

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

Chapitre 3 :
Etapes d'élaboration d'un médicament :
du p.a. au produit fini

Place de la pharmacie galénique
origines & classification des excipients

Professeur Denis WOUESSI DJEWE

Année universitaire 2011/2012

Université Joseph Fourier de Grenoble - Tous droits réservés.

Excipients : rôles, origines, classification

- Introduction
- Caractère d'inertie des excipients
- Quelques exemples illustrant les rôles des excipients
- Classification des excipients
 - ▶ Excipients d'origine minérale
 - Excipient minéral liquide
 - Excipients minéraux solides
 - ▶ Excipients d'origine organique

Excipients : rôles, origines, classification

• Introduction

▶ Au même titre que les P.A., les **excipients jouent un rôle capital** dans le médicament à plusieurs niveaux :

- conception
- fabrication
- conservation et
- administration du médicament.

▶ La maîtrise de la mise en œuvre des excipients implique de connaître :

- leur toxicité et leur tolérance
- leurs propriétés physico-chimiques
- leurs fonctionnalités
- leurs domaines d 'application

Caractère d'inertie des excipients

L'excipient ne doit présenter aucune action pharmacologique propre : en outre, il doit présenter **une totale inertie**.

- ◆ **Inertie de l'excipient vis-à-vis du principe actif**

Inertie physico-chimique : exigée pour éviter toute dégradation ou modification du P. A. susceptibles d'altérer son action ou induire une toxicité...(produits de dégradation toxiques)

- ◆ **Inertie vis-à-vis du malade ou du patient**

Exigence d'une totale absence d'activité pharmacologique de l'excipient

- ◆ **Inertie vis-à-vis du conditionnement**

Inertie à considérer dans les deux sens : pas d'attaque du conditionnement primaire par l'excipient et pas de *relargage* des composants du conditionnement primaire vers le médicament.

Principaux rôles des excipients

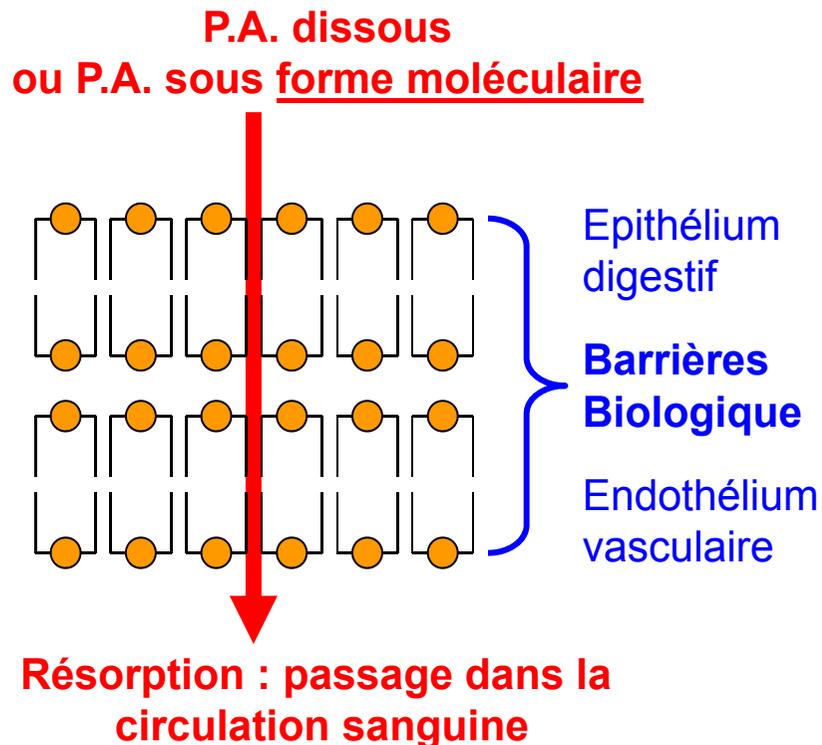
- Permettre la préparation du médicament
- Permettre ou faciliter l'emploi du médicament
- Permettre la conservation du médicament
- Moduler la libération d'une substance active à partir du support
- Moduler la libération et la distribution d'une substance active à partir du support

Principaux rôles des excipients (suite)

➤ Permettre la préparation du médicament

Ex. Préparation de **solution injectable de caféine**: la caféine est insoluble dans l'eau froide. L'association du benzoate de Na ou salicylate de Na
⇒ **obtention d'un complexe** [Caféine + benzoate de Na] **soluble**

Remarque importante: Le passage ou la mise en solution des P.A. peut constituer une étape essentielle à l'absorption (*cf. cours de F. Stanke*)



⇒ Un des principaux défis de la Pharmacie Galénique:

Rechercher et optimiser la mise en solution des P.A. peu ou pas solubles dans l'eau

N.B.: eau = principale composante des fluides biologiques

Principaux rôles des excipients (suite)

➤ Permettre ou faciliter l'emploi du médicament

Ex . Si un patient a des difficultés à déglutir une forme galénique solide (comprimés, gélules...):

→ élaboration d'une forme galénique liquide ou d'une forme galénique solide *mais effervescente* permettant d'administrer un liquide:

⇒ ***Plus facile à ingérer***

➤ Permettre la conservation du médicaments

Ex. Médicament contenant des substances actives fragiles : par exemple un P.A. sensible à l'oxydation:

⇒ ***Addition d'un excipient conservateur antioxydant protégera le P.A***

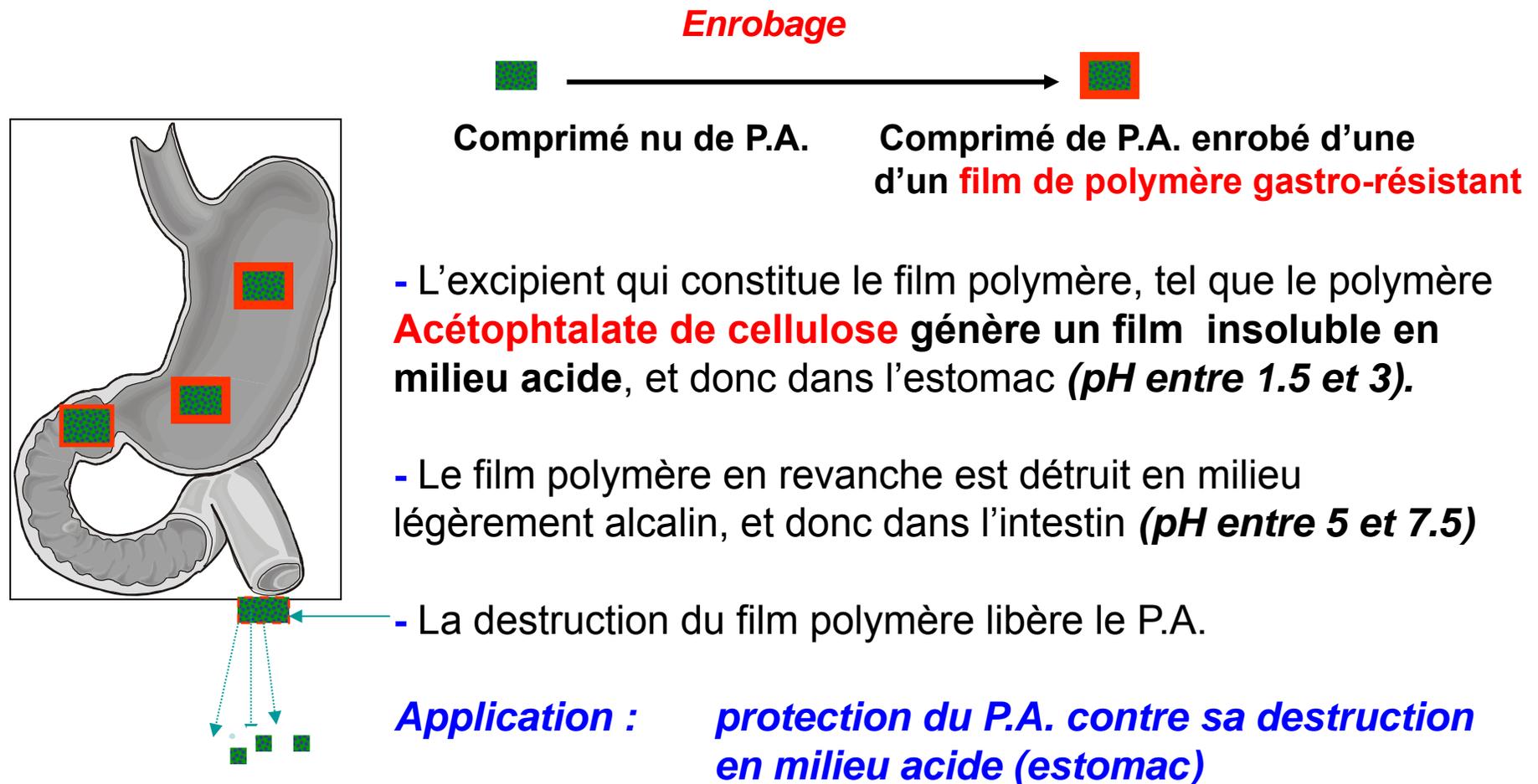
Ex. Médicament susceptible d'être contaminé par les microorganismes:

⇒ ***Addition d'un excipient conservateur antimicrobien.***

➤ Moduler la dissolution ou la libération d'une substance active à partir du support : *deux cas*

Cas n° 1 Formes galéniques solides à libération différée:

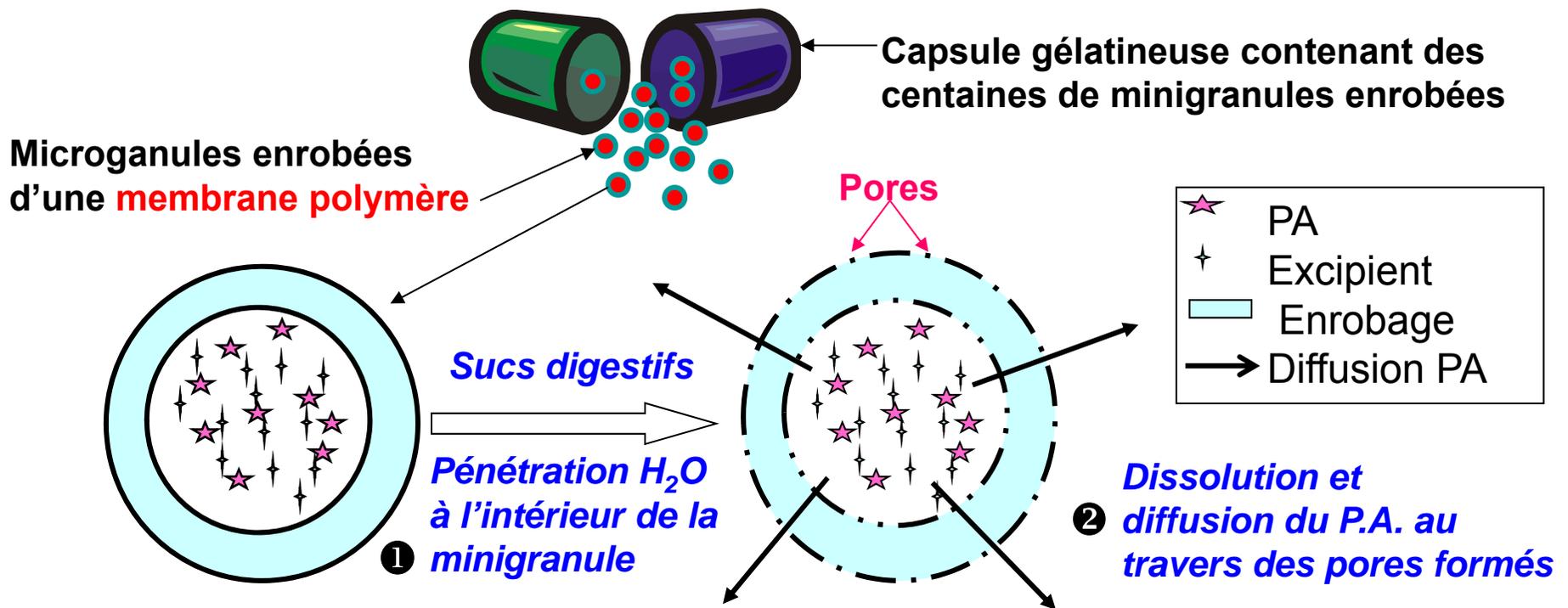
Après administration orale du médicament, la forme **galénique solide** demeure intacte dans l'estomac, et ne libère le P.A. que lors de son arrivée dans l'intestin. *Comment élabore-t-on ces formes galéniques ?*



➤ Moduler la dissolution ou la libération d'une substance active à partir du support (suite)

Cas n° 2: Forme galénique solide à libération prolongée:

Après administration orale du médicament, le P.A. est libéré lentement et progressivement tout le long du tractus digestif sur une durée de plusieurs h.



- L'excipient qui constitue la membrane polymère chargée de ralentir la libération du P.A. est **l'éthylcellulose**.
- Cet excipient génère un film insoluble à tout les pH du TD . En revanche, des pores se forment progressivement au travers desquels s'échappe le P.A. dissous.

➤ Moduler la libération et la distribution d'une substance active à partir du support

▶ Dans tous les deux cas précédant, la forme galénique a permis de contrôler la libération du P.A., qui une fois absorbé, va suivre le torrent circulatoire dans lequel il est dissous.

▶ Dans le système que nous allons décrire, la forme galénique va orienter le trafic du P.A. dans l'organisme. **On parle de Vectorisation.**

▶ La **vectorisation** a pour objectif de **maîtriser la distribution** du P.A. dans l'organisme grâce aux **vecteurs** qui le conduit jusqu'à un site choisi.

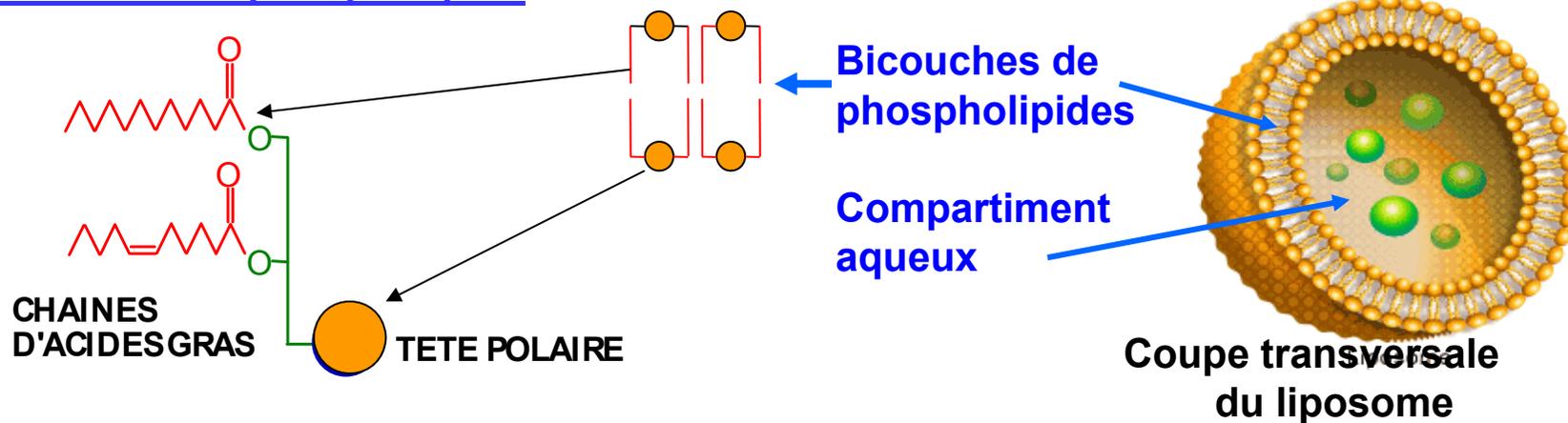
▶ Ces vecteurs sont en général de **petites sphères** ou de **petites vésicules**, de taille **nanométrique, 50 à 400 nm (0,050 à 0,4 µm)** dans lesquelles est encapsulé le P.A. Les vecteurs se présentent physiquement sous la forme de **suspensions colloïdales = sphères ou vésicules dispersées dans l'eau.**

▶ Après administration, par voie vasculaire généralement, **le vecteur, en fonction de sa configuration**, va se diriger vers **une cible thérapeutique** en y entraînant le P.A. qui lui est associé.

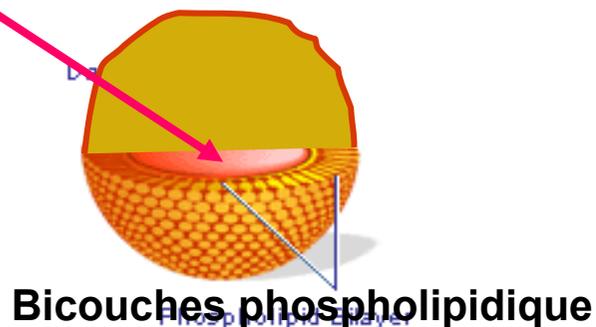
▶ Les LIPOSOMES : ex. de vecteurs '**SYNTHETIQUES**' de P.A. très étudiés et déjà mis en œuvre dans des médicaments commercialisés

▶ Les liposomes sont des vésicules à base de **phospholipides**, organisés en bicouches et qui délimitent un compartiment central aqueux qui peut accueillir les P.A. hydrophiles.

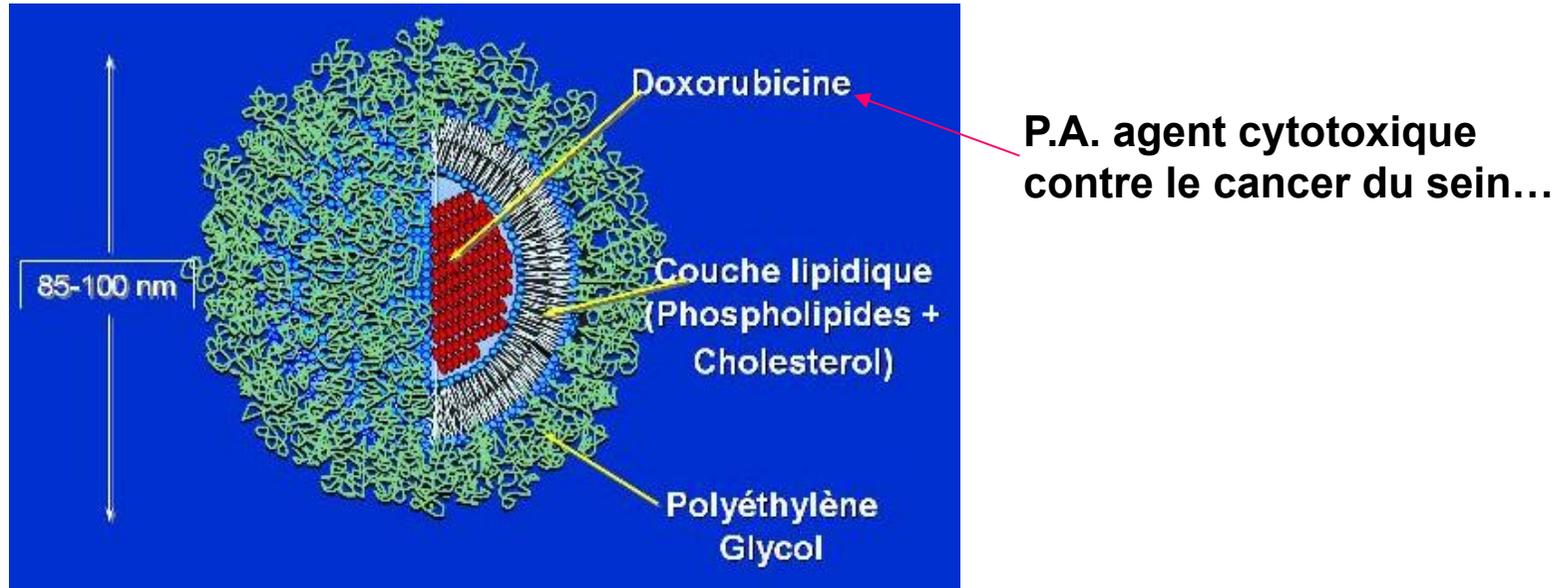
Structure de phospholipide



Compartiment aqueux contenant le P.A.



- ▶ Les liposomes spécialement élaborés permettent de concentrer des P.A. cytotoxiques au niveau des organes ou des tissus malades...



- ♦ Le liposome ci-dessus constitué de composants habituels, phospholipides et cholestérol, est décoré à sa surface par une couronne de Polyéthylène Glycol (PEG).
- ♦ La présence de la couronne de PEG évite l'élimination rapide des liposomes par les macrophages. Ainsi, la résidence vasculaire prolongée des liposomes, augmente leur chance d'atteindre les tissus cancéreux...

■ A ce stade du cours et grâce aux différents cas et exemples présentés et illustrés, je veux être convaincu que vous avez saisi l'importance de la Pharmacie Galénique dans l'élaboration du médicament. Notamment:

- Les rôles de la forme galénique
- Les rôles des excipients

■ Concernant les excipients, tout comme nous l'avons fait pour les P.A., nous allons aborder leurs origines et leur classification.

■ Nous classerons ces excipients en deux grands groupes: *minéral et organique*, et en *fonction des classes chimiques* auxquelles ils appartiennent.

■ Ce mode de classification est pertinent dans la mesure où la structure chimique des excipients influence leurs caractéristiques physico-chimiques et donc leurs applications.

Classification des excipients

- Excipients d'origine minérale
 - Excipients minéraux liquides et semi-solides
 - Excipients minéraux solides
- Excipients d'origine organique

Excipients d'origine minérale

■ Excipients minéraux liquides

Eau

Paraffine liquide

● Eaux utilisées en Pharmacie

➤ Généralités

- Puissant solvant : excipient minéral liquide le plus utilisé en pharmacie
- Matière première **abondante... ! à coût modéré...!**
- Source naturelle : Eau brute, eau de mer, le plus souvent contaminée:
 - Particules en suspension, colloïdes
 - Polluants organiques et inorganiques, Gaz dissous
 - microorganismes...

⇒ Nécessité de purifier l'eau brute avant utilisation en Pharmacie

➤ Principales méthodes de purification de l'eau

Les méthodes de purification sont nombreuses. Elles sont choisies en fonction du degré de purification souhaitée et de l'utilisation de l'eau produite.

Parmi les principales techniques de purification, il est possible de citer :

- **Déminéralisation**
- **Distillation**
- **Osmose inverse**
- **Ultrafiltration**
- Adsorption sur charbon
- Electrodésionisation
- Photooxydation
- Microfiltration

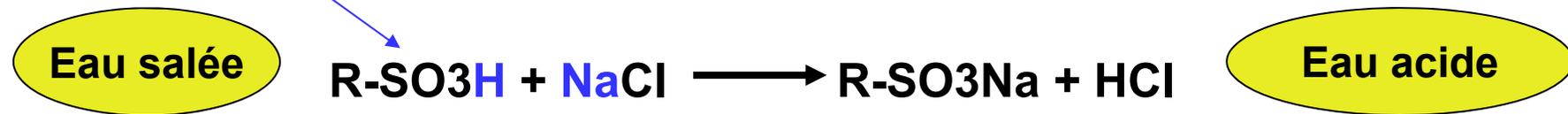
- La déminéralisation : les échangeuses d'ions

Principe: Passage de l'eau sur un lit de particules sphériques (encore appelées grains de résines): les échanges ont lieu de la manière suivante:

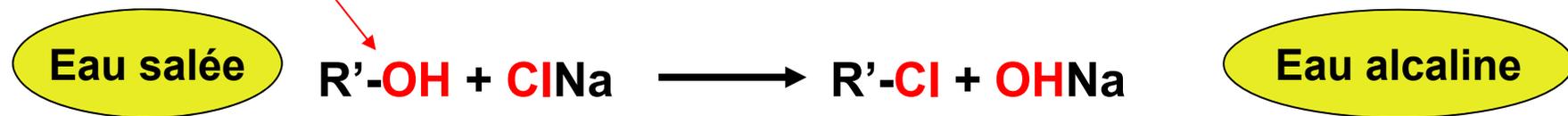
- Les ions H^+ de la résine sont échangés contre les cations de l'eau
- Les ions OH^- de la résine sont échangés contre les anions de l'eau

⇒ On distingue donc deux types de résines :

- Résine cationique: retient les cations

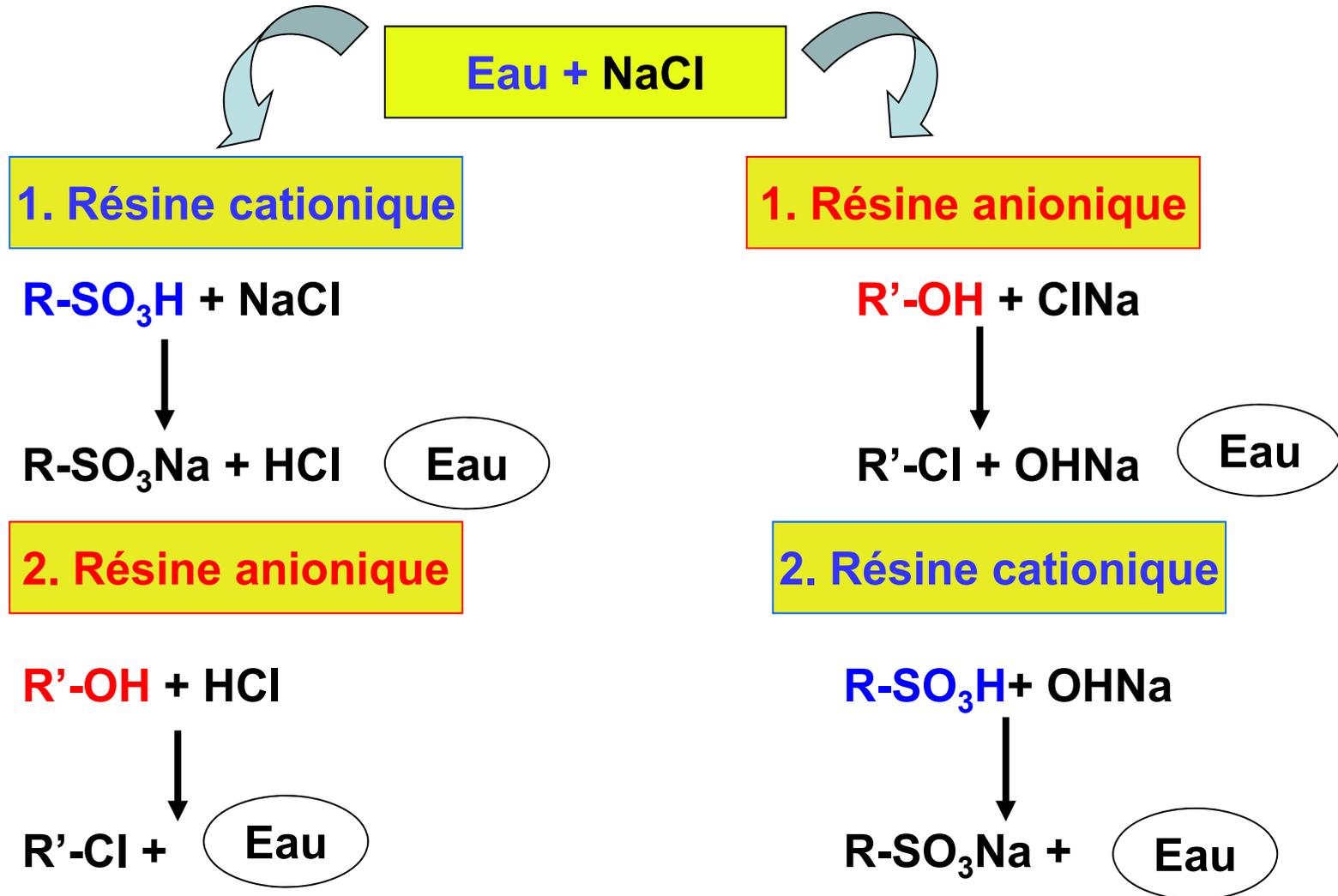


- Résine anionique: retient les anions



- **Déminéralisation : les échangeuses d'ions (suite)**

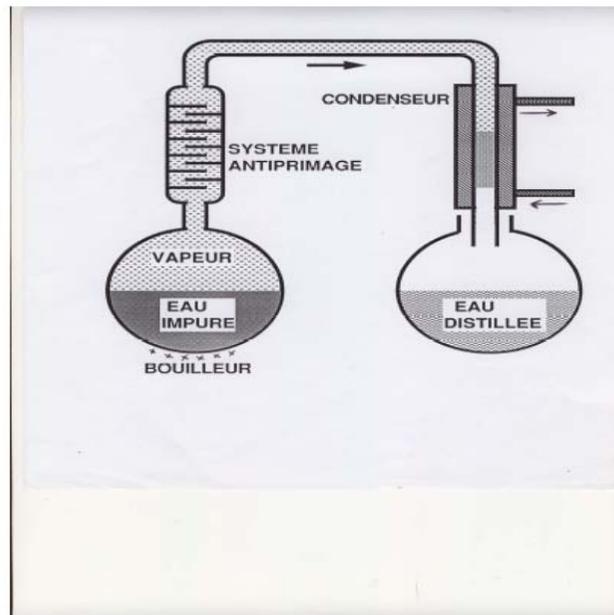
Déminéralisation d'une eau salée (NaCl) par la mise en œuvre de 2 types de résines : une résine cationique et une résine anionique



• La Distillation

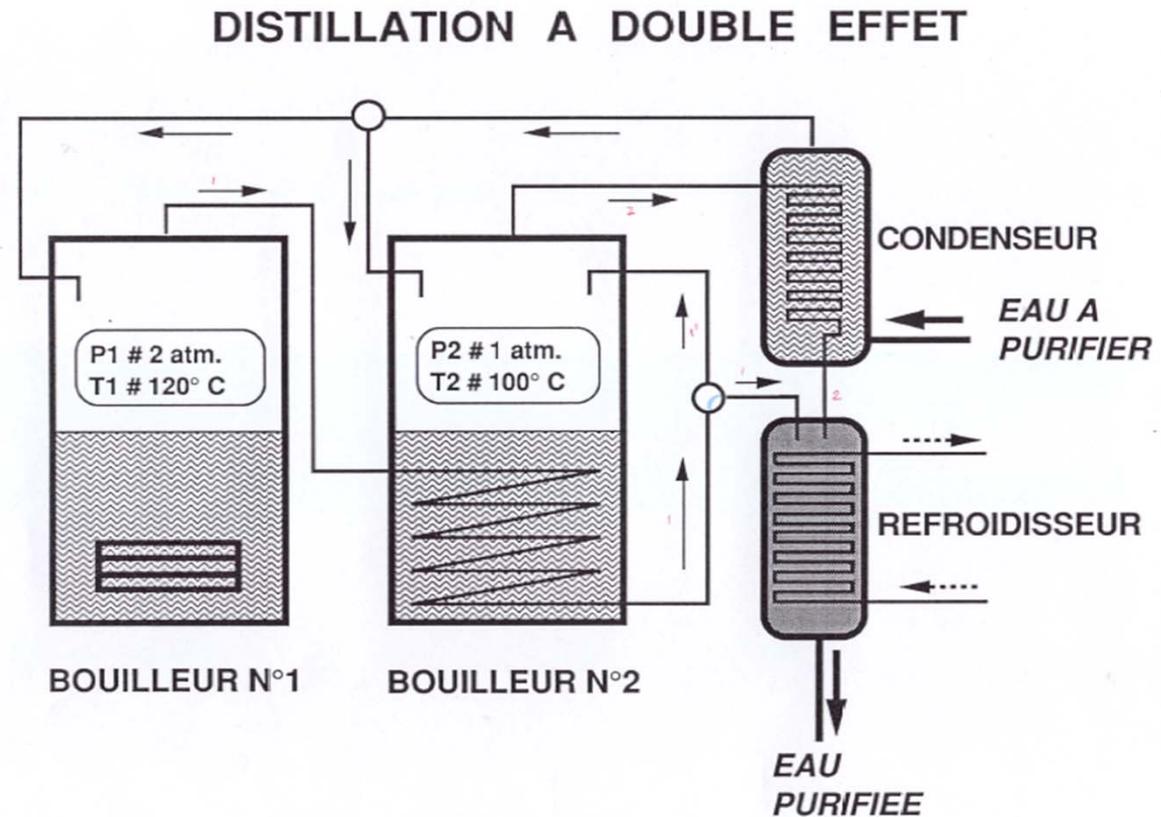
Principe: Processus en 2 principales étapes:

- Chauffage de l'eau jusqu'à évaporation ou (vaporisation) sous la forme de vapeur d'eau
- Condensation de la vapeur d'eau par refroidissement et récupération de l'eau distillée



Distillateur à simple effet ou distillateur de laboratoire

Distillateur à multiples effets ou distillateur industriel



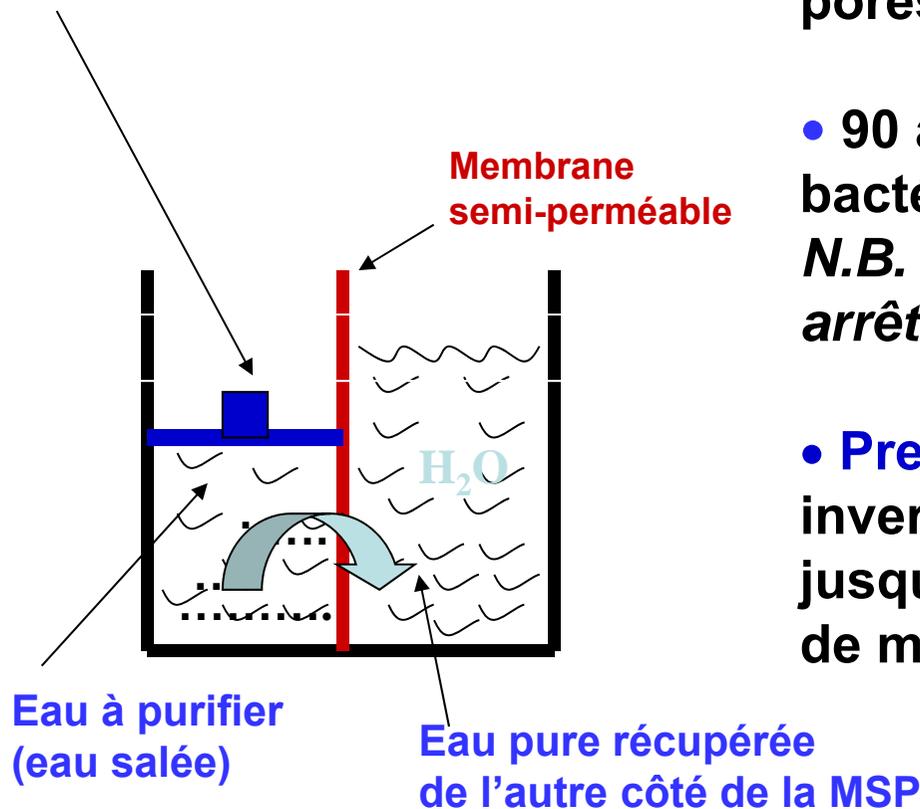
- Production industrielle d'eau distillée, rendement élevé
- Economie d'énergie grâce au fonctionnement du dispositif: en effet la vapeur surchauffée provenant du bouilleur n°1 permet de chauffer l'eau du bouilleur n°2
- Possibilité de préparer de l'eau « **bi-distillée** » : grâce un ré-chauffage de l'eau provenant du bouilleur n°1.

→ Eau pure débarrassée des principaux contaminants...

- L'osmose inverse

(mis au point par la NASA pour filtrer l'urine des cosmonautes afin de récupérer de l'eau pure...)

Application d'une pression
 $P >$ à la pression osmotique π



- Nature membrane **semi-perméable** triacétate de cellulose ou polyamide, pores très fins : 2 à 3 Å ou 0.2 à 0.3 nm.

- 90 à 98 % de substances organiques, bactéries et pyrogènes sont éliminés. *N.B. : les gaz dissous ne sont pas arrêtés...*

- **Pression exercée** pour l'osmose inverse : $P = 4$ à 5 bars minimum, jusqu'à 80 bars si purification de l'eau de mer.

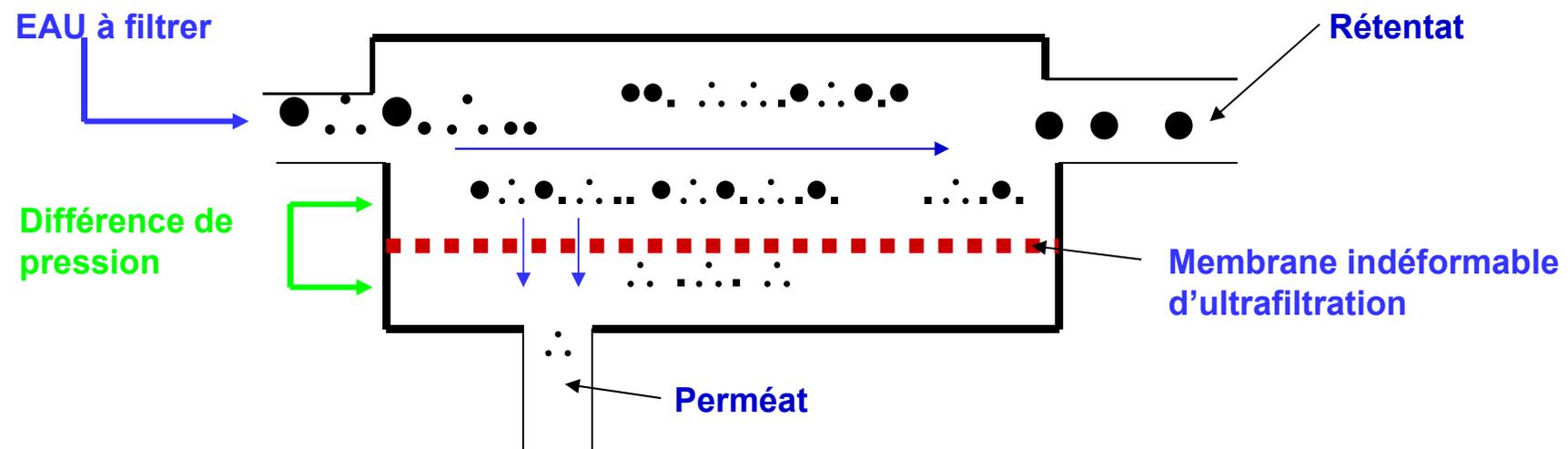
- L'ultrafiltration ou ultrafiltration tangentielle

Technique utilisant des membranes d'ultrafiltration dont les pores indéformables (ou seuils de coupure) sont compris entre 0.0001 à 0.02 μm .

Avec 1 seuil de coupure 0, 002 μm , substances organiques, pyrogènes et bactéries sont arrêtés.

Principe :

méthode de production de l'eau en continue. Grâce à la différence de pression de part et d'autre de la membrane, l'eau pure (perméat) est récupérée...



Commentaires sur les méthodes de purification de l'eau

- ◆ **Déminéralisation :**

méthode la plus efficace pour éliminer les sels minéraux, mais moins efficace pour débarrasser l'eau des autres contaminants (colloïdes, particules dissoutes, micro-organismes...)

- ◆ **Distillation - Osmose inverse – Ultrafiltration:** sont des techniques efficaces pour éliminer l'ensemble des contaminants de l'eau.

La *Pharmacopée Européenne* indique que seule la méthode de **distillation** est autorisée pour la préparation de l'Eau pour Préparations Injectables

- ◆ Aucune de ces méthodes n'est efficace à 100 % pour l'élimination des gaz dissous dans l'eau

- ◆ Le couplage déminéralisation avec une des trois autres méthodes est avantageuse. Pour obtenir une excellente purification de l'eau.

Définition des eaux décrites à la Pharmacopée Européenne

- **Eau purifiée** (*Aqua purificata*)

- Eau *en vrac* destinée à la préparation des médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes...
- Eau préparée par distillation, par échange d'ions... à partir d'une eau Destinée à la consommation humaine.

Principaux caractères de l'eau purifiée :

- Liquide limpide, incolore, inodore, insipide
- Eau caractérisée quant aux taux limites en de : Nitrates, Métaux lourds, aluminium, endotoxines bactériennes

- **Eau purifiée conditionnée en récipients**

- Eau purifiée en vrac, répartie en récipients et conservée dans des conditions visant à assurer la qualité microbiologique requise sans additifs.

Principaux caractères de l'eau purifiée conditionnée en récipient

- Liquide limpide, incolore, inodore, insipide
- alcalinité, substances oxydables, chlorures, ammonium, calcium et magnésium et contamination bactérienne ***sont normés.***

Définition des eaux décrites à la Pharmacopée Européenne

- **Eau Pour Préparations Injectables (*Aqua ad injectabilia*)**

Eau destinée à la préparation des médicaments :

- *soit* pour administration parentérale à véhicule aqueux (***Eau PPI en vrac***)
- *soit* à la dissolution ou à la dilution de substances ou préparations pour administration parentérale (***eau stérilisée pour préparations injectables***).

Méthode de préparation: la distillation

Liquide limpide, incolore, inodore, insipide : satisfait aux essais de l'eau purifiée...

➤ **Caractéristiques de propriété microbiologique:**

- Pas plus de 10 micro-organismes viables pour 100 ml (***10 CFU/100 ml***)
- Concentration limite en endotoxine bactérienne : ***0,25 UI E par ml***

➤ **Caractéristiques physiques**

- Conductivité : maximum ***1,1 μ S/cm à 20 °C***
- Teneur en carbone organique total : ***maximum 0,5 mg/l***

Définition des eaux décrites à la Pharmacopée Européenne

- Eau stérilisée Pour Préparations Injectables (*Aqua ad injectabilia*)

Eau PPI en vrac **répartie dans des récipients appropriés** qui sont ensuite **fermés, puis stérilisés par la chaleur**, dans des conditions telles que l'eau reste **conforme aux exigences en endotoxines bactériennes**. Eau exempte d'additifs.

- Eau limpide et incolore
- Conductivité : pas supérieure à **25 $\mu\text{S}/\text{cm}$** (volume de récipient ≤ 10 ml) :
pas plus de **5 $\mu\text{S}/\text{cm}$** (volume de récipient ≥ 10 ml) :
- Pas de contamination particulaire
- **Stérilité satisfaite**
- Concentration limite en endotoxines : **0,25 UI E par ml.**

Remarques sur les diapositives concernant l'eau comme excipient pharmaceutique

● Concernant les méthodes de purification

↪ Les principes des différentes méthodes de purification ainsi que leurs performances sont bien entendu à retenir.

↪ En revanche, les valeurs chiffrées, par exemple la taille des pores et les pressions exercées (ultrafiltration, osmose inverse) sont données à titre indicatif.

● Concernant les eaux décrites à la Pharmacopée Européenne

↪ Retenir le type de caractéristiques macroscopiques, physico-chimiques et microbiologiques applicables aux différentes eaux.

↪ Les données chiffrées correspondant à ces caractéristiques sont données à titre indicatif.

Remarques importantes sur la suite du cours sur les excipients pharmaceutiques

- ↪ Il a été convenu de pas ne décrire en détail le nombre très important des autres excipients pharmaceutiques qui vont suivre.
- ↪ Les diapositives qui suivent regroupent ces classes chimiques d'excipients ainsi que les principales représentants de chaque classe
- ↪ Il ne s'agit point d'apprendre '*mot à mot*' le contenu de cette classification, mais d'être en mesure de s'y référer pour comprendre la conception et la composition des formes galéniques qui seront étudiées dans le chapitre : « Formes galéniques et Voies d'administration »

Excipients minéraux liquides et semi-solides

■ Excipients minéraux liquides et semi-solides

→ Excipients dérivés des hydrocarbures: Formule C_nH_{2n+2}

▶ Paraffine liquide – Paraffine liquide légère (*dénommée à tort huile de vaseline épaisse*)

▶ Vaseline

Excipients pour formes semi-solides destinées à l'administration cutanée.

■ Excipients minéraux solides

▶ Chlorure de sodium purifié : $NaCl$: agent isotonisant

▶ Sels de calcium : diluant pour comprimés et gélules

- Phosphate dicalcique: Ca_2HPO_4

- Phosphate tricalcique: $Ca_3(PO_4)_2$

▶ Silices pyrogénées : SiO_2 : Silice colloïdale anhydre ou oxyde de silicium : lubrifiant d'écoulement des poudres et granulés

Excipients minéraux solides (suite)

- ▶ Talc : silicate de magnésium hydraté naturel :



Lubrifiant anti-collage lors de la fabrication des comprimés

- ▶ Stéarate de magnésium : $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COO}]_2 \text{Mg}$

Lubrifiant d'écoulement pour gélules et **lubrifiant antifricition** dans la fabrication des comprimés

- ▶ Oxyde de titane : TiO_2

Opacifiant dans les capsules de gélules et dans les enrobage -
Pigment blanc dans les comprimés, les dentifrices...

Excipients d'origine organique

Excipients dérivés des alcools : R - OH

- **Alcool éthylique ou Ethanol : $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{OH}$**

solvant totalement miscible à l'eau en toute proportion...

- **Propylène glycol : 1,2 - propanediol: $\text{CH}_3 - \text{CHOH} - \text{CH}_2\text{OH}$**

Solvant non aqueux hydrophile utilisé *dans les* préparations semi-solides et liquides pour voie orale et voie parentérale.

- **Le glycérol: $\text{HOCH}_2 - \text{CHOH} - \text{CH}_2\text{OH}$**

Solvant non aqueux hydrophile utilisé *dans les* préparations semi-solides et liquides pour voie orale et voie parentérale.

- **Les poly (oxy) éthylène glycol : PEG : MACROGOLS :**



Polyalcool synthétique de type polymères: leur présentation physique (liquide ou solide) dépend de leur masse moléculaire.

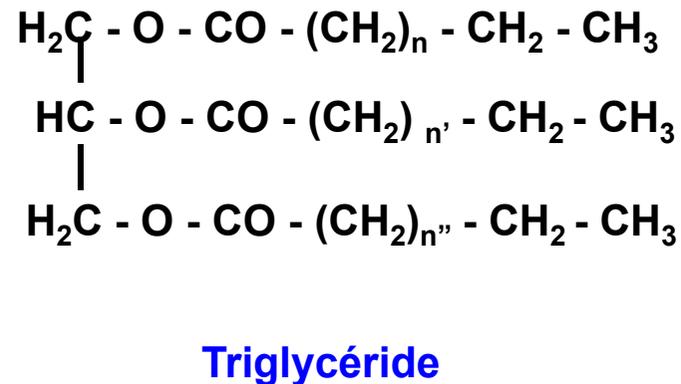
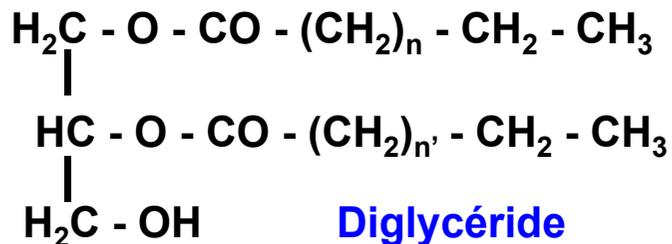
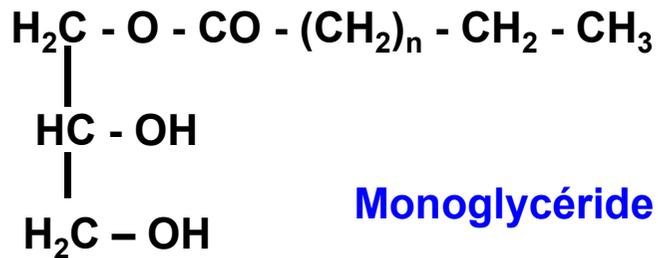
Solvant non aqueux hydrophile ou excipient pour formes liquides et semi-solides.

Excipients dérivés des esters :

$R - COO - R'$

Dérivés obtenus par estérification d'alcools par des acides gras ou acides carboxyliques à longues chaînes carbonées : C12 à C18 par exemple...

■ Les Glycérides Esters de **glycérol** et d'acides gras



Principale application : base pour la fabrication de suppositoires destinés à fondre dans l'ampoule rectal.

Exemples de glycérides (suite)

■ **Les Huiles végétales purifiées** : Arachide, Olive, Amande douce, Coton,

- Solvants non aqueux lipophiles pour les **P.A. insolubles dans l'eau** dans les préparations à usage parentérale (voie intramusculaire)
- Phase lipophile dans la préparation des émulsions et des crèmes.

■ **Les Cires ou les Cérides**

esters d'alcool gras à longues chaînes et de d'acides carboxyliques à longues chaînes également

Les cires sont solides ou semi-solides à l'état naturel et à T° ambiante.

• **Cire d'abeille blanche** : permet d'augmenter la consistance des pommades.

• **Graisse de laine de mouton (lanoline ou lanoléine):**

Propriété particulière = capacité à absorber 2 à 3 fois son poids d'eau.

Aide à l'incorporation des P.A. liquides hydrosolubles dans les pommades lipophiles.

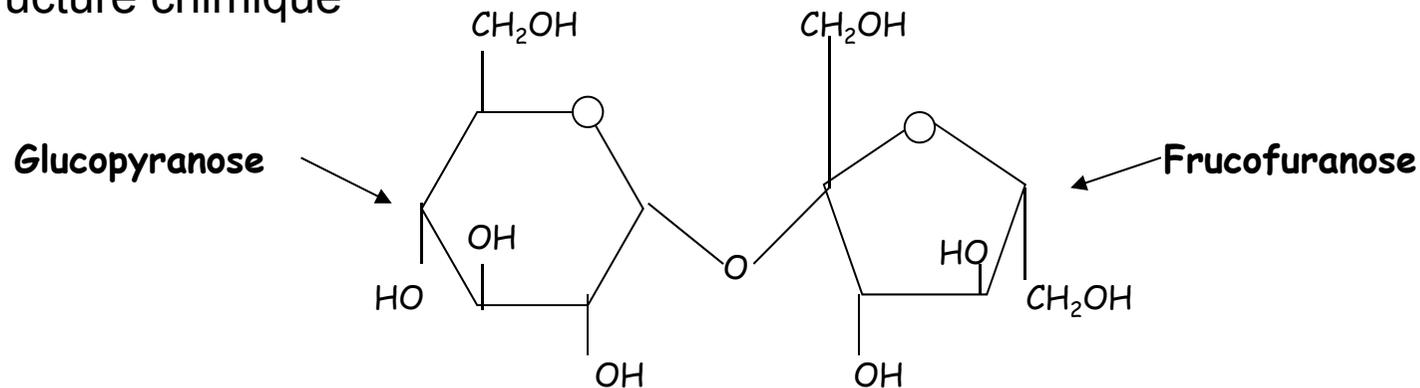
Excipients dérivés des glucides et Dérivés

■ **Le saccharose:** origine : canne à sucre, betterave

Nom chimique : β -D-fructofuranosyl- α -D-glucopyranose

Formule chimique : $C_{12}H_{22}O_{11}$

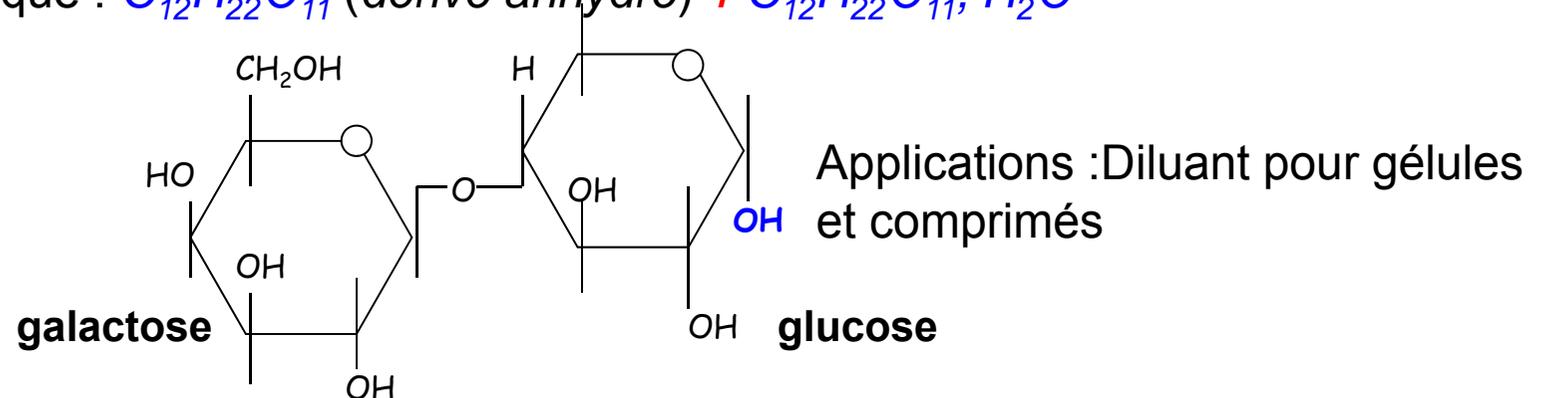
Structure chimique



■ **Le lactose:** origine : lait de vache

Nom chimique : β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopyranose

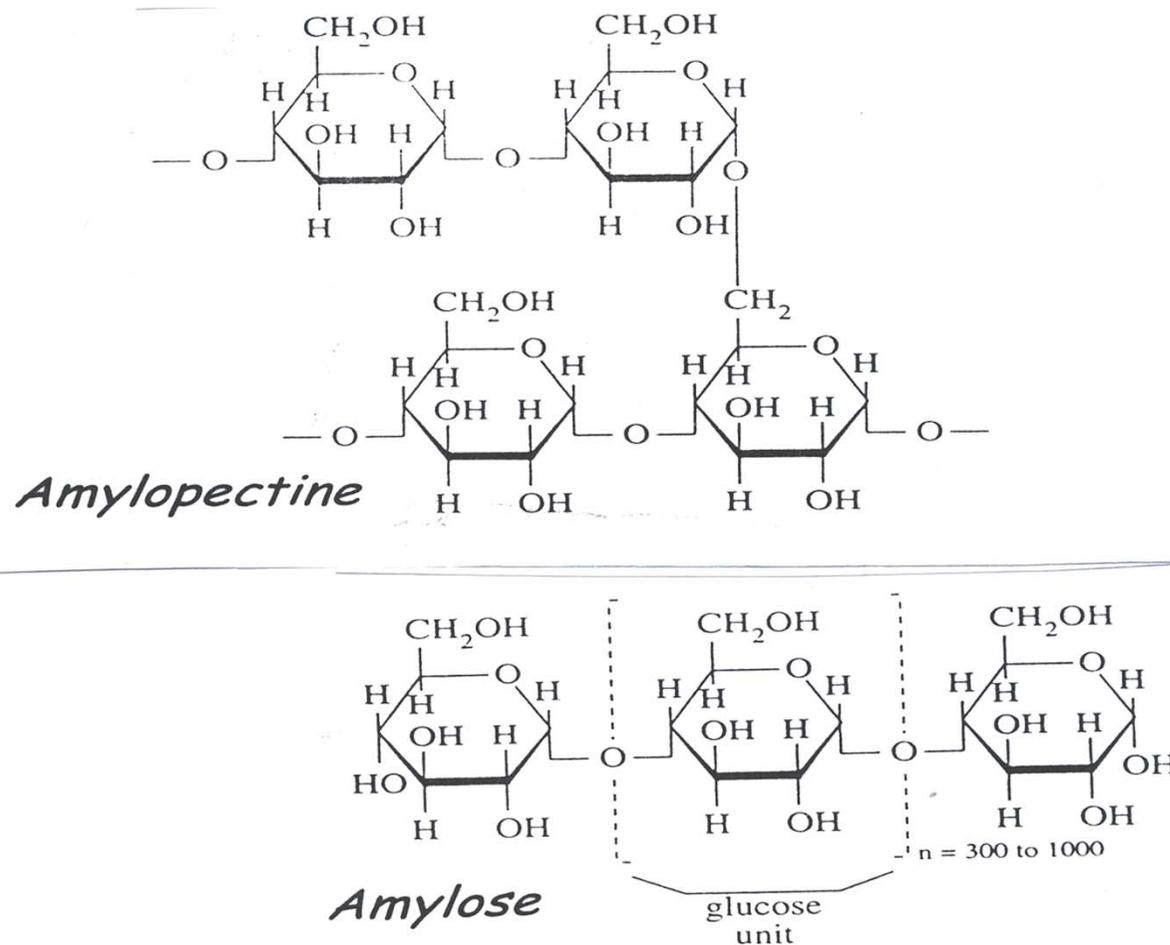
Formule chimique : $C_{12}H_{22}O_{11}$ (dérivé anhydre) / $C_{12}H_{22}O_{11}, H_2O$



Les amidons : glucides de masse moléculaire élevée

Nom chimique : **Amidons = Amylose + Amylopectine**: constitués d'un enchaînement de plusieurs molécules d' α -glucose

Formule empirique : $(C_6H_{10}O_5)_n$ avec $n = 300$ à 1000



Sources d'amidons :

Selon la Pharmacopée Européenne

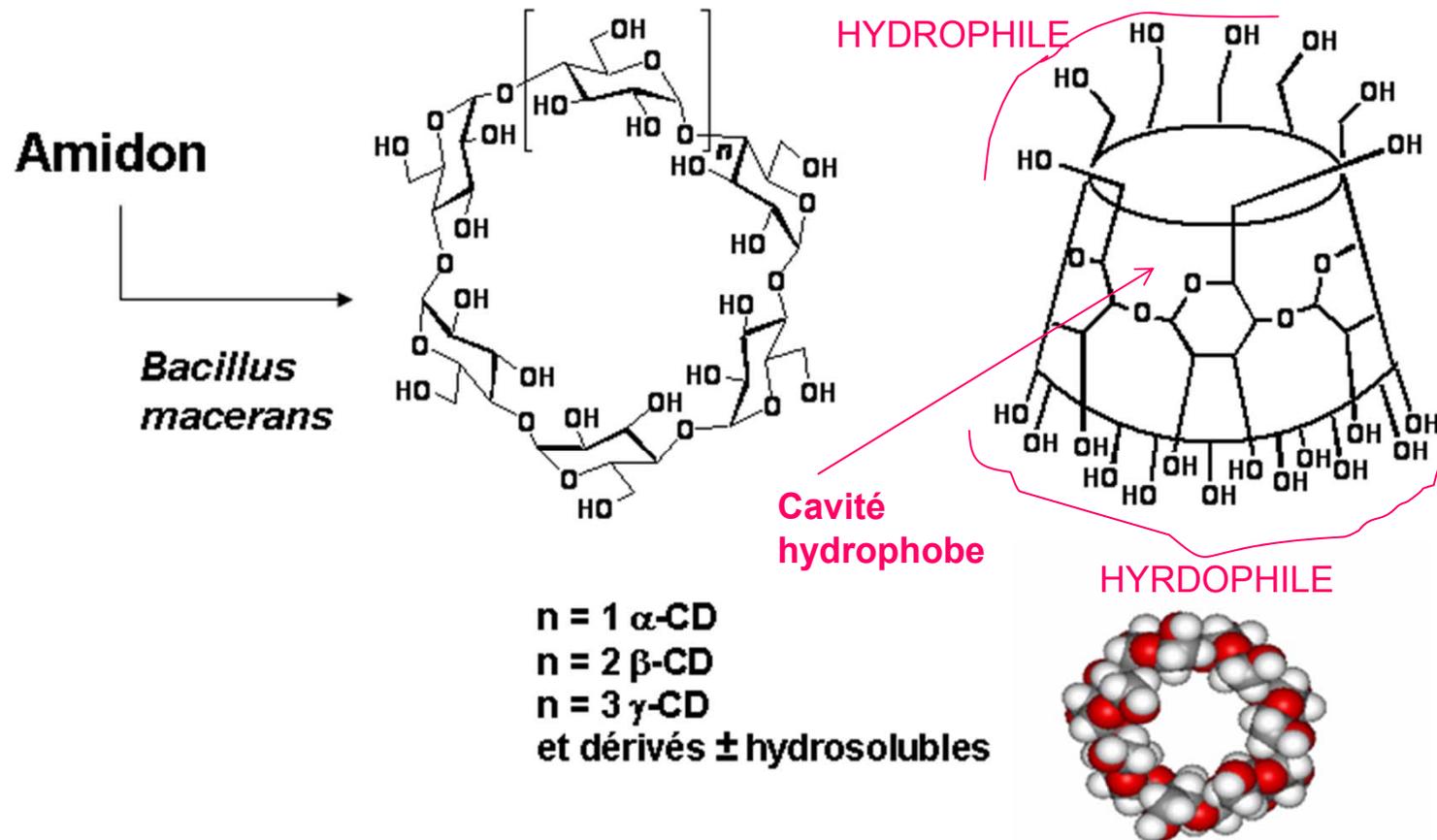
- **Amidon de maïs** (*Maydis Amylum*), **Amidon de riz** (*Oryzae Amylum*)
- **Amidon de pomme de terre** (*Solani Amylum*), **Amidon de blé** (*Tritici Amylum*)

Applications

- **Diluants** : fabrication des gélules et des comprimés (compression directe, granulation humide)
- **Agent de désagrégation** des comprimés
- **Agent liant** des comprimés, sous la forme **d'empois**, c-à-d amidon gélifié dans l'eau chaude.

Les cyclodextrines

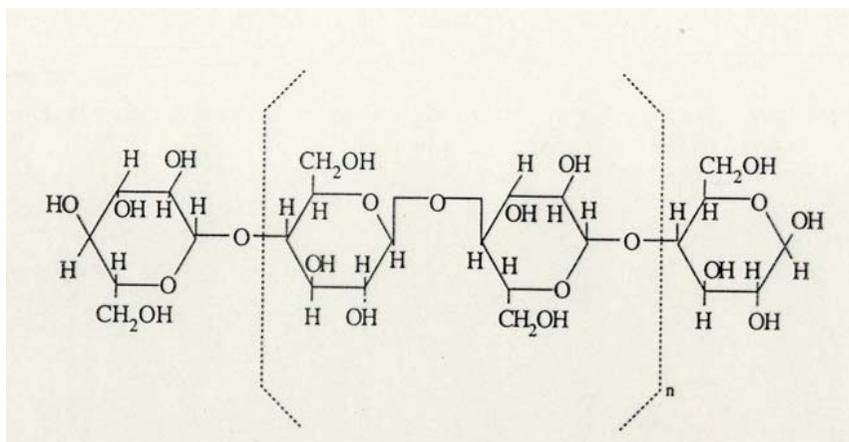
Oligosaccharides cycliques constitués d'unités glucopyranoses reliées entre elles par des liaisons glycosidiques en α (1 \rightarrow 4).



Application : solubilisation de P.A. hydrophobe par inclusion de la molécule de P.A. dans la cavité apolaire de la cyclodextrine.

■ Les celluloses : dérivés glucidiques de masse moléculaire élevée

- Les celluloses sont des polymères naturels obtenus par purification et réduction mécanique de la taille de l'alpha-cellulose issue de plantes fibreuses (ou hydrolyse ménagée d'une cellulose brute).
- Formule chimique empirique: $(C_6H_{10}O_5)_n$ $n = 500$
- Structure chimique



- Diluant pour gélules et comprimés : **cellulose microcristalline**
- Diluant pour matrices hydrophiles : **Hydroxypropylméthyl cellulose**,
- Liant pour comprimés : **Méthyl cellulose**
- Agent de désagrégation pour comprimé : **HPMC, HPC, ...**
- Gélifiant dans la fabrication des gels : **Hydroxypropylméthyl cellulose**
- Agents de suspension : **viscosant** dans les préparations de suspensions
- Agent d'enrobage : **Ethylcellulose, acétyl phatalate de cellulose**

■ **Les gommés** : Dérivés des glucides ou polysaccharides de masse moléculaire élevée

- Nom chimique : **polysaccharides galacto-mannanes**

- Structure chimique : polymère de **mannopyrranose-galactopyrranose**
Glucide de MM élevée + hémicellulose....

- Différentes origines naturelles = **exsudats résineux** de plantes

- . Gomme arabique ou gomme acacia,
- . Gomme guar
- . Gomme adragante
- . Gomme sterculia ou gomme karaya

- **Applications**

- Agent **viscosant** dans les suspensions
- Agent **liant** dans la fabrication des comprimés
- **Diluant** et **liant** dans les comprimés à sucer

Conclusion

- Tour d'horizon rapide *mais* non exhaustif des excipients...
- Tour d'horizon rapide et *mais* exhaustif des principes actifs
- Rôles de la Pharmacie galénique dans l'élaboration des médicaments

⇒ Nous allons pouvoir aborder:

'les principales formes galéniques en fonction des différences voies d'administration'

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.