

*UE6 - Pharmacie Galénique : Voies d'administration et Formes Pharmaceutiques*

---

Chapitre 6 :

# Formes galéniques administrées par voies parentérales

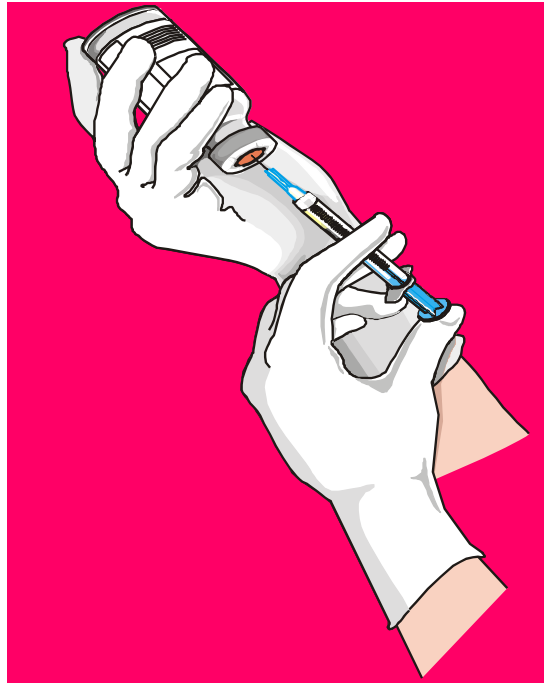
Professeur Denis WOUESSI DJEWE

---

Année universitaire 2011/2012

Université Joseph Fourier de Grenoble - Tous droits réservés.

# Généralités et définitions



## ■ Définition de l'administration parentérale

- ▶ Introduction du médicament dans l'organisme **par effraction** du tissu cutané à l'aide d'instruments adéquats
- ▶ Médicament déposé à l'intérieur d'un tissu ou déversé dans le torrent circulatoire
- ▶ Le médicament et les instruments utilisés doivent être stériles

## ■ Les principales voies d'administration

▶ Voie sous cutanée: **SC** ou hypodermique:  
Administration de faibles volumes: 1 à 2 ml. *Ex. inj. insuline.*

▶ Voie intramusculaire: **IM**  
Administration de volumes compris entre 5 à 20 ml

▶ Voie intraveineuse: **IV**  
Administration de volumes importants > 5-20 ml.  
En perfusion les volumes peuvent atteindre des centaines de ml

• Autres voies:

- Voie intrarachidienne
- Voie intra articulaire
- Voie intra cardiaque

## ■ Intérêt de l'administration parentérale

- ▶ Rapidité d'action: pas de phase d'absorption ou phase d'absorption minimisée
- ▶ Biodisponibilité optimale ou maximale: peu ou pas de dégradation du P.A.
- ▶ Administration de produits non absorbables ou dégradables par d'autres voies
- ▶ Traitement de patients inconscients

## Inconvénients de l'administration parentérale

- ▶ Douleur à l'injection
- ▶ Traitement difficile en ambulatoire
- ▶ Recours à un personnel qualifié pour l'administration...

## ■ Préparations parentérales selon la Pharm. Eur.

### ▶ Préparations injectables

Solutions, Emulsions, Suspensions stériles contenant P.A., eau PPI, liquides non aqueux stériles, ou mélange des 2

### ▶ Préparations pour perfusion intraveineuse

Solutions aqueuses ou émulsions à *phase continue aqueuse*, stériles, et normalement isotonique au sang, administrées à grand volume:

elles ne sont pas additionnées de conservateurs antimicrobiens

### ▶ Préparations à diluer pour injection ou pour perfusion intraveineuse

Solutions stériles destinées à être injectées ou administrées par perfusion après dilution dans un liquide spécifié.

## ■ Préparations parentérales selon la Pharm. Eur.

### ▶ Poudres pour injection ou perfusion intraveineuse

Substances solides et stériles, *réparties dans leurs récipients définitifs*; elles donnent rapidement après agitation avec le volume prescrit de liquide stérile spécifié, *soit une solution limpide* et pratiquement exempte de particules, *soit une suspension homogène*.

### ▶ Implants injectables

Préparations solides, stériles, de taille et de forme appropriées à l'implantation parentérale. Ils assurent une libération du P.A. sur une longue durée.

## ■ Principaux solvants dans préparations parentérales

### ▶ Eau PPI

Solvant de 1er choix, sauf impossibilité... Eau PPI obtenue par distillation...

### ▶ Solvants non aqueux

Utilisés lorsque le P.A. est peu soluble ou insoluble dans l'eau.

→ Deux catégories de solvants non aqueux:

- **Solvants non aqueux miscibles à l'eau:**

Ethanol – Glycérol - Propylène glycol- Macrogols 200 – 400

- **Solvants non aqueux non miscibles à l'eau:**

Huiles naturelles : arachide – soja – olive

Huiles semi-synthétiques: oléate d'éthyle

- *Benzoate de benzyle – alcool benzylique – lactate d'éthyle*

**N.B.** Pas d'administration IV de solvant non aqueux comme seul excipient...



## ■ Qualités requises pour les préparations parentérales

- Stérilité (*voir plus loin*)

- Apyrogène ou absence de pyrogènes

Endotoxines bactériennes (cadavres des bactéries Gram<sup>-</sup>)

Particules de substances chimiques ou particules métalliques)

*Injection pyrogène* ⇒ *Élévation de T° chez patients...*

- Isotonie au plasma

Préparations injectables iso-osmolaires au plasma. *c-à-d*

osmolalité des solutions = 270 à 300 mosm/kg ou /L

- Préparation hypertonique injectée: fuite d'eau des hématies:

*plasmolyse*

- Préparation hypotonique injectée: entrée d'eau dans hématies:

*hémolyse*

## ■ Qualités requises pour les préparations parentérales

### ● Limpidité pour les solutions parentérales

Absence de particules visibles soit à l'œil nu, soit au moyen de dispositifs d'observation adéquats....

### ● Tolérance

pH compatibles avec la stabilité du P.A. mais aussi avec l'absence de douleur à l'injection ( $3 \leq \text{pH} \leq 9$ )...

*N.B. : pH du plasma = 7,4*

### ● Stabilité et bonne conservation

Pas de dégradation de P.A. et pas de contamination bactérienne au cours de la conservation...

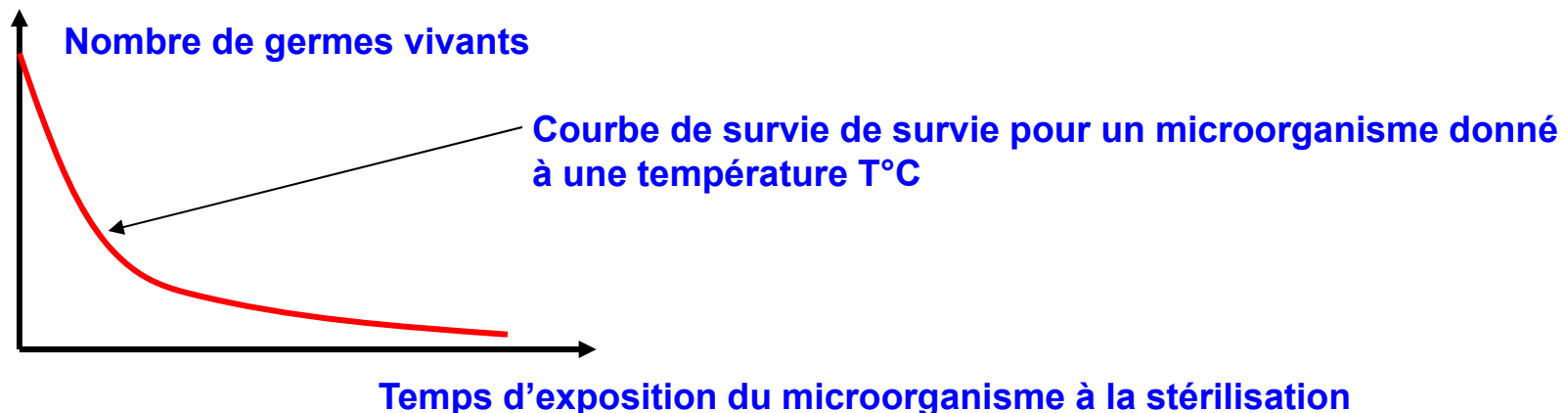
# STERILITE : Qualité obligatoire pour les prép. parentérales

## ► Définition de la stérilité

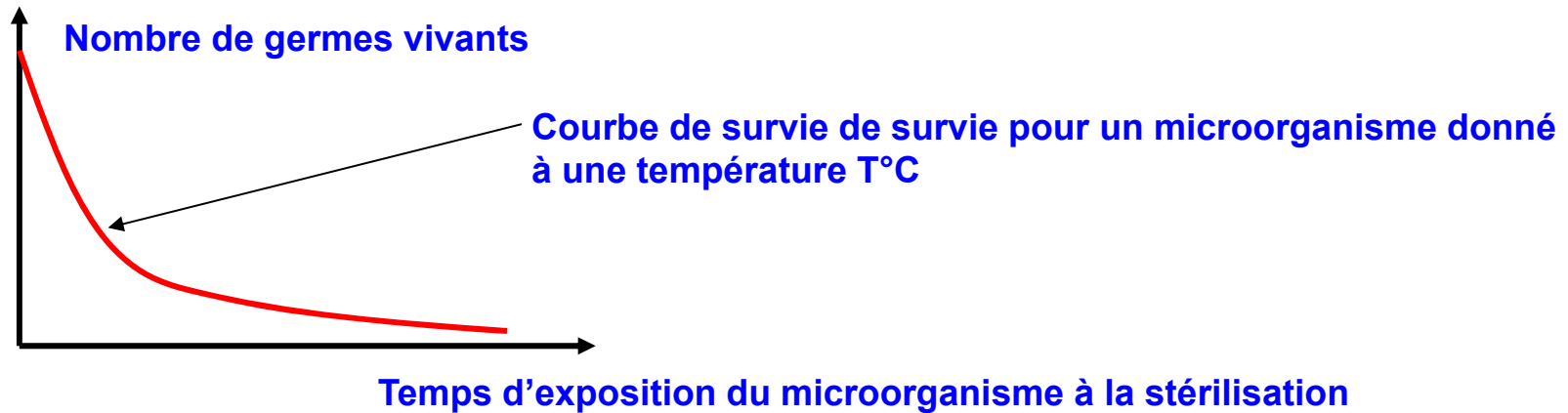
- Au sens général: Stérilité  $\equiv$  Absence de tout microorganisme vivant
- Pour les produits pharmaceutiques: Stérilité  $\equiv$  Absence d'entités capables de survivre et/ou de se multiplier (*BPF*)

*La stérilité absolue est-elle atteignable ?*

→ L'inactivation des microorganismes suit une **loi exponentielle**: il existe toujours une probabilité statistique qu'un microorganisme survive à la stérilisation.



## ► Définition de la stérilité



Cette courbe de survie des microorganismes permet d'écrire l'équation:

$$\log \frac{N}{N_0} = -kt$$

$N_0$  : nombre initial de germes dans un volume donné

$N$  : nombre final de germes **revivifiables** dans le même volume au temps  $t$

$k$  : constante de vitesse -  $t$  : temps

⇒ **Population de germes revivifiables tend vers 0 si  $t$  tend vers l'infini**

L'état de stérilité absolue, c'est-à-dire nombre de germes = 0 n'est pas théoriquement réalisable...

⇒ La Pharm. Eur. propose le **N. A. S**: Niveau d'Assurance de Stérilité. Le N.A.S. est atteint quand une seule unité non rigoureusement stérile pourrait être présente sur une population de 1 million ou **N.A.S = 10<sup>-6</sup>**

$$\log \frac{N}{N_0} = -kt$$

$N_0$  : nombre initial de germes dans un volume donné

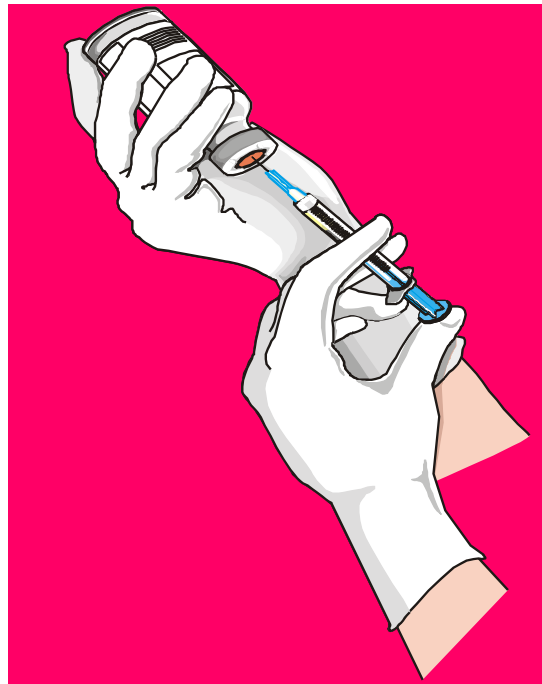
$N$  : nombre final de germes **revivifiabiles** dans le même volume au temps  $t$

$k$  : constante de vitesse -  $t$  : temps

*L'équation montre que pour augmenter les chances de parvenir à une stérilisation satisfaisante, il faut partir d'une valeur de  $N_0$  la plus faible possible...*

*Autrement dit : la charge bactérienne de la préparation ou « **Bioburden** » avant stérilisation doit être la plus faible possible.*

# PROCÉDÉS DE STÉRILISATION



Deux grands **APPROCHES** de stérilisation

■ **Procédés de destruction**

Destruction des microorganismes présents dans la préparation terminée: → Stérilisation finale

On distingue **deux mode de destruction**

- Destruction par des **moyens physiques**
  - Action de la *chaleur*
  - Action des *rayonnements ionisants*
- Destruction par des **moyens chimiques**
  - Action des *substances toxiques*

■ **Procédé d'élimination**

Séparer les microorganismes de la préparation médicamenteuse

- Elimination par **filtration stérilisante**

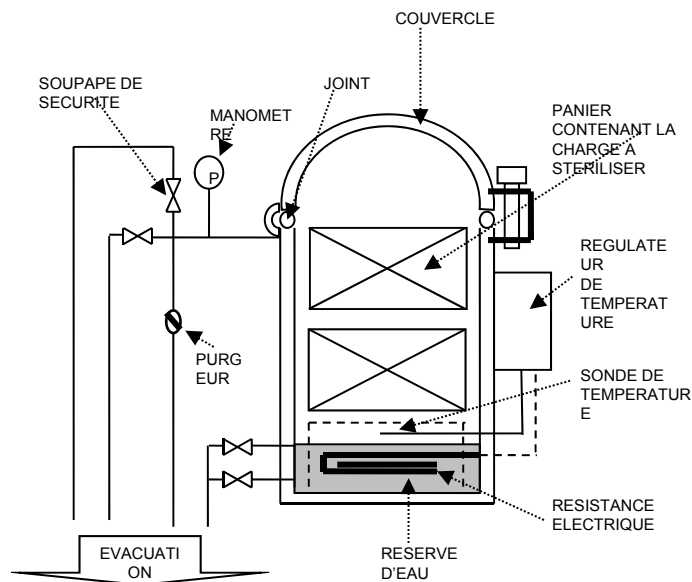
- Destruction par des moyens physiques : **la chaleur**
- ▶ **Stérilisation par la chaleur humide**

## Principe et dispositif technique

Dans une enceinte étanche appelée **autoclave**, le produit à stériliser est soumis à de la **vapeur d'eau surchauffée**, ou à ruissellement d'eau **surchauffée**, à **température élevée**, sous une **pression contrôlée**, pendant **temps t**.

**Ex. 121 °C minimum pendant 15 minutes**

**Stérilisation de flacon de solution injectable**



**Schéma et photo d'un autoclave**





- Destruction par des moyens physiques: **la chaleur**
  - ▶ **Stérilisation par la chaleur sèche**

## Principe et dispositif technique

Dans une enceinte étanche appelée **four**, le produit à stériliser est soumis à de l'air filtré sur filtre **HEPA** (*High Efficiency Particulate Air*) et chauffé.

Conditions de référence : 160°C pendant 2 heures : durée plus importante du fait de la faible conductivité de la chaleur de l'air sec.

**Application des  $T^{\circ} > 220^{\circ} \text{C}$  → stérilisation + dépyrogénéisation de flacons de verre.**



- Destruction par des moyens physiques: **Rayonnements ionisants**

- ▶ Principe générale de la radiostérilisation

Exposer le produit à un rayonnement ionisant, provenant **d'un radio isotope** ou d'un **faisceau électronique énergisé** par un accélérateur d'électrons.

- ▶ Mécanisme de la radiostérilisation

Le rayonnement provoque une ionisation *directe* de l'ADN ou des enzymes du microorganisme,  
ou provoque *indirectement* les mêmes effets par production de radicaux libres...

▶ Deux Principaux sources de rayonnements ionisants

- Le rayonnement bêta ( $\beta$ ) : de nature corpusculaire

- Des accélérateurs d'électrons émetteurs de rayonnement  $\beta$  , faisceaux d'électrons énergisés et très puissants qui sont focalisés sur le produit à stériliser.
- Le temps d'exposition du produit pour obtenir une stérilisation est très court (quelques secondes à quelques min.)
- Le rayonnement  $\beta$  est cependant moins pénétrant que le rayonnement gamma ( $\gamma$ )

## Diapositive 19

---

d1

mm

denis; 17/11/2009

- **Le rayonnement gamma ( $\gamma$ ) : de nature électromagnétique**

- La source de rayonnement est le radioélément Cobalt 60 ( $^{60}\text{Co}$ ) qui émet un rayonnement  $\gamma$  (photon à haute énergie)

- Le rayonnement ( $\gamma$ ) est très bactéricide et très pénétrant, ce qui rend son emploi très dangereux...

*⇒ Installations particulières pour sa mise en œuvre : local spécial avec d'épais murs en béton avoisinant 2 mètres d'épaisseur*

**Entrée des produits à stériliser dans leur emballage primaire, voir externe, chargés dans des balancelles et convoyés dans la zone d'irradiation**

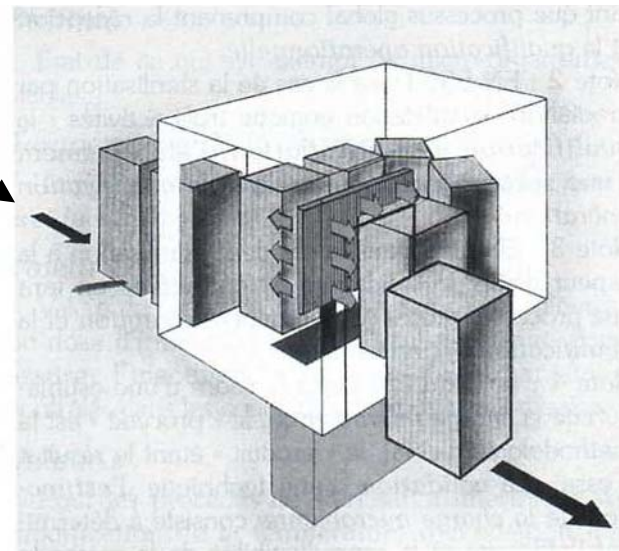


Figure 3 : Irradiateur  $\gamma$ .

**Sortie des produits stériles**

## Diapositive 20

---

d2

mm

denis; 17/11/2009

- ▶ La stérilisation par irradiation peut-être effectuer sur un médicament dans son emballage définitif :

Ex. Stérilisation d'un médicament contenu dans une seringue pré-remplie

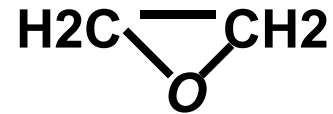


- ▶ Les dispositifs médicaux, nécessaires pour perfusion, les articles de pansement et de suture... peuvent être stérilisés par irradiation
- ▶ Ce mode de stérilisation ne provoque pas d'échauffement des produits
- ▶ Des dosimètres placés sur les cartons contenant les produits à stériliser permettent de contrôler la dose de rayonnement reçu par le produit.
- ▶ La dose stérilisante permettant d'atteindre le Niveau d'Assurance de Stérilité (N.A.S.,  $10^{-6}$ ) = 25 KGy (Gy = unité Gray, 1Gy = 1 J/kg).

- Destruction par des **moyens chimiques** : *substances toxiques*

*Gaz toxiques : Le formol – l'acide peracétique – L'oxyde d'éthylène.*

*Parmi ces trois gaz, l'oxyde d'éthylène est le plus utilisé, car ses propriétés pénétrantes sont plus importantes...*



### **Oxyde d'éthylène**

- ▶ Petite molécule (MM 44,05), est plus dense que l'air,  $d = 1,52$
- ▶ Mécanisme d'action: gaz alkylant des acides nucléiques
- ▶ Mise en œuvre: Stérilisation nécessitant une installation sophistiquée
- ▶ Paramètres : Concentration et la quantité en gaz stérilisant – la pression dans l'enceinte de stérilisation - Humidité relative – la température – la durée du cycle de stérilisation... sont à considérer.
- ▶ Attention : gaz explosif en présence d'air – désorption de l'oxyde résiduel :  $< 2$  ppm)...
- ▶ Applications : dispositifs médicaux...pas très conseillé pour les P.A. en poudre...



## ■ Procédé d'élimination : Filtration stérilisante

### ● Principe

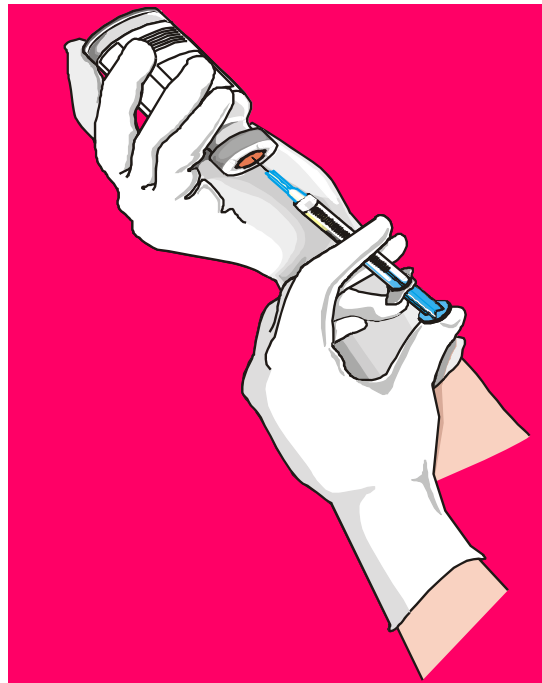
Séparer les microorganismes du produit à l'aide d'un média filtrant : **filtre écran, diamètre nominal des pores = 0,22  $\mu\text{m}$ .**

- Applicable aux produits thermolabiles, ne pouvant être stérilisés dans leur emballage terminal

- Précautions à respecter pour réaliser une filtration stérilisante satisfaisante:

- ▶ **Procéder au préalable à une filtration clarifiante (0,45  $\mu\text{m}$ )**
- ▶ **Charge bactérienne de départ la plus faible possible**
- ▶ **Utiliser des filtres stériles, du matériel et des récipients stériles**
- ▶ **Filtrer sous pression à l'aide d'un gaz stérile (azote stérile)**
- ▶ **Conditionner le produit stérile en zone classée A**
- ▶ **Filtrer rapidement le médicament après sa fabrication...**

# LES ARTICLES D'EMBALLAGE PRIMAIRE



## Le Verre

### ➤ Verre borosilicaté de type I

- Neutre dans la masse: résistance hydrolytique élevée
- Exclusivement réservé aux usages pharmaceutiques
- Verre chimiquement résistant.
- Adapté aux préparations pour usage parentéral et non parentéral

### ➤ Verre calco-sodique de type II

- Traité sur sa face interne pour diminuer échanges ioniques
- Résistance hydrolytique élevée
- Adapté aux préparations aqueuses pour usage parentérale de pH < 7

# Les Matières Plastiques

## ➤ P V C : Poly Vinyl Chloride ou Chlorure de polyvinyle

Polymère de grande diffusion

Synthétisé à partir du monomère  $\text{CH}_2=\text{CHCl}$ ,

Composition du matériau : **55% de PVC au minimum + additifs variés**

## ➤ PolyEthylène : PE : Polyéthylène basse densité (PEBD)

Matériau **sans additifs**

Stérilisable à l'autoclave à 111, 5 °C

Bonne résistance chimique....

Imperméable à la vapeur d'eau

## ➤ PolyPropylène : PP

Thermoplastique formé de chaînes linéaires de motifs propylènes...

Bonne résistance chimique, perméable aux gaz (sauf à la vapeur d'eau)

Peu transparent en couches épaisses mais transparent en couches fines.

# Mentions légales

L'ensemble de cette œuvre relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle, littéraire et artistique ou toute autre loi applicable.

Tous les droits de reproduction, adaptation, transformation, transcription ou traduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Cette œuvre est interdite à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'université Joseph Fourier (UJF) Grenoble 1 et ses affiliés.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits à l'Université Joseph Fourier (UJF) Grenoble 1, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.