à disposition + action sur la peau (excipients occlusifs) = rôle de la formulation
Interactions PA-Peau	
• Solubilité du principe actif dans les différentes couches de la peau • Fixation sur les protéines • Clairance cutanée (élimination) • Métabolisme cutané	
Application du produit	
• Quantité appliquée • Durée de contact • Lavage de la peau (rôle de l'hydratation ,substantivité ,effet réservoir) • Influence du solvant (pénétration/évaporation) • Répétition des applications (variations de la perméabilité fonction du principe actif)	

I-INTRODUCTION AUX FORMES CUTANÉES

➤ La voie cutanée

- Action locale : voie topique
- Action systémique : voie transcutanée ou percutanée

Absorption percutanée : diffusive passive

- ⚡ Seule la fraction non ionisée du PA peut être absorbée.
- ⚡ Lorsqu'on est à une concentration proche de la saturation, on note une bonne diffusion

• **Loi de Fick**: cas où le stratum corneum est l'étape limitante

$$J = (dQ / dt) / h = K D \Delta C_m / h$$

J: Flux= vitesse de transfert de matière par unité de surface

ΔCm: Variation de concentration entre milieux donneur / receveur

- Condition « sink » ΔCm=C du milieu donneur
- Seule la fraction dissoute non ionisée du PA peut être absorbée
- Concentration ~ Saturation= Bonne diffusion
- Concentration << Saturation = Mauvaise diffusion

K: Coefficient de partage (K=Cp/Cv, concentrations dans peau et véhicule)

- Si élevé : affinité préférentielle pour la peau
- Si faible : PA reste dans l'excipient ou agir (occlusif/stripping)

D: Coefficient de diffusion : varie en fonction du poids moléculaire

h: Epaisseur de la barrière : Paramètre non constant car l'épaisseur varie en fonction de la zone et de la profondeur à atteindre

Il est possible de définir un coefficient de perméabilité $P = K D / h$ pour chaque molécule/formulation afin de les comparer

2

Préformulation :objectif = avoir un PA soluble dans le constituant principal, afin d'obtenir une solution (saturée si on veut une forte pénétration)

❖ Sélection des constituants de la formule :

- Type de traitement (local/systémique) et degré de pénétration (faible/fort)
- Importance du flux de passage pour une activité significative (systémique)
- Type de forme (liquide, semi-solide ou solide)

- Nature du PA (stabilité et solubilité) Rappel : stabilité du PA dans la forme (hydrolyse, oxydation) -choix d'excipients compatibles -modifications chimiques -ajout de stabilisants	
❖ PA soluble dans constituant principal : - Obtention d'une solution (saturée si on veut une forte pénétration) - Pour augmenter la solubilité dans le constituant si : ✓ Phase aqueuse : - Ajustement du pH - Solvants polaires - Solubilisation micellaire ou cyclodextrines ✓ Phase huileuse : - Co-solvants - Agents de solubilisation	❖ PA insoluble dans constituant principal - Emploi de suspensions ✓ Causes : - Solubilité insuffisante malgré l'emploi de co-solvants ... - Mais aussi : -Stabilité défectueuse des produits dissous -Mauvaise tolérance liée aux solvants ✓ Conséquences : - Effet sur le flux du principe actif : permet de conserver une concentration élevée dans le milieu « donneur » - Flux constant si vitesse de dissolution ~ vitesse d'absorption

II-FORMES CUTANÉES	
Définition	➤ Préparations destinées à être appliquées sur la peau
Différentes formes	☐ <u>Formes semi-solides</u> ☐ <u>Forme adhésives cutanées :</u> ♣ Non médicamenteux (sparadrap) ♣ Médicamenteux : → À usage local en : plâtre, patchs cutanés, pansements adhésifs médicamenteux → À usage systémique : dispositifs transdermiques (<i>formes à libération prolongée</i>) ☐ <u>Autres formes :</u> ♣ Poudres pour application cutanée ♣ Préparations liquides pour application cutanée ♣ Mousses médicamenteuses ♣ Cataplasmes et sinapismes
FORMES SEMI SOLIDES	
Définition	➤ Préparations formulées pour une libération local ou transdermique de substances actives ou pour une action émolliente (substance qui relâche, détend, adoucit et amollit) ou protectrice ➤ D'aspect homogène ➤ Constituées d'un excipient simple(rare) ou composé ,où sont dissous ou dispersés un ou plusieurs principes actifs ➤ L'excipient peut avoir une influence sur l'activité de la préparation et sur la libération du PA
Préparations à véhicule monophasique	
☐ Pommades : se composent d'un excipient monophasique dans lequel peuvent être dispersées des substances liquides ou solides ☐ Pâtes : pommades incorporant une grande proportion de poudre ☐ Gels : constitués de liquide gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés	
Préparations à véhicule biphasique	
	☐ Crème : préparations multiphasiques composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse (émulsion)
POMMADES	⇒ Peuvent avoir une action systémique rarement (<i>exemple : antiseptique bronchique vicks vaporub</i>) ou locale généralement ⇒ <u>Peuvent être classés en 3 catégories :</u> ① Les pommades hydrophobes elles ne peuvent absorber que de petites quantités d'eau (véhicule/excipient anhydre hydrophobe) ② Les pommades absorbant l'eau (véhicule anhydre hydrophile) ③ Les pommades hydrophiles : préparations dont les excipients sont miscibles à l'eau (véhicule hydrophile),type qui part très vite après lavage, il ne reste que la substantivité.

Excipients des pommades

Excipients anhydres hydrophobes : Idéal pour solubiliser un principe actif hydrophobe

* Huile de silicone :

- Polysiloxanes méthyliques : diméti-cones
- Hydrophobie marquée
- Grande inertie chimique
- Excellente résistance à la chaleur
- Bonne tolérance
- Très occlusif

* Hydrocarbures :

- Chimiquement inerte
- Très stable
- Peu pénétrants
- Vaseline blanche (80% des pommades)
- Paraffine solide ou liquide (modification de la consistance)

* Glycérides :

- Formulation des pommades dermiques
- Composant des huiles végétales

Excipients anhydres hydrophiles : Idéal pour absorber une solution aqueuse de principes actifs hydrophiles

* Cire d'abeille :

- Solide de couleur blanche
- Utilisé pour augmenter la consistance
- Utilisé dans la composition des cérats

* Lanoline :

- Translucide absorbe 2 fois son poids d'eau et 1 fois son poids de solution saline
- Contient des tensioactifs ioniques : formation des émulsions H/L et permet l'incorporation de solution aqueuse de PA dans la vaseline

Excipients hydrophiles : Idéal pour solubiliser les principes actifs hydrophiles

* Polyéthylène glycols ou macrogols

- Soluble dans l'eau
- Peu occlusif
- Peu pénétrant
- Lavable à l'eau
- Nombreuses incompatibilités (on les choisit en fonction des caractéristiques du PA)

Formulation des pommades

• Votre formulation devra répondre aux impératifs de :

- ⇒ Degré de pénétration à conférer
- ⇒ Stabilité du principe actif dans la formulation et stabilité de la forme finale
- ⇒ Pouvoir de libération
- ⇒ Compatibilité des constituants de la formule entre eux
- ⇒ Tolérance cutanée
- ⇒ Consistance
- ⇒ Critères d'ordre cosmétique

• Choix des excipients :

- ⇒ Bien tolérés : ni irritants, ni allergisants
- ⇒ Ne pas présenter d'incompatibilités avec le reste de la formule
- ⇒ Contribuer à donner une consistance (sortie du tube, étalement facile, maintien du contact, capacité de diffusion du principe actif)
- ⇒ Faciliter la pénétration du principe actif si besoin
 - ✓ Mélange de excipients pour avoir tous ces critères

* Choix de l'excipient en fonction :

- De la pénétration du principe actif voulu
- De la solubilité du principe actif dans l'excipient (et donc sa libération de l'excipient)
- Et capacité de diffusion du principe actif dans les couches de la peau

3 niveaux d'action locale :

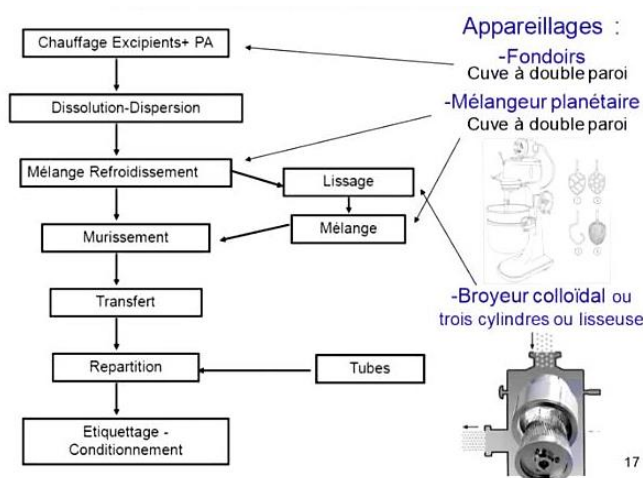
- ① **Traitement superficiel** : le PA doit être libéré pour agir à la surface de la peau (*ex : antibactériens locaux*) et excipients gras pénétrants (vaseline, paraffine liquide)

- ② **Traitement du tégument** : le PA doit traverser la barrière cutanée et atteindre le derme (*exemple pommades fongiques*), excipients pénétrants, facilement miscibles aux sécrétions sébacées (lanoline), se liquéfiant à la température corporelle (huiles végétales)
- ③ **Traitement des zones sous-jacentes (muscles...)** : le PA doit aller en profondeur (*ex : anti-inflammatoires, myorelaxants*) excipient à fort pouvoir pénétrant et principe actif plus hydrophile

⚠ Attention : ne pas confondre la pénétration de l'excipient et du principe actif

- **Principe actif hydrophile et action de surface** : il faut que le PA sorte de l'excipient mais ne pénètre pas : donc excipients gras non pénétrants où le principe actif pourra être non solubilisé, puis solubilisation par l'eau de surface (sueur : effet occultant puis action locale de surface)
- **Principe actif +/- hydrophobe et action en profondeur** : il faut un excipient gras pénétrant qui va diffuser avec le principe actif, si principe actif plus hydrophile = lanoline, si PA hydrophobe = huile se liquéfiant
- **Action en profondeur** : seuls les principes actifs hydrophiles+ excipients pénétrants pourront aller aussi loin

Fabrication des pommades



GELS

- **Description d'un gel :**
- Macromolécules qui en se solvatant forment un réseau tridimensionnel (différentes solutions épaissies : la viscosité gêne la mobilité des molécules de solvant)
 - Liquide à l'intérieur des mailles
 - A partir d'une solution on va utiliser des agents épaississants qui vont former un gel .On parle d'agents gélifiants ,et il est nécessaire de mesurer la viscosité de ce gel .Il est important d'utiliser des agents gélifiants qui n'ont pas d'incompatibilité avec la substance active .
- **Classés en 2 catégories :**
- ① **Les gels hydrophobes ou oléogels** : véhicule hydrophobe (huileux) très peu utilisés
 - ② **Les gels hydrophiles ou hydrogels** : véhicule hydrophile (souvent l'eau),très utilisés (masque cheveux, shampoings...)

Excipients pour oléogels

- ❖ **À choisir suivant** : le type de gel (hydro/oléo), la viscosité voulue et l'adaptation au PA (incompatibilités)

Excipients aqueux

- ❖ Liquide polaire (eau, alcools, glycols)
- ❖ Humectants (limiter dessèchement ,action hydrophile et hydratante au niveau cutané: glycérol, sorbitol)
- ❖ Gélifiants hydrophiles

Excipients hydrophobes

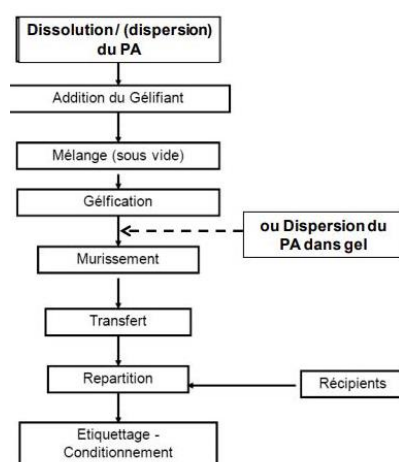
- ❖ Liquides apolaires (hydrocarbures ou huiles végétales)
- ❖ Stéarate d'aluminium ou zinc
- ❖ Silice

Excipients pour hydrogels : gélifiants

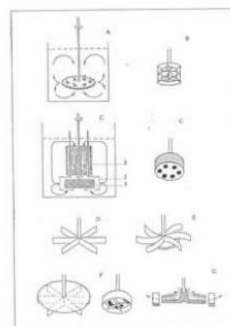
Gélifiants

- ❄ **Carbomères** : polymère d'acide acrylique
 - Utilisés sous forme non modifiée ou greffés à des chaînes alkyles.
 - Pour gélifier, addition d'une base minérale ou organique : **augmentation du pH**
- ❄ **Amidon** : Glycérol d'amidon
 - Pour gélifier, chauffage au-delà de 105 °C : **augmentation de la température**
- ❄ **Autres gélifiants/épaississants**
 - Dérivés de la cellulose (*ex* : hydroxyéthylcellulose)
 - Macrogols ou polyéthylène glycols
 - Poloxamers ou copolymères d'oxyde de propylène et d'oxyde d'éthylène
 - Gomme guar
 - Silicates de magnésium-aluminium
 - Carrhagénates

Fabrication des gels



Appareillages :
 - Mélangeur sous vide (éviter les bulles)
 - Agitateur à turbine



CREMES

❖ Qu'est-ce qu'une crème ou une émulsion ?

- ⇒ Mélange de 2 phases **non miscibles** : phase aqueuse et phase huileuse .
- ⇒ On obtient l'**homogénéité** grâce à des **agents de surface** (tensioactifs) qui ont une structure à **2 pôles** (un pôle hydrophobe et un pôle hydrophile) et qui vont se disposer à l'interface des 2 phases pour réduire la tension interfaciale entre les 2 liquides non-miscibles .
- ⇒ Le choix de l'agent de surface est donc très important .
- ⇒ Les **crèmes** sont donc des **systèmes biphasiques**.
- ⇒ Les **HLB étant additifs** on peut obtenir une diminution de la tension interfaciale en utilisant par exemple 2 agents tensioactifs

❖ Classées en 2 catégories :

- ① **Les crèmes hydrophiles** : la phase externe est une phase aqueuse. Elles contiennent des agents émulsifiants : huile dans eau (HLB haut). Les plus utilisées
- ② **Les crèmes hydrophobes** : la phase externe est la phase lipophile. Elles contiennent des agents émulsifiants : eau dans l'huile (HLB bas) *exemple : cold cream (toucher gras)*

	Formulation des crèmes
	• Choix de la phase lipophile : ⇒ Si traitement de surface : choix cosmétique (aspect) ⇒ Si pénétration cutanée : un ou plusieurs constituants pour assurer la plus grande solubilité du PA ⇒ Pour les crèmes hydrophobes : 50% de la formule seule et pour les crèmes hydrophiles : 30% de la formule seule • Choix de la phase hydrophile : ⇒ Eau éventuellement additionnée d'humectants : glycérol/sorbitol/propylène glycol • Choix des tensioactifs : ⇒ Mélange pour atteindre le HLB critique de l'huile (émulsion L/H la plus stable, fine, peu visqueuse)

	Fabrication des crèmes
	<pre> graph TD A[Préparation Phase aqueuse] --> B[Chauffage] C[Préparation Phase huileuse] --> D[chauffage] B --> E[Incorporation d'une phase dans l'autre] D --> E E --> F[Mélange Refroidissement] F --> G[Murissement] G --> H[Transfert] H --> I[Repartition] I --> J[Etiquetage - Conditionnement] E --> K[Homogénéisation] K --> I L[Récipients] --> I </pre> Rappel: généralement phase aqueuse dans phase huileuse, quelque soit le sens final voulu (TA l'impose) => taille de globules plus fins, émulsion plus stable Appareillages : - Agitateur à turbine - Eventuellement homogénéisation : - Homogénéisateur à filière - Homogénéisateur à clapet ou à valve

FORMULES SEMI-SOLIDES	
Formulation des formes semi-solides	
	• Autres constituants : ⇒ Agents suspensifs et épaississants : viscosité, stabilité, libération ralentie, agents thixotropes qui se fluidifient à l'application ⇒ Conservateurs : quand il y a une phase aqueuse, donc concentration limitée (toxicité allergie) ⇒ Antioxydants : (ex : <i>butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, gallate de propyle, alpha tocophérol</i>) ⇒ Parfums et colorants ⇒ Promoteurs d'absorption : concentrations limitées (<i>Solvants (DMSO, Méthanol, Ether, Acétone, Ethanol)</i>), modificateurs de la kératine (<i>Acide salicylique, Allantoïne, Acide lactique</i>), surfactifs (<i>anioniques</i>), autres substances (<i>azone ou dodécylazacycloheptane-2-one</i>).
Conditionnement des formes semi-solides	
❖	Matériaux de conditionnement : ○ Pots (officine), tubes (officine/industrie) ○ Tubes en <u>aluminium vernissé</u> : revêtement interne composés de résines époxydiques réticulées et séchées à chaud ○ <u>Matières plastiques</u>
❖	Etude stabilité de interactions contenant/contenu
Contrôles des formes semi-solides	
❑	Examen des caractéristiques macroscopiques ⇒ Visuelles (aspect, consistance, homogénéité) ⇒ Olfactives (odeur typique, absence d'odeur) suivre durant toute l'étude de stabilité ⇒ Tactiles (toucher, sensation)
❑	Examen microscopique et distribution granulométrique (suspensions et émulsions) ⇒ Taille, forme, homogénéité/stabilité, bulles d'air ⇒ Méthodes : microscope, compteur optique, compteur électronique
❑	Détermination du type de l'émulsion (crèmes)

⇒ Sens de l'émulsion : H/L ou L/H

⇒ Méthodes : conductivité, dilution, colorants

❑ Détermination du pH

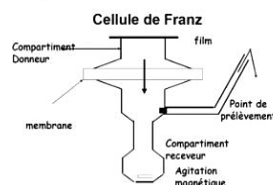
⇒ Stabilité du PA, viscosité, activité conservateurs, incompatibilités principe actif/ excipients

⇒ Méthodes : pH-mètre

❑ Essais de diffusion

⇒ In Vitro : Modèle de diffusion passive obéissant à la **loi de Fick** : membrane synthétique, peau animale isolée, peau humaine isolée (peau entière, épiderme ou *stratum corneum* : cellules de Franz (2 compartiments : donneur et receveur séparés d'une membrane)

⇒ In Vivo : méthodes histologiques ,produits radioactifs, analyse des liquides biologiques ou des tissus



Formes et pénétration cutanée :

faible Poudre
Solution
pâte à l'eau
gel aqueux
émulsion huile dans eau
pâte grasse
émulsion eau dans huile
gel huileux
pommade.
forte

❑ Analyse rhéologique

⇒ Viscosité : par un **viscosimètre** à écoulement ou à mobile tournant

⇒ Dureté : par un **pénétromètre** (l'essai consiste à mesurer l'enfoncement d'un mobile (cône) dans le produit dans des conditions bien définies)

⇒ Force d'extrusion : déterminer la force pour expulser une quantité déterminée de pommade à partir d'un tube

⇒ Capacité d'étalement : mesurer surface d'étalement sous l'action d'une force déterminée

⇒ Pouvoir d'adhésion : mesurer le temps pour séparer 2 surfaces solides enduites de pommade à l'aide d'un poids donné

❑ Essais microbiologiques

⇒ Sources de contamination : *fabrication* (matières premières, locaux, personnel) *après fabrication* (contamination par le patient à l'ouverture du conditionnement)

⇒ Multiplication/survie des microorganismes : liées au pH, eau, composants

Exemples

Exemple de gels

Ibuprofène 5% gel tube de 60g

	Rôle?
Ibuprofène	Principe actif
Alcool isopropylique	Solvant
Alcool benzylique	Conservateur antibactérien
Propylène glycol	Solvant/humectant
Hydroxyethyl cellulose	Gélifiant
Hydroxyde Na	Alcalinisant
Eau purifiée	Solvant

Exemple de pommades

Betneval 0,1% pommade tube de 100g

Betamethasone valerate	0,12g
Paraffine liquide	1g
Vaseline	QSP 100g

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

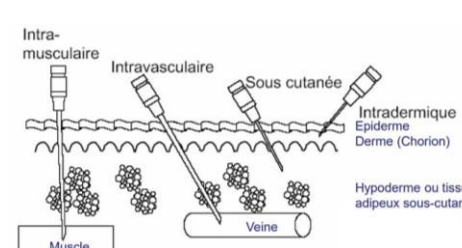
Voies majeures <i>(L'essentiel des formes utilisées)</i>		- Intraveineuse (IV) - Intramusculaire (IM) - Sous-cutanée (SC ou hypodermique) - Intradermique (ID)
Autres voies	Voies d'urgence Rares	- Intraartérielle (IA) urgence totale car il n'y a pas besoin de faire un tour dans la circulation. - Intrarachidienne (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. ❑ Intramusculaire : l'injection se fait <u>tout droit</u>, perpendiculairement à la surface de la peau. <u>L'aiguille est la plus longue</u>, car elle doit atteindre le muscle, et traverser l'épiderme, le derme et l'hypoderme (ou tissu adipeux sous-cutané). ❑ Intravasculaire (IV ou IA) : l'injection se fait <u>en biais</u> pour ne pas endommager le vaisseau sanguin et arriver au bon niveau. <u>L'aiguille reste assez longue</u>, en rapport avec la distance à parcourir sous la peau. ❑ Sous-cutanée : l'injection se fait selon le <u>même angle qu'en IV</u>. Cependant, l'épaisseur à traverser est moindre (seulement épiderme et derme), ce qui explique que <u>les aiguilles sont plus petites</u> pour cette voie. ❑ Intradermique : l'injection se fait selon <u>l'inclinaison la plus forte</u> et avec <u>les aiguilles les plus courtes</u> (traversée de l'épiderme seulement).  Longueurs des aiguilles et angles d'injection variables selon voie Volumes injectés variables : ID (0,1-0,5ml) < SC (0,5-1ml) < IM (2-5ml) < IV (perfusion) → De plus, les tissus subissant l'injection n'étant pas les mêmes d'une voie à l'autre, l'espace disponible pour l'injection sera donc différent. Ainsi, les volumes injectables seront variables, et dépendront de la voie retenue ID (0,1-0,5 mL) < SC (0,5-1 mL) < IM (2-5 mL) < IV (pas de limitation → perfusions lentes)
----------------------------	--

Formes adaptées aux voies injectables

- ⇒ Les **formes liquides** seront les plus utilisées pour les voies injectables, mais au besoin, les formes solides et semi-solides pourront également être utilisés (cette année, l'attention sera portée sur les formes liquides).
- ⇒ Parmi les formes liquides on distingue les solutions et les dispersions (suspensions et émulsions), et sont utilisés avec deux types de solvants : aqueux et huileux.
- ⇒ Suivant les voies, les formes et solvants utilisables diffèrent, comme le montre le tableau suivant :

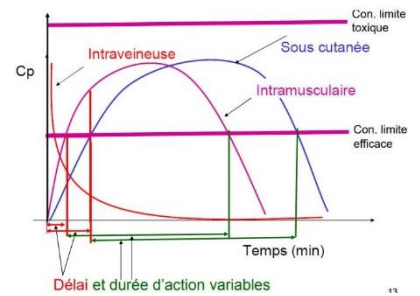
		Voie IV Petit ou grand volume	Voies IM ou SC Volume faible	Voie ID Volume limité
Solutions	Aqueuses	Oui	Oui	Oui
	Huileuses	NON Il y a un risque de boucher le vaisseau	Oui	Oui
Émulsions	Huile/Eau H/E ou L/H	Oui mais il faut des gouttelettes d'huile de faible diamètre	Oui	
	Eau/Huile E/H ou H/L	NON	Oui	
Suspensions aqueuses		Oui mais particules de faible diamètre	Oui	
Implants		NON	Oui	Oui : à la limite derme/sous cutané

Concernant la voie IV :

- Il est nécessaire **d'adapter la taille des globules huileux et des particules**, qui vont être injectés dans les vaisseaux.
- Pour comparaison, dans le sang, les globules rouges, qui sont plutôt élastiques et déformables, peuvent passer dans les vaisseaux les plus fins de l'organisme, à savoir, ceux de la rate (5 µm).
- Leur diamètre varie, ainsi, de 5 à 7 µm.
- Les dispersions, quant à elles, doivent respecter les règles suivantes :
 - ❄ **Des globules/particules de diamètre inférieur à 1 µm**
 - ❄ **Être stables dans les milieux biologiques** (ne doivent pas recristalliser) : utilisation de nano émulsions ou microémulsion, nanocristaux (substance active pure micronisée), nanoparticules ou colloïdes (*formes à distribution modifiée*)

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

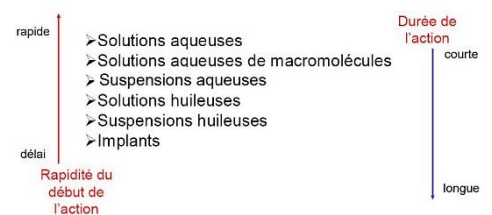
- D'une part, le **délai d'apparition** de la substance active dans le sang dépend de sa **diffusion à l'état moléculaire** du site d'administration, à partir de la forme galénique, vers le **compartiment plasmatique**. On retrouve donc une étape de libération de la substance, et parfois une étape supplémentaire 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 sertis 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.
	- 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 ?	
Exemple 2 : 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

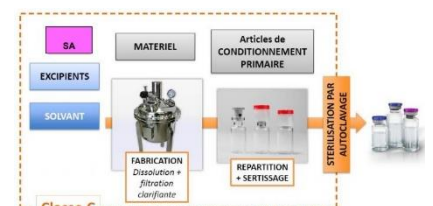
A. Stérilisation terminale

- 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.

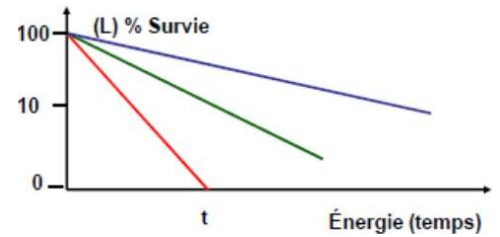


- ⚡ C'est une méthode de **stérilisation par la chaleur** (rarement par irradiation)
- ⚡ Elle est valable pour toute préparations injectables résistantes à la chaleur, par exemple par l'autoclavage (à 121°C pendant 15 minutes)
- ⚡ On utilise une zone d'atmosphère contrôlée la moins contraignante c'est-à-dire 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)

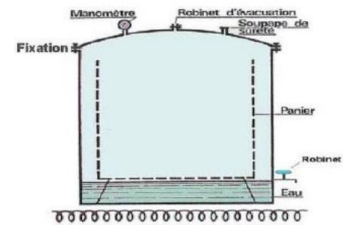
Stérilisation par la chaleur humide

- **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.

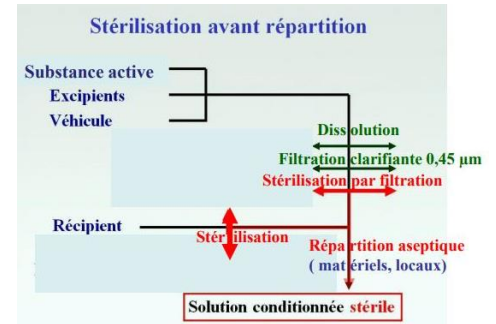
Stérilisation par la chaleur sèche

- **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 stériliseurs « Poupinel ») en industrie
- **Applications** :
 - Préparations non aqueuses et PA thermostables
 - Poudres
 - Nettoyer matériel en métal, verre

B. Filtration stérilisante

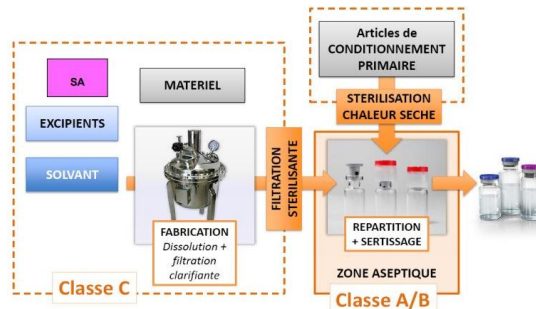
- C'est une méthode moins sûre et plus contraignante donc plus coûteuse que la stérilisation terminale.

- 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

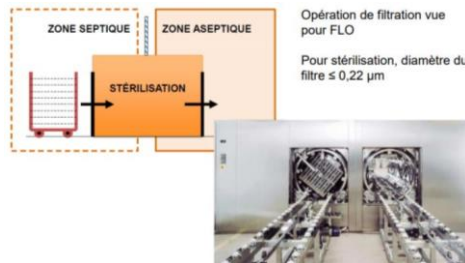
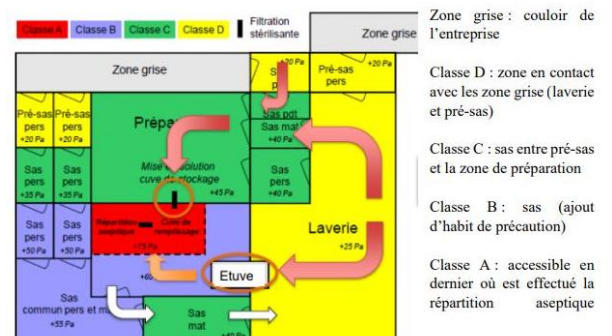


Schéma d'organisation en production

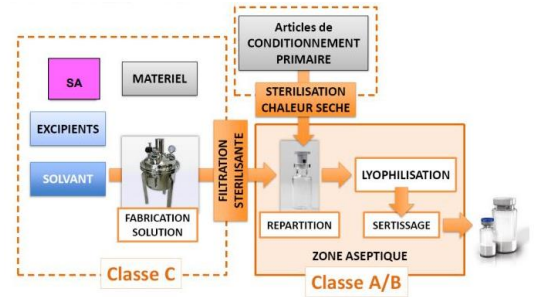
- Un système de surpression est mis en place : Les pressions exercées augmentent de façon qu'au moment de l'ouverture d'une porte pour passer d'une zone à une autre, c'est l'air le plus pur de la zone dans laquelle on entre (classe A par exemple) qui sort par la porte pour ne pas contaminer qu'elle soit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

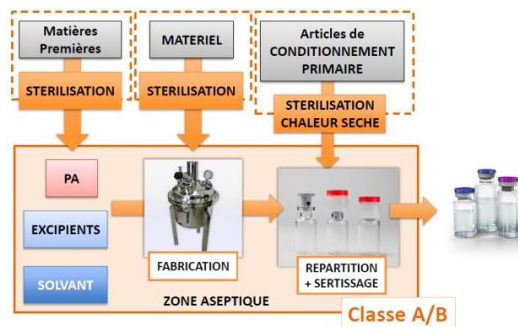
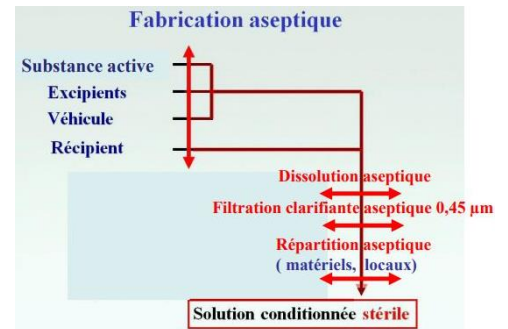


C. Préparation aseptique

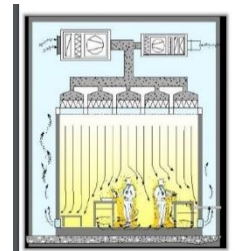
- C'est la méthode la plus risquée et la plus contraignante donc la plus coûteuse.

- 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 dans 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.

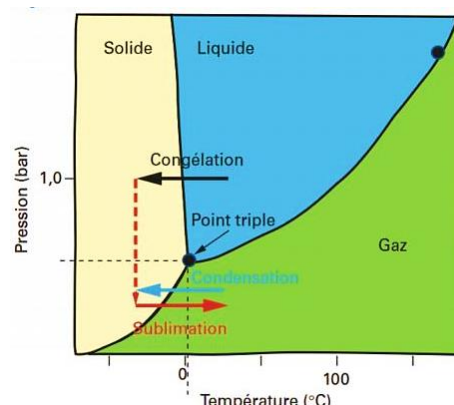
DEFINITION

- ☐ 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

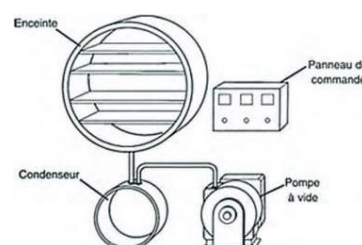
- Généralement, ce type de préparation est **obtenue par lyophilisation.**
- La **lyophilisation** : on prépare une solution de SA et on fait une élimination de l'eau contenu dans le produit par sublimation (passage de l'état solide à gazeux sans passer par l'état liquide).
- La lyophilisation est un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

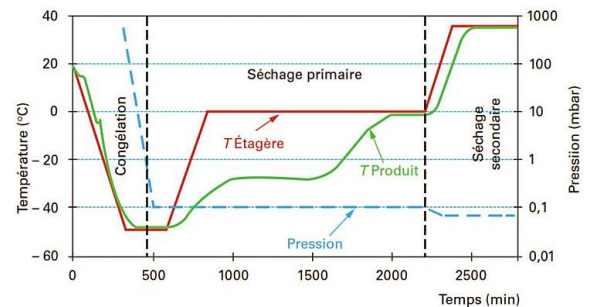


- ⇒ Dans ces 3 étapes, l'étape la plus critique est la congélation.
- ⇒ Parfois on fait la congélation du produit avant de le mettre dans l'enceinte et après on commence la lyophilisation

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.

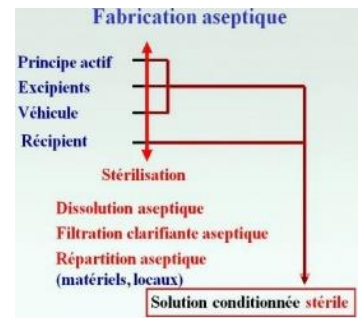
Stérilisation terminale

- ⇒ 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.

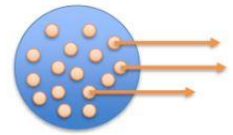
Mécanismes de libération des implants

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.

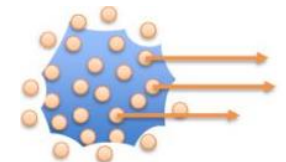


- ✓ Dans ce cas-là, c'est le seul mécanisme mis en jeu, dans le cas des implants non biodégradables (EVAC par exemple), parce que s'il n'y a pas de dégradation de la matrice où on a mis la SA, donc si on utilise des implants non biodégradables le seul mécanisme de libération est par diffusion.

✎ 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.

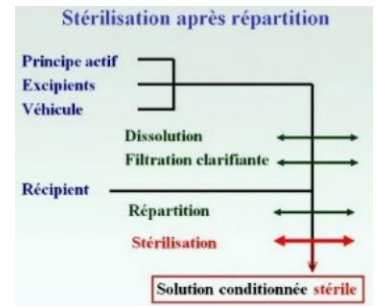
Pourquoi ce type de forme pharmaceutique ?

- 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

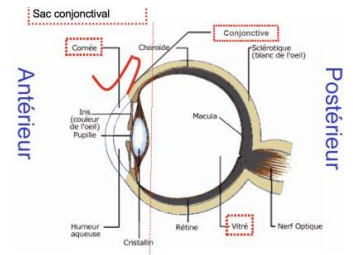
Exemple de solution visqueuse : HYALGAN 20mg/2ml,

- 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

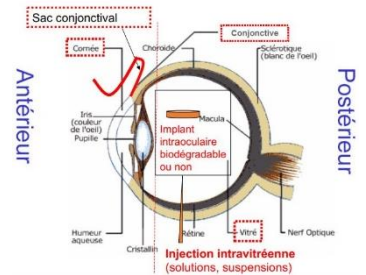
VI-FORMES POUR TRAITER LE SEGMENT POSTERIEUR DE L'ŒIL

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

LES FORMES MUQUEUSES

INTRODUCTION

- Les principales voies muqueuses sont la voie buccale, la voie nasale, la voie pulmonaire, la voie oculaire, la voie rectales et la voie vaginale.
- Sur le marché, ils existent des médicaments qui utilisent ces différentes voies d'administration.
- Trois paramètres vont jouer un rôle essentiel dans l'efficacité du médicament : la vascularisation de la muqueuse ; la surface de contact et l'épaisseur de la muqueuse et le temps de résidence du médicament en contact avec la muqueuse.
- Ces trois paramètres permettent de déterminer la quantité absorbée de médicament, et font sujet de discussions lors d'utilisation des voies muqueuses.

I-LA VOIE BUCCALE

La voie perlinguale

- ❑ **Les préparations sublinguales** sont des préparations liquides ou solides destinées à être administrées dans la bouche par la voie perlinguale pour une action systémique :
 - Les **glossettes ou comprimés sublinguaux** sont destinés à être placés sous la langue, lieu avec une très forte vascularisation, et où ils vont se dissoudre.

Exemple : Temgésic[®], (comprimé sublingual, Buprénorphine, Antalgique)

- **Liquides présentés en ampoules ou en spray.** Ces formes de médicament ne doivent pas être avalées car l'absorption est réalisée au niveau de la muqueuse de la bouche.

Exemple : NaOspray[®], (solution pour pulvérisation buccale, Trinitrine, crises d'angine de poitrine).

Avantages

- ✓ **Action très rapide** (muqueuse très vascularisée) : le pic de concentration plasmatique à un temps très court. (voie est utilisée notamment pour les crises d'angino-poitrine grâce à sa rapidité d'action).
- ✓ **Évite la dégradation des SA** par les sucs digestifs et la **métabolisation hépatique**
- ✓ Utilisées en allopathie et homéopathie

La voie bucco pharyngée

- ❑ Les préparations pour la voie bucco- pharyngée sont des préparations liquides destinées à être administrées sur les muqueuses de la cavité buccale et de l'arrière gorge pour une action locale:
 - Les médicament **collutoires** sont destinés à être appliquées, pulvérisés ou vaporisés sur les muqueuses. Ils sont préparés par dissolution ou dispersion d'une ou plusieurs SA dans un excipient approprié pour obtenir une consistance convenable : souvent mélange eau-glycérine ou eau-propylène glycol. L'ajout d'édulcorants, d'aromatisants et conservateurs permet de donner un arrière-gout. Ils sont conditionnés dans un récipient adapté à la pulvérisation locale.

Exemple : Hexaspray[®] (Collutoire antiseptique, Biclotymol)

- Les **gargarismes** et **bains de bouche** sont destinés au lavage de la gorge et de la bouche. Ils sont préparés par dissolution ou dispersion d'une ou plusieurs SA dans de l'eau. Ils ne doivent pas être avalés et sont parfois préparés extemporanément à partir de solutions concentrées.

Exemple : Eludril solution[®] (Bain de bouche antiseptique, Chlorhexidine gluconate + Chlorobutanol hémihydrate)

⚠ Il faut bien retenir que la différence entre la voie bucco pharyngée et la voie perlinguale est que la voie perlinguale cherche à avoir une action locale sans attendre que le médicament soit absorbé dans la circulation alors que la voie bucco pharyngée cherche à avoir une action systémique.

II-VOIE NASALE

Anatomie

- ⇒ Les cavités nasales sont des voies aériennes supérieures. Ce sont des structures ostéo cartilagineuse recouvertes de la lame horizontale et de la voute palatine.
- ⇒ Les **cornets** permettent des perturbations pour **empêcher les particules d'aller plus loin**, ils sont abattus dans le mucus, cela créer un effet de protection.

Muqueuse nasale

Composition

- ❑ **Vestibule narinaire** : revêtement de type cutané avec glandes sébacées et sudoripares et follicules pileux qui permet la filtration des grosses particules en suspension dans l'air inspiré
 - ❑ **Zone prétrabinaire** (appelé aussi atrium) : épithélium de transition avec des courtes villosités
 - ❑ **Zone turbinale** : composé de deux zones
 - ❑ **La zone turbinale**
 - **Respiratoire** : Elle possède un revêtement cilié, elle est très vascularisée, et constitue 98% de la zone. Les paramètres importants de cette zone sont l'**épaisseur** et la **surface totale**. L'épaisseur de cette zone est de 25µm et la surface totale est entre 120 et 150 cm². Cette surface est importante et permet l'absorption de certains médicaments. L'épaisseur faible permet un contact direct de la SA avec la vascularisation de la muqueuse nasale, le trajet est court et rapide pour atteindre la circulation.
 - **Olfactif** : c'est une zone qui est très difficile d'accès. Elle est très intéressante car elle est en contact direct avec le cerveau. Elle possède un revêtement cilié court avec cellules olfactives, situé au cornet supérieur. C'est une zone avec une épaisseur importante (65 µm) et une faible surface totale (2-2,5 cm²). Cette zone est très intéressante car elle permet d'interagir directement avec le cerveau mais son usage reste difficile à cause de son épaisseur.
- ⇒ La muqueuse nasale possède des caractéristiques ultra structurales de l'épithélium respiratoire. Elle est composée de cellule cylindrique non ciliée, de cellule caliciforme, de cellule basale et de cellule cylindrique ciliée.
 - ⇒ Les muqueuses nasales sont composées de **barrière**, notamment des **jonctions serrées** entre les cellules. Au niveau de ces barrières, il y a présence d'une couche de mucus entre 5 et 10 µm avec cils. Cette couche permet la **projection du mucus** vers le pharynx, barrière enzymatique.
 - ⇒ Les préparations nasales doivent respecter un intervalle de pH entre 5,5 et 6,5 chez l'adulte et entre 5,0 et 6,7 chez l'enfant.
 - ✓ Ces zones de pH sont à respecter car dans le cas contraire elle entraîne des irritations.
 - ⇒ Les muqueuses nasales possèdent une **vascularisation importante**. Le médicament est transporté par les veines puis la veine jugulaire interne pour aller dans le cœur.
 - ✓ Cela permet **d'échapper à la dégradation gastro-intestinale** et **d'éviter l'effet de premier passage hépatique**.

Fonctions

- **Respiratoire, olfactive et immunitaire.**
- La réponse immunitaire peut être locale et générale. Le médicament doit avoir une bonne tolérance et un respect de la réponse immunitaire.
- La muqueuse nasale a une bonne **perméabilité intrinsèque**, les médicaments sont bien absorbés : la quantité d'absorption est proche de la voie injectable pour des SA de faible poids moléculaires. La quantité absorbée peut être supérieure à celle absorbée par les muqueuses buccale et rectale.
- **L'effet local et systémique** est possible

Formes nasales

- 3 formes nasales :
 - ① **Préparations liquides,**
 - ② **Semi-solides**
 - ③ **Solides destinées** à l'administration dans les cavités nasales en vue d'une action locale ou systémique.
- Elles sont conditionnées en récipients uni ou multi doses, ces dernières nécessitant la présence d'un conservateur antimicrobien dans la préparation.

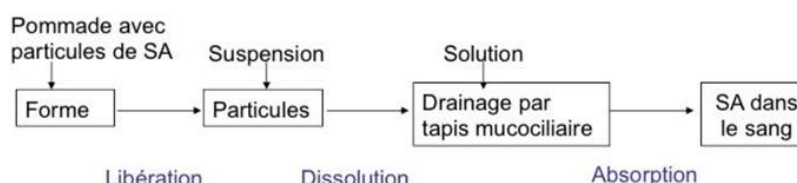
Caractéristiques nécessaires pour les préparations nasales

- Préparations doivent être **non irritantes** : innocuité pour la muqueuse et l'activité ciliaire. La **nature de la SA et des excipients** doit avoir une bonne tolérance avec la cavité nasale (ex : mauvaise tolérance des promoteurs d'absorption). Les promoteurs d'absorption sont parfois utilisés pour augmenter l'absorption du médicament mais ils ont parfois une mauvaise tolérance.
- **Respect du pH** : L'administration nasale doit avoir un ajustement du pH entre 3 et 9
- Tampon : **faible pouvoir tampon**, autrement perturbation du mouvement ciliaire
- **Isotoniques** : car si hypertonie : perturbation du mouvement ciliaire / cellules
- Ajustement **avec NaCl ou glucose** jusqu'à la tonicité du sang
- **Bonne conservation** : attention à la tolérance (concentration limitée)
- Ajout de **conservateurs antimicrobiens** pour multi doses (Ex : *parabens*)
- Ajout d'**antioxydants** (pour solution huileuses, (Ex : *métabisulfite de sodium*))
- Ajout d'**adjuvants** : solubilisant (tensioactifs, cosolvants), stabilisants (tensioactifs), viscosifiants (maintien mais irritant)

Biopharmacie - Formes Nasales

⇒ Les pommades doivent suivre les étapes de libération, dissolution et absorption.

⇒ Les suspensions subissent une dissolution et une absorption alors que les solutions passent seulement par l'étape d'absorption.



⇒ L'absorption dans les voies nasales est meilleure pour des molécules hydrophobes non ionisées au pH nasal.

⇒ Pour certains médicaments, elle est améliorée par l'ajout de prodrogues hydrophobes pour les SA hydrophiles et aussi par l'ajout de promoteurs d'absorption : **↑perméabilité**.

⇒ Dans les voies nasales, l'absorption donne la possibilité d'atteindre le système nerveux central par le bulbe olfactif.

AVANTAGES	INCONVENIENTS
✓ Améliore l'observance ✓ Ne nécessite pas de personnel spécialisé ✓ Évitement du premier passage hépatique et intestinal ✓ Efficacité très rapidement obtenue : muqueuse nasale très vascularisée ✓ Peu d'effets secondaires car faible volume d'administration	✗ Faible volume d'administration (25- 200µl) ✗ Temps de résidence court en raison de la clairance muco-ciliaire (environ 20min) ✗ Faible absorption dans la cavité nasale (petite surface) : plus favorable aux molécules lipophiles et affectée par l'état pathologique ✗ Reproductibilité de l'administration ✗ Muqueuse nasale sensible à l'irritation et inflammation

✎ La voie nasale est peu exploitée pour son application systémique malgré ses bonnes capacités d'absorption en raison d'une faible surface et d'une très grande sensibilité et capacité d'irritation.

Préparations liquides nasales

- Il existe différentes formes nasales. Les formes majeures sont les formes liquides, les pommades nasales et les poudres nasales. Les autres formes sont les solutions pour lavage nasal et les bâtons (très rares).
- Ils existent des **solutions**, des **émulsions** et des **suspensions**.
- Le solvant principal utilisé est généralement eau, mais les huiles comme les glycérides polyglycolysés (Labrasol) ou huile d'olive peuvent être utilisés. Des excipients sont utilisés pour ajuster le pH, la viscosité, la tonicité et ils permettent d'augmenter la stabilité, et la solubilité.
- Pour le conditionnement, des récipients uni et multi doses sont employés. Les dispositifs d'administration adoptés sont soit un **flacon pulvérisateur** (spray nasal) ou soit un **flacon inhalateur pressurisé**.
- L'administration des liquides nasales peut être par **instillation ou pulvérisation nasale** : la taille des gouttelettes administré doit être supérieur à 30µm, permettant la localisation dans la cavité nasale.

Dispositifs d'administration					
Spray nasal			Inhalateur nasal		
- Spray nasal volume de 15 à 30 ml - En verre ou en matières plastiques - Peut être constitué de manière à éviter les conservateurs			- Solutions très volatiles - Inhalateurs pressurisés (voir inhalation)		
Les poudres nasales					
- Les poudres nasales sont destinées à être insufflées dans les cavités nasales à l'aide d'un dispositif approprié. - La taille des particules sont adaptées (>30µm), et elles sont utilisées pour une action locale ou systémique.					
AVANTAGES			INCONVENIENTS		
✓ Stabilité de la forme solide/formes liquides = éviter l'ajout d'antimicrobiens irritants			✗ Étapes de libération, dissolution nécessaire ✗ Gêne du patient		
Préparations nasales semi-solides					
➤ Ce sont des pommades destinées à être appliquées sur la paroi des cavités nasales. Elles sont utilisées pour une action locale (traitement de plaie) ou systémique					
AVANTAGES			INCONVENIENTS		
✓ ↑temps de résidence/formes liquides = meilleure absorption pour effet systémique ✓ ↓irritation par agent émollient			✗ Etapes de libération nécessaire/solution ✗ Gêne possible		
Solutions pour lavage nasal					
➤ Les solutions pour lavages nasal sont des solutions généralement aqueuses destinées au lavage des cavités nasales, isotoniques et parfois stériles en cas d'application sur une zone lésée ou après chirurgie.					
Usages comparés des formes nasales			Choix de la forme nasale en fonction de la durée d'action		
	Action locale	Action systémique	Avantages/inconvénients par rapport / liquides		
Préparations liquides	+++	+			
Poudres nasales	+	+	Plus stable Besoin de dissolution et gêne		
Préparations semi-solides	++	+	Temps de résidence augmenté/ gêne		
Solutions pour lavage	+	-	Stériles pour lavage des plaies		
	Action locale	Action systémique	Avantages/inconvénients par rapport / liquides		
Préparations liquides	+++	+			
Poudres nasales	+	+	Plus stable Besoin de dissolution et gêne		
Préparations semi-solides	++	+	Temps de résidence augmenté/ gêne		
			↑Durée d'action ↑Gêne		
Contrôles des formes nasales					
❑ Contrôles des matières premières et articles de conditionnement ❑ Contrôles en cours ou en fin de production : à adapter à chaque forme. ❑ pH (pH mètre) ❑ Isotonie (abaissement cryoscopique) ❑ Capacité à assurer l'absence de contamination bactérienne (multi doses) ❑ Viscosité (viscosimètre, pénétromètre pour pommades) ❑ Homogénéité (aspect, remise en suspension par agitation) ❑ Essai d'uniformité de masse/teneur ❑ Stabilité (suspensions, émulsions, pommades)					

III-VOIE PULMONAIRE

Définitions

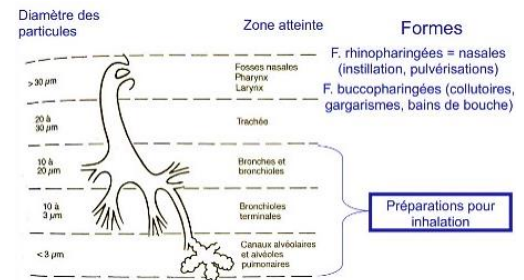
Préparations pour inhalation :

- ❑ Préparations liquides ou solides destinées à être administrées dans la partie intérieure des voies respiratoire, elle se fait sous forme de vapeurs, d'aérosols ou de poudre (action locale ou systémique).
- ❑ Il faut convertir cette préparation en vapeur ou aérosol, par dispersion de particule solides ou liquides dans un gaz par un dispositif. Le dispositif d'administration fait partie de la préparation pour inhalation.
- ❑ Si le dispositif est sous forme d'aérosol :
 - ⇒ Dispersion constituée de 2 phases :
 - une **phase dispersante** : mélange d'air ou de divers gaz
 - une **phase dispersée** : liquide généralement aqueux ou poudre de granulométrie fine.

Tractus respiratoire

Anatomie

- Afin d'administrer dans la partie haute (Pharynx, Larynx...) il faut faire des particules de poudre ou des gouttelettes de liquide qui ont une taille > à 30µm.
- Pour l'administration pulmonaire, selon leur diamètre, les particules auront un niveau de pénétration spécifique.
- Donc quand on fait une préparation pour une inhalation on cible les parties en question où il y aura l'absorption



Trachée : 20µm à 30µm

-Bronches et bronchioles : 10µm à 20µm

-Bronchioles terminales : 10µm à 3µm

-Canaux alvéolaires et alvéoles pulmonaires : < 3µm

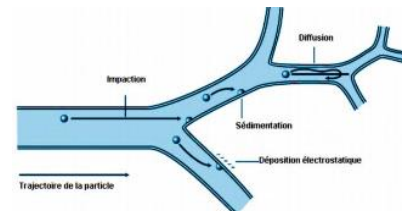
❖ Les alvéoles pulmonaires :

- forment des grappes aux extrémités des bronchioles terminales
- Diamètre : 100µm lors de l'expiration et 300µm lors de l'inspiration
- Épaisseur de paroi : environ 0,2 µm
- Cellules épithéliales : Les pneumocytes de type I et de type II
- Surface totale 120-150 m² : la surface est aussi grande car on a dans chaque poumon autour de 300 millions d'alvéoles

Mécanisme de déposition

- Il y a plusieurs mécanismes de déposition des particules dans les voies respiratoires :

- ⇒ **Impactation par inertie** : particules en mouvement contre les ramifications (> 5 µm)
- ⇒ **Sédimentation par gravité** : déposition dans les dernières divisions bronchiques par gravité selon densité et taille des particules (1-8 µm)
- ⇒ **Diffusion** : mouvement brownien des particules submicroniques (< 0,5 µm)



- Tous ces mécanismes nous montrent qu'en général ces particules ou gouttelettes vont avoir une déposition différente dépendant de la façon d'administrer, de leur taille, de leur densité. Il faut également prendre en compte la rétention/clairance :

- ⇒ dépôt +/- long : le temps de résidence va dépendre du renouvellement du mucus.
- ⇒ dissolution dans le surfactant pulmonaire et diffusion à travers le mucus
- ⇒ mouvements ciliaires : remontée du mucus vers le nez
- ⇒ clairance : 30 à 40% des particules sont épurées en 24h

- Tous ces paramètres (temps de résidence, surface, épaisseurs) jouent sur la quantité absorbée, donc la quantité qui va arriver dans la circulation. Donc en général on peut aussi avoir une absorption dans les bronchioles, mais le plus important c'est dans les alvéoles.

- Selon la taille ou selon le diamètre aérodynamique on va voir le lieu de dépôt des particules.

- Il faut également savoir que si les particules ont une taille vraiment minime, il peut y avoir un effet négatif, elles vont être exhalées (elles vont sortir lors de l'expiration).

	d_{aer} - diamètre aérodynamique
Région oropharyngée	10-30 µm
Trachée	3-10 µm
Bronches	3-10 µm
Bronchioles	3-10 µm
Alvéoles	< 3 µm

$$d_{aer} = d \sqrt{\frac{\rho}{\rho_{eau}}}$$

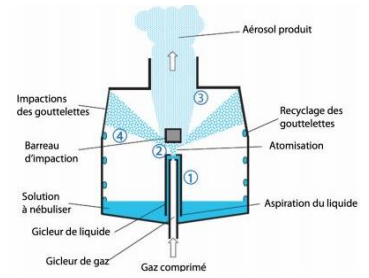
d - diamètre géométrique
 ρ - densité

Diamètre Aérodynamique	Densité	Diamètre Géométrique
3 µm	1 g/ml	3 µm
2,4 µm	0,03 g/ml	14 µm

	♣ La taille idéale pour cibler les alvéoles serait entre 0,5 et 3µm. ❖ Pour résumer, on a besoin d'une préparation pharmaceutique qui nous permet de générer des particules (si on fait des administrations de solides) ou des gouttelettes (si on fait une administration de liquide) qui ont une taille autour de 3µm pour avoir une absorption dans la circulation sanguine après une administration pulmonaire.	
	AVANTAGES	INCONVENIENTS
	✓ Action locale : traitement direct des affections respiratoires. ✓ Action systémique ✓ Pas de dégradation des SA dans le tractus gastro-intestinal ✓ Évitement du premier passage hépatique ✓ Efficacité très rapidement obtenue : mince couche de cellules à traverser	✗ Barrière limitant la pénétration des SA jusqu'aux alvéoles (bronchioles très étroites) ✗ Beaucoup de pertes par dépôt dans et clairance dans les parties supérieures ✗ Instabilité des dispersions on fait de la granulométrie fine et des procédés de désagrégation ✗ Reproductibilité de l'administration : Dépend du dispositif, du patient. ✗ Il n'y a pas la même déposition de particules pour tous les patients. ⚠ En raison de tous ces inconvénients, cette voie d'administration est peu exploitée pour une application systémique.
Préparations pour inhalation	<u>Préparations liquides pour inhalation</u> : ☐ Préparations destinées à être <u>converties en vapeur</u> : les formes anciennes sont encore utilisées ☐ Solutions, dispersions ou préparations solides auxquelles on ajoute de l'eau chaude : formations de vapeurs à inhaler. ☐ Il faut cependant faire attention car on ne peut pas contrôler la dose à inhaler. <u>Formes les plus utilisées :</u> Préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs Préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateur pressurisé à valve doseuse ➤ Préparations sous forme de poudre pour inhalation	
Les différents dispositifs	Nébuliseurs ➤ Les nébuliseurs sont principalement utilisés en milieu hospitalier. ➤ Ils ont souvent un mode d'administration en continu d'un médicament ou d'un produit pour l'anesthésie. <u>Composition</u> : • Liquide à diluer au volume prescrit ou une poudre à reconstituer • La préparation peut être sous forme de solutions, émulsions ou suspensions • On utilisera des solvants ; en général solvant aqueux (on évite d'utiliser de l'huile afin de ne pas former de bouchons muqueux dans le tractus respiratoire.) donc émulsion huile dans eau (H/E) ou lipophile dans hydrophile (L/H) • On peut également utiliser des co-solvants ou des solubilisants pour améliorer la solubilisation des SA. La plupart des SA ont une solubilité limitée dans l'eau. • Il faut contrôler l'osmolarité du mucus = préparation isotonique au sang (ajout isotonisant : NaCl) • Il faut également ajuster le pH entre 3 et 8,5 (ajout HCl ou NaOH) • Il faut ajouter des conservateurs si on utilise un récipient multidose	

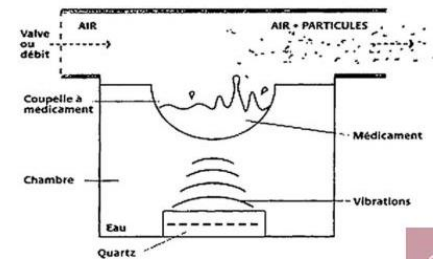
Nébuliseur à air pneumatique

- ⇒ Source de gaz sous pression : air comprimé (débit = ventilation pulmonaire) afin de générer un aérosol.
- ⇒ On a le gaz comprimé qui rentre. Le liquide monte par des systèmes capillaires.
- ⇒ La pression de l'air avec l'impact sur une barrière va générer les gouttelettes.
- ⇒ Les gouttelettes fines vont aller dans les poumons avec le flux d'air, et les plus grosses particules sont recyclées pour un nouveau cycle.
 - Refroidissement durant l'opération
 - Moins coûteux
 - Plus bruyant



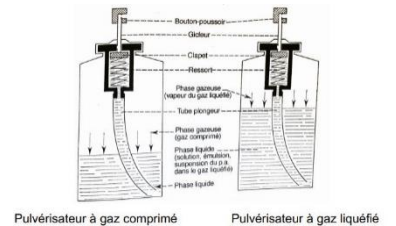
Nébuliseur à ultrasons

- ⇒ Appareil électrique = vibration d'un quartz piézo-électrique qui permet la nébulisation.
- ⇒ On génère l'aérosol par des ultrasons.
 - Gaz : air
 - Dégagement de chaleur
 - Plus coûteux
 - Moins bruyant



Inhalateurs

- ❑ Ce sont les **formes les plus utilisées**.
- ❑ Ils produisent un aérosol où les gouttelettes de liquide vont rapidement se vaporiser grâce à un gaz ou un solvant (type alcool).
- ❑ Ils libèrent des particules qui vont se poursuivre dans le tractus respiratoire.
- ❑ Les avantages de ce système sont :
 - ✓ La facilité de transport, contrairement au nébuliseur qui a une taille assez importante
 - ✓ Pas d'influence de flux d'air inspiré
 - ✓ Pas d'influence de l'atmosphère (humidité)



Composition : SA (liquide ou solide) qui sont dissoutes ou dispersées ,

- Dans un **gaz liquéfié**
- Dans un **co-solvant**
- **Ajout d'adjuvants** : agent de surface pour solubilisation/dispersion de la SA et lubrification de la valve (acide oléique, trioléate de sorbitane)
- **Gaz** = agent propulseur

Ce type d'inhalateur peut être différent selon le gaz utilisé :

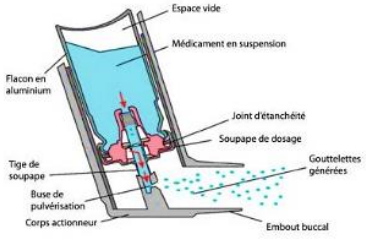
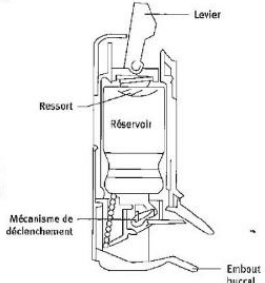
❄ Gaz comprimé (azote) :

- On a dans la partie inférieure la phase liquide qui va pouvoir être dispersée grâce à la pression du gaz dans la partie supérieure.
- L'inconvénient avec ce type d'inhalateur c'est qu'il y a une perte de pression avec l'utilisation.
- La différence de pression entre le début et la fin de l'utilisation peut jouer sur la qualité de l'aérosol produit.

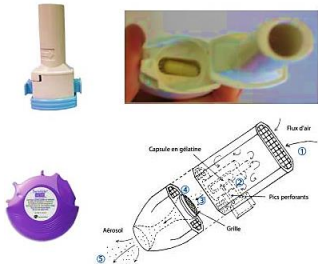
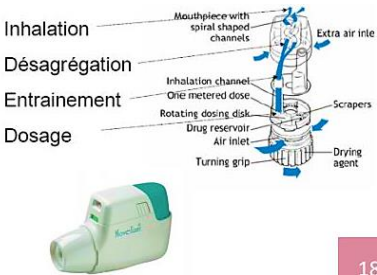
❄ Gaz liquéfié (hydrofluoroalcanes = HFAs) :

- Maintien d'une pression constante dans le récipient (équilibre gaz/liquide pour une T°C donnée).
- Le pulvérisateur à gaz liquéfié est donc un dispositif intéressant en termes de reproductibilité, car il n'y a pas de variation de pression.

⚠ **Mais attention car l'utilisation peut devenir dangereuse si on atteint une température supérieure à 50°C. (explosion)**

Inhalateur à valve doseuse	
♣ Le dispositif est conçu afin de libérer un volume défini du contenu quelle que soit la pression du bouton poussoir, cela permet une posologie rigoureuse. ♣ On peut utiliser un récipient en métal ou en verre qui résiste à la pression et qui a une fermeture hermétique (ouverture commandée par bouton poussoir). ➤ Avec ce type d'inhalateur le patient aura des consignes d'utilisation. Besoin d'une inspiration profonde suivie d'une apnée de 10s afin que les gouttelettes atteignent les alvéoles. ➤ Ce type d'inhalateur nécessite une bonne coordination main/poumons, il faut qu'il fasse sa respiration au moment où il fait la pression. ♣ Dans certains cas, l'utilisation peut être difficile, notamment pour les enfants car il n'y a pas de coordination main/poumons, dans ce cas on peut utiliser une chambre d'inhalation. ♣ On fait la pression puis on a toutes les gouttelettes qui sont générées dans la chambre d'inhalation comme ça l'enfant prend le temps qu'il faut pour inspirer ces gouttelettes. ❄ Dans le cas de l'utilisation de la chambre d'inhalation, on va avoir une diminution de la vitesse des particules de l'aérosol (100km/h) : moins de perte par impaction	 
Aérosol doseur auto déclenché	
• L'aérosol doseur auto déclenché ne nécessite pas de coordination main/poumons. • Il est cependant <u>plus complexe et plus coûteux</u>. • Il suffit de placer sa bouche sur l'embout et lors de l'inspiration cela va déclencher l'administration de la dose. • Conditionnement pour ces systèmes : 2 possibilités , ⇒ Sous pression : il y a une poudre ou une solution dans le récipient (stérile), puis remplissage d'un peu de gaz, sertissage de la valve et remplissage du gaz par la valve. ⇒ À froid : pour les gaz liquéfiés, le remplissage a lieu avant sertissage de la valve = vérification étanchéité (immersion eau à 50°C)	

Poudres pour inhalation	AVANTAGES	INCONVENIENTS
	✓ Pas de gaz propulseur ✓ Pas besoin de coordination main-poumon ✓ Plus stable que formes liquides	✗ Il y a besoin d'une forte inspiration ce qui peut être difficile pour les enfants, les personnes âgées ou des personnes ayant certaines pathologies. ✗ Besoin d'une adéquation de la formulation, on doit produire une poudre avec une distribution de taille aux alentours de 10µm ce qui peut être difficile. ✗ Le système d'administration
	Composition	
	▪ SA en poudre de granulométrie fine (2-4µm) => ingénierie particulaire : → Concept de particules isolées → Risque de particules agglomérées ▪ Ou alors ajout d'excipients avec une taille de particules un peu plus grande : → La SA sera absorbée par ces particules vecteurs. → Le vecteur sert de support à la SA. (ex : lactose, glucose, mannitol, saccharose, ...)	
	Conditionnement	
	• Récipient unidose ou multidose • Isolement de la poudre vis-à-vis de l'humidité : environnement et air inspiré. • Il faut éviter des agglomérations de poudre sinon on va avoir des pertes. • Inhalateurs de deux types utilisant : ⇒ Soit <u>capsule à percer</u> ⇒ Soit <u>réservoir de poudre + doseur</u>	

	Inhalateur à doses préconditionnées ▪ Capsules ou gélules percées par une pointe pour que le courant d'air inspiré entraîne la poudre ce qui est intéressant c'est qu'on peut avoir une posologie très rigoureuse. ▪ Système de filtration pour améliorer la désagrégation des poudres Il y a une grille qui permet pendant l'inspiration de casser l'agglomération. 	Inhalateur à réservoir de poudre ▪ Réservoir de poudre ▪ Doseur intégré précis où la poudre est entraînée par tourbillon d'air inspiré = permet une posologie rigoureuse ▪ Possibilité d'avoir un système de désagrégation des poudres grâce à une grille ▪ Il faut un peu d'entraînement pour que le patient puisse utiliser ce dispositif correctement. 
Contrôles des préparations pour inhalation		
	→ Faire des essais particuliers → Capacité à assurer l'absence de contamination bactérienne (multidoses, F. liquides) → Contrôle du nombre de décharges d'un dispositif multidoses (nombre de décharges noté sur la boîte du dispositif) → Essai d'uniformité de dose délivrée par inhalateur multidoses (inter et intra inhalateur) → Pour les systèmes à fonctionnement continu : contrôle de la pression et du débit de libération, s'il y a une différence de pression, on peut avoir différents aérosols générés. → Évaluation aérodynamique des particules fines <5µm (car la taille aérodynamique peut jouer sur la disposition des particules dans le tractus respiratoire et sur l'absorption), pour cela on utilise : • Un impacteur avec différentes chambres de dépôt où les poudres sont séparées selon leur granulométrie • Impacteur à cascade d'Andersen : appareil de référence	
Applications de formes pour inhalation	Effet local : presque exclusivement aujourd'hui ⇒ Traitement de l'asthme ou on a une action de bronchodilatateur : ▪ β_2 agonistes (salbutamol, terbutaline, formotérol,...) ▪ Anticholinergiques (bromure d'ipratropium, épinéphrine...) ▪ Antiallergiques (cromoglycate de sodium...) ▪ Anti-inflammatoires (béclométhasone, dexaméthasone...) <i>Ventoline utilisé pour l'asthme, c'est un Inhalateur à valve doseuse, le nombre de doses est précisé sur l'emballage</i> Effet systémique : ⇒ Passage systémique au niveau des alvéoles pulmonaires (intérêt pour des substances fragiles (insuline)) ⇒ Il y a eu plusieurs essais pour administrer l'insuline par voie pulmonaire : ▪ Exubera : commercialisé en 2006, puis retiré du marché en 2007. Le dispositif d'administration n'était pas portable, il était difficile à utiliser. L'observance n'était pas bonne et mauvais marketing. ▪ Afrezza : le dispositif d'administration est plus travaillé. Il y a des cartouches à insérer. Ce système est maintenant utilisé mais comme traitement en plus de l'insuline sous cutanée car il y a une biodisponibilité aux alentours de 30%. Exubera® Retirer du marché en 2007  Afrezza® Mise sur le marché en 2014 	

IV-VOIES OCULAIRES	
Généralités	Définition : ❑ Les préparations à usage ophtalmique sont des préparations liquides, semi-solides ou solides, stériles, destinées à être appliquées sur le globe oculaire et/ou les conjonctives (correspond à l'intérieur de la paupière) ou à être introduites dans le sac conjonctival. (D'après la Pharmacopée européenne) ❑ Ces préparations à usage ophtalmique permettent le traitement du segment antérieur de l'œil uniquement. ❑ On exclut les préparations administrées par voie intra-vitréale ainsi que celles administrées par voies systémiques (orale et IV) qui permettent de traiter le segment postérieur de l'œil Formes pour traiter l'œil Rappels anatomiques : Il existe des systèmes permettant de traiter les différentes parties du segment antérieur de l'œil : → Les <u>instillations</u> (pour une action sur la cornée ou la conjonctive), il s'agit des : • Collyres (en solution ou en suspension) • Pommades • Hydrogels -La différence entre les pommades et les gels réside dans la consistance du véhicule utilisée lors de leur fabrication : véhicule visqueux pour les pommades, véhicule liquide pour les gels auquel on ajoute par la suite un agent gélifiant. -De plus les gels présentent une structure tridimensionnelle. → Les inserts (placés dans le sac conjonctival). Ces formes solides se présentent sous forme de système matriciel ou de réservoir
Les Collyres	Définition : ❑ Ce sont des solutions ou des suspensions stériles, aqueuses ou huileuses, contenant un ou plusieurs principes actifs et destinées à l'instillation oculaire Administration ➤ Instillation dans le cul de sac conjonctival par <u>volume maximal de 25-30 µL</u> sinon on provoque des larmes qui vont tout de suite éliminer le produit. ➤ La substance se dilue dans le liquide lacrymal ➤ L'action voulue est souvent <u>anti-infectieuse ou anti-inflammatoire</u> au niveau de la cornée, la conjonctive et la paupière. ➤ Rapidement éliminée par les larmes, il va falloir répéter à plusieurs reprises l'application, avec un temps d'attente de 5 à 10 minutes entre chaque instillation Biodisponibilité L'objectif est de traiter les affections du segment antérieur de l'œil, or moins de 5% de la substance active est absorbée et pénètre dans les tissus notamment à cause de la présence d'un certain nombre de <u>barrières</u> : ▪ La cornée et la conjonctive sont des barrières difficiles à franchir. ▪ La clairance précornéenne forte avec l'action des larmes et le clignement des paupières. ▪ L'absorption systémique faible mais tout de même possible par les muqueuses conjonctivale et nasale. ▪ Le métabolisme in situ : en effet la muqueuse conjonctivale contient un certain nombre de protéases Exigences ❑ Stérilité et éviter les contaminations pendant l'usage : on ajoute des conservateurs antimicrobiens dans les formes multidoses et il est nécessaire de faire attention à la date de péremption limitée (max 1 mois après ouverture) ❑ Neutralité : le pH lacrymal se trouve entre 7,4 et 7,7, de plus les larmes ont un faible pouvoir tampon il va falloir faire attention au pH de la substance qui peut générer une gêne voire une douleur et ainsi mener à une baisse de l'observance de la prise du collyre. Il faut trouver un <u>compromis entre douleur et la solubilité/stabilité du produit</u>. ❑ Indolore : certains excipients et substances actives peuvent être irritants, notamment les conservateurs antimicrobiens. Le pH peut également être source de douleur. ❑ Isotonique : par rapport aux larmes (même isotonicité que le sang, NaCl 0,9%). L'œil sain est néanmoins capable de supporter une osmolarité de solutions située entre 0,7 à 1,5% de NaCl. Pour ajuster l'isotonicité on peut ajouter du NaCl ou bien utiliser des tampons qui vont avoir un double effet sur l'isotonicité et le pH. ❑ Limpidité : concerne les solutions. Pour les suspensions la limite de taille des particules doit toujours être < à 90 µm, mais souvent on va même faire en sorte que les particules soient < à 25 µm. ❑ Viscosité : elle doit être inférieure à celles des larmes pour éviter un inconfort. <i>Différence avec la voie injectable : pas besoin d'exigence sur l'apyrogénicité</i>

Formulation	
⇒	<u>La SA</u> : généralement en solution mais peut être en suspension si elle est insoluble ou si l'on souhaite un effet prolongé ou retardé. Il faut veiller à ce qu'elle ait une bonne pureté et dans le cas d'une suspension, veiller à ce que la poudre soit fine.
⇒	Le <u>véhicule</u> est généralement (à 99%) de l'eau purifiée ou de l'eau pour préparation injectable. Plus rarement on trouvera de l'huile végétale de qualité injectable, c'est le cas lorsque la SA est hydrolysable ou très hydrophobe.
⇒	Les adjuvants doivent avoir comme qualités d'être non irritants et ne pas présenter d'incompatibilités que ce soit avec la SA ou entre eux, par exemple les surfactants peuvent parfois réduire l'efficacité des antimicrobiens. On retrouve : • Des isotonisants (le NaCl) • Des tampons (Phosphate pour avoir un pH de 7) • Des antimicrobiens (le chlorure de benzalkonium 0,004 – 0,02%) • Des antioxydants parfois si la SA risque de s'oxyder • Des tensio-actifs : certains sont mouillants pour l'étalement de la formulation ou ce sont des adjuvants de solubilisation (ils sont de préférence non-ioniques, exemple : Polysorbate 80) • Des solubilisants de la SA (cyclodextrines, cosolvants ex :glycérol, polyéthylène glycol) • Des viscosifiants pour augmenter le temps de résidence : Polymère transparent, stérilisable, soluble ou miscibles aux larmes, viscosité adaptée à l'étalement.
Fabrication	
⇒	Règles de préparation et de stérilisation comme pour les injectables :
⇒	<u>Dans le cas des solutions aqueuses de SA non thermosensibles</u> : Dissolution, Filtration clarifiante, Conditionnement et Autoclavage . (L'autoclavage se réalise à au moins 121°C pendant minimum 15min)
⇒	<u>Dans le cas des solutions aqueuses de SA thermosensibles</u> : Dissolution, Filtration clarifiante, Filtration stérilisante (filtre 0,22µm) et Conditionnement aseptique .
⇒	<u>Dans le cas des suspensions</u> on privilégie l' autoclavage et si c'est impossible on réalise une préparation aseptique.
⇒	<u>Dans le cas des suspensions huileuses</u> on ne peut pas réaliser d'autoclavage car il n'y a pas d'eau.
⇒	La chaleur sèche est le premier moyen utilisé, sinon on fait une filtration et si c'est également impossible on réalise une préparation aseptique
Contrôle	
Plusieurs paramètres sont contrôlés : ✓ Stérilité ✓ pH et pouvoir tampon ✓ Abaissement cryoscopique qui va nous permettre de mesurer l'osmolarité ✓ Viscosité ✓ Limpidité (pour les solutions) ✓ Taille des particules et facilité de remise en suspension (pour les suspensions)	
Conditionnement	
➤	Le conditionnement des collyres peut être sous formes unidoses ou multidoses
➤	Il doit protéger la solution ou la suspension : on retrouve notamment du polyéthylène de basse densité et silicones ou du verre de type I.
➤	Il peut y avoir un filtre intégré pour éviter que les constituants du conditionnement ne se retrouve dans la substance ou bien pour retenir par exemple les conservateurs antimicrobiens (le benzalkonium par exemple)
➤	Il doit être adapté à l'administration : l'instillation d'une goutte doit avoir comme volume maximal 30 µl, le diamètre de l'extérieur de l'embout doit être adapté au volume à délivrer.
➤	Il existe également un certain nombre de dispositifs d'aide à l'administration des collyres, utilisés surtout par les personnes âgées lorsqu'elles présentent des problèmes de vision ou qu'elles souffrent de tremblements.
➤	Ces dispositifs permettent d'assurer le geste.

Poudres pour collyres	Définition : ☐ Ce sont des préparations de mêmes caractéristiques et exigences que les collyres. ☐ Elles sont préparées par lyophilisation de la solution après filtration stérilisation. ☐ Elles améliorent la stabilité de la SA si elle est instable en solution. ☐ Lors de la reconstitution par un liquide stérile on peut ajouter des adjuvants pour aider à la solubilisation ou à la dispersion.
-----------------------	---

Préparations ophtalmiques semi-solides	Définition : ☐ Pommades, crèmes, gels stériles destinés à être appliqués sur les conjonctives ou les paupières. ☐ Contiennent une ou plusieurs SA dissoutes ou dispersées dans un excipient approprié. ☐ D'aspect homogène.
	Administration
	→ Application <u>sur les conjonctives ou les paupières</u> → L'étalement se fait par le mouvement des paupières → L'action voulue est souvent anti-infectieuse ou anti-inflammatoire au niveau de la cornée, la conjonctive et les paupières. → Il y a un retard à l'élimination par le fluide lacrymal en comparaison avec les collyres : l'effet est prolongé grâce à la viscosité mais elle peut aussi être une source de gêne pour la vision. → On privilégie l'administration des pommades au coucher et des gels pendant la journée car ils sont susceptibles de se déshydrater.
	Exigences
	➤ Stérilité : comme les collyres ➤ Homogénéité : comme les formes solides cutanées
	Formulation
	→ Le Véhicule - Il doit avoir pour qualités : d'être fluide pour bien s'étaler, d'être inerte vis-à-vis de la SA et de l'œil. Excipients gras : vaseline, paraffine liquide, cholestérol, lanoline (utilisée pour absorber les solutions aqueuses, elles peuvent absorber jusqu'à 2 fois son poids en eau) Excipients hydrophiles : pour les pommades hydrophiles : macrogols (peuvent être irritants) et pour les hydrogels, il existe soit des excipients préformés (le carboxyméthylcellulose, l'acide polycrylique = carbopol, l'acide hyaluronique) mais également des excipients formés in situ avec le pH, la température, les ions (poloxamères) Adjuvants : antioxydants, stabilisants, conservateurs (parabens, chlorobutanol, organomercurels, ...). Les conservateurs ne sont pas forcément nécessaires et peuvent être évités dans ces formes, le risque de contamination est plus faible que les collyres
	Fabrication
	♠ La fabrication se fait par irradiation γ si possible sinon on réalise une préparation aseptique ♠ <u>Dans le cas des pommades ophtalmiques :</u> ⇒ On fond séparément les excipients dans des fondoirs qui sont des cuves à double paroi puis il y a une préfiltration. ⇒ Les excipients sont mélangés dans un mélangeur planétaire (également une cuve à double paroi). ⇒ On ajoute des conservateurs et antioxydants puis on réalise une filtration stérilisante, on passe alors dans une ZAC A/B (zone à atmosphère contrôlée). ⇒ On a donc nos substances auxiliaires stériles auxquelles on rajoute la ou les substances solubles ou pulvérisables afin d'obtenir une préparation semi-solide stérile.

préparation aseptique

• Cas des pommades ophtalmiques :

Appareillages :
- Fondoirs
Cuve à double paroi
- Mélangeur planétaire
Cuve à double paroi

ZAC A/B

22

	Conditionnement
	♣ Il est réalisé dans des petits tubes métalliques flexibles avec canule multidose (5g environ) : en aluminium vernis intérieurement (constitué de polymères). ♣ Il existe aussi des récipients unidose de forme appropriée souvent métallique
	Contrôles
	✓ Stérilité ✓ Homogénéité ✓ La taille des particules dans le cas des suspensions par microscopie optique : on étale 10 µg sur une lame et on doit avoir : - Maximum 20 particules avec un diamètre supérieur à 25 µm - Maximum 2 particules avec un diamètre supérieur à 50 µg - 0 particule avec un diamètre supérieur à 90 µg - La capacité d'étalement

Solutions pour lavages ophtalmiques	Définition : ☐ Solutions aqueuses stériles destinées à rincer ou à laver les yeux où à imbiber des compresses oculaires ☐ On retrouve les mêmes exigences de préparation que pour les collyres												
Poudres pour solutions (lavages oph)	Définition : ☐ Préparations de mêmes caractéristiques et de mêmes exigences que les poudres pour collyres												
Solutions pour lentilles de contact	Définition : ☐ Solutions aqueuses généralement stériles destinées à l'application ou à l'entretien des lentilles de contact ➤ On retrouve les mêmes exigences de préparation que pour les collyres Conseil à l'officine : ⇒ Les contaminations sont très fréquentes car les bouteilles (souvent trop grandes par rapport à leur utilisation) sont gardées trop longtemps alors que leur durée optimale d'utilisation est d'1 mois comme pour les collyres. ⇒ Il faut rappeler au patient de toujours bien se laver les mains lorsqu'il manipule les lentilles et de ne surtout pas les nettoyer à l'eau du robinet.												
Inserts ophtalmiques	Définition : ☐ Préparations stériles solides ou semi-solides de taille et formes appropriées, destinées à être insérées dans le cul de sac conjonctival en vue d'une action sur l'œil. Administration • L'insertion se fait dans <u>le sac conjonctival</u>. • La <u>libération est prolongée</u> mais la gêne chez le patient est assez fréquente. Exigences/particularités • Stériles : conditionnement individuel stérile • Formes à libération prolongée : insolubles (inerte à enlever, diffusion) ou biodégradables (érosion et diffusion) Contrôles ✓ Stérilité ✓ Uniformité de masse ✓ Uniformité de teneur ✓ Cinétique de dissolution												
Résumé	⚡ Récapitulatif des différentes formes ophtalmiques majeures et leurs caractéristiques. ⚡ Lorsque l'on utilise une forme qui permet une plus grande durée d'action le risque est que cela s'accompagne également d'une plus forte gêne chez le patient. <table><tr><td></td><td>😊</td><td>😞</td></tr><tr><td>Collyres</td><td>Forme simple, peu coûteuse, bien tolérée (ne gênant pas la vision)</td><td>élimination rapide, applications répétées</td></tr><tr><td>Préparations semi-solides</td><td>↓ fréquence d'administration, ↓ emploi conservateurs, ↓ effets secondaires, ↑ compliance</td><td>gêne la vision (pom>gel) : - pommade que la nuit - gel se dessèche la nuit</td></tr><tr><td>Inserts</td><td>↓ ↓ fréquence d'administration, pas de conservateurs, ↓ ↓ effets secondaires, ↑ ↑ compliance</td><td>gêne possible du patient (/grosseur), coûts de développement et de fabrication plus élevés</td></tr></table> ↑Durée d'action mais aussi gêne du patient		😊	😞	Collyres	Forme simple, peu coûteuse, bien tolérée (ne gênant pas la vision)	élimination rapide, applications répétées	Préparations semi-solides	↓ fréquence d'administration, ↓ emploi conservateurs, ↓ effets secondaires, ↑ compliance	gêne la vision (pom>gel) : - pommade que la nuit - gel se dessèche la nuit	Inserts	↓ ↓ fréquence d'administration, pas de conservateurs, ↓ ↓ effets secondaires, ↑ ↑ compliance	gêne possible du patient (/grosseur), coûts de développement et de fabrication plus élevés
	😊	😞											
Collyres	Forme simple, peu coûteuse, bien tolérée (ne gênant pas la vision)	élimination rapide, applications répétées											
Préparations semi-solides	↓ fréquence d'administration, ↓ emploi conservateurs, ↓ effets secondaires, ↑ compliance	gêne la vision (pom>gel) : - pommade que la nuit - gel se dessèche la nuit											
Inserts	↓ ↓ fréquence d'administration, pas de conservateurs, ↓ ↓ effets secondaires, ↑ ↑ compliance	gêne possible du patient (/grosseur), coûts de développement et de fabrication plus élevés											

Exemples

Exemple de collyre

XALACOM collyre

Fiche descriptive abrégée du médicament : XALACOM collyre

	par 1 ml
latanoprost	50 µg
timolol maléate	6,8 mg
soit timolol	5 mg

Excipients : sodium chlorure, benzalkonium chlorure, phosphate monosodique monohydrate, phosphate disodique anhydre, acide chlorhydrique qsp pH = 6, sodium hydroxyde solution qsp pH = 6, eau ppi.

Rôles :
isotonisant
conservateur
couple
tampon
acide fort
base forte
solvant

Exemple de pommade ophtalmique

CIDERMEX

Forme : pommade ophtalmique

	par 100 g
triamcinolone acétonide	100 mg
néomycine sulfate	350000 UI

Excipients : paraffine liquide, vaseline

Excipients hydrophobes

Exemple de gel ophtalmique

NYOGEL LP 0,1 % gel opht

Fiche descriptive abrégée du médicament : NYOGEL LP 0,1 % gel opht

	par 100 g
timolol maléate	137 mg
soit timolol	100 mg

Excipients : benzalkonium chlorure, sorbitol, alcool polyvinylique, carbomère 974 P, sodium acétate trihydrate, lysine monohydrate, eau ppi.

Rôles :
conservateur
isotonisant/humectant
stabilisant
gélifiant
tampon
solvant

Exemple d'insert ophtalmique

MYDRIASERT® Insert ophtalmique

PHENYLEPHRINE CHLORHYDRATE 5,4 mg
+ TROPICAMIDE 0,28 mg insert opht

COMPOSITION

	p insert
Tropicamide	0,28 mg
Chlorhydrate de phényléphrine	5,40 mg

Excipients : copolymère d'ammonio-méthacrylate (type A), dispersion de polyacrylate à 30 %, dibéhénate de glycérol, éthylcellulose.

Excipients :

Copolymère d'ammonio-méthacrylate }
Dispersion de polyacrylate à 30%
Dibéhénate de glycérol
Ethylcellulose

Rôles :

Polymères hydrophiles
pour libération prolongée
Agent viscosifiant
Gélifiant

V-VOIE RECTALE		
Définition	☐ Administration des médicaments dans le rectum ou l'ampoule rectale qui est la partie terminale du tube digestif	
	Différentes actions qui sont possibles :	
	➤ Action mécanique laxative : par exemple des suppositoires à la glycérine où on va utiliser un excipient hydrophile qui attire l'eau des tissus et provoque un effet laxatif. C'est une action mécanique spécifique à cette voie. ➤ Action locale anti-hémorroïdaire, antiparasitaire. ➤ Action systémique qui est une alternative très intéressante par rapport à la voie orale. (Elle est maintenant peu utilisée du fait qu'elle ait été développée pour les enfants et en France, et que maintenant les entreprises pharmaceutiques sont à une échelle européenne ou mondiale). ✓ Voie très adaptée aux enfants et aux personnes ne pouvant pas avaler (les enfants n'ont pas le droit d'avaler des comprimés jusqu'à l'âge de 6 ans). ✓ Voie très avantageuse pour les enfants et personnes ayant des difficultés à avaler. ✗ La seule précaution à prendre c'est l'administration dans un rectum vide pour avoir une absorption totale des SA.	
Absorption	Muqueuse rectale → Très vascularisée, notamment par les veines hémorroïdaires supérieures, moyennes, et inférieures. → Ce qui est intéressant est le fait que les veines hémorroïdaires inférieures et moyennes rejoignent la veine iliaque et le sang <u>sans passer par le foie.</u> • On va pouvoir <u>éviter l'effet de premier passage hépatique</u> qu'on rencontre systématiquement pour les voies orales. • Voie très intéressante pour les SA très détruites par cet effet de premier passage hépatique.	
	Avantages par rapport à la voie orale ✓ On évite la dégradation dans le tube digestif (pH acide, enzymes...) ainsi que l'effet de premier passage hépatique. ✓ On peut alors utiliser par voie rectale une dose égale ou inférieure à celle qu'on utiliserait par voie orale.	
Préparations rectales	Définition	☐ Ce sont des préparations destinées à être administrées par voie rectale en vue d'une action locale ou systémique ou à des fins diagnostiques.
	≠ Préparations	• Suppositoires (forme majeure utilisée) • Capsules rectales • Solutions, émulsions et suspensions rectales • Poudres et comprimés pour reconstituer des solutions ou suspensions rectales • Préparations rectales semi-solides • Mousses rectales • Tampons rectaux
Suppositoires		
Définition	☐ Ce sont des préparations unidoses solides de forme, volume et consistance adaptées à l'administration par voie rectale.	
	☐ Il existe deux formes classiques : conique ou torpille (propulsion du suppositoire par contraction du sphincter anal)	
	☐ On a des poids différents en fonction du patient :	
	○ 1g pour les nourrissons ○ 2g pour les enfants ○ 3g pour les adultes	
Biopharmacie	⇒ Au niveau biopharmaceutique (étapes avant l'absorption), les suppositoires sont composés de SA dissoute ou dispersée dans une base.	
	⇒ Cette base est soit soluble ou dispersible dans l'eau (le rectum comportant des liquides biologiques aqueux), soit elle fond à température corporelle.	
	⇒ Les différentes étapes :	
	① Libération : fusion si la base fond ou solubilisation de la base	
	② Dissolution et diffusion de la SA dans le liquide du rectum	
	③ Absorption à travers la muqueuse rectale très vascularisée (veines hémorroïdaires)	
Formulation	La formulation dépend de plusieurs facteurs dépendants :	
	De la physiologie :	
	⇒ Température et tolérance au niveau du rectum, qui sont des facteurs très importants pour le choix des excipients	
	⇒ Observance (dépend de la tolérance)	
	De la substance active :	
	⇒ Son état physique (poudre ou liquide)	

- ⇒ Solubilité dans l'eau, la base et les excipients
- ⇒ Concentration (si la SA est sous forme de particules cela peut entraîner un aspect rugueux du suppositoire qui sera alors inconfortable pour le patient, entraînant des problèmes de tolérance et donc d'observance)

▪ **De l'excipient :**

- ⇒ Température de fusion (par exemple une base qui fond à température corporelle afin de libérer le principe actif)
- ⇒ Lipophilie / Hydrophilie
- ⇒ Tolérance pour les muqueuses rectales

Choix des excipients (cas des glycérides hémi-synthétiques)

- Excipients les plus utilisés pour préparer les suppositoires, et qui correspondent à la base qui fond à température corporelle.
- Quand on va choisir parmi ces **glycérides hémisynthétiques**, on va considérer deux paramètres importants : **le point de fusion** et **l'indice d'hydroxyle**.

→ La température corporelle est à 37°C, mais le mélange glycérides/SA va modifier le point de fusion de l'ensemble.

→ Il faut donc des glycérides avec une température de fusion plus basse ou plus élevée de façon à pouvoir trouver la bonne température de fusion de 37°C après mélange avec la SA.

→ On adapte le choix des excipients pour atteindre la bonne température de fusion.

→ **L'indice d'hydroxyle** va permettre de savoir si la glycéride, en fonction de sa composition, est capable d'incorporer des substances plutôt lipophiles (si l'indice est faible) ou hydrophiles (si l'indice est élevé).

PLAGE DE FUSION	INDICE D'HYDROXYLE	INDICE DE SAPONIFICATION	CONSEIL D'UTILISATION
30°-33° C	< 3	230-240	- Grandes quantités de substances actives pulvérulentes : produits <u>lipophiles</u> .
30°-33° C	30-50	205-225	- Grandes quantités de substances actives pulvérulentes. - Produits <u>hydrophiles</u> .
33°-35° C	< 3	230-240	- Quantités de substance active pulvérulente <u>inférieure à 25 %</u> . - Produits <u>lipophiles</u> .
33°-35° C	20-30	225-245	- Quantités de substances actives pulvérulentes. - Produits <u>hydrophiles</u> .
38°-40° C	< 3	220-240	- Substance active lipophile <u>diminuant le point de fusion</u> .

Excipients principaux

- ⇒ On a les excipients lipophiles (peuvent fondre à température corporelle = 37°C) :
 - ◆ Le beurre de cacao
 - ◆ Les huiles hydrogénées
 - ◆ Les glycérides semi-synthétiques qui sont des esters d'acide et d'alcool gras, des mélanges de tri, di, et monoglycérides, avec des acides gras saturés de C12 à C18. De plus en plus utilisés dans les nouvelles formulations.
- ⇒ Ces excipients fondent à température corporelle et sont solides à température ambiante.
 - ✗ Mais cette dernière peut être supérieure à 37°C dans les pays tropicaux par exemple.
 - ✗ Les suppositoires composés de ces excipients vont alors se ramollir voire redevenir liquides.
 - ✗ Il faut donc les conserver au réfrigérateur, imposant une grosse contrainte.
- ⇒ Les alternatives sont les **excipients hydrosolubles** (peuvent se dissoudre et se disperser dans l'eau et donc libérer la SA dans les liquides biologiques de l'ampoule rectale) :
 - ◆ Les **Macrogols** (ou PEG = Polyéthylène glycol), présents en tant qu'excipient dans plusieurs formulations de formes pharmaceutiques différentes. On utilise des macrogols au poids moléculaire, solides à température ambiante et ne présentent pas de problèmes de conservation (ne fondent pas à 37°C).
 - ✗ Cependant, les macrogols présentent une certaine irritation pour les muqueuses et peuvent donc provoquer des problèmes au niveau de la tolérance.
 - ✗ Ils sont ainsi moins utilisés et réservés pour les pays tropicaux.

Autres excipients

- ⇒ On peut ajouter d'autres excipients tels que :
 - Des **agents de consistance** comme les cires, qui permettent d'améliorer la solidité des suppositoires si nécessaire (les suppositoires sont moins solides que les comprimés)
 - Des **absorbants** qui vont absorber des SA liquides pour obtenir une poudre sèche qui sera mélangée avec la base pour obtenir le suppositoire
 - Des **tensioactifs** qui peuvent aider à solubiliser la SA (pour être absorbée, la SA doit être sous forme moléculaire), stabiliser la SA ou en tant que promoteur d'absorption (améliore la perméabilité des membranes et aide les SA hydrophiles par exemple)
 - Des **antioxydants** pour protéger les excipients et/ou la SA
 - Des **colorants** pour donner un aspect homogène à l'ensemble

Fabrication	Traitement des SA ❖ On fait fondre les glycérides ou les macrogols pour la préparation, on rajoute la poudre de principe actif, et en refroidissant on forme les suppositoires. Il n'y a pas de mélange à l'état solide. ○ Si SA soluble dans l'excipient, elle est <u>bien dissoute</u> dans l'excipient même après refroidissement et la SA sera mieux libérée et absorbée dans le rectum. ✓ C'est ainsi la meilleure solution, il n'y a aucun traitement à faire. ○ Si SA insoluble dans les excipients hydrophobes mais soluble dans l'eau, on utilise des excipients hydrosolubles (macrogols) mais il y a les <u>problèmes d'irritation</u>. ✓ On utilise alors cette méthode seulement pour des <u>traitements courts</u>. ✗ Pour un traitement chronique, il faut solubiliser la SA dans l'eau puis rajouter des tensioactifs pour faire une émulsion qui sera incorporée dans les excipients hydrophobes. ○ Si SA insoluble dans les excipients hydrophobes et dans l'eau, il faut des particules de SA les plus fines possibles, donc on va broyer, tamiser et disperser dans les excipients hydrophobes. ✗ <u>Contraignant</u> car il faut éviter que les poudres remontent en surface (risques d'irritation), il faut une bonne répartition dans le suppositoire. Traitement des excipients ❖ On fait <u>fondre les excipients solides</u> (hydrophiles ou hydrophobes) dans un fondoir à une température précise (sinon risque de destruction et perte d'énergie). ❖ On calcule ainsi la <u>température de fusion</u> du mélange excipients/SA pour connaître la bonne température. ○ On choisit donc le bon excipient (s'il est hydrophobe) : celui qui permet d'avoir une température de fusion du mélange à 37°C. ❖ Mais il faut aussi déterminer quelle quantité d'excipients il faut utiliser. ○ Les suppositoires doivent respecter des masses fixes (1, 2 et 3g). ○ On ne va donc pas peser chaque mélange. On utilise des moules pour le mélange fondu excipients/SA qui ont des volumes précis. ✗ La difficulté est que la <u>masse volumique du mélange n'est pas facile à déterminer</u> car la SA va être à l'état dissous ou dispersé. ○ On sera alors obligés de passer par une technique expérimentale pour déterminer le facteur de déplacement. ✓ Le facteur de déplacement, c'est la masse d'excipient « déplacée » par la SA. ○ Les caractéristiques des excipients sont connues, c'est la SA introduite dans le mélange qui entraîne des difficultés pour connaître la masse volumique de l'ensemble. Facteur de déplacement - Calcul de la masse d'excipient « déplacée » par la substance active $M = F - (f \times S)$ M = masse d'excipient (masse voulue + pertes) F = contenance du moule en excipient f = facteur de déplacement de la substance active S = quantité de substance active Détermination expérimentale du facteur de déplacement Expérience 1 : préparer 6 moules d'excipients pur (masse moule + excès) => X = masse 6 suppositoires d'excipient pur Expérience 2 : préparer 6 moules avec la totalité de la masse S du PA dans un peu d'excipient + compléter avec excipient pur => Y = masse 6 suppositoires de mélange SA + excipient , $f = (X - (Y - S)) / S$ ▪ Après avoir déterminé et choisi le bon excipient, et trouvé les quantités à mélanger avec la SA, on fait fondre les excipients dans un fondoir où circule de l'eau chaude. ▪ <u>On rajoute la SA</u> après traitement et on mélange avec un mélangeur planétaire permettant d'avoir une température constante (pour maintenir le mélange fondu) en faisant circuler de l'eau chaude dans la double paroi. ▪ <u>On remplit ensuite les moules</u> en utilisant des machines à comprimer rotatives (avec une matrice refroidie), des remplisseuses par coulage dans des moules métalliques (rares), ou des moules-emballages (le plus fréquent en industriel). ▪ Le moule-emballage est le conditionnement primaire, contrairement aux autres appareillages où on récupère un suppositoire à conditionner. ▪ <u>On refroidit</u> ensuite les moules pour avoir une solidification. ▪ Le refroidissement doit se faire à la bonne vitesse pour une solidification homogène, pour éviter la sédimentation (irritation) ou la rétraction formant des cheminées intérieures (mauvaise qualité). ▪ On utilise alors des armoires ou tunnels frigorifiques. ▪ Le <u>raclage/arasage</u> permet d'éliminer les excès pour avoir une des faces lisse et bien droite. ▪ On peut enfin <u>conditionner le suppositoire</u> (sauf pour le moule-emballage).
-------------	---

	▪ Le suppositoire revient à température ambiante et doit normalement être solidifié (il y a un contrôle de température dans les salles de fabrication). ▪ On utilise des <u>conditionneuses pour thermoscellage</u> de plaques et demi-alvéoles en matières plastiques, ou de films thermocollants non préformés en aluminium recouvert de laque/PE (polyéthylène).				
Contrôles	❑ Contrôles organoleptiques : ○ On regarde <u>l'homogénéité de surface et en profondeur</u> (voir s'il y a des cheminées à l'intérieur). ○ Reflet du bon contrôle du refroidissement. ❑ Uniformité de masse. ❑ Uniformité de teneur : si la SA est en faible proportion dans la masse du suppositoire (inférieure à 2mg ou 2% de la masse totale). ❑ Dureté : résistance à la rupture, comme pour les comprimés on va avoir une norme fixée par l'industriel (supérieure à 20 Newton, donc plus faible que pour les comprimés). → Cette norme de dureté doit permettre une bonne manipulation, conditionnement, et stockage pour que le patient reçoive toute la dose. → On teste la dureté par écrasement et on mesure la force nécessaire pour avoir une rupture du suppositoire. ❑ Essai de désagrégation : comme pour les formes orales, il faut contrôler la désagrégation puisqu'il faut libérer la SA dans les liquides biologiques de l'ampoule rectale. → On place ainsi les suppositoires dans de l'eau à 36 +/-1°C et on accorde un temps de <u>30min pour les excipients gras</u> et <u>60min pour les hydrophiles</u>. ❑ Temps de ramollissement : essai particulier réalisé pour voir si les suppositoires qui fondent sans se désagréger ont bien un temps de ramollissement qui va permettre la désagrégation dans le temps donné. → On mesure ce temps en mettant le suppositoire dans un bain et on regarde au bout de combien de temps il y a ramollissement à 36°C. ❑ Essai de dissolution : pour <u>les suppositoires à libération modifiée</u> ou pour une <u>action locale prolongée</u>. → Il faudra adapter l'appareil aux excipients et la cellule à flux continu pour les excipients hydrophobes sera la plus utilisée. → Cet essai n'est pas obligatoire, il dépend des caractéristiques particulières des suppositoires				
Capsules rectales					
Définition	❑ Ce sont des préparations unidoses solides qui se présentent comme des capsules à enveloppe molle (même monographie que les capsules molles de la voie orale) mais pouvant être recouvertes d'un enrobage lubrifiant pour faciliter l'administration et réduire l'irritation. ❑ Elles peuvent être de forme allongée, lisse, d'aspect extérieur uniforme.				
Préparation	• Comme pour les capsules molles, on utilise des excipients semi-solides : des mélanges d'huiles et de matières premières grasses semi-solides, avec des émulsifiants pour faciliter la diffusion dans le rectum. • Le tout dans une enveloppe de gélatine ou d'HPMC. Fabrication par soudure et injection simultanées				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Avantages</th><th>Inconvénients</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td> ✓ Le dosage de la SA est précis, la forme est bien adaptée aux <u>pays tropicaux</u> (la gélatine résiste à des températures de 37°C ou plus), et il y a une très bonne dissémination dans l'ampoule rectale. ✓ Bonne alternative à condition que la SA soit bien solubilisée dans les huiles végétales ou matières grasses semi-solides, car les capsules molles ne peuvent pas contenir de liquide aqueux (dissolution de la gélatine). </td><td> ✗ Méthode de fabrication coûteuse et délicate, ✗ Beaucoup plus difficile que la fabrication de suppositoires. </td></tr> </tbody> </table>		Avantages	Inconvénients	✓ Le dosage de la SA est précis, la forme est bien adaptée aux <u>pays tropicaux</u> (la gélatine résiste à des températures de 37°C ou plus), et il y a une très bonne dissémination dans l'ampoule rectale. ✓ Bonne alternative à condition que la SA soit bien solubilisée dans les huiles végétales ou matières grasses semi-solides, car les capsules molles ne peuvent pas contenir de liquide aqueux (dissolution de la gélatine).	✗ Méthode de fabrication coûteuse et délicate, ✗ Beaucoup plus difficile que la fabrication de suppositoires.
Avantages	Inconvénients				
✓ Le dosage de la SA est précis, la forme est bien adaptée aux <u>pays tropicaux</u> (la gélatine résiste à des températures de 37°C ou plus), et il y a une très bonne dissémination dans l'ampoule rectale. ✓ Bonne alternative à condition que la SA soit bien solubilisée dans les huiles végétales ou matières grasses semi-solides, car les capsules molles ne peuvent pas contenir de liquide aqueux (dissolution de la gélatine).	✗ Méthode de fabrication coûteuse et délicate, ✗ Beaucoup plus difficile que la fabrication de suppositoires.				
Contrôles	▪ Exactement les mêmes que pour les suppositoires : uniformité de masse/teneur, essai de désagrégation inférieur à 30min, essai de dissolution si besoin.				

Solutions, émulsions, suspensions rectales					
Définition	☐ Préparations liquides destinées à la voie rectale, pour une action locale (le plus souvent) ou systémique ou à des fins diagnostiques. ☐ Absorption à partir du rectum ou du côlon (les liquides peuvent remonter jusqu'au côlon).				
Lavements	• Principale utilisation des formes liquides. • Effet évacuateur avec glycérol/macrogol qui attirent l'eau provoquant une action irritante favorisant l'évacuation. • Les lavements sont indispensables pour les personnes alitées pendant plusieurs jours et dont le transit intestinal ne peut plus se faire, créant des problèmes d'évacuation (occlusions intestinales très graves, voire mortelles).				
Préparation des lavements	⇒ Les lavements peuvent être composés d'un <u>mélange avec une SA</u> ou peuvent être uniquement un <u>mélange d'excipients</u>. ⇒ La SA est dissoute ou dispersée dans l'eau, glycérol ou macrogol, avec des excipients pour ajuster la viscosité, contrôler le pH ou aider à la conservation. ⇒ On peut avoir des micro-lavements (2,5ml) et des très gros lavements (jusqu'à 2000ml), conditionnés dans des récipients avec des canules pour l'administration. ⇒ Contrôle des formes liquides tel que vu précédemment.				
Poudres et comprimés pour solutions ou suspensions rectales					
➤ Préparations unidoses à dissoudre ou disperser dans de l'eau ou d'autres solvants au moment de l'administration. ➤ On ajoute un excipient pour faciliter la dissolution ou la dispersion ou empêcher l'agrégation des particules. ➤ On fait des contrôles après reconstitution, identiques aux formes précédentes. ➤ On vérifie les poudres, les comprimés puis les liquides.					
Préparations rectales semi-solides					
➤ Pommades, crèmes et gels utilisés par voie rectale. ➤ On a une SA dissoute ou dispersée dans un excipient simple ou composé, conditionnée dans un récipient unidose avec canule et on fait un contrôle des formes semi-solides. ➤ On utilise ces formes pour un traitement local quand on veut un temps de résidence augmenté par rapport aux suppositoires. ➤ <i>Pour traiter par exemple une infection localement.</i>					
Mousses rectales					
➤ Les mousses rectales servent à avoir une bonne dispersion partout. ➤ Ces mousses sont à appliquer sur la muqueuse rectale pour une action locale. ➤ Dispersion d'un volume important de gaz dans une préparation liquide (qui est un mélange de SA et de tensioactifs). ➤ On a formation de la mousse au moment de l'administration et conditionnement dans un récipient pressurisé ayant un dispositif avec une seringue et une canule. ➤ Rarement utilisées mais permet de bien couvrir une surface pour traiter par exemple une infection.					
Tampons rectaux					
➤ Préparations unidoses solides destinées à être introduites dans la cavité rectale (partie inférieure) pour un temps limité. ➤ Préparations à base de <u>cellulose</u>, <u>collagène</u> ou <u>silicone</u> qui sont imprégnés de SA pour maintenir le contact. ➤ Particulièrement intéressant dans le cas par exemple de chirurgies pour maintenir l'antiseptique en place					
Usages comparés des formes rectales					
♦ Les suppositoires sont surtout utilisés pour des actions systémiques et un peu locales. ♦ Les préparations semi-solides sont utilisées essentiellement pour une action locale grâce à un temps de résidence augmenté.		Action laxative	Action locale	Action systémique	Avantages/inconvénients par rapport / suppositoires
	Préparations liquides	+++	+	+	Possibilité de lavement de grand volume
	Suppositoires	+	++	+++	Forme majeure vue en 3A
	Capsules rectales	+	++	+++	Meilleure dissémination dans rectum mais coûts de fabrication plus élevés
	Préparations semi-solides	+	+++	-	Temps de résidence augmenté
		↑durée d'action locale			

18

VI-VOIE VAGINALE	
Définition	☐ Administration des médicaments dans le vagin pour une action locale uniquement (actions antimicrobienne, antifongique et hormonale)
Muqueuse vaginale	• Très particulière car faible perméabilité par rapport aux autres muqueuses. • On peut avoir une action locale recherchée, mais c'est très rare qu'il y ait un passage, qui serait dans ce cas-là des effets secondaires inattendus. • La muqueuse vaginale est formée de <u>replis et saillies très développées</u>, ce qui rend difficile le traitement des infections sur toutes les surfaces. • Pas de sécrétion, mais seulement une transsudation séreuse et donc le volume de liquide biologique est très faible, ce qui pose donc un <u>problème pour la libération et la dissolution des SA</u>. • La voie systémique ne permet pas d'accéder au vagin : c'est une zone close uniquement accessible localement. • pH particulier entre 4 et 4,5 pour l'adulte, qui varie avec l'âge et/ou les états physio/pathologiques. • Volume du vagin est réduit pour les femmes vierges, posant un problème pour le traitement des fillettes.
Préparations vaginales	
Définition	☐ Préparations de liquides, semi-solides, et solides destinées à être administrées par voie vaginale généralement en vue d'une action locale. ☐ Contiennent une ou plusieurs SA dans un récipient adapté.
Différentes préparations	▪ Ovules ▪ Capsules vaginales ▪ Solutions, émulsions et suspensions vaginales ▪ Comprimés pour solutions ou suspensions vaginales ▪ Préparations vaginales semi-solides ▪ Mousses vaginales ▪ Tampons vaginaux → Les formes sont exactement identiques à celles de la voie rectale, exceptés qu'ici les suppositoires s'appellent des ovules (mais même composition et problèmes de fabrication). → Les seules différences sont les comprimés vaginaux et les inserts vaginaux
Comprimés vaginaux	
Définition	☐ Préparations unidoses solides dépendant de la monographie, qui peuvent être non enrobés ou pelliculés. ☐ Souvent utilisés pour les traitements antimicrobiens et antifongiques.
Caractéristiques	⇒ Déliter un comprimé dans un faible volume de liquide est très difficile. • On va utiliser une composition avec des excipients (notamment des délitants très efficaces) • On peut conseiller un trempeage préliminaire dans de l'eau avant application. ⇒ Il faut absolument utiliser des excipients qui respectent le pH local (en premier choix le lactose), car généralement les infections sont dues à un problème de pH et la restauration du pH permet aux bactéries non pathogènes de lutter contre les infections. ⇒ Pour pénétrer dans les replis on peut rajouter une <u>effervescence</u> en additionnant du carbonate et de l'acide citrique (effervescence en présence d'eau) pour mieux couvrir toute la surface de la cavité et traiter les infections. • On rajoute des agents moussants comme le <i>laurylsulfate de sodium</i> qui possède une action microbicide. ⇒ Pour une <u>pénétration en profondeur</u> on va utiliser des <u>applicateurs</u> pour l'administration, et pour le maintien de la forme on utilise des tampons le matin ou on favorise plutôt une administration au coucher. • Mais si l'infection est très importante il faut alors un maintien tout au long de la journée
Préparation	▪ Comme pour les comprimés par voie orale, avec des diluants, liants, délitants, lubrifiants, des polymères d'enrobage si nécessaire avec plastifiant. ▪ La fabrication se fait par compression par machines alternatives et rotatives.
Contrôles	✓ Uniformité de masse/teneur ✓ Essai de dissolution ✓ Essai de désagrégation (inférieur à 30min) mais dans une atmosphère humide et avec de l'eau affleurante. ⚠ On ne trempe pas dans l'eau pour cet essai de désagrégation car ça ne correspond pas à la physiologie vaginale.
Inserts vaginaux	
○ Anneaux/dispositifs vaginaux ○ Action contraceptive ○ Tolérance locale bonne ○ Mise en place pour un temps donné et prolongé	