

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-Chimique

Polycopié



Génie Pharmaceutique

Formes pharmaceutiques, formulation et contrôles.

Document destiné aux étudiants de Master II Pharmaco-toxicologie.

Dr. Nassim BELKACEM

2022-2023

Avant-propos

Le module de génie pharmaceutique s'intéresse à la formulation pharmaceutique qui comprend la conception et la fabrication de formes galéniques pour garantir que les performances requises du principe actif sont atteintes. Le formulateur, donc, devrait avoir une connaissance de plusieurs disciplines scientifiques. En raison du caractère interdisciplinaire, la formulation pharmaceutique est souvent considérée comme difficile pour l'étudiant. Ce cours vise à atténuer les difficultés perçues et à illustrer l'importance de la formulation dans le développement des médicaments.

Le contenu de ce polycopié a été conçu pour couvrir la grande majorité des formes pharmaceutiques que les étudiants diplômés rencontreront lorsqu'ils entreront en pratique professionnelle notamment en industrie pharmaceutique. En particulier, le cours vise à fournir l'essentiel des informations concernant la formulation de ces formes galéniques dans un format qui contribuera, à la compréhension des procédés de fabrication ainsi que les différents contrôles effectués sur les matières premières, les produits intermédiaires au cours de fabrication et sur le produit fini.

Cet ouvrage traite de "Génie pharmaceutique" et est réparti en cinq chapitres. Chaque chapitre décrit une catégorie de forme galénique. Les formulations solides pour administration orale dans le premier chapitre, comprennent les poudres, comprimés, capsules dures (gélules) et capsules molles ainsi que les techniques d'enrobage des formes pharmaceutiques. Les topiques (pommades, pâtes, crèmes et gels) et les suppositoires sont traités dans le deuxième chapitre des formes semi-solides. Le chapitre 3 décrit les formulations liquides et, en particulier, illustre des stratégies pour la formulation de solutions, suspensions et émulsions (y compris les formulations parentérales ayant des considérations d'osmolarité et de stérilité). Les systèmes dispersés, les formes à libération et à distribution modulées (à savoir les formes à libération accélérée, différée, prolongée et les vecteurs) sont étudiés dans les chapitres 4 et 5, respectivement.

Ce cours est d'abord destiné aux étudiants de deuxième année master Pharmaco-toxicologie mais aussi aux étudiants de pharmacie et de génie des procédés. Il est donc tourné vers ce qu'un pharmacien et un biologiste doivent connaître ou comprendre de la fabrication des médicaments.

TABLE DE MATIERE

CHAPITRE I

Formes pharmaceutiques solides

I-	Comprimés	1
I-1.	Introduction	1
I-2.	Avantages et inconvénients	1
I-3.	Pré-formulation	2
I-4.	Excipients classiques utilisés dans la fabrication des comprimés	2
I-4.1.	Diluants	3
I-4.2.	Liants	3
I-4.3.	Désintégrant ou délitants	3
I-4.4.	Lubrifiants	4
a.	Agents glissants	4
b.	Lubrifiants proprement dits	4
c.	Lubrifiants anti-adhérents et antistatiques	4
I-4.5.	Autres adjuvants	4
a.	Mouillants	4
b.	Agents solubilisants	4
c.	Substances tampons	4
d.	Colorants	4
e.	Aromatisants et les édulcorants	4
f.	Absorbants et adsorbants	4
g.	Agents antimicrobiens	4
I-5.	Fabrication des comprimés	5
I-5.1.	Mélange	5
I-5.2.	Granulation	5
I-5.3.	Compression.....	6
I-6.	Contrôles lors de la fabrication des comprimés.....	8
I-6.1.	Contrôles de l'homogénéité du mélange	8
I-6.2.	Contrôle sur le grain	8
I-6.3.	Contrôle en cours de la compression	8
II-	Capsules	9
II-1.	Définition	9
II-2.	Avantages et inconvénients	10
II-3.	Capsules dures (gélules)	10
II-4.	Caractéristiques des gélules	10
II-4.1.	Aspect des gélules	10
II-4.2.	Taille des gélules	10
II-5.	Types de gélules	10
II-5.1.	Gélules standards	10
II-5.2.	Gélules à systèmes de verrouillage	11
II-6.	Fabrication des enveloppes des capsules dures	11
II-7.	Préparation des gélules remplies	11
II-7.1.	Développement et préparation de la formulation et sélection de la taille de la gélule	11
a.	Développement et préparation de la formulation	11

b.	Sélection de la taille de la gélule	12
II-7.2.	Remplissage des gélules	12
II-7.3.	Scellage	13
II-7.4.	Nettoyage et polissage des gélules remplies et conditionnement	13
II-8.	Capsules molles	14
II-9.	Contrôles en cours de fabrication	15
II-9.1.	Contrôle effectué sur l'atmosphère	15
II-9.2.	Contrôle sur le produit fini	15
II-9.3.	Emballage des gélules remplies	15
III-	Enrobage des formes pharmaceutiques.....	16
III-1.	Définition de l'enrobage	16
III-2.	Rôle de l'enrobage	17
III-3.	Limites de l'enrobage	17
III-4.	Fabrication des comprimés enrobés	17
III-4.1.	Appareillage	17
III-4.2.	Techniques d'enrobages	18
a.	Dragéification	18
b.	Pelliculage	20
III-4.3.	Défauts d'enrobage	22
III-5.	Contrôle en cours de fabrication des comprimés enrobés	22

CHAPITRE II

Formes pharmaceutiques semi-solides

I-	Pommades, pâtes, crèmes et gels	23
I-1.	Introduction	23
I-2.	Pommades	23
I-2.1.	Bases de pommades	23
a.	Bases oléagineuses	23
b.	Bases absorbantes.....	24
c.	Bases éliminables à l'eau	24
d.	Bases hydrosolubles	25
I-2.2.	Critères de la sélection de la base appropriée	25
I-3.	Pâtes	25
I-4.	Crèmes	26
I-5.	Gels	27
I-5.1.	Types de gels.....	27
a.	Gels hydrophobes	27
b.	Gels hydrophiles	27
I-5.2.	Propriétés des gels	27
a.	Thixotropie	27
b.	Synérèse	27
c.	Gonflement.....	27
d.	Imbibition	27
I-6.	Préparation des formes semi-solides	28
I-6.1.	Méthodes de préparation	28
I-6.2.	Remplissage	29

a.	Remplissage de pots	29
b.	Remplissage des tubes	29
I-7.	Conditionnement des préparations semi-solides.....	29
I-8.	Contrôles effectués sur les préparations semi-solides	29
II-	Suppositoires.....	31
II-1.	Introduction	31
II-2.	Avantages et inconvénients de la voie rectale	31
II-3.	Facteurs influençant l'absorption rectale	31
II-3.1.	Facteurs physiologiques	32
II-3.1.	Facteurs physico-chimiques	32
II-4.	Bases pour suppositoires	32
II-4.1.	Types de bases pour suppositoires	32
a.	Bases oléagineuses	32
b.	Bases hydrosolubles	33
II-4.2.	Propriétés idéales des bases pour suppositoires	34
II-5.	Méthodes de préparation des suppositoires	34
II-5.1.	Roulage à la main	34
II-5.2.	Compression	34
II-5.3.	Fusion ou moulage	34
II-6.	Facteur de déplacement	35
II-7.	Emballage et stockage	35
II-8.	Contrôles en cours de fabrication	36

CHAPITRE III

Formes pharmaceutiques liquides

I-	Préparations injectables	37
I-1.	Introduction	37
I-2.	Avantages et inconvénients de la voie parentérale	37
I-3.	Propriétés des solutions injectables	38
I-4.	Principales voies d'administration des préparations injectables	38
I-5.	Paramètres susceptibles d'intervenir dans l'activité des préparations injectables	38
I-5.1.	Facteurs physiologiques (biologiques)	38
I-5.2.	Facteurs physico-chimiques	38
I-6.	Fabrication des préparations injectables	39
I-6.1.	Constituants	39
I-6.2.	Préparation	40
I-6.3.	Remplissage	41
I-7.	Contrôle des formes injectables	41
II-	Sirops	43
II-1.	Introduction	43
II-2.	Avantages et inconvénients de la forme solution	43
II-3.	Types de formes pharmaceutiques sirops	43
II-4.	Composants des sirops	44
II-4.1.	Eau purifiée	44
II-4.2.	Sucre.....	44

II-4.3.	Conservateur antimicrobien	45
II-4.4.	Aromatisants	45
II-4.5.	Colorants	45
II-4.6.	Autres	45
II-5.	Préparation des sirops	45
II-5.1.	Solubilisation des ingrédients à l'aide de la chaleur.....	45
II-5.2.	Solubilisation des ingrédients par agitation sans chaleur	46
II-5.3.	Ajout du sucre à un liquide médicamenteux pré-préparé ou à un liquide aromatisé	46
II-6.	Altérations et conservation	47
III-	Suspensions pharmaceutiques	48
III-1.	Introduction	48
III-2.	Classification.....	48
III-2.1.	Basée sur la voie d'administration	48
III-2.2.	Basée sur la proportion de particules solides	48
III-2.3.	Basée sur la nature électrocinétique des particules solides	48
III-2.4.	Basée sur la taille des particules solides.....	48
III-3.	Caractéristiques des suspensions	48
III-4.	Avantages de la forme suspension	49
III-5.	Problèmes liés à la formulation des suspensions	49
III-6.	Paramètres à prendre en compte lors de la formulation d'une suspension	49
III-6.1.	Mouillage des particules	49
III-6.2.	Sédimentation des particules	50
a.	Vitesse de sédimentation	50
b.	Nature du sédiment	51
III-6.3.	Mouvements browniens	51
III-6.4.	Energie de surface (stabilité thermodynamique)	52
III-6.5.	Croissance des cristaux	53
III-6.6.	Propriétés électriques des interfaces solide-liquide (Electrocinétique)	53
III-7.	Différents types de suspensions	55
III-8.	Contrôle des suspensions	55
IV-	Emulsions pharmaceutiques	56
IV-1.	Introduction	56
IV-2.	Types des émulsions	56
IV-2.1.	Émulsions simples	56
IV-2.2.	Émulsions multiples	56
IV-2.3.	Microémulsions	56
IV-2.4.	Systèmes auto-émulsifiants	56
IV-3.	Applications des émulsions et de l'émulsification.....	57
IV-4.	Agents émulsifiants	57
IV-4.1.	Propriétés des émulsifiants	57
IV-4.2.	Classification des émulsifiants	58
a.	Tensioactifs formant des films monomoléculaires	58
b.	Macromolécules naturelles.....	58
c.	Solides très finement dispersés	58
IV-4.3.	Sélection d'un agent émulsifiant	58
a.	Critères de sélection	58
b.	Système de balance hydrophile-lipophile (BHL)	59

IV-5.	Formulation d'émulsion	59
IV-6.	Instabilité des émulsions	61
IV-6.1.	Floculation	61
IV-6.2.	Crémage ou sédimentation	61
IV-6.3.	Coalescence	61
IV-6.4.	Mûrissement d'Ostwald	61
IV-6.5.	Inversion de phase	61
IV-7.	Contrôles lors de la fabrication des émulsions	62
IV-7.1.	Détermination du type d'émulsion	63
a.	Essai de dilution	63
b.	Test de colorants	63
c.	Test de chute	63
d.	Test de conductivité	63
e.	Test au chlorure de cobalt	63
f.	Essai de fluorescence	63

CHAPITRE IV

Formes pharmaceutiques gazeuses

I-	Aérosols	64
I-1.	Introduction	64
I-2.	Différents types de pulvérisateurs.....	65
I-2.1.	Pulvérisateurs à gaz comprimé.....	65
I-2.2.	Pulvérisateurs à gaz liquéfié	65
I-3.	Fabrication des aérosols	66
I-3.1.	Préparation de la solution ou de suspension médicamenteuse	66
I-3.2.	Remplissage	66
I-3.3.	Conditionnement	67
I-4.	Contrôles effectués en cours de la fabrication	68
I-4.1.	Contrôles sur les matières premières	68
a.	Principes actifs	68
b.	Gaz	68
c.	Conditionnement	68
I-4.2.	Contrôles sur le produit fini	68

CHAPITRE V

Formes pharmaceutiques modulées

I-	Formes à libération modifiée	69
I-1.	Définition	69
I-2.	Avantages et inconvénients des formes à libération modifiée	69
I-3.	Formes pharmaceutiques différées ou gastro-résistantes ou à libération retardée	70
I-4.	Formes pharmaceutiques prolongées ou ralenties	70
I-4.1.	Principes actifs candidats pour les formes à libération prolongée	70
I-5.	Systèmes osmotiques	71
I-5.1.	Description	71
I-5.2.	Rôle de la membrane	71
I-5.3.	Principe de la vitesse de libération	72

I-6.	Systèmes flottants	72
I-6.1.	Description	72
I-6.2.	Comprimés flottants à faible densités <1	72
I-6.3.	Comprimés flottants par la création in situ de microréservoirs d'air ou de gaz	73
I-7.	Systèmes transdermiques	73
I-7.1.	Avantages et inconvénients des systèmes transdermiques	73
I-7.2.	Différents types de systèmes transdermiques	73
I-7.3.	Technologies physico-mécaniques pour l'administration transdermique des médicaments	74
II-	Vecteurs et vectorisation	75
II-1.	Introduction	75
II-2.	Effets de la vectorisation	75
II-3.	Classification des vecteurs	75
II-3.1.	Vecteurs chimique et moléculaire «Magic Bullet»	75
II-3.2.	Vecteurs particuliers	75
a.	Microparticules	75
b.	Nanoparticules	76
II-3.3.	Vecteurs Vésiculaires.....	76
a.	Liposomes	76
b.	Avantages des liposomes	77
c.	Fabrication de liposomes	77
d.	Types de liposomes	78
II.4.	Vecteurs de 1 ^{ere} génération	78
II.5.	Vecteurs de 2 ^{eme} génération	78
II.6.	Vecteurs de 3 ^{eme} génération	79
Références.....	80

CHAPITRE I

Formes pharmaceutiques solides

I- Comprimés :

I-1. Introduction :

C'est la forme pharmaceutique la plus courante. Préparation de consistance solide, uniquement industrielle, obtenue par compression des particules de poudres ou granulés renfermant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs.

Il existe différents types de comprimés, à savoir :

- Comprimés conventionnels.
- Comprimés multi-couches.
- Comprimés dragéifiés ou pelliculés.
- Comprimés effervescents.
- Comprimés enrobés de gélatine.
- Comprimés dispersibles (ou oro-dispersibles).
- Comprimés entérosolubles ou gastro-résistants.
- Comprimés à libération prolongée ou contrôlée.
- Comprimés buccaux et sublinguaux.
- Comprimés à croquer ou à sucer.
- Comprimés moulés (par moulage et non par compression ex. nitroglycérine : Comprimé sublingual).

I-2. Avantages et inconvénients :

La forme pharmaceutique "comprimé" présente plusieurs avantages :

- ✓ La voie orale est un moyen pratique et sûr d'administration du médicament.
- ✓ Manipulation et transport faciles.
- ✓ Large gamme de dosages précis par unité de prise
- ✓ Milieu sec et condensé favorable à une bonne conservation physique, chimique et microbiologique.
- ✓ Forme particulièrement intéressante pour les principes actifs peu solubles.
- ✓ Fabrication industrielle à grande échelle d'où le prix peu élevé.
- ✓ Différents aspects (forme, couleur, logo...).
- ✓ La saveur désagréable des principes actifs moins perceptible qu'en milieu liquide et peut être complètement masquée par enrobage.
- ✓ Les comprimés offrent un système d'administration polyvalent. Alors que la plupart des comprimés sont destinés à être avalés, d'autres peuvent être utilisés par voie sublinguale et buccale.
- ✓ Différentes applications : Libération immédiate, accélérée, différée, prolongée....

Cette forme présente aussi certains inconvénients :

- ✓ Les principes actifs liquides sauf s'ils sont en petite quantité, ne peuvent être mis en comprimés.
- ✓ Limites pour les principes actifs très peu solubles.
- ✓ Limites pour les principes actifs à doses élevées avec une mauvaise compressibilité
- ✓ Certains processus tel que la granulation humide nécessitent un nombre d'opérations et d'équipements.
- ✓ Difficiles à avaler par les petits et les personnes âgées.
- ✓ Le comprimé risque de ne pas se déliter dans le tube digestif.

I-3. Pré-formulation :

Le but de la pré-formulation est d'évaluer les propriétés physico-chimiques et identifier les problèmes spécifiques relatifs au développement d'un médicament. Lors de la formulation des comprimés, plusieurs paramètres doivent être étudiés:

- ✓ Procédé de fabrication à employer ; exemple. granulation humide ou sèche.
- ✓ Voie d'administration et mode d'utilisation du comprimé (Avalé en entier, mâché, dissous dans l'eau, mis sous la langue ...)
- ✓ Site et degré d'absorption du médicament.
- ✓ Dose et solubilité du principe actif.
- ✓ Choix du type du comprimé (sécable, bâtonnets...).
- ✓ Hygroscopicité du produit et polymorphisme.
- ✓ Caractéristiques de la poudre: charges électrostatiques, granulométrie, forme des particules, fluidité, cohésion, compressibilité...
- ✓ Choix des excipients selon la réglementation internationale et les facilités d'approvisionnement.
- ✓ Compatibilité du principe actif avec les excipients utilisés dans les différentes conditions de température, pH...
- ✓ Choix du conditionnement I^{aire} adéquat au comprimé selon les exigences mécaniques.

I-4. Excipients classiques utilisés dans la fabrication des comprimés :

Peu de substances possèdent des propriétés essentielles (sans subir des traitements préliminaires) pour être compressées directement.

Dans la pratique, la grande majorité de principes actifs nécessitent à la fois la présence d'adjuvants et un traitement spécial (granulation) pour obtenir un comprimé bien préparé avec les qualités suivantes:

- ✓ Il doit contenir la dose indiquée de médicament dans les limites autorisées.
- ✓ Il doit être suffisamment solide pour résister aux contraintes de fabrication, de transport et de manipulation, de manière à arriver au patient intact (Une cohésion entre le grain suffisante).

- ✓ Il doit délivrer sa dose de médicament sur le site et à la vitesse requise (Délitement recherché).
- ✓ Sa taille et son aspect ne doivent pas affecter son acceptabilité par le patient.
- ✓ Le comprimé doit être chimiquement, physiquement et microbiologiquement stable pendant toute la durée de vie du produit.
- ✓ Le comprimé doit être emballé de manière sûre.

Pour qu'un système particulaire soit transformé en comprimés, trois propriétés vitales sont requises :

- Les particules doivent être suffisamment fluides pour s'écouler uniformément dans le volume relativement petit de la matrice en très peu de temps.
- Les particules, lorsqu'elles sont soumises à une force provenant des poinçons, se lient pour former un compact de résistance adéquate.
- Alors que les particules doivent se lier, l'adhérence du comprimé aux poinçons et matrices doit être évitée, sinon des dommages à la fois sur le comprimé et à la machine s'ensuivront lorsque le comprimé sera retiré de la matrice.

Les excipients sont classés en plusieurs catégories :

I-4. 1. Diluants :

Les diluants augmentent le volume du comprimé à une taille pratique.

Exemples : Amidon de blé, amidon de pomme de terre (insoluble dans l'eau mais y gonfle), sorbitol, sucres (lactose, dextrose, saccharose, glucose, mannitol), la cellulose microcristalline, les minéraux (carbonates de calcium, phosphate dicalcique, phosphate tricalcique, carbonate de magnésium, le kaolin (silicate d'ammonium)).

I-4. 2. Liants :

Ils favorisent la cohésion des particules de la poudre en les rendant plus compressibles.

Exemples : Empois d'amidon, polyvinylpyrrolidone (PVP), dérivés de cellulose (methylcellulose, carboxyméthyle cellulose), mucilage, gommes, polyoxyéthylène glycols.

I-4. 3. Désintégrants ou délitants :

Ils facilitent la rupture et la désintégration du comprimé. Ils sont classés en 3 catégories :

- Produits hydrosolubles
- Produits gonflants : Amidon, silice, cellulose...
- Produits effervescents : Assurent le délitement par dégagement gazeux.

I-4. 4. **Lubrifiants** :

Ils sont 3 groupes :

- a. **Agents glissants** : Diminuent la cohésion et la friction interfaciales, notamment entre les particules de poudre et améliorent l'écoulement de la poudre.
Exemples : Talc (silicate d'aluminium), amidon de riz, dérivés d'amidon (carboxy-méthyl amidon sodique), Magnesium stearate.
- b. **Lubrifiants proprement dits** : Diminuent la friction interfaciale, en particulier entre le comprimé et la paroi de la matrice.
Exemples : acides gras, cires...
- c. **Lubrifiants anti-adhérents et antistatiques** : Diminuent la formation de films, l'adhérence et le collage de poudre sur les surfaces métalliques telles que les faces des poinçons.
Exemple : Talc, hydrosilicate d'aluminium (talkanium), les silicones, silicium...

I-4. 5. **Autres adjuvants** :

- a. **Mouillants** : Diminuent l'énergie interfaciale entre un liquide et une poudre ou un solide, ce qui permet au liquide de se répandre sur les particules solides.
Exemple : Laurylsulfate de sodium.
- b. **Agents solubilisants** : Augmenter la solubilité d'un médicament dans le milieu de dissolution.
- c. **Substances tampons** : Pour ajuster et maintenir le pH.
Exemples : Citrate de sodium, acides aminés (glycocolle), sels de calcium.
- d. **Colorants** : Ajoutent un attrait esthétique et offrir une distinction au produit.
Exemple : Oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge...
- e. **Aromatisants et édulcorants** : Surtout pour les comprimés à croquer ou à sucer.
- f. **Absorbants et adsorbants** : Pour retenir certains principes volatils et liquides.
Exemples : Silice pyrogénée, cellulose microcristalline, carbonate de magnésium, kaolin et bentonite.
- g. **Agents antimicrobiens** : Diminuent la charge microbienne, en particulier dans le cas des comprimés dispersibles et des comprimés pour solution.
Exemples : Dérivés de paraben.

I-5. Fabrication des comprimés :

I-5. 1. Mélange :

Pour avoir un comprimé, il faut d'abord confectionner un mélange homogène de PA et excipients avec des propriétés physiques et mécaniques permettant un bon remplissage des matrices afin d'obtenir des comprimés de bonne qualité.

Il y'a plusieurs facteurs qui interviennent dans un mélange de poudres (Taille, forme et densité des particules, quantités des constituants, formation d'un mélange eutectique...).

A l'officine, les poudres peuvent être mélangées par : une spatule, trituration (ou broyage) et tamisage en fonction de la nature et la quantité des ingrédients.

A l'échelle industrielle plusieurs mélangeurs sont utilisés (exemple. tambours mélangeurs à chute libre ou à retournement, les mélangeurs malaxeurs...).

La fabrication des comprimés nus répond à trois types de procédés différents:

- Procédé de compression directe.
- Procédé de compression à partir de granulation sèche.
- Procédé de compression à partir de granulation humide.

I-5. 2. Granulation :

La granulation a pour but de transformer des particules de poudres en agrégats solides plus ou moins poreux appelés granulés ou grain.

Par rapport à un simple mélange de poudres, le granulé présente un certain nombre d'avantages :

- ✓ Prévention de la ségrégation des constituants du mélange de poudre.
- ✓ Amélioration des propriétés d'écoulement du mélange.
- ✓ Meilleure dissolution.
- ✓ Amélioration des caractéristiques de compressibilité du mélange.
- ✓ Réduire le risque associé à la génération de poussières toxiques lors de la manipulation.
- ✓ Réduire l'adhérence et la formation de gâteau liées au caractère hygroscopique s'ils sont stockés sous forme de poudre.
- ✓ Les granulés, plus denses que le mélange de poudre, occupent moins de volume par unité de poids. Ils sont donc plus pratiques pour le stockage ou le transport ou le remplissage des matrices des comprimeuses.

Il existe plusieurs catégories de granulés administrés par voie orale :

- Granulés effervescents
- Granulés enrobés

- Granulés à libération modifiée
- Granulés gastro-résistants.

Autres méthodes de granulations :

- Granulation par frittage
- Granulation par nébulisation
- Granulation par extrusion

I-5. 3. Compression :

La compression est une opération de réduction du volume d'un lit de poudre ou de grains en appliquant une force (**Fig 1**). Cette force ne doit pas être insuffisante pour entraîner des comprimés très friables, ni être très élevée pour entraîner des comprimés très durs (désagrégation et dissolution lentes ou nulles).

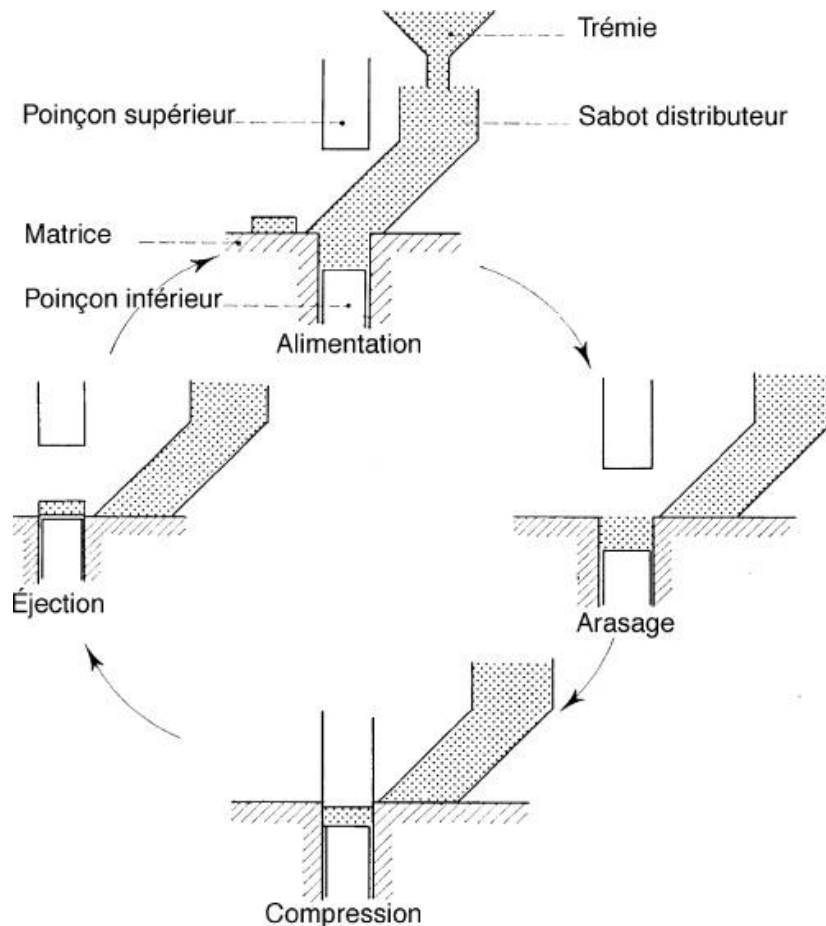


Figure 1. Séquence des événements impliqués dans la formation des comprimés (Le Hir, 2009).

Le processus de compression peut être divisé en trois étapes :

- Remplissage de la matrice et arasage.
- Compression proprement dite.
- Ejection du comprimé.

On utilise soit des :

- Comprimeuses alternatives. Rendement de 150 à 200 comprimés par minute.
- Comprimeuses rotatives (rendement élevé) : Environ 10 000 comprimés par minute (**Fig 2**).

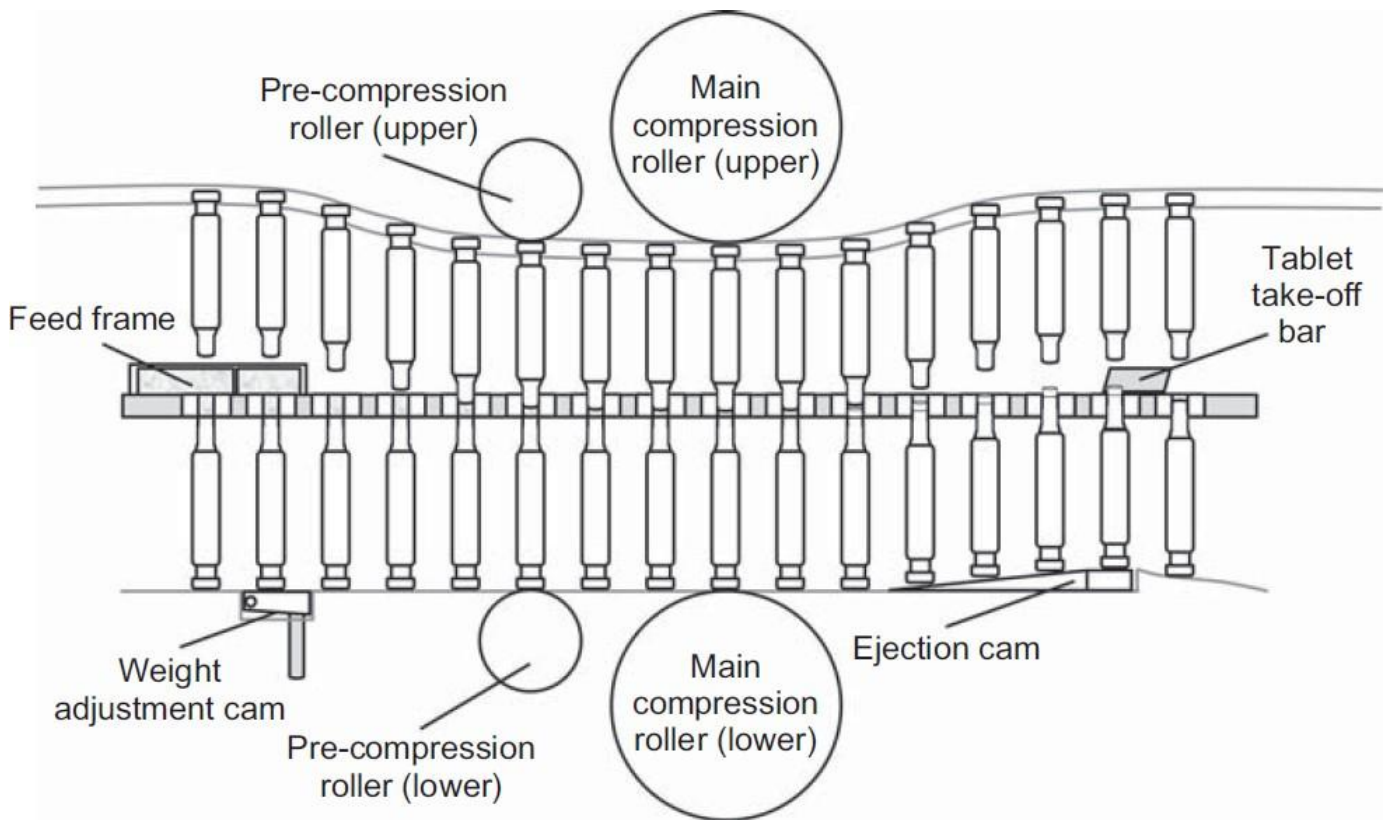


Figure 2. Schéma d'une compresseuse rotative (Al-Achi *et al*, 2013).

Les problèmes courants lors de la compression sont :

- Coiffage et laminage.
- Collage.
- Marbrure.
- Variation de poids.
- Dureté.
- Double impression.

I-6. Contrôles lors de la fabrication des comprimés :

Tout doit être validé. Il faut contrôler l'atmosphère selon les exigences et les machines, la propreté du matériel...

I-6. 1. Contrôle de l'homogénéité du mélange :

- Aspect du mélange
- Uniformité du contenu.
- Il est nécessaire de répartir la poudre composée, aussitôt après sa préparation en doses unitaires.

I-6. 2. Contrôle sur le grain :

- Homogénéité.
- Humidité résiduelle.
- Fluidité.
- Friabilité.
- Détermination du volume apparent, densité vraie et densité granulaire.
- Surface spécifique.
- Mesure de la porosité.
- Contrôle granulométrique.
- Aptitude à la compression.
- Mouillabilité, désagrégation et dissolution.

I-6. 3. Contrôle en cours de la compression :

- Réglages des machines
- Contrôle macroscopique
- Systèmes de régulation
- Uniformité de teneur des comprimés (dosage)
- Masse des comprimés
- Epaisseur des comprimés
- Dureté des comprimés
- Test de friabilité
- Désagrégation et dissolution des comprimés
- Contrôles microbiologiques
- Contrôle du conditionnement et de l'étiquetage.

II- Capsules :

II-1. Définition :

La capsule est une forme pharmaceutique solide polyvalente, dans laquelle la substance active est enfermée dans une petite enveloppe de gélatine.

On distingue deux types de capsules. L'enveloppe de gélatine peut être dure (capsules dures ou gélules), ou bien molle (capsules molles) selon leur composition.

II-2. Avantages et inconvénients :

La forme capsule présente plusieurs avantages :

- ✓ Apparence élégante.
- ✓ Masquage de goût.
- ✓ Bonne uniformité de dosage.
- ✓ Différents modes d'utilisation ; par voie orale (à avaler, libération retardée, libération prolongée), ou capsule vaginale
- ✓ Temps de développement plus rapide par rapport à un comprimé.
- ✓ Protection contre la lumière par l'épaisseur de l'enveloppe et l'ajout d'agents opacifiants et des colorants.
- ✓ Temps de désintégration inférieur à celui des comprimés ordinaires.

Cette forme présente aussi certains inconvénients :

- ✓ Les médicaments hygroscopiques, déliquescents, effervescents ou efflorescents ne conviennent pas au remplissage en gélules.
- ✓ Les principes actifs sensibles à l'humidité peuvent ne pas être stables (surtout dans les capsules molles).
- ✓ Forme moins résistante aux manipulations qu'un comprimé.
- ✓ Variation de poids plus élevée qu'avec les comprimés.
- ✓ Enrobage entérique plus difficile.
- ✓ Nécessite des équipements de production spécialisés.

II-3. Capsules dures (gélules) :

La gélule se compose de deux cupules cylindriques à base de gélatine s'emboitant très exactement l'une dans l'autre, ces deux cupules sont très minces et parfaitement calibrées.

La gélatine est obtenue par l'hydrolyse partielle du collagène (Type A par l'hydrolyse acide et type B par l'hydrolyse basique).

La gélatine est stable dans l'air sec, mais exposée à la décomposition microbienne quand elle devient humide. La teneur en eau de la gélatine des capsules est entre 13 à 16% (m/m).

Les meilleures conditions de stockage et de traitement des capsules à base de gélatine se situent dans un intervalle de température de 10 à 25 °C et une humidité relative de 35 à 45 %.

Lorsque l'humidité est faible, les capsules peuvent devenir cassantes; si elles sont stockées à des taux d'humidité élevés, les capsules peuvent devenir flasques, collantes et perdre leur forme. Le stockage dans des zones à haute température peut également affecter leur qualité.

De nombreux nouveaux produits, en particulier ceux utilisés dans les inhalateurs à poudre sèche, sont fabriqués à partir d'hypromellose. Les solutions d'hypromellose peuvent être converties en un système gélifiant par l'ajout d'un agent gélifiant, tel que le carraghénane, et d'un agent co-gélifiant, tel que le chlorure de potassium.

II-4. Caractéristiques des gélules :

II-4. 1. Aspect des gélules :

Forme cylindrique, aspect variable selon la présence ou l'absence d'un opacifiant et d'un colorant : opaque, transparente, colorée...

II-4. 2. Taille des gélules :

Le volume :

Taille	000	00	0	1	2	3	4	5
Volume	1.40	0.95	0.68	0.50	0.37	0.30	0.21	0.13

Le poids :

Taille	000	00	0	1	2	3	4	5
poids	1.63	1.22	1.12	0.97	0.77	0.62	0.49	0.39

La longueur :

Taille	000	00	0	1	2	3	4	5
Longueur	25.8	23.8	23.3	21.2	19	17.5	15.5	13.9

II-5. Types de gélules :

II-5. 1. Gélules standards :

Sans système de verrouillage d'où le risque d'ouverture accidentelle.

II-5. 2. Gélules à systèmes de verrouillage :

Caractérisées par des rainures, l'une sur la tête et l'autre sur le corps.

Parfois la tête enserre le corps de manière que seul son fond arrondi reste visible.

II-6. Fabrication des enveloppes des capsules dures :

Les enveloppes sont fabriquées mécaniquement à grande échelle selon les étapes suivantes :

- ✓ Des moules métalliques sont plongés dans une solution de gélatine chaude à température contrôlée, qui se gélifie pour former un film.
- ✓ Enlever lentement les broches du bain de gélatine.
- ✓ Sécher à l'aide d'un flux d'air doux de température et humidité contrôlée.
- ✓ Ajuster la longueur des cupules.
- ✓ Enlever les cupules des broches.
- ✓ Assembler les deux cupules.

Des colorants et/ou des opacifiants (ex. oxyde de titane) peuvent être ajoutés au bain de la gélatine.

Les rainures de verrouillages peuvent être formées dans la partie terminale des cupules pour assurer une bonne fermeture.

Une petite inclinaison à la partie terminale des corps est nécessaire pour assurer un emboîtement parfait des cupules.

Composition typique de l'enveloppe des gélules (**Al-Achi *et al*, 2013**) :

- Gélatine (85.64% m/m).
- Méthyle parabène (0.57% m/m).
- Propyle parabène (0.14% m/m).
- Lauryl sulfate de sodium (0.14% m/m).
- Eau (13.49% m/m).

II-7. Préparation des gélules remplies :

II-7. 1. Développement et préparation de la formulation et sélection de la taille de la gélule :

a. Développement et préparation de la formulation :

Lors du développement d'une formulation, l'objectif est de préparer une capsule avec un dosage précis, une bonne biodisponibilité, une facilité de remplissage et de production, une stabilité et une élégance.

Des études de pré-formulation sont conduites : Granulométrie, rhéologie, compressibilité, forme et densité des particules, test de désintégration et de dissolution ... Ceci va permettre de déterminer les opérations à effectuer (ex. granulation sèche ou humide) et les excipients à rajouter (Diluants, désintégrants, lubrifiants, absorbants, agents mouillants, surfactifs ...).

Il existe trois facteurs principaux dans la formulation de la poudre :

- Bon écoulement (utilisation d'un diluant et d'un agent glissant) ;
- Pas d'adhérence (utilisation d'un lubrifiant) ; et
- Bonne cohésion (utilisation d'un liant).

b. Sélection de la taille de la gélule :

- Elle est déterminée par les exigences de formulation.
- La densité et la compressibilité du mélange.
- La meilleure taille est déterminée par des essais.
- L'utilisation de la plus petite gélule, proprement remplie, est préférable.
- Une gélule bien remplie doit avoir le corps bien rempli du mélange.

Une méthode simple pour la sélection d'une taille d'une gélule consiste à :

- ✓ Peser les ingrédients correspondant au nombre requis de gélules à préparer.
- ✓ Placer les poudres dans un cylindre gradué, et noter le volume.
- ✓ Diviser le volume par le nombre de gélules à préparer.
- ✓ Comparer ce volume avec les volumes des gélules standards, et sélectionner la taille la plus petite qui accueillera la poudre.
- ✓ Si la capsule est trop grande, il suffit de multiplier son volume par le nombre de gélules à préparer pour obtenir le volume final de poudre nécessaire.
- ✓ Ajouter ensuite du diluant supplémentaire dans l'éprouvette graduée contenant le mélange de poudres jusqu'au repère indiqué pour le volume total de poudre requis.

II-7. 2. Remplissage des gélules :

La préparation des gélules de façon régulière peut utiliser une remplisseuse manuelle. Les machines développées pour un usage industriel séparent automatiquement les cupules des capsules vides, remplissent les corps, grattent l'excès de poudre, placent les têtes, scellent les capsules comme souhaité et nettoient l'extérieur des capsules remplies jusqu'à 165 000 capsules par heure.

Les produits à remplir se présentent le plus souvent sous forme de poudre ou de granulés, des microgranulés, des comprimés, des dragées, des petites gélules, des pâtes et des substances liquides (capsules molles). On peut également assurer un effet retard à l'aide des gélules à libération contrôlée ainsi qu'une action gastro-résistante.

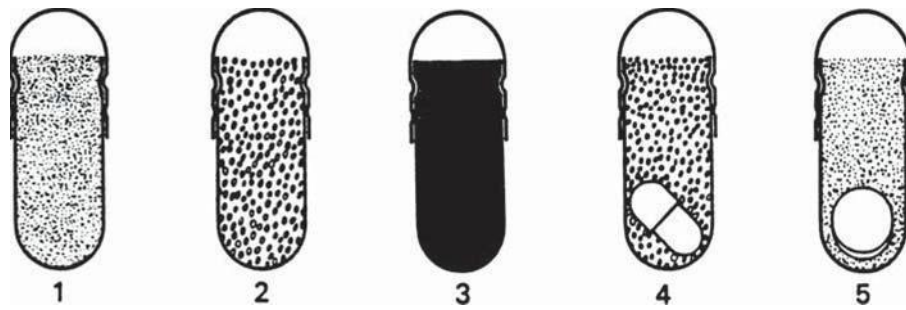


Figure 1. Exemples du contenu des gélules : 1, poudre; 2, granulés; 3, pâte; 4, capsule; et 5, comprimé (Allen *et al*, 2017).

Le remplissage de poudre à grande vitesse est effectué par l'un ou l'autre des deux dispositifs de dosage:

- (a) dispositif doseur ou
- (b) dispositif de dosage/tamponnage.

II-7. 3. **Scellage** : (facultatif)

Le scellage des gélules peut se faire par :

- ✓ Application d'une bande colorée de gélatine.
- ✓ Soudage par la chaleur : fusionner la tête et le corps dans la région de contact.
- ✓ Agents liquides mouillants qui diminuent la température de fusion à la surface de contact de la tête et le corps et ainsi liés à basse température (40-45°C).

II-7. 4. **Nettoyage et polissage des gélules remplies et conditionnement** :

De petites quantités de poudre peuvent adhérer à l'extérieur des gélules après le remplissage. Cette poussière doit être enlevée avant le conditionnement :

- A petite échelle, chaque gélule est nettoyée à part. Les gélules sont frottées avec un chiffon éventuellement imprégné d'une huile inerte.
- A large échelle, à l'aide d'un vacuum : Les capsules sont alimentées sous des brosses douces rotatives qui éliminent la poussière de la surface de la capsule, suivies de l'utilisation d'un système d'aspiration pour le dépoussiérage.

II-8. Capsules molles :

Elles sont constituées d'enveloppes de gélatine auxquelles ont été ajoutés des plastifiants tels que le glycérol et des polyols (sorbitol, propylène glycol).

Les capsules molles sont plus élastiques. Elles contiennent plus d'humidité que les gélules (peuvent contenir jusqu'à 40% m/m), et peuvent avoir un conservateur, ex : méthyle parabène, propyle parabène....

Elles sont utilisées pour encapsuler et enfermer hermétiquement les liquides (lipophiles, ex. huiles fixes ; hydrophiles, ex. surfactants non-ioniques, PEG 400 et 600), suspensions, pâtes, poudres sèches... Les liquides qui peuvent migrer facilement dans la capsule sont contre-indiqués, ex : eau (>5%), alcool, cétones, acides, amines et esters... Les mélanges eutectiques peuvent être encapsulés en rajoutant des adjuvants qui vont adsorber le liquide qui sera formé. Les solides peuvent être encapsulés dans des capsules molles comme des solutions dans un solvant adéquat, suspension, poudre sèche, granulés...

Le pH du liquide de remplissage doit être compris entre 2,5 et 7,5. Une solution très acide peut provoquer une hydrolyse de l'enveloppe. Un pH très alcalin peut entraîner le tannage de la gélatine, ce qui peut affecter sa solubilité.

Composition typique de l'enveloppe des capsules molles (**Al-Achi et al, 2013**) :

- Gélatine (61% m/m).
- Glycérol (32% m/m).
- Méthyle parabène (0.6% m/m).
- Propyle parabène (0.2% m/m).
- Eau (6.2% m/m).

Les capsules de gélatine molle peuvent être préparées par le procédé de plaque, en utilisant un ensemble de moules pour former les capsules, ou par les procédés de matrice rotative ou alternative plus efficaces et productifs, par lesquels, elles sont moulées en une seule opération continue de formation–remplissage–scellage qui permet la confection de différentes formes : ovales, rondes, oblongues...

Exemples de médicaments préparés sous forme de capsules de gélatine molle :

- Éthchlorvynol (Placidyl, Abbott)
- Chlorhydrate (Noctec, Squibb)
- Vitamine A, vitamine E, etc.

II-9. Contrôles en cours de fabrication :

II-9. 1. Contrôle effectué sur l'atmosphère :

Le respect d'atmosphère contrôlée permet une bonne conservation de la qualité de toute contamination bactérienne (représente un bon milieu de culture), sensible à l'humidité (devient trop molle d'où les problèmes de fabrication et de conservation), et sensible à la chaleur (se ramollie facilement).

II-9. 2. Contrôle sur le produit fini :

- Contrôle de l'aspect, volume et masse des gélules vides.
- Test d'uniformité de masse
- Contrôle de dimensions
- Contrôle de l'humidité résiduelle
- Test de l'uniformité de teneur des gélules
- Test de désagrégation
- Test de dissolution.
- Contrôle microbiologique.

II-9. 3. Emballage des gélules remplies :

Les emballages classiques des gélules sont : le verre, le métal ou les matières plastiques.

Contrôle de la conformité du conditionnement primaire, de l'étiquetage et du conditionnement secondaire.

III- Enrobage des formes pharmaceutiques :

III-1. Définition de l'enrobage :

L'enrobage est un processus par lequel une couche externe essentiellement sèche de matériau d'enrobage (tels que : résines naturelles ou synthétiques, gommés, gélatine, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, colorants) est appliquée à la surface d'une forme pharmaceutique (comprimés, gélules, granulés, multiparticules), afin de conférer des avantages spécifiques allant de la facilitation de l'identification du produit à la modification de la libération du médicament.

Trois principaux types de procédés sont utilisés dans l'industrie pharmaceutique :

- Dragéification : enrobage au sucre.
- Pelliculage : enrobage à l'aide d'un produit filmogène.
- Enrobage par compression

Dragéification	Pelliculage
<ul style="list-style-type: none">• Enrobage au sucre.• Solvant aqueux• Taille, masse et forme de noyau augmentent considérablement.• Peut se faire en turbine conventionnelle.• Technique longue et nécessitant un savoir faire.• Se fait en plusieurs étapes.• Présence de sucre contre-indiquée dans certaines pathologies (diabétiques).	<ul style="list-style-type: none">• Enrobage par un produit filmogène.• Des solvants non-aqueux peuvent être utilisés.• Taille, masse et forme de noyaux pratiquement inchangées.• Nécessité d'un équipement plus sophistiqué possédant un système de séchage.• Technique rapide, simple et aussi automatisable.• Se fait généralement en une seule étape.• Pas de sucre.• Grand choix de polymères permettant l'influence sur le profil de libération.

III-2. Rôle de l'enrobage :

- ✓ Protection du PA particulièrement contre l'air, la lumière et l'humidité.
- ✓ Protection de la muqueuse contre l'effet irritant du PA et protection de PA de la dégradation dans l'estomac (enrobage gastro-résistant).
- ✓ Incorporation d'un autre PA dans l'enrobage.
- ✓ Administration plus facile et plus agréable (masquer le goût et l'odeur désagréable du PA).
- ✓ Protection des comprimés contre les chocs.
- ✓ Amélioration de la présentation.
- ✓ Amélioration de la répartition dans les machines de conditionnement et aussi faciles à avaler.
- ✓ Eviter la confusion (couleur caractéristique).
- ✓ Modification de la cinétique de libération du PA.

III-3. Limites de l'enrobage :

- ✓ Augmentation du coût.
- ✓ Formulation spécifique qui doit être développée et validée.
- ✓ Problèmes possibles de transposition d'échelle.

III-4. Fabrication des comprimés enrobés :

Le principe de l'enrobage est de répartir une dispersion ou une solution d'enrobage sur une masse de noyaux maintenus en mouvement, afin de permettre une répartition homogène de l'enrobage. Les comprimés à enrober doivent être de forme particulière et de dureté suffisante. Le solvant sera évaporé durant l'opération de séchage.

L'enrobage n'est pas utilisé sur les comprimés buccaux, sublinguaux, à croquer, effervescents ou dispersibles pour éviter tout retard dans la libération du médicament en raison du temps nécessaire à la dissolution du matériau d'enrobage

III-4. 1. Appareillage :

- ✓ Turbines classiques et conventionnelles, turbines perforées.
- ✓ Lits d'air fluidisés.

III-4. 2. Techniques d'enrobages :

a. Dragéification :

C'est une technique ancienne qui consiste à recouvrir le noyau de comprimé de couches successives de sucre (saccharose), représentant 30 à 70% de la masse (poids sec). Le sucre appliqué sous forme de sirop va, par évaporation du solvant, se cristalliser et former la dragée. L'opération s'effectue en turbine conventionnelle.

Cette technique comporte six principales étapes :

- Isolement du noyau
- Gommage.
- Montage.
- Coloration.
- Lustrage ou polissage ou cirage.
- Impression

- Isolement du noyau : Vernissage ou scellage :

Appliquer sur le noyau un vernis (une pellicule de résine ou de polymère en solution dans un solvant volatil) pour empêcher la pénétration de l'eau qui est un constituant majeur des étapes ultérieures. Un rôle secondaire consiste à renforcer le noyau du comprimé.

Solvants : méthanol, alcool isopropylique, acétone, chlorure d'éthylène, acétate d'éthyle...

Vernis : gomme, laque, gomme sandaraque, acétate de polyvinyle, macrogol 20000, acétophtalate de cellulose ou acétophtalate de polyvinyle (gastro-résistant)...

Pour rendre la couche plus imperméable, on ajoute des substances hydrophobes (ex : huile de ricin, paraffine, beurre de cacao, cires...).

Le séchage se fait en dehors de la turbine.

- Gommage :

Ce processus est effectué pour améliorer la liaison entre la couche d'étanchéité et la couche de sucre en utilisant un polymère soluble dans l'eau en appliquant sur les noyaux, alternativement, une solution adhésive et un mélange de poudre à gommage (plusieurs couches ou passes).

Quand la masse devient collante, on saupoudre avec le mélange de poudre.

Entre chaque application, il faut sécher les comprimés avant d'appliquer une nouvelle couche de solution.

Solution adhésive : sirop de sucre ou des solutions de gomme arabique ou de gélatine.

Mélange de poudre : talc et gomme arabique additionnés de produits divers, ex. carbonate de calcium.

- Montage :

• *Blanchissage* :

Appliquer successivement du sirop simple (2/3 de sucre à 60°C) additionné d'oxyde de titane (3 à 4%), pigment blanc pour opacifier.

L'opération se poursuit jusqu'à l'obtention d'une dragée de taille désirée.

Le séchage est assuré par un courant d'air chaud.

• *Lissage* :

On remplace le sirop simple par un sirop dilué à 1/3 de sucre à 60°C, sans opacifiant.

Le séchage est assuré par un courant d'air froid.

Il comporte plusieurs dizaines de passes, suivies d'un séchage hors turbine.

- Coloration :

Utiliser le même sirop que celui de lissage, à lequel on rajoute un colorant jusqu'à l'obtention de la couleur désirée. Les types de matières colorantes utilisées peuvent être divisés en deux catégories : les colorants hydrosolubles ou les pigments insolubles dans l'eau.

L'utilisation de pigments insolubles est préférée car :

- ✓ Ils peuvent réduire la perméabilité du revêtement à l'humidité.
- ✓ Ils augmentent l'adsorption des solides contenus dans la dispersion de revêtement sans considérablement augmenter la viscosité.
- ✓ Ils ont tendance à être plus stables à la lumière que les colorants hydrosolubles.
- ✓ Ils sont généralement opaques et donc contribuent à améliorer la stabilité des PA photolabiles.

- Lustrage ou polissage ou cirage :

Appliquer une couche terminale de produits lustrant.

Cires naturelle ou synthétiques : cire blanche ou cire de carnauba en solution dans un solvant volatil.

Cires en copeaux ou en blocs : qui tournent pendant un certain temps avec les dragées.

- Impression :

Il est de pratique courante d'identifier les formes pharmaceutiques avec le logo du fabricant, le nom du produit, le dosage ou tout autre code approprié.

b. Pelliculage :

Cette technique consiste à enrober la forme galénique (comprimés, gélules, granulés ou particules) avec des agents filmogènes.

En séchant, ces filmogènes vont former une fine pellicule (quelques dizaines de microns d'épaisseur) autour du noyau. Le liquide de pelliculage est pulvérisé sur les noyaux en mouvement.

Le pelliculage peut être soit :

- A libération immédiate.
- A libération modifiée (gastro-résistant ou à libération prolongée).

Le pelliculage ne modifie ni la forme, ni la masse des comprimés.

La composition d'un liquide de pelliculage type est la suivante :

- Filmogène : Exemples : dérivés de la cellulose (l'hydroxypropylcellulose, méthyle cellulose), macrogols de hauts poids moléculaire, dérivés acryliques (comme le méthacrylate et copolymères de méthacrylate de méthyle) ou vinyliques (tels que l'alcool polyvinylique, le copolymère polyvinylpyrrolidone-acétate de vinyle et le copolymère alcool polyvinylique-PEG).

L'acétatophtalate de cellulose (CAP) est l'un des plus anciens polymères synthétiques utilisés pour l'enrobage gastro-résistant. Cependant, présente certains inconvénients :

- Un pH supérieur à 6 est habituellement nécessaire pour permettre au revêtement de se dissoudre, et ainsi un retard significatif dans la libération du médicament peut s'ensuivre.

- Il est également relativement perméable à l'humidité et au liquide gastrique par rapport aux autres polymères entériques.
- Il est très sensible à la décomposition hydrolytique, entraînant une modification des propriétés du polymère.

D'autres polymères d'enrobage entérique utiles comprennent le phtalate d'acétate de polyvinyle, phtalate d'hydroxypropylméthyle cellulose, copolymères acryliques, tels que les copolymères acide méthacrylique-ester d'acide méthacrylique, trimellitate d'acétate de cellulose, carboxyméthyléthyle cellulose et le succinate d'acétate d'hydroxypropyle méthylcellulose.

Les matériaux qui se sont avérés appropriés pour produire des revêtements à libération prolongée, comprennent :

- Mélanges de cires (cire d'abeille, cire de carnauba, etc.) avec du monostéarate de glycéryle, de l'acide stéarique, de l'acide palmitique, du monopalmitate de glycéryle et de l'alcool cétylique.
 - Gomme laque et zéine.
 - Ethyle cellulose.
 - Résines acryliques.
 - Acétate de cellulose (diacétate et triacétate).
 - Élastomères de silicone.
 - Acétate de polyvinyle.
- Plastifiant : améliore la flexibilité du revêtement, réduit le risque de fissuration du film et améliore potentiellement l'adhérence du film au substrat.
Exemple : glycérine, propylène et polyéthylène glycols, triacétine, monoglycérides acétylés, esters de citrate (ex. citrate de triéthyle) ou esters de phtalate (ex. phtalate de diéthyle).
 - Colorant (facultatif)
 - Solvant (eau, alcool, acétone, chlorure de méthylène). Les préparations aqueuses présentent les inconvénients de séchage et de l'humidité.

Les polymères de pelliculage doivent posséder des caractéristiques appropriées en ce qui concerne la :

- Résistance.
- Flexibilité.
- Adhérence.
- Solubilité appropriée dans le tractus gastro-intestinal.

III-4. 3. Défauts d'enrobage :

- ✓ Surmouillage causant le gonflement des comprimés.
- ✓ Rugosité à la surface du comprimé ou peau d'orange.
- ✓ Mauvaise adhérence de l'enrobage au comprimé
- ✓ Dragées de différentes tailles (la distribution des matériaux d'enrobage dans tout le lot peut être non uniforme).
- ✓ Mauvaise uniformité de couleur (migration du colorant durant le séchage surtout avec les colorants hydrosolubles).
- ✓ Cracking du film.
- ✓ Collage de débris sur les dragées.
- ✓ Cas particulier en dragéification : collage des dragées.

III-5. Contrôles en cours de fabrication des comprimés enrobés :

- **Contrôle effectué sur le matériel :**
 - ✓ Contrôles sur la turbine
 - ✓ Contrôle des paramètres du système de pulvérisation.
- **Contrôle de la suspension de pulvérisation :**
 - ✓ Concentration de sucre/polymère dans la suspension d'enrobage.
 - ✓ Homogénéité de sa répartition, l'aspect, la consistance et la viscosité de la suspension.
 - ✓ Température de la suspension.
- **Contrôle effectué sur le comprimé enrobé :**
 - ✓ Aspect macroscopique, Contrôle de l'enrobage (régularité, résistance, épaisseur, couleur, goût, présence de saveur, marques d'identification, texture de surface et répartition).
 - ✓ Teneur en PA.
 - ✓ Les dimensions, poids et forme des comprimés.
 - ✓ Résistance : dureté et friabilité.
 - ✓ Test de désagrégation et de dissolution.
 - ✓ Contrôle microbiologique.
- **Contrôle de l'étanchéité du film :**
 - ✓ Perméabilité à l'air
 - ✓ Perméabilité à la vapeur d'eau
- **Contrôle de l'opération de conditionnement**

CHAPITRE II

Formes pharmaceutiques semi-solides

I- Pommades, pâtes, crèmes et gels :

I-1. Introduction :

Les pommades, les crèmes, les pâtes et les gels sont des formes pharmaceutiques semi-solides destinées à une application topique. Elles sont appelées ainsi car elles paraissent solides mais gardent toujours des propriétés fluides.

La plupart de ces préparations sont utilisées pour les effets des agents thérapeutiques qu'elles contiennent. Les préparations non médicamenteuses sont utilisées pour leurs effets physiques comme protecteurs ou lubrifiants.

La grande majorité des formulations appliquées localement sont des semi-solides qui offrent un temps de séjour plus long sur la peau que les formulations liquides. Elles peuvent être appliquées sur la peau, à la surface de l'œil ou utilisées par voie nasale, vaginale ou rectale. Les préparations topiques sont utilisées pour les effets locaux et systémiques. Les formes destinées à des fins ophtalmiques doivent être stériles.

I-2. Pommades :

Les pommades sont des préparations semi-solides visqueuses utilisées localement sur les surfaces corporelles. Les pommades peuvent contenir un ou plusieurs PA(s) dissous, en suspension ou émulsifiés dans la base.

I-2.1. Bases de pommades :

a. Bases oléagineuses :

Les bases oléagineuses sont également appelées bases hydrocarbonées.

- Elles ont un effet émollient,
- Protègent contre la fuite d'humidité,
- Efficaces comme pansements occlusifs,
- Peuvent rester sur la peau longtemps sans se dessécher et,
- Sont difficiles à laver (en raison de leur immiscibilité avec l'eau).
- N'absorbent pas l'eau ou de très petites quantités d'eau.

Ces bases sont constituées d'huiles et de graisses et, par conséquent, sont de nature hydrophobe, avec la moindre capacité d'absorption d'eau.

Exemples : Vaseline, huile de paraffine, huile d'amande, huile d'olive, cire d'abeille blanche, cire synthétique...

Pommade jaune, USP:

- Cire jaune : 50 g.
- Vaseline : 950 g.

L'utilisation de la cire blanche (cire jaune blanchie et purifiée) et de la vaseline blanche dans la formule forme la pommade blanche USP.

b. Bases absorbantes :

Ce sont des bases émulsifiables avec moins de propriétés émoullientes. Elles permettent l'incorporation de solutions aqueuses conduisant à la formation d'émulsions E/H (ex. gelée de vaseline hydrophile).

Exemple : Vaseline hydrophile, USP :

- Cholestérol : 30 g.
- Alcool stéarylique : 30 g.
- Cire blanche : 80 g.
- Vaseline blanche : 860 g.

Il y'a aussi celles qui sont déjà des émulsions E/H qui ont la capacité d'absorber de l'eau supplémentaire (ex. lanoline).

Les bases d'absorption disponibles dans le commerce comprennent : Aquaphor[®] (Beiersdorf) et Polysorb[®] hydrate (Fougera).

c. Bases éliminables à l'eau :

Les bases éliminables à l'eau forment des émulsions H/E. Elles sont facilement lavées de la peau.

Exemple : La pommade hydrophile, USP :

- Méthyle parabène : 0,25 g.
- Propyle parabène : 0,15 g.
- Laurylsulfate de sodium : 10 g.
- Propylène glycol : 120 g.
- Alcool stéarylique : 150 g.
- Vaseline blanche : 250 g.
- Eau purifiée : 370 g.

Composition qualitative d'une pommade absorbant l'eau grâce à lanoline :

- Sulfate de cuivre.
- Sulfate de zinc.
- Oxyde de zinc.
- Lanoline.
- Vaseline.
- Eau purifiée.

d. Bases hydrosolubles :

Les bases hydrosolubles ne contiennent pas de composants oléagineux. Elles sont entièrement lavables à l'eau. Parce qu'elles se ramollissent fortement avec l'ajout d'eau, de grandes quantités de solutions aqueuses ne sont pas efficacement incorporées dans ces bases. Elles sont principalement utilisées pour l'incorporation de substances solides. Elles peuvent être incompatibles avec plusieurs classes de composés, dont les phénols et la pénicilline.

Exemple : polyéthylène glycol (PEG).

I-2.2. Critères de la sélection de la base appropriée :

La sélection de la base à utiliser dans la formulation d'une pommade dépend d'une évaluation d'un certain nombre de facteurs, à savoir :

- Taux de libération recherché de PA à partir de la base.
- Amélioration de l'absorption percutanée des PA(s).
- Occlusion de l'humidité de la peau.
- Durée de contact et étalement de la formulation.
- Stabilité et incompatibilité du PA dans la base.
- Effet du PA sur la consistance ou d'autres caractéristiques de la base.
- Facilité de lavage du site d'application.
- Caractéristiques de la surface sur laquelle la pommade sera appliquée.
- Les bases pour préparations ophtalmiques doivent être non irritantes et doivent ramollir à la température du corps.

I-3. Pâtes :

Les pâtes sont des préparations semi-solides destinées à être appliquées à la peau. Elles contiennent une plus grande proportion du matériau solide que les pommades et sont donc plus rigides.

Le produit est très ferme et protège mieux la peau et absorbe les sécrétions que la pommade à l'oxyde de zinc.

On distingue des pâtes lipophiles et des pâtes hydrophiles. Parmi les quelques pâtes utilisées aujourd'hui, il y a la pâte d'oxyde de zinc, qui est préparée en mélangeant d'oxyde de zinc et d'amidon avec de la vaseline blanche.

Exemple de formule d'une pâte hydrophobe :

- Oxyde de zinc 25%.
- Amidon de blé 25%.
- Lanoline 25%.
- Vaseline 25%.

I-4. Crèmes :

Les crèmes pharmaceutiques sont des préparations semi-solides contenant un ou plusieurs agents médicinaux dissous ou dispersés soit dans une émulsion E/H, soit dans une émulsion H/E, soit dans un autre type de base lavable à l'eau. Elles sont considérées comme des émulsions épaisses.

Les crèmes peuvent être classées en deux catégories : médicamenteuses et non médicamenteuses. Les crèmes médicamenteuses contiennent des principes actifs ayant une activité pharmacologique particulière, tandis que les crèmes non-médicamenteuses sont utilisées à des fins cosmétiques pour hydrater, embellir et nourrir la peau. La crème pour la peau réduit la rugosité de la surface et augmente les propriétés hydrophiles de la peau.

Les crèmes peuvent être formulées à partir d'une variété d'huiles, à la fois minérales et végétales, et à partir d'alcools gras, d'acides gras et d'esters gras. Les excipients solides sont fondus au moment de la préparation. Les agents émulsifiants comprennent les tensioactifs non ioniques, les détergents et les savons. Des agents épaississants ou viscosants sont aussi rajoutés.

Formule qualitative d'une crème :

- Principe actif.
- Phase lipophile.
- Phase hydrophile.
- Agents tensioactifs.
- Agents épaississants.
- Agents conservateurs (antioxydants ou antimicrobiens).
- Agents aromatisants et colorants.

I-5. Gels :

Les gels (parfois appelés gelées) sont des systèmes semi-solides constitués de dispersions dans un véhicule liquide aqueux rendu gélatineux par l'ajout d'un agent gélifiant. En plus de l'agent gélifiant et de l'eau, les gels peuvent être formulés pour contenir un PA, des solvants, (ex. alcool et/ou le propylène glycol), des conservateurs antimicrobiens (ex. méthyle parabène et le propyle parabène, gluconate de chlorhexidine) et des stabilisants (ex. édétate disodique).

I-5.1. Types de gels :

a. Gels hydrophobes :

Les bases de gel hydrophobe (oléogel) sont généralement constituées de paraffine liquide avec du polyéthylène ou des huiles grasses gélifiées avec de la silice colloïdale ou des savons d'aluminium ou de zinc.

b. Gels hydrophiles :

Les bases de gel hydrophile (hydrogel) sont généralement constituées d'eau, de glycérol ou de propylène glycol gélifié avec des agents appropriés tels que la gomme adragante, carbomères, alginates, l'amidon, les dérivés de cellulose, les polymères carboxyvinyles et les silicates d'aluminium et de magnésium.

I-5.2. Propriétés des gels :

a. Thixotropie :

Les gels deviennent fluides lorsqu'ils sont agités, mais se resolidifient au repos.

b. Synérèse :

Au repos pendant un certain temps, le gel rétrécit souvent car une partie du liquide est expulsée du système.

c. Gonflement :

Le gel absorbe un peu de liquide et augmente de volume. Cette propriété peut être influencée par la température, le pH, les électrolytes et d'autres ingrédients de la formulation.

d. Imbibition :

Le gel absorbe une certaine quantité de liquide sans augmentation notable de volume.

I-6. Préparation des formes semi-solides :

I-6.1. Méthodes de préparation :

Les pommades, pâtes et gels peuvent être préparés selon deux méthodes générales :

- Incorporation (trituration) et,
- Fusion.

Le choix de la méthode dépend du médicament utilisé et des propriétés physiques des constituants de la base.

La méthode de trituration, qui est réalisée à l'échelle du laboratoire, consiste à mélanger le PA avec une base et d'autres excipients à l'aide d'une spatule.

Le processus de fusion est utilisé uniquement lorsque les composants sont stables aux températures de fusion. Cette méthode est utilisée pour la fabrication à grande échelle, et consiste à chauffer les cires et les solides selon l'ordre décroissant des points de fusion avec mélange continu dans un mélangeur ou dans des homogénéisateurs. Deux types de mélangeurs sont utilisés pour mélanger les semi-solides : les malaxeurs doubles et les mélangeurs Banbury. Pour les masses très raides, le pétrin est couramment utilisé.

Les crèmes peuvent être préparées en chauffant simultanément la phase aqueuse et la phase huileuse à la même température, 70°C, et les deux phases mélangées. Après mélange, la masse congelée est refroidie et des ingrédients volatils sont ajoutés après refroidissement à 25-30° C.

Les gels peuvent être formés en dispersant la molécule dans la phase continue (par exemple, en chauffant l'amidon), en modifiant le pH (comme pour les carbomères), ou en réduisant la phase continue (comme pour les gelées formées avec du saccharose).

Il faut veiller à assurer l'homogénéité des PA en les dispersant par mélange vigoureux ou broyage ou par agitation si la préparation est moins visqueuse. Tous les composants solides sont broyés à une taille plus fine et tamisés avant d'être incorporés dans la base pour éviter la sensation granuleuse du produit final. Un mélange uniforme peut être obtenu par la procédure de dilution géométrique, qui implique généralement une dilution par étapes des solides dans la base.

I-6.2. Remplissage :

a. Remplissage de pots :

Les pots sont remplis à petite échelle dans la pharmacie en transférant soigneusement la quantité pesée dans le pot avec une spatule.

A grande échelle, les remplisseurs sous pression forcent la quantité dans les pots.

b. Remplissage des tubes :

Les tubes sont remplis à partir de l'extrémité arrière ouverte du tube, à l'opposé de l'extrémité du capuchon. Les formulations préparées par fusion peuvent être versées alors qu'elles sont encore molles directement dans les tubes avec précaution pour éviter la stratification des composants.

I-7. Conditionnement des préparations semi-solides :

Les produits dermatologiques topiques sont conditionnés dans des pots, des tubes ou des seringues, tandis que les produits semi-solides ophtalmiques, nasaux, vaginaux et rectaux sont presque toujours conditionnés dans des tubes ou des seringues.

Dans la fabrication commerciale et l'emballage de produits topiques, les pots et les tubes sont d'abord testés pour la compatibilité et la stabilité du produit prévu. Cela comprend les tests de stabilité des récipients remplis à température ambiante (par exemple, 20 °C) ainsi que dans des conditions de test de stabilité accélérées (par exemple, 40 °C et 50 °C).

I-8. Contrôles effectués sur les préparations semi-solides :

Les formes semi-solides sont évaluées pour divers tests décrits dans les pharmacopées ou non afin de déterminer leurs caractéristiques physicochimiques, microbiennes, in vitro et in vivo... Ces tests aident à conserver leur qualité et à minimiser les variations d'un lot à l'autre, à savoir :

- Contrôle de l'atmosphère.
- Contrôle du matériel.
- Caractères visuels (aspect, consistance, couleur...).
- Caractères olfactifs (odeur caractéristique, odeur anormale, pas d'odeur...).
- Caractères tactiles (gras, granuleux, lisse, collant...).
- pH.
- Prise de densité.
- Test d'étanchéité.
- Test d'étalement pour vérifier les particules.

- Teneur en principe actif.
- Tests de libération de PA in vitro.
- Teneur en eau.
- Teneur en alcool.
- Remplissage minimal.
- Etudes rhéologiques.
- Test de limite microbienne.
- Test de sensibilité.
- Présence de particules métalliques (pour les pommades ophtalmiques).
- Temps de refroidissement et temps total d'agitation des crèmes.
- Test de stabilité du peroxyde dans les crèmes.
- Détermination du type de l'émulsion.
- Mesure de la force d'extrusion.
- Essais de stabilité (Température, humidité, centrifugation...).
- Emballage et stockage.

II. Suppositoires :

II-1. Introduction :

Les suppositoires sont des préparations à dose unique dont la forme, le volume et la consistance conviennent à une administration rectale. La plupart des rectales préparées commercialement sont en forme de torpille, 20 mm de long et pèsent environ 2 g. Les suppositoires rectaux pour nourrissons sont la moitié de la taille des suppositoires pour adultes.

Ils contiennent un ou plusieurs PA(s) dispersés ou dissous dans une base qui peuvent se dissoudre ou se ramollir dans l'eau ou fondre à la température du corps. Des excipients tels que : diluants, adsorbants, tensioactifs, lubrifiants, conservateurs antimicrobiens et colorants peuvent être ajoutés si nécessaire.

La quantité maximale de matière solide pouvant être incorporée dans un suppositoire est d'environ 30 % du poids à blanc. Ainsi, des doses supérieures à 500 mg ne peuvent pas être délivrées avec des suppositoires rectaux mais peuvent être administrées facilement avec des suppositoires vaginaux.

II-2. Avantages et inconvénients de la voie rectale :

La voie rectale présente plusieurs avantages :

- ✓ Pour les patients souffrant de nausées et de vomissements ou inconscients.
- ✓ Nourrissons et jeunes enfants.
- ✓ Aucune limitation de goût.
- ✓ Évitement partiel du métabolisme de premier passage hépatique.
- ✓ Les PA(s) évitent le liquide gastrique et les enzymes.

Cette voie présente aussi certains inconvénients :

- ✓ L'absorption peut être interrompue par la défécation
- ✓ A une petite surface pour l'absorption passive.
- ✓ Une petite quantité de liquide rectal peut causer des problèmes de dissolution et d'absorption du PA.
- ✓ Incommode
- ✓ L'absorption rectale de la plupart des médicaments est souvent irrégulière et imprévisible.
- ✓ Certains suppositoires sont expulsés après l'insertion.

II-3. Facteurs influençant l'absorption rectale :

Les facteurs qui affectent l'absorption rectale d'un PA peuvent être divisés en deux groupes principaux :

- Facteurs physiologiques et
- Facteurs physico-chimiques du PA et de la base.

II-3.1. Facteurs physiologiques :

- ✓ Contenu colique.
- ✓ Itinéraire de circulation : les voies hémorroïdaires supérieures et médianes se déversent dans la veine porte tandis que celles inférieures évitent l'effet de premier passage hépatique en se déversant dans la veine cave
- ✓ pH et manque de capacité tampon des fluides rectaux : étant donné que les fluides rectaux ont un pH essentiellement neutre et n'ont pas de capacité tampon efficace, la forme sous laquelle le médicament est administré ne sera généralement pas modifiée chimiquement par l'environnement.

II-3.1. Facteurs physico-chimiques :

- ✓ Solubilité relative du PA dans les lipides et dans l'eau et taille des particules d'un PA dispersé.
- ✓ Les facteurs physicochimiques de la base comprennent sa capacité à fondre, ramollir ou se dissoudre à la température du corps, sa capacité à libérer la substance médicamenteuse et son caractère hydrophile ou hydrophobe.
- ✓ L'étape limitant le débit est la séparation et la diffusion du PA hors de base dans la lumière rectale.

II-4. Bases pour suppositoires :

II-4.1. Types de bases pour suppositoires :

Classés par composition et propriétés physiques :

- Bases oléagineuses (grasses).
- Bases hydrosolubles ou miscibles.

a. Bases oléagineuses :

Elles ont une action douce et non irritante sur la muqueuse rectale et ont tendance à fondre en 3 à 7 min afin que le PA puisse être libéré rapidement de la formulation. Elles ont un point de fusion inférieur à celui des bases miscibles à l'eau, donc doivent être conservées dans des environnements à température ambiante contrôlée ou réfrigérée dans des climats plus chauds.

Exemple : Beurre de cacao (Huile de théobroma) et mélanges de triglycérides synthétiques (Fattibase[®], Wecobee[®], Dehydag[®], Hydrokote[®], Suppocire[®], et Witepsol[®]).

-Une attention particulière doit être portée à deux facteurs lors de la préparation des suppositoires à base de beurre de cacao :

- ✓ Tout d'abord, cette base ne doit pas être chauffée au-dessus de 35°C car le beurre de cacao est un composé polymorphe avec quatre formes structurales et s'il est surchauffé, il se convertira en une structure métastable (cristaux alpha) qui fond dans les 25° à 30° C. Ainsi, les suppositoires finis

fondraient à température ambiante et ne seraient pas utilisables. Le beurre de cacao correctement fondu doit avoir un aspect opalescent et crémeux et celle surchauffée se transformera en liquide doré clair.

- ✓ Le deuxième facteur est le changement de point de fusion causé par l'ajout de certains PA(s) aux suppositoires de beurre de cacao.

Exemple : l'hydrate de chloral et le phénol ont tendance à abaisser le point de fusion. Il peut être nécessaire d'ajouter du spermaceti ou de la cire d'abeille comme agent de durcissement ou de solidification pour élever le point de fusion des suppositoires finis à la plage souhaitée.

Les triglycérides synthétiques sont constitués d'huiles végétales hydrogénées. Leur avantage par rapport au beurre de cacao est qu'ils ne présentent pas de polymorphisme. Ils sont cependant plus chers.

b. Bases hydrosolubles :

Les bases hydrosolubles/miscibles à l'eau sont celles contenant de la gélatine glycéinée ou les polymères de polyéthylène glycol (PEG).

Ces bases se dissolvent dans les fluides des muqueuses rectales contrairement aux triglycérides qui fondent à la température du corps. Par conséquent, les problèmes de manutention, de stockage et de transport sont simplifiés.

Les suppositoires de gélatine glycéinée peuvent être préparés en dissolvant de la gélatine (20 %) dans de la glycérine (70 %) et en ajoutant de l'eau ou une solution ou une suspension du médicament (10 %).

La base de gélatine glycéinée est plus lente à se ramollir et à se mélanger avec les fluides physiologiques que le beurre de cacao et fournit donc une libération plus lente.

Les suppositoires à base de gélatine glycéinée ont tendance à absorber l'humidité atmosphérique en raison de la nature hygroscopique de la glycérine. Ils peuvent aussi avoir un effet déshydratant et irriter les tissus lors de l'insertion. Ainsi la glycérine contribue à l'effet laxatif en puisant l'eau du rectum et de son action irritante sur les muqueuses. L'eau contenue dans la formule des suppositoires minimise cette action; cependant, si nécessaire, les suppositoires peuvent être humidifiés avec de l'eau avant l'insertion.

Le PEG est incompatible avec un grand nombre de PA(s) (Ex. aspirine...). Le suppositoire ne doit pas être stocké dans des flacons en polystyrène car le PEG réagit avec le polystyrène.

II-4.2. Propriétés idéales des bases pour suppositoires :

- ✓ Non toxique.
- ✓ Non irritante.
- ✓ Inerte.
- ✓ Compatible avec le PA.
- ✓ Facilement façonnée dans la forme désirée.
- ✓ Elle doit rester solide à température ambiante mais se ramollir, fondre ou se dissoudre facilement à température corporelle afin que le PA soit entièrement disponible peu après l'insertion
- ✓ Doit se dissoudre ou fondre en présence de sécrétions muqueuses à la température du corps et permettre la libération du PA.

II-5. Méthodes de préparation des suppositoires :

II-5.1. Roulage à la main :

C'est la méthode la plus ancienne et la plus simple de préparation de suppositoires et peut être utilisée lorsque seuls quelques suppositoires doivent être préparés dans une base de beurre de cacao.

Elle a l'avantage d'éviter la nécessité de chauffer le beurre de cacao.

II-5.2. Compression :

C'est une méthode de préparation de suppositoires à partir d'une masse mixte de base de suppositoire râpée et de PA(s) qui est forcée dans un moule de compression spécial.

La compression est particulièrement adaptée à la fabrication de suppositoires contenant des substances thermolabiles ou une grande quantité de substances insolubles dans la base.

II-5.3. Fusion ou moulage :

Le beurre de cacao, la gélatine glycinée, le polyéthylène glycol et la plupart des autres bases conviennent à la préparation par moulage.

Les étapes de moulage comprennent :

- ✓ la fusion de la base,
- ✓ l'incorporation de tout PA requis,
- ✓ le versement de la masse fondue dans des moules,
- ✓ le refroidissement et la congélation de la masse fondue en suppositoires, et
- ✓ le retrait des suppositoires formés. du moule.

Étant donné que les composants sont mesurés en poids mais le remplissage du moule en volume, des calculs de densité et des étalonnages de moules sont nécessaires pour fournir des doses précises.

II-6. Facteur de déplacement :

Lorsqu'un PA est placé dans une base de suppositoire, il déplacera une quantité de base en fonction de sa densité.

- ✓ Si le PA a la même densité que la base, il déplacera un poids équivalent de la base.
- ✓ Si la densité du PA est supérieure à celle de la base, il déplacera un poids proportionnellement plus petit de la base.

Les facteurs de déplacement pour les PA(s) courants dans le beurre de cacao sont disponibles dans les textes de référence standard. Le facteur de déplacement est utilisé pour déterminer la quantité d'une base qui sera déplacée par un PA. La relation est :

$$\text{Facteur de déplacement} = \text{Poids de la base déplacée} / \text{Poids du PA.}$$

Lorsque des bases autres que le beurre de cacao sont utilisées, ou lorsque le facteur de déplacement d'un PA dans le beurre de cacao n'est pas connu, le facteur de déplacement peut être estimé par calcul ou déterminé expérimentalement.

Le poids du suppositoire vierge (sans PA) est facilement déterminé. Une partie de la base du suppositoire est fondue, versée dans le moule du suppositoire et laissée se solidifier. Les suppositoires sont retirés du moule et le poids total des suppositoires est déterminé. Le poids moyen du suppositoire vierge est déterminé en divisant le poids total par le nombre de suppositoires.

Exemple : En utilisant un moule particulier, le poids moyen d'un suppositoire de beurre de cacao nature s'est avéré être de 2,0 g. En utilisant le même moule, on a trouvé que des suppositoires de beurre de cacao, contenant chacun 300 mg de PA, pesaient 2,1 g chacun. Donc,

- ✓ poids du suppositoire de beurre de cacao = 2,0 g,
- ✓ poids du PA dans chaque suppositoire médicamenteux = 0,3 g
- ✓ poids du suppositoire avec médicament et beurre de cacao = 2,1 g
- ✓ poids de la base dans le suppositoire médicamenteux = 2,1 g - 0,3 g = 1,8 g
- ✓ poids de la base déplacée = 2,0 g - 1,8 g = 0,2 g
- ✓ Par conséquent, le facteur de déplacement du PA = $0,2 \text{ g} \div 0,3 \text{ g} = 0,67$

II-7. Emballage et stockage :

Parce que les suppositoires sont affectés par la chaleur, il est nécessaire de les conserver dans un endroit frais.

Les suppositoires au beurre de cacao doivent être conservés en dessous de 30°C, et de préférence au réfrigérateur (2°C à 8°C).

Les suppositoires de gélatine glycerinée peuvent être conservés à température ambiante contrôlée (20 °C à 25 °C).

Les suppositoires à base de polyéthylène glycol peuvent être conservés à température ambiante habituelle.

Les suppositoires à la glycérine et les suppositoires à la gélatine glycerinée sont emballés dans des récipients en verre hermétiquement fermés pour éviter une modification de la teneur en humidité.

Les suppositoires stockés dans une humidité élevée peuvent l'absorber et avoir tendance à devenir spongieux, tandis que les suppositoires stockés dans des endroits extrêmement secs peuvent perdre de l'humidité et devenir cassants.

Les suppositoires de gélatine glycerinée ou de polyéthylène glycol doivent être humidifiés avec de l'eau pour améliorer la lubrification.

II-8. Contrôles en cours de fabrication :

- Matériel et atmosphère.
- Surveillance de la température et de la fusion.
- PA (granulométrie, homogénéité...).
- Vitesse de l'agitation (risques de cavitation).
- Homogénéité du mélange.
- Contrôles organoleptiques des suppositoires (Forme, couleur, odeur).
- Contrôles physiques et mécaniques.
- Point ou zone de fusion.
- Temps de ramollissement des suppositoires lipophiles.
- Uniformité de masse et poids moyen.
- Uniformité de teneur.
- Test de résistance à la rupture des suppositoires.
- Test de désagrégation des suppositoires.
- Dissolution des suppositoires.
- Examen microbiologique.

CHAPITRE III

Formes pharmaceutiques liquides

I- Préparations injectables :

I-1. Introduction :

Les préparations pour usage parentéral sont des produits stériles destinés à être injectés directement dans les tissus corporels à travers la peau et les muqueuses.

Selon l'USP, les préparations injectables sont classées en cinq types généraux :

- ✓ Injection : préparations liquides qui sont des substances médicamenteuses ou des solutions de celles-ci.
- ✓ Pour injection : Solides secs qui, après addition de véhicules appropriés, donnent des solutions pour injections.
- ✓ Emulsion injectable : Préparation liquide de substance médicamenteuse dissoute ou dispersée dans un milieu d'émulsion approprié.
- ✓ Suspension injectable : Préparation liquide de solide en suspension dans un milieu liquide approprié.
- ✓ Pour suspension injectable : Solide sec qui, après addition d'un véhicule approprié, donne une préparation pour suspensions injectables.

I-2. Avantages et inconvénients de la voie parentérale :

Cette voie présente plusieurs avantages :

- ✓ Doser le principe actif directement dans la circulation sanguine (biodisponibilité absolue en cas de IV).
- ✓ Début d'action rapide.
- ✓ Utilisation en cas de vomissement ou d'obstruction gastro-intestinale.
- ✓ Absence d'inactivation du PA en milieu intestinal (peptides, protéines...).
- ✓ Diminution d'une mauvaise absorption dans le tractus gastro-intestinal.
- ✓ Taux sanguins précis et constants.
- ✓ Doses administrées plus faibles.
- ✓ Utilisation dans les cas d'urgence et chez les malades inconscients ou non coopérants.
- ✓ Taux sanguins maintenus constants pendant une période de temps prolongée.

Cette voie présente plusieurs avantages :

- ✓ Exigence en matière de stérilité, apyrogénicité et limpidité.
- ✓ Limites liées aux propriétés de solubilité et de toxicité.
- ✓ Danger potentiel de surdosage.
- ✓ Douleur, irritation et sensibilisation de la zone d'injection.
- ✓ Prix de revient élevé.
- ✓ Personnel qualifié pour la préparation et administration de ces formes galéniques.

I-3. Propriétés des solutions injectables :

Sept caractéristiques essentielles des formes posologiques de produits stériles :

1. Sécurité (Absence de réactions toxicologiques indésirables).
2. Stérilité (Absence de contamination microbiologique).
3. Apyrogène (Absence de contamination, pyrogènes, endotoxines).
4. Sans particules (Limpidité des solutions, exception des émulsions et suspensions injectables).
5. Stabilité (Chimique, physique, microbiologique).
6. Compatibilité (Formulation, conditionnement, autres diluants).
7. Tonicité (Isotonique avec fluides biologiques).

I-4. Principales voies d'administration des préparations injectables :

Les médicaments peuvent être injectés dans presque tous les organes ou zones du corps, y compris les articulations (intra-articulaires), la zone de liquide articulaire (intrasynovial), la colonne vertébrale (intraspinale), le liquide céphalo-rachidien (intrathécal), les artères (intra-artérielles) et, en cas d'urgence, même le cœur (intracardiaque). Cependant, la plupart des injections vont dans une veine (intraveineuse, IV), dans un muscle (intramusculaire, IM), dans la peau (intradermique, ID ; intracutanée) ou sous la peau (sous-cutanée, SC ; hypodermique)...

I-5. Paramètres susceptibles d'intervenir dans l'activité des préparations injectables :

I-5. 1. Facteurs physiologiques (biologiques) :

Pour les voies SC ou IM, les facteurs physiologiques susceptibles d'intervenir dans la résorption des médicaments sont nombreux, à savoir ;

Mouvement du corps, site d'injection et l'état des tissus, influence des maladies, de l'âge et de certaines enzymes.

I-5. 2. Facteurs physico-chimiques :

Tous les paramètres susceptibles de favoriser l'absorption des médicaments par des mécanismes de transport passif (diffusion au travers d'une membrane de nature lipidique ou convection par l'intermédiaire de pores aqueux) peuvent intervenir, en particulier dans les voies SC et IM :

- Grandeur moléculaire des PA(s).
- Coefficient de partage lipides/eau.
- Caractéristiques granulométriques.

- Facteurs galéniques : Si un médicament est formulé sous forme de suspension, le médicament en suspension doit d'abord se dissoudre à partir de son état solide avant de pouvoir être absorbé à partir du site d'injection (absorption plus lente).
- La formulation peut avoir une influence sur l'importance de la réponse thérapeutique des formes injectables (action des adjuvants, des sels, de la viscosité, polymorphisme, pH...).

I-6. Fabrication des préparations injectables :

I-6. 1. Constituants :

Les médicaments parentéraux sont formulés sous forme de solutions, de suspensions, d'émulsions, de liposomes, de microsphères, de nanosystèmes et de poudres à reconstituer sous forme de solutions.

Les composants couramment utilisés dans une formule parentérale sont divers, à savoir :

-Véhicule :

- L'eau pour préparation injectable.
- Véhicules miscibles à l'eau.
- Véhicules non aqueux.

-Solutés :

- Agents antimicrobiens.
- Tampons.
- Antioxydants.
- Agents de tonicité.
- Cryoprotecteurs et lyoprotecteurs.

Eau pour préparation injectable : Selon la pharmacopée ; c'est une eau destinée à la préparation de médicaments administrés par voie parentérale dont le véhicule est aqueux. Cette eau est obtenue à partir de l'eau potable, ou de l'eau purifiée auxquelles on fait subir une distillation ou l'osmose inverse.

Véhicules miscibles à l'eau : Ces solvants sont principalement utilisés pour solubiliser certains PA(s) dans un véhicule aqueux et pour réduire l'hydrolyse. Les solvants les plus importants de ce groupe sont l'alcool éthylique, les polyéthylèneglycols liquides et les propylèneglycols. Ces préparations sont généralement administrées par voie intramusculaire.

La quantité de ces co-solvants pouvant être administrée est limitée :

- Problèmes de toxicité.
- Potentiel d'hémolyse.
- Potentiel de précipitation de médicament au site d'injection.

Véhicules non-aqueux : Sont de natures très diverses, à savoir :

- Hydrocarbures : Huile de vaseline, paraffine...
- Alcools : Ethanol, alcool benzylique...
- Polyols : Ethylène glycol, propylène glycol, glycérol...
- Esters : Acétate, lactate d'éthylène, propionate de glycol...
- Ethers : Phénoxyéthanol, polyxyéthylène glycol 200, 300, 400...
- Huiles végétales : Huile de maïs, de graines de coton, d'arachide, de sésame...
- Véhicules divers : Lanoline, dioxane, méthyléthylcétone...

Le groupe le plus important de véhicules non-aqueux est les huiles fixes. L'USP fournit des spécifications pour ces véhicules :

- Huiles fixes doivent être d'origine végétale pour qu'elles soient métabolisées
- Huile fixe doit être liquide à température ambiante
- Huile fixe ne rancira pas facilement.

Les huiles fixes sont notamment utilisées comme véhicules pour certaines préparations d'hormones (progestérone, testostérone, désoxycorticostérone) et de vitamines (Vitamines K et E).

Les huiles ne sont jamais administrées en I.V, car elles risqueraient de provoquer des accidents graves.

Les solvants non aqueux non miscibles à l'eau, donnent un effet retard (lent).

Les solvants non aqueux miscibles à l'eau, donnent une rapidité d'action.

I-6. 2. Préparation :

Les préparations injectables peuvent se présenter sous forme de solutions, de suspensions, de poudres à dissoudre au moment de l'emploi ou d'émulsions.

Les solutions : Lors de la préparation de solutions parentérales, les ingrédients requis sont dissous dans l'eau pour injection, dans un autre solvant ou dans une combinaison de solvants.

Les solutions sont généralement filtrées à travers une membrane jusqu'à ce qu'elles soient limpides. Le produit est ensuite stérilisé, de préférence par autoclavage.

Les composants de la préparation qui sont labiles à la chaleur peuvent être stérilisés par d'autres moyens appropriés et ajoutés aseptiquement au solvant stérilisé ou à la solution autoclavée.

Les poudres : Doivent être de ténuité suffisante pour être facilement remises en solution ou en suspension.

Les émulsions injectables : Sont beaucoup moins fréquentes que les suspensions.

Les suspensions injectables : Sont choisies lorsque le PA est insoluble dans l'eau et qu'une solution non aqueuse n'est pas sans inconvénients ou pour l'obtention d'un effet prolongé de médicament.

Formes à libération ralentie : Elles sont obtenues en ralentissant la diffusion du PA au point d'injection. Pour cela, on peut remplacer une solution aqueuse par une solution huileuse, mais la méthode la plus classique consiste à injecter un dérivé insoluble du PA (préparation retard d'insuline, ex. Benzathine pénicilline, Pénicilline-procaïne).

I-6. 3. Remplissage :

Il existe deux modes de répartition des liquides injectables en ampoules.

- **Remplissage collectif sous vide :** C'est une méthode utilisée pour les ampoules à deux pointes (moins chères que les ampoules bouteilles).

L'appareil robuste moins délicat que les appareils à remplissage unique.

- **Répartition unitaire :** Ampoules à col large et flacon. Les ampoules dans ce cas sont remplies une à une. Elle est caractérisée par une grande précision de dosage, facile à nettoyer, lavage inutile après scellage, meilleure garantie de scellage et pas de gaspillage de la solution.

Cependant, elle est très coûteuse.

La technologie soufflage-remplissage-scellage est un processus automatisé par lequel les conteneurs sont formés, remplis et scellés en une opération continue.

Les récipients sont transparents pour la vérification visuelle de l'aspect primitif de la préparation.

Exemples : Ampoules en verre (1 à 20 ml), flacons en verre (5 à 500 ml), flacons et poches en matières plastiques (pour perfusion), seringues pré-remplies et cartouches.

I-7. Contrôle des formes injectables :

- Contrôle de l'atmosphère
- Contrôle du matériel
- Contrôle de la chaîne de remplissage
- Contrôle du système d'obturation : Il s'agit des contrôles d'étanchéité des systèmes d'obturation :
 - ✓ Cas des ampoules : autoclavage + bain de bleu de méthylène.
 - ✓ Cas des flacons et flacons pour perfusion : les flacons sont généralement conditionnés sous vide. On mesure la dépression à l'intérieur du flacon.
- Contrôles de mirage : Le mirage (inspection visuelle) consiste à détecter et à éliminer les contenants présentant une anomalie.
- Contrôles effectués sur le produit

- Contrôles effectués sur le mélange :
 - ✓ Conformité visuelle de la préparation.
 - ✓ Contrôle du pH.
 - ✓ Contrôle de la densité.
 - ✓ Dosage.
- Contrôles effectués lors de la répartition :
 - ✓ Détermination ou estimation du volume extractible par unité.
 - ✓ Estimation du poids moyen.
 - ✓ Contrôle des articles de conditionnement I^{aire}.
 - ✓ Uniformité de teneur en PA (dosage).
 - ✓ Degré de coloration des liquides.
 - ✓ Contrôle pharmaco-toxicologique : essai de toxicité anormale.
 - ✓ Contrôle de conditionnement et d'étiquetages.
- Essai de stérilité
- Isotonicité.
 - ✓ Contrôle de l'isotonie à l'aide d'hématies
 - ✓ Méthode de mesure à l'osmomètre
- Contrôle de la neutralité
- Recherche des substances pyrogènes : Les méthodes biologiques sont les seuls qui peuvent être employées pour déceler les substances pyrogènes.

II- Sirops :

II-1. Introduction :

Toutes les fabrications de forme liquide suivent le même schéma de préparation. Leur formulation est composée d'un ou de plusieurs PA(s) et d'excipients (Solvant et adjuvants). Deux cas peuvent être se présenter :

- Les composants sont tous solubles entre eux. On obtient alors une solution, exemple des sirops.
- Un des composants (généralement le PA) n'est pas soluble. On obtient dans ce cas une dispersion, dont on distingue les suspensions et les émulsions.

En termes pharmaceutiques, les solutions sont des "préparations liquides qui contiennent une ou plusieurs substances chimiques dissoutes dans un solvant approprié ou un mélange de solvants mutuellement miscibles"

II-2. Avantages et inconvénients de la forme solution :

La forme solution présente plusieurs avantages :

- ✓ Homogénéité (systèmes thermodynamiquement stables).
- ✓ Personnalisation de la dose avec posologie progressive ou dégressive.
- ✓ Précision suffisante (accessoires pour dosage).
- ✓ PA(s) mieux tolérés (ex. la dose n'est pas concentrée sur une zone dans l'estomac).
- ✓ Meilleure biodisponibilité, donc action plus rapide (PA déjà à l'état moléculaire).
- ✓ Pas de problèmes de déglutition, donc adaptées en pédiatrie et gériatrie.
- ✓ La formule de la préparation comporte peu de composants, donc moins d'effets notoires.

Cette forme présente aussi certains inconvénients :

- ✓ Conservation limitée par une dégradation plus rapide du PA en milieu liquide.
- ✓ Le dosage n'est généralement pas précis.
- ✓ Conditionnement encombrant, fragile et lourd (peu pratiques à transporter et à stocker).
- ✓ Péréemption relativement courte après ouverture du flacon (risque de contamination).
- ✓ Obligation de masquer une saveur désagréable (plus perceptible en milieu liquide).
- ✓ Utilisation obligatoire d'un verre, cuillère, compte-gouttes...

II-3. Types de formes pharmaceutiques sirops :

Les sirops sont des préparations aqueuses concentrées d'un sucre ou d'un succédané de sucre avec ou sans aromatisants et substances médicinales. Doux avec une texture agréable.

- Un sirop simple ne contient que du saccharose et de l'eau purifiée (par exemple, le sirop USP).

- Les sirops contenant des substances agréablement aromatisées sont appelés sirops aromatisants (par exemple, sirop de cerise, sirop d'acacia, etc.).
- Les sirops médicinaux sont ceux auxquels des composés thérapeutiques ont été ajoutés.

II-4. Composants des sirops :

II-4. 1. Eau purifiée :

II-4. 2. Sucre:

Saccharose ou substituant au sucre pour une saveur agréable et une viscosité élevée. Ils sont généralement préparés avec du saccharose qui, à une concentration plus de 60%, leur assurant une protection antimicrobienne.

Par convention, ce n'est qu'à partir de la concentration de 45% qu'une solution de saccharose est appelée sirop. La plupart des sirops contiennent une proportion élevée de saccharose, généralement 60 à 85%, pas uniquement pour le goût et la viscosité de ce type de préparations mais aussi pour la stabilité intrinsèque (les sirops dilués sont instables).

Puisque 1 g de saccharose se dissout dans 0,5 ml d'eau, seulement 425 ml d'eau seraient nécessaires pour dissoudre 850 g de saccharose. Ce léger excès d'eau améliore la stabilité du sirop sur une plage de températures, permettant un stockage au froid sans cristallisation. Aussi, quantité insuffisante à la multiplication microbienne.

Si le sirop est complètement saturé, quelque saccharose peut se cristalliser (ce qui entraîne une cristallisation en chaîne).

Comme formulé, le sirop simple est stable et résistant à la cristallisation et à la multiplication bactérienne. Si l'on souhaite formuler un sirop contenant moins de saccharose, la quantité d'alcool, ou d'autres conservateurs, peut être estimée en considérant l'équivalent sirop USP et l'équivalent eau libre. On peut supposer que l'eau libre est conservée par 18% d'alcool pour prévenir la multiplication des bactéries et assurer la stabilité durant la période de stockage.

Le saccharose peut être remplacé entièrement ou en partie par d'autres sucres. Peut être remplacé aussi par des substances qui ne génèrent pas du glucose (non glycogénique) ex. Méthyle cellulose, hydroxyle éthyle cellulose (pour les diabétiques), dont la viscosité est presque similaire.

II-4. 3. Conservateur antimicrobien :

La quantité exigée varie selon :

- La proportion de l'eau disponible à la multiplication bactérienne;
- la nature et l'action conservatrice de certains excipients ;
- la capacité de conservateur lui-même.

Exemple : Acide benzoïque, benzoate de sodium, alkylparabène...

L'alcool est utilisé surtout pour la solubilisation.

II-4. 4. Aromatisants :

- Pour rendre le goût agréable.
- Doivent être solubles dans l'eau (les sirops sont des préparations aqueuses).
- L'alcool peut être ajouté pour améliorer leur solubilité.

Exemple : huiles volatiles.

II-4. 5. Colorants :

- Pour améliorer l'attrait du sirop, un colorant qui correspond à l'arôme utilisé (c'est-à-dire vert avec la menthe, brun avec le chocolat, etc.) est utilisé.

Le pH du sirop peut avoir un effet sur la coloration.

II-4. 6. Autres :

Solvants spéciaux, agents solubilisants, épaississants ...

II-5. Préparation des sirops :

Les sirops doivent être soigneusement préparés dans un équipement propre pour éviter toute contamination.

Trois méthodes peuvent être utilisées pour préparer les sirops :

- Solubilisation avec chaleur.
- Agitation sans chaleur.
- Ajout du sucre à un liquide médicamenteux ou aromatisé.

II-5. 1. Solubilisation des ingrédients à l'aide de la chaleur:

C'est une méthode rapide. Les composants du sirop ne sont pas détériorés ou volatilisés par la chaleur. Le sucre est généralement ajouté à l'eau purifiée et la chaleur est appliquée jusqu'à ce que le sucre soit dissous. Ensuite les autres composants (qui sont stables à la chaleur) sont ajoutés au sirop chaud. Le mélange est laissé pour se refroidir et son volume est ajusté par ajout d'eau purifiée.

Cas de substances sensibles à la chaleur ou volatiles (ex. Huiles aromatiques volatiles, alcool...) sont ajoutées au sirop après que le sucre soit dissous par la chaleur, et la solution est rapidement refroidie à température ambiante.

Le saccharose, un disaccharide, peut être hydrolysé en monosaccharides (sucre inverti), dextrose (glucose) et fructose (lévulose) et sera susceptible à la multiplication microbienne.

Si l'inversion se produit :

- le goût sucré du sirop est altéré car le sucre inverti est plus sucré que le saccharose,
- et le sirop normalement incolore s'assombrit sous l'effet de la chaleur sur la partie lévulose du sucre inverti.

II-5. 2. Solubilisation des ingrédients par agitation sans chaleur :

Pour éviter l'inversion du saccharose par la chaleur. À petite échelle, le saccharose et d'autres agents de formulation peuvent être dissous dans de l'eau purifiée en plaçant les ingrédients dans un récipient plus grand que le volume de sirop à préparer, permettant une agitation complète du mélange. Ce processus prend plus de temps que l'utilisation de la chaleur, mais le produit à une stabilité maximale.

Quand les agents solides sont à ajouter, il est préférable de les dissoudre dans un peu d'eau ou co-solvant avant de les incorporer (le sirop est visqueux et contient une faible quantité d'eau libre).

Exemple: Le sirop de codéine pour lequel la codéine est dissoute dans un peu d'alcool avant d'être mélangée au sirop du sucre.

II-5. 3. Ajout du sucre à un liquide médicamenteux pré-préparé ou à un liquide aromatisé :

Les liquides médicamenteux (teintures, extraits fluides...) sont utilisés dans la préparation des sirops. La plupart contiennent des constituants solubles dans l'alcool et sont préparés par des véhicules alcooliques ou hydro-alcooliques).

- Si les composants solubles dans l'alcool sont les agents médicamenteux désirés, quelques moyens pour les rendre soluble dans l'eau sont utilisés (variation de pH, solubilisants...).
- Si les composants sont indésirables dans le sirop à préparer, ils sont généralement enlevés par mélange de la teinture avec l'eau, laissant le mélange jusqu'à ce que la séparation des ingrédients insolubles dans l'eau soit complète suivi par filtration, puis on ajoute le sucre au filtrat.
- Si la solution médicamenteuse est miscible avec la préparation aqueuse, elle peut être ajoutée directement au sirop simple ou au sirop aromatisé.

Exemple: Dissolution du sucre à froid dans l'eau distillée de fleur d'oranger (sirop de fleur d'oranger), à chaud dans une solution de gomme arabique (sirop de gomme).

Matériel

Les sirops sont fabriqués dans des récipients en acier inoxydable, en général à doubles parois pour le chauffage à la vapeur d'eau sous pression; un système d'agitation à palette ou à hélice facilite la dissolution.

Clarification

La plupart des sirops doivent être délivrés limpides. En général une simple filtration suffit (tissus divers, fibres synthétiques, papier filtres ou plaques filtrantes de textures adaptées à la viscosité du sirop et aux quantités à traiter).

II-6. Altérations et conservation :

L'altération d'un sirop peut être due à une trop faible concentration en sucre.

Pour la conservation, il est conseillé de mettre les sirops en flacons bien bouchés dans des endroits frais.

La présence d'un peu d'alcool dans certains sirops facilite leur conservation mais à éviter pour les enfants.

Pour certaines formules, il est nécessaire d'ajouter des conservateurs antimicrobiens. Il est à noter que ces additifs peuvent être la source d'incompatibilités (coloration, précipitation par variation de pH...).

III- Suspensions pharmaceutiques :

III-1. Introduction :

Les suspensions pharmaceutiques sont des dispersions de solides finement divisés dans un liquide dans lequel sont pratiquement insolubles.

III-2. Classification:

III-2. 1. Basée sur la voie d'administration :

- Suspension buvable (Antibiotiques et antiacides).
- Suspension pour application externe (lotion Calamine).
- Suspension parentérale (procaïne-pénicilline G, suspension protamine zinc-insuline).

III-2. 2. Basée sur la proportion de particules solides :

- Suspension diluée (2 à 10 % m/v solide).
- Suspension concentrée (solide à 50 % m/v).

III-2. 3. Basée sur la nature électrocinétique des particules solides :

- Suspension floculée.
- Suspension défloculée.

III-2. 4. Basée sur la taille des particules solides :

- Suspension colloïdale (<1 micron) (exemples : suspensions d'hydroxyde d'aluminium et d'hydroxyde de magnésium).
- Suspension grossière (>1 micron) : Un solide en dispersion liquide dans lequel les particules sont au-dessus de la taille colloïdale.
- Suspension nano (10 nm).

III-3. Caractéristiques des suspensions :

- ✓ La phase interne d'une suspension est toujours constituée par une substance solide, plus ou moins finement divisée, dispersée dans une phase externe aqueuse ou huileuse.
- ✓ Dans la majorité des cas, l'état de division de la phase interne est acquise avant que débute la préparation d'une suspension.
- ✓ Bien que l'on observe des phénomènes de croissance des particules au cours de la conservation, on peut dire que la taille des particules ne change pas au cours du temps.
- ✓ Une suspension idéale, quel qu'en soit le type, ne devrait pas présenter de déshomogénéisation au cours de sa conservation.

III-4. Avantages de la forme suspension :

- ✓ Certains PA(s) sont pratiquement insolubles dans les solvants utilisables et doivent être pris sous forme de comprimé, de gélule ou de suspension.
- ✓ Les suspensions peuvent diminuer le goût désagréable d'un PA ce qui est intéressant surtout en pédiatrie.
- ✓ Certains PA(s) doivent être sous forme finement divisée pour fournir une surface élevée pour l'adsorption des toxines ou neutraliser l'excès d'acidité (ex : Kaolin, carbonate et trisilicate de Mg).
- ✓ Les suspensions évitent les difficultés à la déglutition.
- ✓ Des formes retard peuvent être élaborées (ex : procaïne-zinc...)
- ✓ La stabilité chimique d'un PA peut être améliorée lorsqu'il est sous forme de suspension par rapport à une solution.
- ✓ En ce qui concerne la biodisponibilité, l'absorption d'une substance médicamenteuse mise en suspension ne dépend que de sa vitesse de dissolution.
- ✓ Les agents de contraste sont également formulés sous forme de suspension administrée par voie orale ou rectale (ex : Sulfate de baryum pour l'examen du tube digestif).
- ✓ Les vaccins, pour l'induction de l'immunité, sont souvent formulés sous forme de dispersions de micro-organismes tués ou d'anatoxines adsorbées sur un substrat d'hydroxyde ou de phosphate d'aluminium.

III-5. Problèmes liés à la formulation des suspensions :

Un des points les plus importants est le phénomène de séparation des phases et l'apparition des phénomènes de cristallisation « gâteaux » dont à éviter.

Presque tous les systèmes de suspension se séparent au repos, et la principale préoccupation du formulateur n'est pas d'éliminer la séparation mais plutôt de :

- Diminuer le taux de sédimentation.
- Permettre une remise en suspension facile de toute matière particulaire déposée.

Une suspension satisfaisante doit rester suffisamment homogène pendant au moins le temps nécessaire pour prélever et administrer la dose requise après agitation de son récipient.

III-6. Paramètres à prendre en compte lors de la formulation d'une suspension :

III-6. 1. Mouillage des particules :

L'introduction des particules dans le véhicule est une phase importante dans la préparation des suspensions. Lorsque ces particules sont très lyophobes, elles sont recouvertes d'une mince couche d'air. Elles ne seront pas alors mouillées par le véhicule et auront tendance à s'agglomérer et à flotter à la surface. On peut quelques fois éliminer cet air par agitation mais le plus souvent on aura recours à l'addition d'un agent mouillant.

Mouillants utilisés :

- Surfactifs naturels : Cholestérol, lécithine, céphaline.
- Surfactifs synthétiques : Non ioniques : esters de sorbitanne (spans, tweens).
- Polymères hydrophiles : Utilisés pour augmenter la viscosité de la phase dispersante et forment autour des particules solides une sorte de barrière hydratée qui favorise le mouillage.

III-6. 2. **Sédimentation des particules :**

Dans les suspensions pharmaceutiques, les particules dispersées finissent toujours par sédimenter. Leur utilisation est tributaire d'une agitation préalable capable de rendre son homogénéité au système. Deux paramètres sont importants :

- ✓ La vitesse de sédimentation
- ✓ La nature du sédiment

a. **Vitesse de sédimentation :**

Loi de stokes : Pour un liquide visqueux newtonien, suspensions diluées, des particules sphériques et de même taille, la vitesse de sédimentation est régie par la loi de stokes :

$$v = \frac{2 \cdot R^2 \cdot \Delta d \cdot g}{9\mu}$$

R : rayon moyen de particules,
Δd : différence de densité entre la phase solide et liquide,
g : accélération de la pesanteur,
μ : viscosité du milieu dispersant.

Loi d'Higuchi et de Kornezy : Dans une suspension concentrée, le phénomène de sédimentation peut être interprété comme étant un mouvement de la phase externe liquide à travers un lit poreux constitué par la phase interne solide.

L'équation de Kornezy adaptée à la sédimentation devient :

$$V = \frac{\Delta\rho \cdot g}{K \cdot \mu \cdot S^2v} + \frac{\varepsilon^2}{1 - \varepsilon}$$

Δρ : différence de densité
g : accélération de la pesanteur
K : constante de kornezy
μ : viscosité du liquide dispersant
Sv : surface spécifique
1-ε : volume de la phase interne
ε : facteur de porosité de la couche solide

Facteurs influençant la vitesse du sédimentation :

- Taille des particules
- Forme des particules
- Distribution granulométrique
- Différence de densité entre les deux phases
- Viscosité

b. Nature du sédiment :

Dans une suspension, on peut distinguer deux types de sédiments : soit sédiment défloculé aboutissant au phénomène de caking (gâteau), soit sédiment floculé.

Type de sédiment	$F^* = \frac{H_{\mu}}{H_0}$	Aspect du surnageant	Sédimentation	Redispersion
Défloculé (caking)	Faible	Opalescent	Individuelle	Difficile (nulle)
Floculé	Grand	Limpide	S/f de flocon	Facile

F* : Taux de sédimentation.

H μ : Hauteur totale de la préparation.

H $_0$: Hauteur de sédiment à l'équilibre.

Facteurs influençant la structure du sédiment

- Mouillabilité des particules
- Energie de surface
- Différentes forces d'interactions particulières ex : Type van der waals.

III-6. 3. Mouvements browniens :

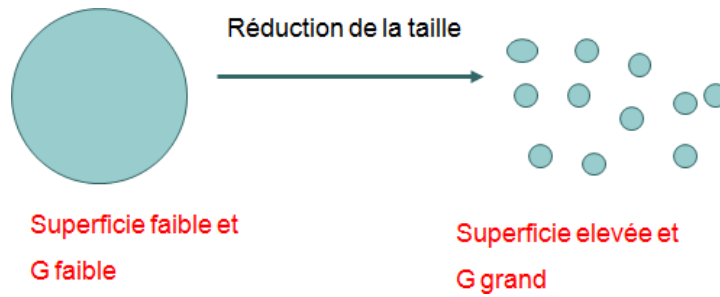
Mouvements aléatoires dans toutes les directions et présentés par des particules de petite taille. Le mouvement brownien contrecarre la sédimentation et l'équilibre de sédimentation est atteint lorsque la gravité est neutralisée par le mouvement brownien, ce qui signifie qu'il n'y a pas de sédimentation.



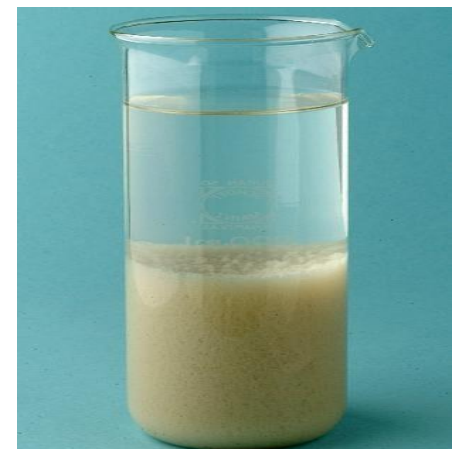
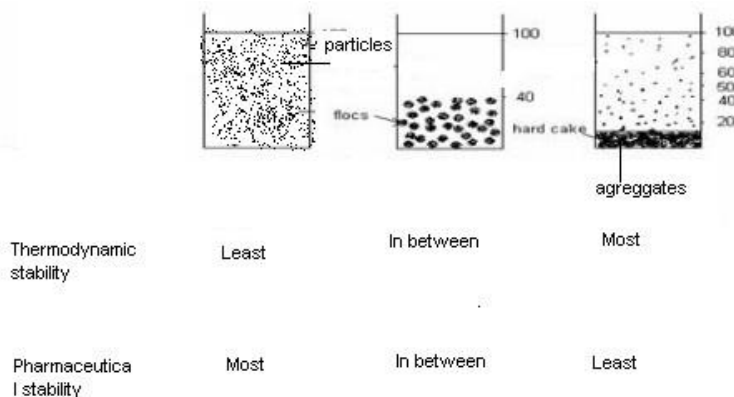
III-6. 4. Energie de surface (stabilité thermodynamique) :

Elle quantifie la rupture des liaisons intermoléculaires qui se produisent lors de la création d'une surface.

Energie de surface (G) = Surface (A) X Tension interfaciale (TI)



Un système est en stabilité thermodynamique lorsque l'énergie de surface est nulle. Cependant, comme la tension interfaciale dans les suspensions est positive, l'énergie libre est positive et donc les suspensions sont thermodynamiquement instables.



Tout système tend à réduire l'énergie libre de surface en réduisant la surface. Ce qui est réalisé dans les suspensions par agglomération et surtout coagulation. Ainsi, le système devient plus stable thermodynamiquement et plus instable pharmaceutiquement.

III-6. 5. Croissance des cristaux :

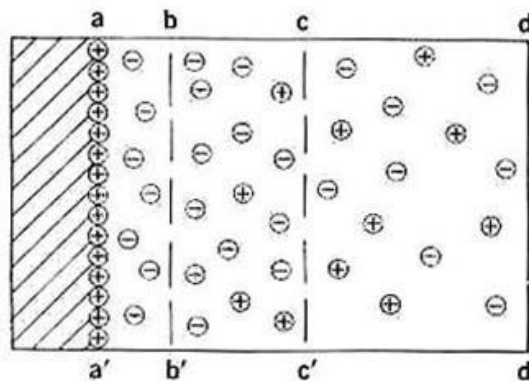
Dans une suspension, il y a équilibre entre les molécules entrant en solution (dissolution) et les molécules sortant de la solution (cristallisation).



III-6. 6. Propriétés électriques des interfaces solide-liquide (Electrocinétique) :

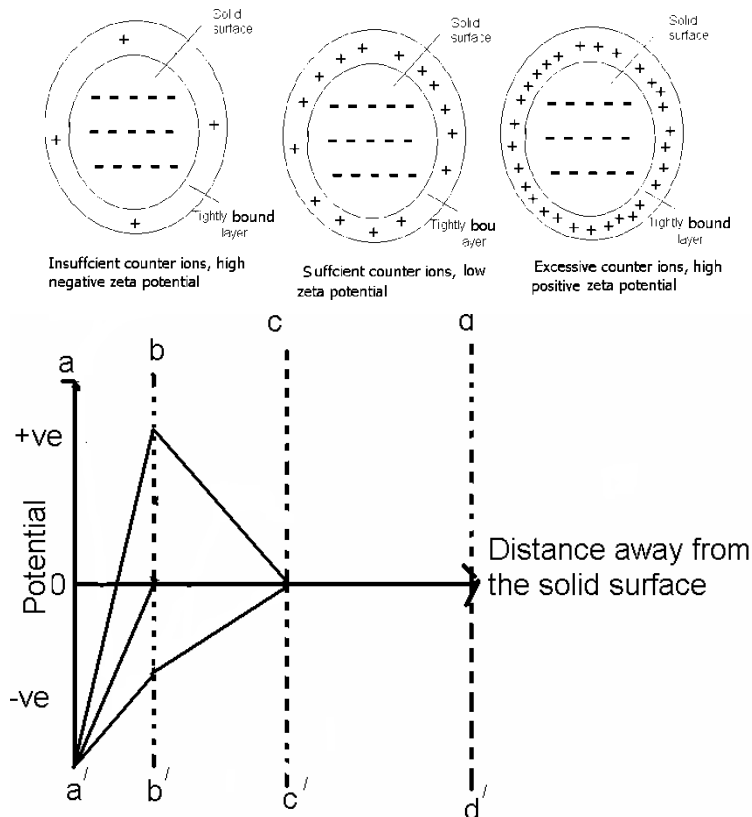
Les particules dispersées dans un milieu liquide peuvent se charger de l'une des manières suivantes :

- Adsorption sélective d'une espèce ionique particulière présente en solution. Cet ion peut être une partie d'un électrolyte (Na^+ , K^+ , phosphate, Ca^{++} , etc.) qui est ajouté en solution ou, dans le cas de l'eau pure, l'hydronium ou les ions hydroxyle produits par l'ionisation de l'eau. La plupart des particules dans l'eau acquièrent une charge négative en raison de l'adsorption préférentielle des ions hydroxyles.
- Ionisation des groupements situés à la surface de la particule ($-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, etc.) en fonction du pKa du groupement et du pH du milieu.



- Le potentiel à la surface solide aa\ est appelé potentiel électro-thermodynamique (Nernst) E .
- E est défini comme la différence de potentiel entre la surface réelle et la région électroneutre du système.

- Le potentiel au niveau du plan de cisaillement bb' est appelé potentiel électrocinétique ou potentiel zêta (ζ).
- ζ est défini comme la différence de potentiel entre la surface de cisaillement du solide et la région électroneutre du système.



Signification du potentiel zêta

Étant donné que la couche étroitement liée se déplace avec la surface solide (le plan de cisaillement n'est pas la surface solide), la charge nette de la surface solide et de cette couche (et non la charge de la surface solide) est ce qui régit la répulsion particule-particule lorsque deux particules se rapprochent. En conséquence, le potentiel Zeta a une application pratique dans la stabilisation de systèmes contenant des particules solides, puisque ce potentiel, plutôt que le potentiel de Nernst, régit le degré de répulsion entre les particules dispersées. Si le potentiel Zeta est élevé (très positif ou négatif), les particules subiront une répulsion électrique élevée qui dépasserait les forces d'attraction, et ainsi les particules dispersées resteront monodispersées sans floculation. En revanche, s'il est faible, la répulsion serait minimale, ce qui permettrait aux forces attractives de légèrement dépasser les forces répulsives. Cela se traduira par une floculation rapide après agitation.

III-7. Différents types de suspensions :

Suspension floculée

- Les particules forment des agrégats lâches et forment un réseau comme une structure.
- Le taux de sédimentation est élevé.
- Le sédiment se forme rapidement.
- Les sédiments sont lâchement emballés et ne forment pas de gâteau dur.
- Les sédiments sont faciles à redisperser.

Suspension déflocculée

- Les particules existent en tant qu'entités distinctes.
 - Le taux de sédimentation est lent.
 - Le sédiment se forme lentement.
 - Les sédiments sont très serrés et un gâteau dur se forme.
 - Les sédiments sont difficiles à redisperser.
-

III-8. Contrôle des suspensions :

- Contrôle de l'apparence : couleur, aspect, odeur, limpidité.
- pH.
- Densité.
- Identification du PA, les conservateurs, et les colorants.
- Dosage du PA et parfois quelques conservateurs.
- Dissolution.
- Contrôle microbiologique.
- Taux de sédimentation ou volume de sédimentation.
- Viscosité (comportement rhéologique).
- Redispersibilité.
- Test de chocs.
- Test de vibration.
- Compatibilité avec l'emballage et le bouchage.
- Vérification de la stabilité cristalline.
- Test compte-gouttes (si elles se présentent en gouttes).
- Détermination de la taille des particules.

IV- Emulsions pharmaceutiques :

IV-1. Introduction :

Une émulsion est une dispersion dans laquelle la phase dispersée (phase discontinue) est composée de petits globules d'un liquide répartis dans un véhicule (phase continue) dans lequel il est non miscible.

Selon leurs constituants, la viscosité des émulsions peut varier considérablement et les émulsions pharmaceutiques peuvent être préparées sous forme de liquides ou de semi-solides.

Plusieurs préparations pharmaceutiques qui sont en fait des émulsions sont classées dans d'autres catégories (Ex. certaines lotions, crèmes, pommades).

IV-2. Types des émulsions :

IV-2.1. Emulsions simples :

Suivant la nature de la phase dispersée, le type de l'émulsion peut être :

- Emulsion huile dans eau (H/E).
- Emulsion eau dans huile (E/H).

IV-2.2. Émulsions multiples :

Ce sont des systèmes plus complexes. Si une émulsion simple est encore dispersée dans une autre phase continue, le système produit est appelé une émulsion multiple. Les émulsions E/H/E et les émulsions H/E/H sont les deux types de base des émulsions multiples.

IV-2.3. Microémulsions :

Les microémulsions sont des mélanges isotropes thermodynamiquement stables et optiquement transparents d'un système biphasique stabilisé avec des tensioactifs. Les microémulsions contiennent des globules de l'ordre du nanomètre (10-100 nm) tandis que les émulsions conventionnelles contiennent des gouttelettes de l'ordre du micromètre.

IV-2.4. Systèmes auto-émulsifiants :

Ce sont des produits anhydres qui, en contact d'un excès d'eau, forment spontanément des émulsions sans nécessiter trop d'agitation. Ces systèmes peuvent être formulés en utilisant une combinaison de tensioactifs hydrophiles et lipophiles.

IV-3. Applications des émulsions et de l'émulsification :

- ✓ Permettent de préparer des mélanges relativement stables et homogènes de deux liquides non miscibles.
- ✓ Il est possible d'inclure deux ingrédients incompatibles, un dans chaque phase de l'émulsion.
- ✓ Les émulsions H/E permettent de masquer le goût désagréable de l'huile en la dispersant dans un véhicule aqueux aromatisé et sucré.
- ✓ Les émulsions H/E sont également utilisées pour l'administration orale de PA(s) et de vitamines de faible solubilité aqueuse.
- ✓ Absorption orale plus rapide et plus efficace des PA(s) que par le biais de formes galéniques solides.
- ✓ Les émulsions lipidiques H/E intraveineuses sont utilisées en clinique comme source de calories et d'acides gras essentiels pour les patients affaiblis (Ex. Intralipid®).
- ✓ Les émulsions E/H administrées par voie sous-cutanée ou intramusculaire peuvent être utilisées pour prolonger la délivrance d'antigènes solubles dans l'eau.
- ✓ Administration transdermique améliorée des PA(s) grâce à une diffusion accrue dans la peau.
- ✓ Les émulsions dermatologiques sont la plus grande classe d'émulsions utilisées en pharmacie et leur consistance varie des fluides (lotions) aux semi-solides (crèmes).
- ✓ Application potentielle des microémulsions dans le ciblage des cellules cancéreuses.
- ✓ Les émulsions incorporant des agents de contraste (Ex. huiles iodées, huiles perfluorocarbonées bromées) sont utilisées dans l'imagerie diagnostique.

IV-4. Agents émulsifiants :

Les émulsions sont des systèmes thermodynamiquement instables. Cependant, en utilisant des agents émulsifiants appropriés pour diminuer la tension interfaciale, la stabilité de ces systèmes peut être considérablement augmentée.

IV-4. 1. Propriétés des émulsifiants :

Un émulsifiant satisfaisant doit :

- Avoir un équilibre raisonnable entre ses groupes hydrophiles et hydrophobes, pour produire une émulsion stable (initialement et pendant le stockage).
- Être chimiquement inerte et stable.
- Être non toxique et ne provoque aucune irritation lors de l'application.
- Être inodore, insipide et incolore.
- Être pas cher.

IV-4. 2. **Classification des émulsifiants** :

Les agents émulsifiants peuvent être classés dans les trois groupes suivants :

a. Tensioactifs formant des films monomoléculaires :

Ils s'adsorbent aux interfaces huile/eau et réduisent la tension interfaciale. Ils comprennent les agents de surface et polymères synthétiques ou semi-synthétiques, sont en outre classés comme ioniques (anioniques ou cationiques) ou non ioniques en fonction de leurs caractéristiques lors de la dissociation.

Exemples : Sodium lauryl sulfate, Tweens, spans...

b. Macromolécules naturelles:

Se placent autour des gouttelettes dispersées des émulsions H/E. Souvent appelés émulsifiants auxiliaires et ont pour effet souhaitable d'augmenter la viscosité du milieu de dispersion.

De nombreux agents émulsifiants traditionnels sont dérivés de sources végétales ou animales naturelles. Exemples : Phospholipides (Les lécithines purifiées), polysaccharides, gommes, dérivés d'alginate et de cellulose et les agents émulsifiants stéroïdiens dérivés de sources animales (lanoline, alcools de lanoline, la cire d'abeille et le cholestérol).

La viscosité d'une émulsion peut être d'une importance cruciale pour sa stabilité, notamment la viscosité de la phase externe. Une viscosité élevée réduit le crémage et diminue également la tendance des particules à la coalescence et à produire une séparation de phase.

c. Solides très finement dispersés :

Sont adsorbés aux interfaces liquide/liquide, formant des films de particules autour des globules dispersés. Certaines poudres peuvent très efficacement stabiliser contre la coalescence. La granulométrie du solide doit être très petite par rapport à la taille des gouttelettes d'émulsion et doit présenter un angle de contact approprié à la limite triphasique (huile/eau/solide).

Ces agents comprennent la bentonite, le veegum, l'hectorite, l'hydroxyde de magnésium, l'hydroxyde d'aluminium et le trisilicate de magnésium.

IV-4. 3. **Sélection d'un agent émulsifiant** :

a. Critères de sélection :

La sélection d'un agent émulsifiant approprié et sa concentration appropriée sont des questions d'expériences, d'essais et d'erreurs.

Souvent, des combinaisons de deux agents émulsifiants ou plus sont utilisées pour :

- Réduire adéquatement la tension interfaciale.

- Produire un film interfacial suffisamment rigide.
- Atteindre la viscosité la plus appropriée de la phase externe.

b. Système de balance hydrophile-lipophile (BHL) :

Le système BHL a une échelle arbitraire de 1 à 20. Les valeurs BHL des tensioactifs ioniques sont beaucoup plus élevées (jusqu'à 50) du fait de leurs propriétés d'ionisation.

Des combinaisons d'émulsifiants peuvent produire des émulsions plus stables que l'utilisation d'un seul émulsifiant avec le même indice BHL. La valeur BHL d'une combinaison d'émulsifiants peut être calculée comme suit :

$$\text{BHL}_{\text{mélange}} = f \times (\text{BHL})_A + (1-f) \times (\text{BHL})_B$$

Où f est la fraction de tensioactif A dans le mélange.

Les tensioactifs plutôt hydrophiles favorisent les émulsions H/E et les émulsifiants lipophiles avec une faible balance hydrophile-lipophile favorisent les systèmes E/H (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Classification des agents émulsifiants selon leurs valeurs BHL (**Allen et al, 2017**).

Valeur BHL	Catégorie
1 -3	Agents anti-mousse.
3 -6	Emulsionnants qui ont tendance à fournir des émulsions E/H stables.
7 - 9	Agents mouillants.
8 - 18	Emulsionnants qui ont tendance à stabiliser les émulsions H/E.
13 - 16	Détergents.
15 -20	Solubilisants.

IV-5. Formulation d'émulsion :

Le choix de l'huile, de l'émulsifiant et du type d'émulsion dépend de la voie d'administration et de son utilisation clinique finale.

- ✓ Pour les émulsions à application externe, les huiles à base d'hydrocarbures sont largement utilisées.
- ✓ Dans les émulsions orales, les huiles médicinales les plus utilisées sont l'huile de ricin et l'huile de paraffine, qui sont non biodégradables et procurent un effet laxatif local au niveau du tractus gastro-intestinal, les huiles de foie de poisson ou diverses les huiles fixes d'origine végétale (Ex. l'huile d'arachide) sont également utilisées.
- ✓ Par voie I.V, seulement des émulsions H/E peuvent être administrées.

Deux composants non miscibles sont formulés par :

- Agents émulsifiants.
- Énergie : pour mélanger les trois ingrédients (phase dispersée, phase dispersante et émulsifiants).

L'énergie peut être fournie par :

- ✓ Trituration des ingrédients dans un mortier avec un pilon.
- ✓ Chauffage des ingrédients.
- ✓ Secouement des ingrédients dans une bouteille.
- ✓ Extrusion des ingrédients à travers un petit orifice d'un homogénéisateur.
- ✓ Mélanger mécaniquement les ingrédients avec un mélangeur.

Différentes techniques d'émulsification affectent considérablement la qualité de l'émulsion finale (la taille des gouttelettes, la distribution, la viscosité et la stabilité de l'émulsion finale) en modifiant :

- Le mode d'incorporation des phases.
- Les taux d'addition des phases.
- La température de chaque phase.
- La vitesse de refroidissement après mélange des phases.

Il est généralement difficile de formuler des émulsions contenant moins d'environ 25 % de phase dispersée en raison de leur sensibilité à de graves problèmes de crémage ou de sédimentation. A l'inverse, les produits contenant un pourcentage élevé de phase dispersée (plus d'environ 70%) sont susceptibles de présenter une inversion de phase (la phase dispersée devient le milieu de dispersion).

L'émulsion peut être préparée par :

- ✓ Ajout de la phase interne à la phase externe, tout en soumettant le système au cisaillement ou à la rupture.
- ✓ Technique d'inversion de phase : la phase externe est ajoutée à la phase interne. Par exemple, si une émulsion H/E doit être préparée, la phase aqueuse est ajoutée à la phase huileuse. Une émulsion E/H est d'abord formée. Au point d'inversion, l'ajout de plus d'eau entraîne l'inversion du système d'émulsion et la formation d'une émulsion H/E. La technique d'inversion de phase permet la formation de petites gouttelettes avec un minimum d'action mécanique et de chaleur associée.
- ✓ Mélanger les deux phases après les avoir réchauffées chacune. Cette méthode est fréquemment utilisée dans la préparation de pommades et de crèmes.

Lors de l'agitation ou du transfert d'une émulsion, de la mousse peut se former par le fait que le tensioactif requis pour l'émulsification réduit également la tension superficielle à l'interface air-eau.

Quelques mesures peuvent être utilisées pour surmonter le problème de mousse qui peut affecter à la fois l'apparence et la stabilité du produit. Ces précautions comprennent :

- Émulsification en système fermé avec un espace d'air libre minimal.
- Émulsification sous vide.
- Ajout de supprimeurs de mousse (antimousses tels que les dérivés de silicone et les alcools à longue chaîne qui se répandent sur l'interface air-eau sous forme de films insolubles).

IV-6. Instabilité des émulsions :

Différents phénomènes d'instabilité des émulsions peuvent se présenter (**Fig. 1**) :

IV-6.1. Floculation :

La floculation est mieux définie comme l'association de particules dans une émulsion pour former de gros agrégats, qui peuvent facilement être redispersés lors de l'agitation.

La floculation est généralement considérée comme un précurseur du processus irréversible de coalescence.

IV-6.2. Crémage ou sédimentation :

Se produit lorsque des gouttelettes d'huile dispersées s'associent en agrégats et montent au sommet d'une émulsion H/E (crémage) ou les gouttelettes d'eau se déposent au fond dans des émulsions E/H (sédimentation). Dans les deux cas, l'émulsion peut être facilement redispersée par agitation.

IV-6.3. Coalescence :

C'est la fusion des gouttelettes en phase dispersée conduisant à une séparation de phases (phénomène irréversible). L'ajustement de la viscosité et l'utilisation d'un rapport phase/volume optimal peuvent minimiser la coalescence.

IV-6.4. Mûrissement d'Ostwald :

C'est la croissance des grandes gouttelettes aux dépens des plus petites, due au transfert de masse de molécules d'huile. En effet, les grosses gouttelettes, moins coûteuses énergétiquement, drainent à leur profit l'huile renfermée dans les plus petites. C'est un phénomène irréversible. Le mûrissement d'Ostwald diffère de la coalescence en ce qu'elle ne nécessite aucun contact entre les gouttelettes.

IV-6.5. Inversion de phase :

Un passage de E/H à H/E (ou inversement) peut se produire. Ceci est considéré comme un type d'instabilité dans certains cas.

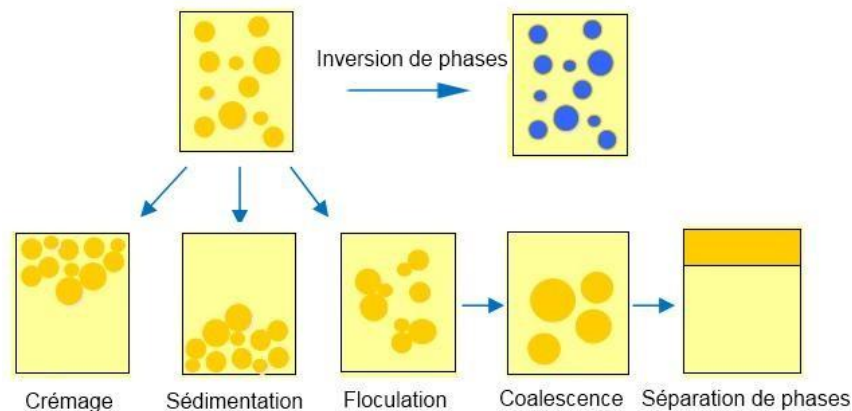


Figure 1. Phénomènes d'instabilité des émulsions.

Pour améliorer la stabilité d'une émulsion :

- Utiliser le rapport phase/volume optimal (c'est-à-dire le rapport du volume interne au volume total du produit).
- Réduire la taille des globules de la phase interne.
- Augmenter la viscosité de la phase aqueuse externe.
- Ajustez les densités des phases interne et externe afin que les densités soient les mêmes.
- Le mûrissement d'Ostwald peut être empêché par l'ajout d'une petite quantité d'une autre huile non miscible à l'huile principale partiellement miscible pour réduire la diffusion moléculaire de ce composant majeur.
- Les polymères qui augmentent la viscosité de la phase externe de l'émulsion inhibent également le mûrissement d'Ostwald en ralentissant le processus de diffusion moléculaire.

IV-7. Contrôles lors de la fabrication des émulsions :

- Contrôle de l'atmosphère.
- Contrôle du matériel.
- Caractères organoleptiques.
- pH.
- Viscosité.
- Taille des globules.
- Analyse chimique.
- Détermination du type de l'émulsion.
- Expériences de diffraction des rayons X
- Analyse thermique différentielle et analyse thermogravimétrique
- Contrôle du conditionnement.
- Tests microbiologiques.

IV-7. 1. Détermination du type d'émulsion :

a. Essai de dilution :

- L'émulsion H/E peut être diluée avec de l'eau.
- L'émulsion E/H peut être diluée avec de l'huile.

b. Test de colorants :

- Le colorant soluble dans l'eau se dissout dans la phase aqueuse.
- Le colorant soluble dans l'huile se dissout dans la phase huileuse.

c. Test de chute :

- Si la goutte s'étale à la surface de l'eau, l'émulsion est une H/E car la phase externe est miscible à l'eau.
- Si elle reste sous forme de goutte ou "boule", c'est une émulsion E/H.

d. Test de conductivité :

- Si la phase externe est de l'eau, un courant traverse l'émulsion.
- Si l'huile est la phase continue, l'émulsion ne parvient pas à transporter le courant.

e. Test au chlorure de cobalt :

Le cobalt anhydre est bleu et le cobalt hydraté est rouge. Traiter un papier filtre avec une solution de chlorure de cobalt et le sécher. Tremper le papier traité à sec dans l'émulsion.

- Le changement de couleur du bleu au rouge rose indique une émulsion H/E.
- S'il n'y a pas de changement de couleur, cela indique une émulsion E/H.

f. Essai de fluorescence :

De nombreuses huiles présentent une fluorescence lorsqu'elles sont exposées à la lumière UV. L'émulsion est observée contre la lumière UV au microscope.

- Une fluorescence inégale est observée sur un fond incolore.
- Des gouttelettes incolores sont observées sur un fond fluorescent.

CHAPITRE IV

Formes pharmaceutiques gazeuses

I- Aérosols :

I-1. Introduction :

Un aérosol est la dispersion d'une particule liquide ou solide dans un gaz. Les aérosols pharmaceutiques sont développés pour administrer des PAs par voie topique (la peau et aux muqueuses telles que la bouche et le nez) ou par inhalation (vers les poumons). Ils diffèrent de la plupart des autres formes pharmaceutiques par la fonction du récipient, de son assemblage, de valve et d'un composant ajouté, le propulseur, pour la délivrance physique du médicament sous une forme appropriée.

Phase dispersante	Phase dispersée	Type de la forme
Gaz	Liquide	Aérosol liquide
Gaz	Solide	Aérosol solide

Les aérosols vrais sont obtenus à l'aide d'appareils « générateurs d'aérosols » ou « bombes aérosols » qui sont des récipients étanches munis d'un système de pulvérisation ou valve (**Fig 1**).

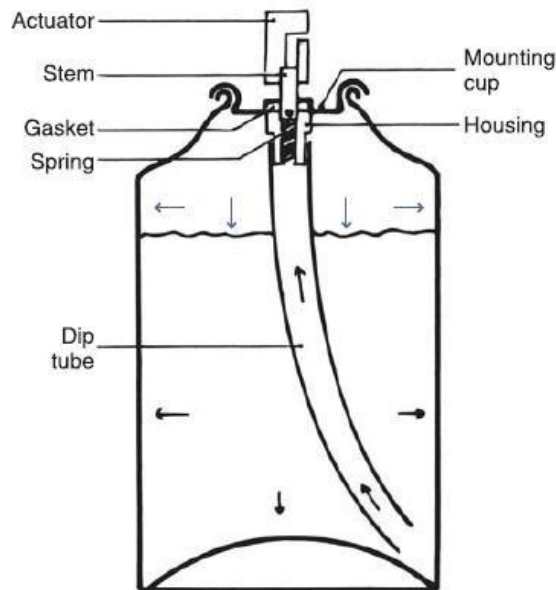


Figure 1. Composants d'un aérosol (Allen *et al*, 2017).

Les composants de base d'un système d'aérosol sont les suivants :

1. Conteneur.
2. Vanne et actionneur.
3. Concentré contenant le(s) principe(s) actif(s).
4. Propulseur.

Ils transforment extemporanément le liquide médicamenteux en fines particules de l'ordre du micro qui sont dirigées, en l'occurrence, vers les alvéoles pulmonaires sans être arrêtées par les obstacles que peuvent constituer les voies respiratoires supérieures c'est-à-dire les parois buccales et le pharynx.

I-2. Différents types de pulvérisateurs :

Les pulvérisateurs sont de deux types : à gaz comprimé et à gaz liquéfié.

I-2. 1. Pulvérisateurs à gaz comprimé :

Le produit contenu dans le récipient est surmonté d'une nappe de gaz amené à une pression très supérieure à la pression atmosphérique. Lorsqu'au moyen d'une valve prolongée par une tubulure plongeant dans le liquide, ce dernier est mis en relation avec l'extérieur, la pression due au gaz fait monter le liquide dans la tubulure. Il est alors dispersé au niveau de la valve par un gicleur.

I-2. 2. Pulvérisateurs à gaz liquéfié :

On utilise des gaz qui liquéfient facilement aux températures de vapeur ou aux pressions utilisées en fabrication et dont la tension de vapeur à la température d'utilisation détermine la pression nécessaire à la pulvérisation.

On distingue :

- ✓ **Les fumigations :** Constituées par des gaz ou des vapeurs répandus dans l'atmosphère ou dirigés vers une partie malade du corps. Elles peuvent être utilisées dans plusieurs buts :
 - Saturer l'atmosphère de vapeurs.
 - Masquer une odeur désagréable.
 - Agir spécifiquement sur un organe.
 - Désinfecter un local ou détruire des animaux nuisibles.
- ✓ **Les préparations pour inhalation :** Ce sont des préparations solides ou liquides destinées à être administrées dans les poumons sous forme de vapeurs ou d'aérosols, en vue d'une action locale ou systémique. Elles contiennent un ou plusieurs PA(s) qui peuvent être dispersés dans un excipient approprié.

Les préparations pour inhalation peuvent, suivant leur type, contenir des gaz propulseurs, des co-solvants, des diluants, des conservateurs, des solubilisants, des stabilisants.... Ces excipients n'exercent aucun effet notable sur les fonctions de la muqueuse du tractus respiratoire et des cils.

La taille de particules des aérosols est contrôlée de façon qu'une fraction significative des particules se dépose dans les poumons. Les particules inférieures à 6 μm atteindront les bronchioles respiratoires, et celles inférieures à 2 μm atteindront les conduits alvéolaires et les alvéoles.

Plusieurs catégories de préparations pour inhalation peuvent être distinguées :

- Les préparations liquides pour inhalation : Trois catégories :
- ✓ Les préparations destinées à être converties en vapeur
 - ✓ Les préparations liquides dispensées au moyen d'un nébuliseur
 - ✓ Les préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse.
- Poudres pour inhalation (Ex. Turbuhaler).

I-3. Fabrication des aérosols :

I-3. 1. Préparation de la solution ou de suspension médicamenteuse :

La formulation d'aérosol se compose des deux composants essentiels suivants :

- ✓ Propulseur.
- ✓ Concentré de produit.

I-3. 2. Remplissage :

Peut se faire selon deux procédés :

- ✓ Par pression utilisable pour les gaz comprimés.
- ✓ Par les gaz liquéfiés (procédé à froid).

Les principales phases du procédé par pression sont les suivantes :

- Répartition de la préparation dans le récipient non muni de sa valve, selon les méthodes classiques de dosage des liquides et éventuellement des poudres.
- Pose de la valve qui est sur les bords du goulot du récipient pour assurer une fermeture parfaitement étanche.
- Introduction du propulseur. Celle-ci se fait à travers la valve et sous pression c'est-à-dire dans le sens contraire du fonctionnement normal.

- Le bouton-poussoir n'est mis en place qu'au dernier moment.
- Le dégazage, c'est-à-dire l'élimination de l'air du récipient, peut être réalisée par le vide après la pose de la valve.

Le procédé par le froid est utilisable uniquement dans le cas des gaz liquéfiés. Le concentré de produit et le propulseur doivent être refroidis entre $-34,5\text{ °C}$ et -40 °C . Cette température est nécessaire pour liquéfier le gaz propulseur. La valve est ensuite posée avant le retour à la température ordinaire.

Le remplissage sous pression est utilisé pour la plupart des aérosols pharmaceutiques. Il présente deux avantages par rapport au remplissage à froid : il y a moins de risque de contamination du produit par l'humidité et moins de perte de propulseur au cours du processus.

I-3. 3. Conditionnement :

Emballage métallique : sont légers et peu coûteux. Ils peuvent être en tôle, en acier inoxydable, en aluminium. Tous ces récipients doivent résister à une pression de 10 kg/cm^3 .

Récipients en verre : Ils doivent avoir une certaine résistance mécanique, une forme sphérique (éviter toutes les arrêtes, angle vif, toute surface plane). Le récipient est entouré d'une protection anti-éclat (une gaine en plastique de PVC percée d'un trou d'évent à la base du récipient de manière à permettre l'échappement du gaz en cas de casse)

Récipients en matières plastiques : (polypropylène, nylon, certaines résines phénoliques) : utilisation limitée suite à leur perméabilité aux gaz, à la vapeur d'eau, leur réactivité avec certains agents propulseurs et leur faible résistance aux chocs.

Valves: Il existe plusieurs types. Ces deniers sont choisis en fonction de la viscosité des produits à vaporiser, le degré de finesse des particules à disperser ainsi l'angle de dispersion à obtenir.

- ✓ On distingue les valves doseuses et les valves à jet continu.

Un simple enfoncement de l'actionneur de la valve doseuse provoque la sortie d'une quantité déterminée du contenu. Lorsque la vanne d'actionnement est fermée, la chambre est isolée de l'atmosphère. Cependant dans cette position, la chambre se remplit du contenu du récipient auquel elle est ouverte. L'enfoncement de l'actionneur provoque une inversion simultanée des positions; la chambre devient ouverte à l'atmosphère, libérant son contenu. En même temps, devient fermée au contenu du récipient. Au relâchement de l'actionneur, le système est rétabli pour la dose suivante. L'USP contient un test pour déterminer quantitativement la quantité de médicament à partir d'une valve doseuse.

I-4. Contrôles effectués en cours de la fabrication :

Toutes les étapes de fabrication sont à contrôler.

En plus, un ensemble de contrôles sont effectués sur l'aérosol tels que :

I-4. 1. Contrôles sur les matières premières :

a. Principes actifs :

- ✓ Identification.
- ✓ Pureté.
- ✓ Dosage.
- ✓ Viscosité de la solution.
- ✓ Homogénéité.

b. Gaz :

- ✓ Pression de vapeur.
- ✓ Point d'ébullition.
- ✓ Teneur en eau, en acide libre, en chlore libre.
- ✓ Recherche d'impuretés.
- ✓ Test d'innocuité.
- ✓ Etude granulométrique de la dispersion : c'est à dire du bon fonctionnement de l'appareil. Cet essai se fait sur quelques pulvérisateurs prélevés dans chaque lot. Parmi les méthodes utilisées, on peut en citer une qui est relativement simple : à une certaine distance du gicleur est placée une surface plane sur laquelle vont se fixer les gouttelettes du liquide pulvérisé. On détermine ensuite au microscope la taille moyenne des particules.

c. Conditionnement :

- ✓ Récipients : dimensions, fuite
- ✓ Résistance à la pression
- ✓ Corrosion inertie vis-à-vis du contenu
- ✓ Valves : -Dimensions, fonctionnement, reproductibilité de dose.
-Inertie vis-à-vis du contenu.

I-4. 2. Contrôles sur le produit fini :

- ✓ Contrôles macroscopiques : Aspect, couleur, odeur, odeur du contenu.
- ✓ Contrôle d'inflammabilité.
- ✓ Contrôle de vaporisation.
- ✓ Mesure du débit de la valve.
- ✓ Forme du jet.
- ✓ Maintien de la pression interne.
- ✓ Contrôle du nombre de pulvérisations.
- ✓ Contrôle de l'étanchéité.
- ✓ Essai de stérilité.

CHAPITRE V

Formes pharmaceutiques modulées

I- Formes à libération modifiée :

I-1. Définition :

Selon le FDA (1997), les formes à libération modifiées sont définies comme « les formes pharmaceutiques dont les caractéristiques de libération du médicament en termes de durée et/ou du lieu sont choisies pour atteindre des objectifs thérapeutiques ou de commodité non offerts par les formes pharmaceutiques conventionnelles telles qu'une solution ou une forme pharmaceutique à libération immédiate. Les formes pharmaceutiques orales solides à libération modifiée comprennent à la fois des produits pharmaceutiques à libération retardée et prolongée. »

Des systèmes d'administration de médicaments à libération modifiée sont disponibles pour la plupart des voies d'administration. Les voies de libération modifiée les plus fréquentes sont orales, parentérales, implantables et transdermiques.

Les principaux mécanismes de libération modifiée du médicament comprennent la diffusion, la dissolution, le gonflement, l'érosion et la dégradation.

I-2. Avantages et inconvénients des formes à libération modifiée :

Les formes à libération modifiée présentent plusieurs avantages :

- ✓ Réduction de la fréquence des doses (Ex. Éviter les doses nocturnes).
- ✓ Moins de fluctuation des taux sanguins des PA.
- ✓ Maintien des concentrations dans l'intervalle thérapeutique.
- ✓ Réduction des effets secondaires indésirables.
- ✓ Possibilité de doser plusieurs PA(s) dans une forme pharmaceutique.
- ✓ Améliorer l'observance du patient.

Ces formes présentent aussi certains inconvénients :

- ✓ Risque de libération brutale et totale de PA.
- ✓ Limitations causées par le tractus gastro-intestinal (Ex. Temps de séjour limité, pH, enzymes, et du contenu liquide).
- ✓ Perte de flexibilité dans l'ajustement de la dose de médicament et/ou du schéma posologique.
- ✓ Complexité de fabrication.

I-3. Formes pharmaceutiques différées ou gastro-résistantes ou à libération retardée :

La plupart des produits à libération retardée utilisent des polymères sensibles au pH qui sont stables et insolubles au pH de l'estomac et se dissolvent à un pH plus alcalin pour protéger l'estomac d'un effet néfaste du PA (par exemple les AINS) ou protéger le PA du suc gastrique ou pour délivrer le médicament à l'intestin pour des effets locaux (ciblage).

Parmi les nombreux agents utilisés pour l'enrobage entérique des comprimés et des gélules figure l'acétophtalate de cellulose.

Deux types de formes gastro-résistantes :

- Comprimés ou gélules recouverts de revêtement gastro-résistant.
- Formes réalisées à base de pellets (microgranulés ou granulés) ayant déjà subi un enrobage gastro-résistant (granulés en gélules ou compression de granulés en comprimés).

I-4. Formes pharmaceutiques prolongées ou ralenties :

Ce sont des préparations dont la vitesse de libération du PA est plus lente que celle d'une forme à libération conventionnelle destinée à la même voie. Ce qui implique une durée d'absorption plus longue.

- Pour la voie orale ; ces formes sont présentées sous forme de gélules ou de comprimés à doubles noyaux, sphères, comprimés matriciels ...
- Pour la voie cutanée : Systèmes transdermiques (patches)
- Pour la voie parentérales : Solutions (ou suspensions) à effet prolongé.

I-4. 1. Principes actifs candidats pour les formes à libération prolongée :

En général, les PA(s) les mieux adaptés pour être incorporés dans une forme à libération prolongée ont les caractéristiques suivantes :

- Ils ne présentent ni des taux d'absorption et d'excrétion très lents ni très rapides.
- Ils sont uniformément absorbés.
- Ils sont administrés à des doses relativement faibles.
- Ils possèdent une bonne marge de sécurité.
- Ils sont utilisés dans le traitement de maladies chroniques plutôt qu'aiguës.
- Ils n'ont pas de liaison aux protéines du sang.
- Ils ne sont pas métabolisés dans le corps (foie).

Il existe différents moyens pour obtenir l'effet prolongé des PA :

- ✓ **Enrobage** : Ex. Ethyle cellulose.
- ✓ **Micro-encapsulation**
- ✓ **Incorporation de PA dans un système matriciel à érosion lente ou hydrophile**
- ✓ **Incorporation de PA dans des matrices en plastique inerte.**
- ✓ **Complexation** : Diminution de la solubilité.
- ✓ **Résines échangeuses d'ions** : Ex. Suspension de chlorpheniramine.
- ✓ **Systèmes osmotiques.**
- ✓ **Systèmes flottants.**
- ✓ **Formes à haute densité.**
- ✓ **Systèmes bioadhésifs.**
- ✓ **Systèmes transdermiques.**

I-5. Systèmes osmotiques :

I-5. 1. Description :

Les systèmes OROS ont l'aspect d'un comprimé enrobé ordinaire et se compose de trois éléments :

- Un noyau osmotique actif : PA osmotique ou PA + agent osmotique) + additifs traditionnels de la compression (liants, lubrifiants,...)
- Une membrane semi-perméable : En polymère cellulosique dont on additionne un plastifiant donnant une flexibilité à la paroi
- Un orifice calibré dans la membrane : Micro-orifice calibré et percé à l'aide d'un rayon laser qui gazéifie ou brûle la matière polymérique de l'enrobage laissant la sortie uniquement du PA dissous.

I-5. 2. Rôle de la membrane :

- Régler le flux d'entrée et de sortie d'eau.
- Garantir la constance de volume du système.
- Résister aux agressions mécaniques lors de la fabrication.
- Résister aux agressions biochimiques (dégradation par les enzymes)
- Polymère de choix est Acétate de cellulose.

I-5. 3. Principe de la vitesse de libération :

Dans le système OROS, la libération du PA se fait en trois étapes :

- ✓ Entrée d'eau à travers la membrane semi-perméable qui dépend de la nature des constituants du noyau et l'épaisseur de la membrane.
- ✓ Dissolution du PA dans le noyau sous l'effet de l'eau avec création de pression osmotique.
- ✓ Libération contrôlée de PA à travers l'orifice qui permet la libération de la solution ou de la suspension à la même vitesse que l'eau est prise dans le noyau.

La libération du médicament ne dépend pas de la nourriture, pH, motilité gastro-intestinale, présence d'enzymes ou d'autres facteurs physiologiques.

I-6. Systèmes flottants :

I-6. 1. Description :

Ce sont des formes médicamenteuses caractérisées soit :

- Par une faible densité.
- Ou par la création in situ de microréservoirs d'air ou de gaz.

Ces systèmes jouent le rôle de flotteurs et demeurent à la surface du liquide de l'estomac.

I-6. 2. Comprimés flottants à faible densités <1 :

La densité du suc gastrique : 1.004-1.010

La densité du comprimé est <1

Un ou plusieurs PA(s) + polymères hydrophiles en contact du suc gastrique, les particules d'hydrocolloïdes de la partie externe du comprimé s'hydratent et forment une barrière qui accroît la dimension du comprimé, tout en maintenant sa forme et en évitant sa désagrégation. Par la suite, cette couche externe hydratée se dissout lentement en libérant ainsi le médicament.

La diffusion de l'eau à travers les couches externes du médicament vers les couches internes entraînent l'hydratation puis dissolution de ces derniers. Le phénomène se produit jusqu'à disparition complète du médicament.

Formation de gel : Des hydrocolloïdes (gomme de xanthane), des polysaccharides (HPMC), des polymères synthétiques (poly(oxyde d'éthylène), carbopol) et des gommés naturelles (alginates) ont été utilisés pour préparer des plateformes de flottation.

I-6. 3. Comprimés flottants par la création in situ de microréservoirs d'air ou de gaz :

Systèmes effervescents : l'inclusion d'un couple effervescent, par exemple, le bicarbonate de sodium et l'acide citrique entraîne une interaction et un dégagement de dioxyde de carbone dans le milieu gastrique. Le piégeage de gaz par les polymères hydrophiles réduit la densité, améliore la flottation et ainsi la gastro-rétention.

I-7. Systèmes transdermiques :

Le système transdermique (dispositif transdermique, patch ou timbre) est un système bioadhésif. L'administration transdermique de médicament nécessite qu'un PA pénètre dans la couche cornée, le derme, puis pénètre dans le réseau sanguin dermique. En conséquence, le PA dans un dispositif transdermique devra répondre à des caractéristiques physico-chimiques pour atteindre la circulation générale.

I-7. 1. Avantages et inconvénients des systèmes transdermiques :

Les STD présentent plusieurs avantages :

- ✓ Eviter l'effet du premier passage hépatique.
- ✓ Environnement moins hostile que celui du tractus gastro-intestinal.
- ✓ Réduire les effets secondaires en optimisant la cinétique plasmatique.
- ✓ Moins de variabilité inter- et intra-patient.
- ✓ Permettre l'utilisation de PA(s) à demi-vie faible tout en étant actifs à faible taux plasmatiques (libération prolongée).
- ✓ L'administration contrôlée peut être maintenue jusqu'à 3 à 7 jours dans certains cas.
- ✓ Améliorer l'observance et le confort du malade.
- ✓ Possibilité d'arrêter le traitement immédiatement.

Ces systèmes présentent aussi certains inconvénients :

- ✓ Diffusion passive limitée à certains PA(s).
- ✓ Coefficient de partage entre 0.8 et 3.5 et masse moléculaire inférieure à 500 Da.
- ✓ Solubilité du PA dans la formulation d'au moins 100 µg/mL.
- ✓ L'utilisation chronique peut résulter d'une dermatite.
- ✓ Les patchs peuvent se détacher accidentellement.
- ✓ L'exposition à l'humidité réduit l'adhérence du patch ou élimine le PA.

I-7. 2. Différents types de systèmes transdermiques :

Il existe trois principaux types de patchs transdermiques : les patchs à réservoir (ou à membrane de contrôle du débit), les patchs en couches et les patchs adhésifs, qui sont illustrés à la **figure 1**.

Tous les patches ont des caractéristiques communes :

- Ils ont un support imperméable qui fournit une occlusion et maintient une diffusion unidirectionnelle.
- Ils ont également un film polymère protecteur qui protège la couche adhésive jusqu'à ce qu'elle soit décollée avant utilisation.

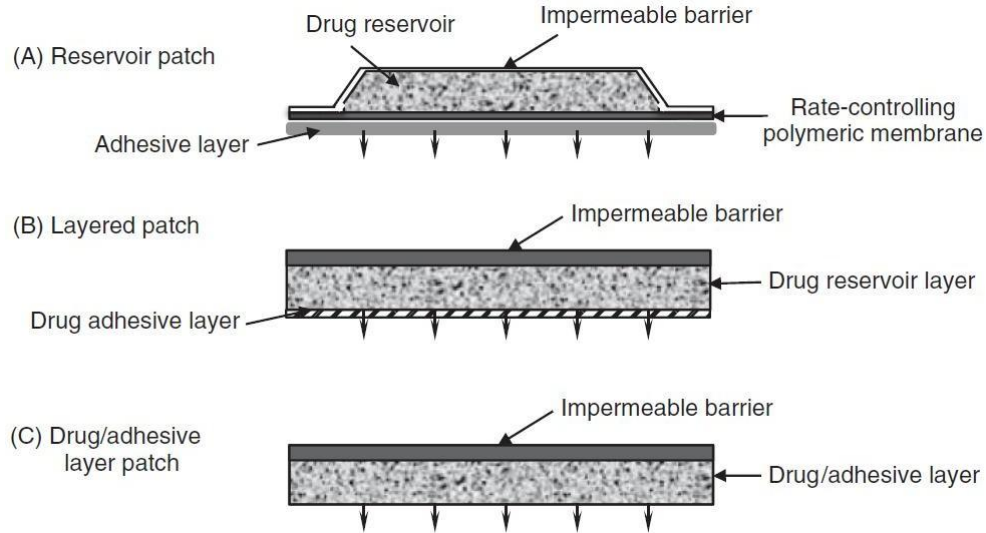


Figure 1. Différents types de dispositifs transdermiques (Al-Achi *et al*, 2013).

- Le patch à réservoir comporte un réservoir de PA qui peut être un liquide ou un gel. Une membrane microporeuse, contrôlant le débit, sépare le réservoir de l'adhésif.
- Les patches en couches sont moins complexes et utilisent différents systèmes polymères pour former une matrice PA-polymère (ou systèmes multi-couches).
- Le système de patch adhésif, dans lequel il n'y a que la couche PA-adhésif, est le plus simple.

I-7. 3. Technologies physico-mécaniques pour l'administration transdermique des médicaments :

Concernent les technologies qui reposent sur des moyens physiques et mécaniques pour améliorer la pénétration transdermique des PA(s), tels que la température, l'iontophorèse, l'électrophorèse, la sonophorèse, les micro-aiguilles, l'ablation thermique, l'ablation au laser, l'injection sans aiguille et la microabrasion, pour obtenir une perméabilité améliorée par rapport aux approches de formulation plus conventionnelles qui utilisent des agents pénétrants chimiques ou des systèmes de patch.

II- Vecteurs et vectorisation :

II-1. Introduction :

La vectorisation est une opération visant à moduler et si possible à totalement maîtriser la distribution d'une substance en l'associant à un système appelé vecteur.

La distribution du médicament dans l'organisme ne dépend plus des propriétés de la substance elle-même (pka, taille, lipophilie, fixation aux protéines plasmatiques, biotransformation...), mais elle est soumise à celles du vecteur approprié (Taille, charge de surface, stabilité, cytotropisme, hydrophobicité de surface et présence de ligands de ciblage), choisi en fonction de l'objectif envisagé.

La Vectorisation d'une molécule active est donc basée sur l'idée qu'on peut rendre son devenir, dans l'organisme, totalement dépendant d'un Vecteur. Le vecteur, devra guider la molécule active vers sa cible et uniquement sa cible. Cette cible, ça peut être un tissu, un organe, un groupe de cellules...

II-2. Effets de la vectorisation :

- Ciblage et réduction des effets secondaires et de la toxicité.
- Protection contre la dégradation.
- Augmentation de la pénétration cellulaire et ciblage subcellulaire.

II-3. Classification des vecteurs :

II-3. 1. Vecteurs chimique et moléculaire «Magic Bullet» :

D'après Paul Ehrlich (1898), les molécules médicamenteuses sont formées de deux parties :

- ✓ L'une (le « groupe actif ») responsable de l'activité pharmacologique,
- ✓ L'autre (« le corps ») conditionnant leur affinité pour certains organes.

La vectorisation des médicaments peut être donc chimique et moléculaire, d'où le concept de « magic bullet » qui consiste à associer aux « groupes actifs » un « corps » bien choisis pour mieux les diriger vers la cible visée.

II-3. 2. Vecteurs particuliers :

a. Microparticules :

On distingue les microsphères et les microcapsules.

- ✓ Une microcapsule est un système de type réservoir dans lequel un PA situé au centre de la particule, où il est enfermé dans une membrane polymère unique. Le noyau peut être solide, liquide ou gazeux et l'enveloppe est constituée d'une phase polymérique continue, poreuse ou non. Un PA peut être dispersé à l'intérieur de l'enveloppe polymère sous forme de particules solides ou dissous dans une solution, émulsion ou suspension.
- ✓ En revanche, une microsphère est un système de type matrice dans lequel le PA dispersé dans toute la particule (pour assurer par exemple une libération prolongée au niveau des sites pathologiques).

Chimio-embolisation : combinaison de deux techniques thérapeutiques, chimiothérapie intra-artérielle (injection des microparticules) et l'embolisation de l'artère nourricière de la tumeur.

Fabrication de microparticules :

La microencapsulation est une technique qui implique l'encapsulation de petites particules ou d'une solution de PA(s) dans un film ou un revêtement polymère. Différentes méthodes de microencapsulation aboutissent soit à des microcapsules, soit à des microsphères. Les méthodes les plus courantes de préparation des microparticules et des nanoparticules sont la polymérisation interfaciale, émulsion et la coacervation.

b. Nanoparticules :

On distingue les nano-sphères et les nano-capsules.

C'est SPEISER, qui a préparé pour la première fois des capsules de formes sphériques et constituées d'un matériel polymérisé capable de retenir les principes actifs par séquestration ou adsorption. Diamètre de 50 à 300 nm, permettant leur administration intra-vasculaire.

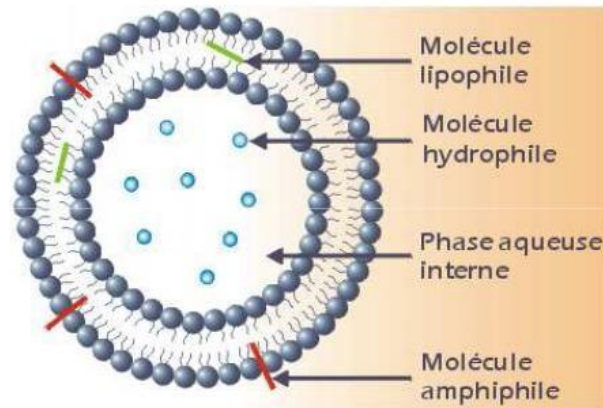
- ✓ Elles peuvent être de type matriciel (nano-sphères). Le principe actif peut être dissous ou dispersé dans la matrice polymère. Sa libération peut être par simple diffusion à travers la matrice ou plutôt à la suite de la biodégradation dans l'organisme.
- ✓ Elles peuvent être de type réservoir (nano-capsules), dans ce cas, elles sont constituées d'un noyau central généralement liquide entouré par une mince paroi de polymère.

II-3. 3. Vecteurs Vésiculaires :

a. Liposomes :

Les liposomes sont des vésicules dans lesquelles un volume aqueux est entièrement entouré d'une bicouche phospholipidique et leur taille peut varier entre 30 et 50 nm jusqu'à plusieurs micromètres.

Des principes actifs hydrophiles peuvent être encapsulés dans la phase aqueuse tandis que les molécules lipophiles se localisent dans la (les) bicouche(s).



Les liposomes sont composés d'une bicouche (uni-lamellaires) ou de plusieurs bicouches (multi-lamellaires) de phospholipides délimitant un ou plusieurs compartiments aqueux. On classe les liposomes selon leur taille et leur nombre de bicouches.

- ✓ Les liposomes multi-lamellaires (MLV),
- ✓ Les liposomes uni-lamellaires de grande taille (LUV),
- ✓ Les liposomes uni-lamellaires de petite taille (SUV).

b. Avantages des liposomes :

Les avantages des liposomes sont les suivants :

- ✓ Les PA(s) encapsulés dans les liposomes sont délivrés intacts à divers tissus et cellules et peuvent être libérés de façon ciblée et spécifique au site.
- ✓ Les liposomes peuvent être utilisés pour les PA(s) hydrophiles et lipophiles sans modification chimique.
- ✓ D'autres tissus et cellules du corps sont protégés du PA jusqu'à ce qu'il soit libéré par les liposomes, ce qui diminue la toxicité du PA.
- ✓ La taille, la charge et d'autres caractéristiques peuvent être modifiées en fonction du PA et de l'utilisation prévue du produit.

c. Fabrication de liposomes :

Toutes les méthodes de fabrication de liposomes impliquent trois à quatre étapes de base : le séchage des lipides à partir de solvants organiques (généralement du chloroforme), la dispersion des mélanges de lipides dans des milieux aqueux, la purification des liposomes résultants et l'analyse des produits finaux.

Méthode de Bangham : elle comprend trois étapes principales:

- ✓ Dissolution des phospholipides et des autres substances liposolubles dans un solvant organique volatil.
- ✓ Evaporation du solvant sous pression réduite;
- ✓ Addition d'une solution aqueuse pour hydrater les lipides.

Les liposomes résultent de l'auto-association de phospholipides en présence d'eau : Lorsqu'ils sont hydratés, les phospholipides sont capables de s'organiser en fonction de leur caractère hydrophobe-hydrophile pour former au lieu de micelles, des structures particulières en feuillets, dites phases lamellaires.

d. Types de liposomes :

Les liposomes peuvent être classés dans les catégories suivantes :

- ✓ liposomes conventionnels,
- ✓ liposomes furtifs,
- ✓ liposomes ciblés,
- ✓ liposomes cationiques.

Vecteurs de 1^{ère} génération :

Tropisme hépato – splénique

Les premières tentatives d'utilisation des liposomes comme système d'administration de médicaments ont révélé la principale limitation en raison de la clairance non spécifique rapide des liposomes de la circulation par le système des phagocytes mononucléés (SPM), se localisant principalement dans le foie, la moelle et la rate. Ces liposomes interagissent fortement avec les protéines plasmatiques (opsonines), en raison d'interactions hydrophobes fortes entre la surface du vecteur et ces protéines. Cependant, ils sont utiles dans ce qu'on appelle le ciblage passif.

Le devenir des vésicules de petite taille dépend de leurs charges. Les liposomes de charge négative sont éliminés plus rapidement que les liposomes neutres ou de charge positive.

Vecteurs de 2^{ème} génération :

Pour allonger le temps de circulation des liposomes, il faut éviter les interactions qui peuvent être électrostatique et/ou hydrophobe augmentant ainsi leur furtivité : Liposomes stealth[®].

Étant donné que les liposomes conventionnels sont reconnus par le système immunitaire comme des corps étrangers, le PEG-lipide (communément appelé lipide PEGylé), tel que le PEG-phosphatidyl éthanolamine (PEG-PE) est souvent inclus dans la préparation des liposomes. La présence des groupes hydrophiles de PEG sur la surface des liposomes fournit une répulsion électrostatique et stérique. Les molécules de PEG neutralisent la charge de surface des vésicules et empêchent ainsi leur opsonisation. De plus, l'épaisseur de la couche de PEG influence l'interaction des liposomes avec les macrophages, ce qui entraîne une demi-vie prolongée dans la circulation.



Ces vecteurs 'furtifs', à rémanence vasculaire prolongée, ont une probabilité importante de traverser des endothéliums vasculaires de perméabilité accrue comme ceux localisés au niveau des tumeurs ou des foyers infectieux.

Vecteurs de 3^{ème} génération :

Liposomes ciblés :

En plus d'un revêtement PEG, la plupart des liposomes furtifs ont également une sorte d'espèce biologique attachée en tant que ligand au liposome pour permettre la liaison via une expression spécifique sur les cellules cibles. Ces ligands de ciblage pourraient être des anticorps monoclonaux, des vitamines, acide folique ou des antigènes spécifiques.

La conception de ces vecteurs de 3^{ème} génération nécessite la construction d'édifices supramoléculaires composés :

- ✓ d'une particule type liposome ou nanoparticule,
- ✓ d'une couche de polymères hydrophiles (PEG) pour éviter la reconnaissance hépatosplénique,
- ✓ d'un ligand de reconnaissance membranaire à l'extrémité de certaines chaînes de PEG.

Références

Akers, M. J. (2010). Sterile drug products: formulation, packaging, manufacturing and quality. Informa Healthcare.

Al-Achi, A., Gupta, M. R., & Stagner, W. C. (2013). Integrated pharmaceuticals: applied preformulation, product design, and regulatory science. John Wiley & Sons.

Allen, L.V. Jr. (2018). Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. Eleventh Edition. Wolters Kluwer.

Augsburger, L. L., & Hoag, S. W. (Eds.). (2018). Pharmaceutical dosage forms. CRC Press.

Aulton, M. E., & Taylor, K. (2018). Aulton's pharmaceuticals: the design and manufacture of medicines. Fifth Edition. Elsevier Health Sciences.

Bharath, S. (2013). Pharmaceuticals: Formulations and dispensing pharmacy. Pearson Education India.

Brunaugh, A. D., Smyth, H. D., & Williams III, R. O. (2019). Essential pharmaceuticals. Springer.

Dash, A., Singh, S., & Justin, T. (2013). Pharmaceuticals: basic principles and application to pharmacy practice. Academic Press.

Felton, L. A. (2016). Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms. CRC Press.

Felton, L. (2013). Remington: Essentials of Pharmaceuticals. Pharmaceutical Press.

Fox, S. C. (2014). Remington education pharmaceuticals. Pharmaceutical Press.

Gad, S. C. (2008). Pharmaceutical manufacturing handbook: production and processes. John Wiley & Sons.

Gilbert, S. B., & Christopher, T. R. (2002). Modern Pharmaceuticals. Fourth Edition, Revised and Expanded. CRC Press.

Ghosh, T. K., & Jasti, B. R. (2005). Theory and practice of contemporary pharmaceuticals. CRC press.

Hout, S. A. (2022). Manufacturing of Quality Oral Drug Products: Processing and Safe Handling of Active Pharmaceutical Ingredients (API). CRC Press.

Hoyle, W. (2001). *Powders and Solids: Developments in Handling and Processing Technologies*. Royal Society of Chemistry.

Jones, D. (2008). *FASTtrack: Pharmaceutics–Dosage Form and Design*. Pharmaceutical press.

Kulshreshtha, A. K., Singh, O. N., & Wall, G. M. (2010). *Pharmaceutical suspensions: from formulation development to manufacturing*. Springer Science & Business Media.

Le Hir, A., Chaumeil, J. C., & Brossard, D. (2009). *Pharmacie galénique: Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. Elsevier Masson.

Lieberman, H., Rieger, M., & Banker, G. S. (2010). *Pharmaceutical dosage forms: Disperse systems*. Second Edition, Revised and Expanded. CRC Press.

Litster, J., & Ennis, B. (2004). *The science and engineering of granulation processes (Vol. 15)*. Springer Science & Business Media.

Mahato, R. I., & Narang, A. S. (2018). *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery*. CRC Press.

Merkus, H. G., Meesters, G. M., & Oostra, W. (2018). *Particles and Nanoparticles in Pharmaceutical Products*. Springer International Publishing, Cham.

Nema, S., & Ludwig, J. D. (2010). *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*. Informa Healthcare.

Niazi, S. K. (2019). *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations*. Third Edition. CRC press.

Nielloud, F. (2000). *Pharmaceutical emulsions and suspensions: revised and expanded*. CRC Press.

Perrie, Y., & Rades, T. (2012). *FASTtrack Pharmaceutics: Drug Delivery and Targeting*. Pharmaceutical press.

Parikh, D. M. (2005). *Handbook of pharmaceutical granulation technology*. Drugs and the pharmaceutical sciences.

Schramm, L. L. (2006). *Emulsions, foams, and suspensions: fundamentals and applications*. John Wiley & Sons.

Tovey, G. D. (2018). *Pharmaceutical Formulation: The Science and Technology of Dosage Forms*. Royal Society of Chemistry.

Walters, K. A. (2002). *Dermatological and transdermal formulations* (Vol. 119). CRC Press.

Wilson, C. G., & Crowley, P. J. (2011). *Controlled release in oral drug delivery*. Springer Science & Business Media.



Cet ouvrage traite de "Génie pharmaceutique" et est réparti en cinq chapitres. Chaque chapitre décrit une catégorie de forme galénique. Les formulations solides pour administration orale dans le premier chapitre, comprennent les poudres, comprimés, capsules dures (gélules) et capsules molles ainsi que les techniques d'enrobage des formes pharmaceutiques. Les topiques (pommades, pâtes, crèmes et gels) et les suppositoires sont traités dans le deuxième chapitre des formes semi- solides. Le chapitre 3 décrit les formulations liquides et, en particulier, illustre des stratégies pour la formulation de solutions, suspensions et émulsions (y compris les formulations parentérales ayant des considérations d'osmolarité et de stérilité). Les systèmes dispersés, les formes à libération et à distribution modulées (à savoir les formes à libération accélérée, différée, prolongée et les vecteurs) sont étudiés dans les chapitres 4 et 5, respectivement. Ce cours est d'abord destiné aux étudiants de deuxième année master Pharmaco-toxicologie mais aussi aux étudiants de pharmacie et de génie des procédés. Il est donc tourné vers ce qu'un pharmacien et un biologiste doivent connaître ou comprendre de la fabrication des médicaments.