

MATIERES PREMIERES ET FORMULATION DES PRODUITS DE SANTÉ

Professeur Agrégé Ismaël DALLY
UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
Département de Pharmacie Galénique , Législation et
cosmétologie

PRINCIPES ACTIFS DE GRADE PHARMACEUTIQUE

OBJECTIFS

1. Définir un principe actif
2. Citer les propriétés à rechercher pour un principe actif selon la forme galénique
3. Connaitre les différentes classes de principes actifs et leurs procédés de mise en œuvre dans les formulations

INTRODUCTION

- Les principes actifs utilisés dans les formes sèches doivent présenter, autant que possible, **des caractéristiques physicochimiques et organoleptiques compatibles** avec la fabrication de ce type de formes
- En effet, il faudra , si ce n'est pas le cas, modifier leurs comportements par l'adjonction de multiples excipients et tenir compte de nombreuses contraintes pour le choix des équipements de fabrication.
- Conséquence: la complication dans la mise au point de la formule et d'augmenter le cout de fabrication.

INTRODUCTION

- Le cas où il n'y a quasiment pas ou peu d'excipients à rajouter au principe actif, sont, bien entendu, assez rare mais plus l'étude des caractéristiques propres au principe actif aura été faite avec précision, plus leur choix sera facile

INTRODUCTION

- Un **principe actif** désigne une substance chimique qui entre dans la composition d'un médicament parce que ce composé bioactif a un effet thérapeutique ou préventif
- Synonymes: **substance active, ingrédient actif**
- Cependant, une substance active, en soi, peut être bénéfique ou nocive à l'organisme
- Par métonymie, le terme *médicament* peut être aussi utilisé pour désigner la substance active

INTRODUCTION

Le principe actif est généralement en très faible proportion par rapport aux excipients.

- Ce peut être une substance pure dont on connaît la structure chimique et qui est obtenue par des méthodes de synthèse chimique ; on la désigne aussi par le terme « molécule » quand on veut mettre en avant sa structure.
- Cela peut aussi être un mélange de plusieurs substances chimiquement proches (par exemple des isomères)

INTRODUCTION

Le principe actif est généralement en très faible proportion par rapport aux excipients.

- Une substance définie par son mode d'obtention : sens original de principe actif, c'est-à-dire ce qui est actif dans un mélange.

Exemple: Acide salicylique est un principe actif extrait de l'écorce du saule blanc (*Salix alba*)

PLAN

1. PRINCIPALES CATÉGORIES DE PRINCIPES ACTIFS

- 1- Synthèse chimique
- 2- Substances naturelles
- 3- Substances issues du génie génétique

2. PROPRIETES A RECHERCHER POUR LE PRINCIPE ACTIF SELON LA FORME GALENIQUE FABRIQUEE

3. PRINCIPES ACTIFS SPECIFIQUES

CONCLUSION

1. PRINCIPALES CATÉGORIES DE PRINCIPES ACTIFS

- Quelle que soit l'origine d'un principe actif, son obtention à l'échelle industrielle est une question de coût.
- Il est possible d'obtenir certains composés par extraction d'une source naturelle renouvelable ou à partir de bactéries ou de cellules génétiquement modifiées.

1. PRINCIPALES CATÉGORIES DE PRINCIPES ACTIFS

- En revanche, pour des molécules simples, la synthèse chimique est souvent la voie la plus efficace
- Entre les deux dernières solutions, il existe la voie de l'hémisynthèse : on extrait un précurseur du principe actif d'une source naturelle renouvelable, puis on le transforme chimiquement pour obtenir la molécule désirée.

□ Synthèse chimique

- Les molécules simples sont, le plus souvent, synthétisées par une **voie purement chimique**.
- Les limitations sont que la qualité des produits chimiques de départ doivent être de grade « **pharmaceutique** » et que certains réactifs sont interdits à cause des résidus qu'ils peuvent laisser dans le produit final.
- Organiques
- Minérales
- Biosynthèse

□ Substances naturelles

- Un **principe actif d'origine naturelle** est une substance présente telle quelle dans la nature et non traitée, ou alors traitée uniquement et directement par des moyens physiques (mécaniques, gravitationnels), ou indirectement avec de l'eau (dissolution, flottation, extraction, distillation à la vapeur, ou par chauffage pour éliminer

- Origine

Végétales: digitale

Animales : sang, thyroïde, pancréas

Minérales : chlorure de sodium, iode

❑ Substances issues du génie génétique ou Biotechnologies

Médicaments obtenus par modification du matériel génétique d'une cellule bactérienne, d'une levure ou d'une cellule animale.

Exemple: L'insuline est une protéine (ce qui empêche sa synthèse par une voie chimique à cause de sa trop grande complexité).

Le génie génétique a, en revanche, permis d'insérer le gène codant cette protéine dans l'ADN de bactérie. En cultivant ces bactéries, elles produisent de l'insuline en grande quantité et il est possible de l'extraire et de la purifier pour l'injecter ensuite chez les personnes diabétiques.

2. PROPRIETES A RECHERCHER POUR LE PRINCIPE ACTIF SELON LA FORME GALENIQUE FABRIQUEE

- Poudre : bon écoulement, faible pouvoir électrostatique, granulométrie homogène et une étude rhéologique
- Granulés: bon écoulement, pas ou peu hygroscopique, faiblement thermosensible
- Gélules : bon écoulement, aptitude au tassement
- Comprimés : bon écoulement, aptitude à la compression, non abrasif (provoque l'usure des poinçons)

3. PRINCIPES ACTIFS SPECIFIQUES

De nos jours, on trouve sur le marché de nombreux principes actifs modifiés afin de faciliter leur formulation et leur mise en œuvre:

☐ Les Principes actifs sous forme désodorisée:

3 types de procédés sont classiquement utilisés pour désodoriser l'air des stations d'épuration :

- les traitements par absorption ou lavage physico-chimiques ;
- les traitements biologiques ;
- les traitements par adsorption sur charbon actif.

NB: Les polluants odorants émis par les process de traitement d'eau doivent être traités par un système de désodorisation assurant le contrôle de l'impact olfactif de la station

3. PRINCIPES ACTIFS SPECIFIQUES

De nos jours, on trouve sur le marché de nombreux principes actifs modifiés afin de faciliter leur formulation et leur mise en œuvre:

❑ **Principes actifs enrobés ou microencapsulés:**

suppression des goûts et odeurs désagréables

❑ **Principes actifs micronisés:**

diminution de l'amertume dans certains cas, augmentation de la biodisponibilité. Il est alors possible de diminuer la quantité nécessaire à l'obtention de l'activités thérapeutique

- Principes actifs pour compression directe: par modification physique et mécanique, par adsorption sur un excipient, par enrobage ou alors par nébulisation.

3. PRINCIPES ACTIFS SPECIFIQUES

De nos jours, on trouve sur le marché de nombreux principes actifs modifiés afin de faciliter leur formulation et leur mise en œuvre:

- ❑ **Principes actifs pour compression directe:**
par modification physique et mécanique, par adsorption sur un excipient, par enrobage ou alors par nébulisation.

3. PRINCIPES ACTIFS SPECIFIQUES

De nos jours, on trouve sur le marché de nombreux principes actifs modifiés afin de faciliter leur formulation et leur mise en œuvre:

- Principe actif à granulométrie contrôlée
 - Principe actif greffé sur des cyclodextrines
 - Principe actif sous forme de coprécipité
 - Principe actif lyophilisé
-
- NB: ces types de modification sont des exemples types. Il est important avant de procéder à une formulation de rechercher les principes actifs correspondants à ce que nous recherchons

LES EXCIPIENTS DES MÉDICAMENTS

OBJECTIFS

1. Définir un excipient pharmaceutique
2. Décrire les propriétés physicochimiques d'un excipient pharmaceutique
3. Connaître les adjuvants des médicaments
4. Connaître les différentes classes d'excipients utilisés dans les formes sèches

INTRODUCTION

- La vitesse et l'intensité de la résorption des médicaments dépendent étroitement de **la vitesse de dissolution du principe actif dans son site d'administration**
- Cette étape préalable qui précède la résorption est entièrement **conditionnée par l' « habillage chimique » (forme chimique : base, sels, esters) et par la forme galénique**
- La forme galénique est donnée par les excipients
- L'excipient (du latin excipere : recevoir) est destiné à recevoir le principe actif pour former **un ensemble homogène.**

INTRODUCTION

- **L'excipient exerce plusieurs fonctions :**

- a. Présente le principe actif dans une forme transportable jusqu'à son lieu d'administration, d'où ses autres appellations de véhicule ou de vecteur

- b. Il dilue ainsi la matière active (rôle de diluant) ; il est normalement inerte et n'a pas d'action pharmacologique

On parle d'**excipient principal**

INTRODUCTION

- L'excipient joue également des **rôles auxiliaires importants** :
 - a. Améliore la stabilité du PA et la conservation du médicament,
 - b. Facilite son administration par une meilleure présentation
 - c. Facilite sa fabrication
- Différentes substances sont ajoutées en faibles quantités à l'excipient principal

Ce sont les **adjuvants** ou **excipients auxiliaires**.

INTRODUCTION

- La maîtrise de la mise en œuvre des excipients implique donc de connaître:
 - leur toxicité et tolérance
 - leur propriétés physicochimiques
 - leur fonctionnalité
 - leur domaines d'application
- Détermination de la qualité de la formulation

PLAN

1. CONSTITUANTS DE L'EXCIPIENT PRINCIPAL

- Eau
- Composés minéraux
- Composés organiques hydrophiles
- Alcools usuels
- Glucides (sucres) naturels et artificiels
- Macromolécules artificielles hydrophiles
- Protéines
- Composés artificiels divers
- Composés organiques hydrophobes
- Glycérides naturels et artificiels et cérides
- Hydrocarbures et silicones

PLAN

2. ADJUVANTS (AUXILIAIRES) DES MEDICAMENTS

- Surfactifs (tensio-actifs)
- Agents conservateurs
- Colorants

3. CLASSES D'EXCIPIENTS COMMUNEMENT UTILISES DANS LES FORMES SECHES

CONCLUSION

1. CONSTITUANTS DE L'EXCIPIENT PRINCIPAL

Choisir un excipient est déterminé par :

- d'une part par son **état physique**, solide, liquide ou gazeux,
- d'autre part par son **affinité ou non pour l'eau** pour assurer la dispersion ou la mise en solution du PA.

Ils sont soit :

- Insolubles dans l'eau et les solvants organiques
- Hydrophiles ou encore lipophiles
- Doués d'une double affinité (hydrophilie et lipophilie₇)

1. CONSTITUANTS DE L'EXCIPIENT PRINCIPAL

1.1 EAU (AUTRE COURS)

- Excipient le plus utilisé en pharmacie à cause de son pouvoir solvant des molécules hydrosolubles : polaires, neutres ou ionisables;
- Contient **diverses impuretés**, en solution ou suspension, des gaz (CO₂), des sels minéraux, des substances d'origine bactérienne → teneurs limites admissibles sont définies en fonction de leur usage;
- La Pharmacopée distingue **plusieurs qualités d'eau** avec des critères chimiques et microbiologiques définis.

1. Composés solides

□ Les dérivés calciques:

- Carbonate de calcium (CaCO_3) correspond à la craie (blanc d'Espagne).
- Hydrogénophosphate de calcium (CaHPO_4)
- Phosphate dicalcique (Ca_2PO_4)

Carbonate de Calcium (CaCO_3)

- Poudre blanche, fine dense ou légère, non hydrosoluble avec une mauvaise comprimabilité (grippant) .
- Pratiquement insoluble dans l'éthanol à 95° et l'eau
- Sa solubilité augmente en présence de sels d'ammonium

1. Composés solides

□ Les dérivés calciques:

- Carbonate de calcium (CaCO_3) correspond à la craie (blanc d'Espagne).
- Hydrogénophosphate de calcium (CaHPO_4)
- Phosphate dicalcique (Ca_2PO_4)

Carbonate de Calcium (CaCO_3)

- Poudre blanche, fine dense ou légère, non hydrosoluble avec une mauvaise comprimabilité (grippant) .
- Pratiquement insoluble dans l'éthanol à 95° et l'eau
- Sa solubilité augmente en présence de sels d'ammonium
- Incompatible avec les acides et les sels d'ammonium

1. Composés solides

□ Les dérivés calciques:

- Carbonate de calcium (CaCO_3) correspond à la craie (blanc d'Espagne).
- Hydrogénophosphate de calcium (CaHPO_4)
- Phosphate dicalcique (Ca_2PO_4)

Carbonate de Calcium (CaCO_3)

- Utilisé dans les formes solides comme diluant.
- Agent tampon dans les préparations dentaires médicamenteuses
- Aide à la dissolution dans les comprimés dispersibles.
- Agent de charge dans les procédés de dragéification des comprimés

1. Composés solides

Les dérivés calciques:

- Carbonate de calcium (CaCO_3) correspond à la craie (blanc d'Espagne).
- Hydrogénophosphate de calcium (CaHPO_4)
- Phosphate dicalcique (Ca_2PO_4)

Carbonate de Calcium (CaCO_3)

- Opacifiant dans les procédés de pelliculage des comprimés.
- Additif alimentaire
- Antiacide et supplément de calcium.

1. Composés solides

Les dérivés calciques:

- Hydrogénophosphate de calcium (CaHPO_4)
- Phosphate dicalcique (Ca_2PO_4)

Caractéristiques

- Pratiquement insolubles dans l'éther, l'éthanol et l'eau
- Solubles dans les acides dilués
- Ne doivent pas être utilisés dans les formulations à base de tétracyclines
- Incompatibles avec de nombreux pA et excipients: Indometacine, aspirine, aspartame, ampicilline et Cephalexine

1. Composés solides

□ Les dérivés calciques:

- Hydrogénophosphate de calcium (CaHPO_4)
- Phosphate dicalcique (Ca_2PO_4)

Caractéristiques spécifiques

Hydrogénophosphate de calcium (CaHPO_4)

- PA et excipients dans les formulations de comprimés
- Source de calcium et de phosphore dans les compléments alimentaires
- Utilisé en technologie des comprimés pour ses propriétés de compactage, et d'écoulement

1. Composés solides

Les dérivés calciques:

1. Composés solides



Les dérivés calciques:

Utilisations: Excipients classiques

- des comprimés,
- des granulés,
- des pâtes orales,
- des poudres orales,
- des pré-mélanges médicamenteux.

La silice (SiO₂):

Caractéristiques :

- Poudre légère, fine, blanche, insoluble dans l'eau et les solvants organiques, soluble à chaud en milieu alcalin.
- La silice se caractérise par un grand pouvoir adsorbant (jusqu'à 40 % de sa masse)

Utilisations :

Emplois en galénique, surtout sous forme de **gel de silice** :

- Excipient hydrophile des poudres dermatologiques,
- Excipient de gels pour application cutanée après addition d'eau et d'alcool,
- Stabilisant des dispersions (épaississant),
- Désintégrant et lubrifiant des comprimés.

Caractéristiques :

- Poudres blanches, onctueuses au toucher, insolubles dans l'eau,
- Structure lamellaire qui résulte de la polymérisation de groupes SiO_4 en réseaux plans reliés de façon lâche entre eux;
- Gonflent au contact de l'eau avec laquelle ils forment des gels.

❖ **Le talc** est un silicate de magnésium hydraté naturel avec des teneurs variables d'**aluminium** et de **fer**.

Utilisé en galénique comme :

- excipient de poudres à usage externe
- lubrifiant et anti-adhésif dans les comprimés

Proportions d'usage en formulation

Poudre : 90 – 99 %

Liant et lubrifiant (comprimés): 1-10%

Diluant (comprimés et capsules): 5-30%

Incompatibilités :

- Le silicate de magnésium peut diminuer la biodisponibilité orale des médicaments tels que le chlorhydrate de mébéverine, le sucralfate et la tétracycline, par la chélation ou la liaison, lorsqu'ils sont pris ensemble.
- Le Taux de dissolution de l'acide folique, le stéarate d'érythromycine, paracétamol et le phosphate de chloroquine peuvent être retardés par adsorption sur du silicate de magnésium.
- Les conservateurs antimicrobiens, tels que le Parabens, peuvent être inactivés par l'ajout de silicate de magnésium.
- Le silicate de magnésium est facilement décomposé par des acides minéraux

❖ **Le kaolin** est un silicate d'aluminium hydraté naturel ($\text{Al}_2\text{O}_3, 2 \text{SiO}_2, 2 \text{H}_2\text{O}$), fort pouvoir d'adsorption de l'eau.

■ **Utilisé en galénique comme :**

- excipient (diluant) de poudres à usage externe ou interne ;
- lubrifiant et anti-adhésif dans la préparation des comprimés ;
- désintégrant de comprimés .

■ **Incompatibilités**

- Les propriétés adsorbantes du kaolin peuvent influencer l'absorption d'autres médicaments par voie orale: l'amoxicilline, l'ampicilline, la cimétidine, la digoxine, Lincomycine, La phénytoïne, et la tétracycline.

- L'absorption de warfarine pas affecté par le kaolin
(étude réalisée chez le rat).

❖ La bentonite [$\text{Al}_2 (\text{Si}_2\text{O}_5)_2 (\text{OH})_2 n\text{H}_2\text{O}$]

■ Argile naturelle contenant une forte proportion de **montmorillonite**

■ Utilisations :

- Excipient pour pommades sous forme de gel hydrophile,
- Agent stabilisateur épaississant des émulsions et suspensions

■ ***Proportions d'usage en formulation:***

Adsorbant (agent clarifiant): 1,0 - 2,0 %

Stabilisateur d'émulsion: 1.0 %

Agent de suspension : 0,5 - 5,0. %

Incompatibilités: (1)

- Les suspensions de bentonite aqueuses conservent leur viscosité au-dessus de pH 6, mais sont précipités par des acides.
- L'ajout de matériaux alcalins, tels que Oxyde de magnésium, augmente la formation de gel.
- L' addition de quantités importantes d'alcool aux préparations aqueuses précipitera la bentonite, principalement par déshydratation de la structure.
- Les particules de bentonite sont chargées négativement et la floculation se produit lorsque des électrolytes ou des suspensions chargées positivement sont ajoutées. On dit donc que la bentonite est incompatible avec les électrolytes, bien que cet effet soit parfois utilisé de manière bénéfique pour clarifier les liquides troubles.

Incompatibilités: (2)

- L'efficacité antimicrobienne des conservateurs cationiques peut être réduite dans des suspensions aqueuses de bentonites
- La bentonite est incompatible avec le chlorhydrate d'acriflavine.
- La bentonite ne gonfle pas dans des solvants organiques. Les solutions et gels peuvent être commodément préparés par aspersion de la bentonite à la surface d'eau chaude en laissant reposer pendant 24 heures par agitation de temps en temps,
- L'eau ne doit pas être ajoutée à la bentonite seule, mais la bentonite peut être dispersée de manière satisfaisante dans l'eau s'il est d'abord trituré avec de la glycérine ou mélangé avec une poudre telle que l'oxyde de zinc.
- La suspension aqueuse de bentonite coule facilement.

L'azote : N₂

■ **Caractéristiques**

- Gaz incolore, inodore, sans saveur, très peu soluble dans l'eau, non inflammable et inerte.
 - Conservé liquéfié par pression en cylindre d'acier peint en noir.
 - A l'avantage d'être inerte et bon marché

■ **Utilisations**

- Comme gaz propulseur pour la génération d'aérosols et de pseudo-aérosols.
- Utilisé dans les opérations pharmaceutiques sous atmosphère inerte pour conditionner les préparations sensibles à l'oxygène :

 **Vitamines (Hydrosols)**

2. Gaz

Le dioxyde de carbone (ou gaz carbonique, CO₂)

▪ **Caractéristiques**

-Le dioxyde de carbone est utilisé à l'état solide (carboglace), liquide ou de gaz comprimé

▪ **Utilisations**

- Agent frigorigène et en cryothérapie pour la coagulation des tissus sous forme de carboglace

▪ **Incompatibilités**

Le CO₂ est généralement compatible avec la plupart des matériaux malgré sa forte réactivité avec divers oxydes métalliques. Il réduit les métaux tels que l'aluminium, le magnésium, le titane et le zirconium. Les mélanges avec le sodium et/ou le potassium exploseront lorsqu'ils sont agités.

1. Alcools usuels

□ Ethanol (C_2H_5OH)

- Obtenu par fermentation biologique de sucres, décrit dans la Pharmacopée sous plusieurs variétés :
 - **alcool absolu** qui contient plus de 99,5 % (v/v),
 - **alcool officinal** (éthanol à 95 %)
 - alcools pour usages techniques qui titrent à plus de 89,5 % d'éthanol et qui contiennent des dénaturants (alcool butylique et/ou isopropylique, acétate d'éthyle, acétone, methylethylcétone) !!!
- Liquide incolore, volatile , miscible à l'eau et à l'éther, inflammable.

1. Alcools usuels

Ethanol (C_2H_5OH)

Utilisations:

- Excipient des solutions alcooliques à usage externe (solutions iodées) ou et des solutions injectables.
- L'éthanol facilite la mise en solution aqueuse de PA lipophiles ; 3 à 5 % comme **cosolvant**.
- Exerce un rôle de conservateur (propriétés antibactériennes)

□ Propylèneglycol ou propanediol ($\text{CH}_3\text{-CHOH-CH}_2\text{OH}$)

Caractéristiques:

- Liquide incolore, visqueux, légèrement sucré, hygroscopique, miscible à l'eau et à l'alcool (éthanol à 95%), l'acétone, la glycérine et le chloroforme.
- Non miscible avec l'huile minérale légère ou les huiles fixes.

Utilisations:

- Solvant de substances insolubles dans l'eau ou sensibles à l'hydrolyse, administrables par voie orale ou parentérale (solutions injectables à base d'ivermectine)

□ Propylèneglycol ou propanediol ($\text{CH}_3\text{-CHOH-CH}_2\text{OH}$)

Utilisations : (Suite)

- Adjuvant des pommades qu'il empêche de se dessécher grâce à son pouvoir hygroscopique
- agent antimottant dans les pré-mélanges médicamenteux

Inconvénients:

- Il n'est pas inerte et peut provoquer des effets secondaires cardiovasculaires par voie intraveineuse si les solutions sont injectées trop rapidement ;
- Partage les effets diurétiques des Alcools
- Excipient à effet notoire (EEN)+ sels

□ Propylèneglycol ou propanediol ($\text{CH}_3\text{-CHOH-CH}_2\text{OH}$)

Applications en technologie pharmaceutique:

- Solvant, agent d'extraction, conservateur dans de formulations pharmaceutiques parentérales ou non
- Meilleur solvant que la glycérine et dissout une grande variété de matériaux, (corticostéroïdes, phénols, sulfamides, barbituriques, vitamines (A et D), anesthésiques locaux.
- Utilisé comme plastifiant formulations de pelliculage.
- Utilisé dans les cosmétiques et dans les aliments en tant que vecteur d'émulsifiants et vecteur d'arômes

□ Propylèneglycol ou propanediol ($\text{CH}_3\text{-CHOH-CH}_2\text{OH}$)

Applications en technologie pharmaceutique:

Utilisation	Forme galénique	Concentration (%)
Humectant	Topiques	≈ 15
Conservateur	Solutions semi-solides	15 – 30
	Aérosols, solution	10 – 30
Solvant ou Co solvant	Solutions Orales	10 – 25
	Parentérales	10 - 60
	Topiques	5 – 80

□ **Gycérol = Glycérine ou propanetriol (CH₂OH-CHOH-CH₂OH)**

Caractéristiques:

- Solution aqueuse à 85 %
- Liquide incolore, inodore de consistance sirupeuse, onctueux au toucher, très hygroscopique, miscible à l'eau en toutes proportions et à l'alcool, pratiquement insoluble dans l'huile.

Utilisations :

- Excipient hydrophile de formes liquides orales ou à usage externe.
- Son pouvoir hydratant dans les pommades permet le ramollissement des croûtes.
- Il est associé à de la gélatine dans la fabrication des parois de capsules molles.

□ Gycérol = Glycérine ou propanetriol ($\text{CH}_2\text{OH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$)

Proportions d'utilisation dans les formulations pharmaceutiques:

Utilisations	Concentration (%)
Conservateur antimicrobien	< 20
Emollient	≤ 30
Véhicule de gel aqueux	5 – 15
Véhicule de gels non aqueux	50 – 80
Humectant	≤ 30
formulations ophtalmiques	0,5 – 3
Additif pour patchs	Variable
Plastifiant pour l'enrobage des comprimés	Variable
Solvant pour les formulations parentérales	≤ 50
Agent édulcorant dans les élixirs alcoolisés	≤ 20

2. Glucides (sucres) naturels et artificiels

Saccharose ou sucre blanc

Caractéristiques:

- Diholoside de glucose et de fructose
- obtenu à partir de canne à sucre ou de la betterave

Utilisations:

- Excipient des sirops, des granulés et des pâtes orales officinales.
- Dans les sirops, 45 à 60 % du poids est du sucre

2. Glucides (sucres) naturels et artificiels

Sucre Compressible

- Utilisé principalement dans les formes obtenues par compression directe (comprimés à croquer.....)
- Les propriétés de compression peuvent être influencées par les niveaux de changement d'humidité

Utilisations	Concentration (%)
Liant sec comprimés	5 – 20
Diluant des comprimés à croquer	20 – 60
Diluant des comprimés	20 – 60
Edulcorant des comprimés à croquer	10 - 50

2. Glucides (sucres) naturels et artificiels

☐ **Sucre de Confiserie**

- Utilisé lorsqu'on a une dissolution rapide du sucre est nécessaire en tant que Edulcorant ou Aromatisant
- Comme diluant dans les formulations lorsqu'une petite taille des particules est requise pour atteindre l'uniformité de teneur pour le pA
- Granulation humide en tant que diluant ou liant
- En solution pour augmenter la viscosité (70% p/v) + effet conservateur

Utilisations	Concentration (%)
Agent Edulcorant des comprimés	10 – 20
Diluant des comprimés	10 – 50

2. Glucides (sucres) naturels et artificiels

Sucre en forme de sphéroïdes (sphères de sucre)

- sont principalement utilisées comme noyaux inertes dans la capsule et les comprimés en particulier des formulations multiparticulaires à libération prolongée
- Ils forment la base sur laquelle un médicament est enrobé,
- habituellement suivi d'un revêtement de polymère modifiant la libération, le PA est libéré sur une longue période soit par diffusion à travers le polymère ou à travers l'érosion contrôlée du revêtement de polymère.
- Les sphères de sucre sont également utilisées dans les produits de confiserie

2. Glucides (sucres) naturels et artificiels

□ Lactose

Caractéristiques:

- Diholoside de glucose et de galactose
- obtenu à partir du petit-lait de fromagerie,
- poudre blanche, lentement soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans l'éther et l'éthanol (95%).

Utilisations:

- Excipient des poudres, des prémélanges, des comprimés, des granulés à titre de **diluant, liant et absorbant**

2. Glucides (sucres) naturels et artificiels

□ Lactose

Incompatibilités:

- Le lactose est incompatible avec les oxydants forts.
- Quand mélanges contenant un antagoniste hydrophobe du leucotriène et le lactose sont pendant six semaines à 40°C et 75% HR, le mélange a montré une augmentation de l'absorption d'humidité et une dégradation des médicaments .
- Le lactose est un sucre réducteur avec le potentiel d'interagir avec les amines primaires et secondaires (réaction de Maillard)

2. Glucides (sucres) naturels et artificiels

- Lactose Anhydre
- Lactose pour Inhalation
- Lactose Monohydraté
- Lactose Monohydraté couplé à l'amidon de Mais
- Lactose Monohydraté couplé au Povidone
- Lactose Monohydraté couplé à la cellulose microcristalline
- Lactose Monohydraté couplé à la poudre de cellulose
- Lactose Monohydraté Spray dried

□ Glucose = Dextrose (hexose)

Caractéristiques:

- Poudre blanche, sucrée, facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'alcool; obtenu à partir d'amidon;
- La pharmacopée distingue plusieurs qualités : le glucose anhydre, le glucose anhydre pour prémélange médicamenteux, le glucose monohydraté et le glucose monohydraté pour prémélange médicamenteux.

Incompatibilités

- Avec les agents oxydants forts
- Certains mds: cyanocobalamine, le sulfate de kanamycine, la novobiocine sodique et la warfarine sodique
- Le gluceptate d'érythromycine est instable dans les solutions de dextrose (pH < 5,05)
- Décomposition des vitamines du complexe B en présence du dextrose (T ↗)

☐ Glucose = Dextrose (hexose)

Utilisations:

- excipient support des prémélanges médicamenteux
- excipient des pâtes officinales
- dans la préparation de solutions glucosées, isotoniques à 5 % ou hypertoniques
- utilisé comme source énergétique

Proportions d'utilisation en Pharmacie et dans l'agroalimentaire

Confiserie: 20 – 60 %

Agent de granulation: 5 – 10 %

Excipient pour Sirop : 20 – 60 %

enrobage de comprimés: 10 – 20 %

Caractéristiques:

- Polyholosides de poids moléculaire élevé, constitués de chaînes linéaires ou ramifiées de D-glucose.
- Poudres blanches très fines, insolubles dans l'eau froide, qui donnent à chaud une gelée (empois) ou une suspension translucide.
- Sources (amidon de blé, de maïs, de riz, de pomme de terre), amidons modifiés semi-synthétiques.

Utilisations:

- Excipients des comprimés, comme **liant** et **délitant**,
- les "amidons modifiés" à pouvoir gonflant élevé sont appréciés pour la fabrication des comprimés à délitement rapide
- Excipients des poudres et des pré-mélanges médicamenteux, adsorbants d'humidité.

Caractéristiques:

- Polyholosides de poids moléculaire élevé obtenus à partir de fibres végétales de coton ou de bois
- Poudres blanches fines ou granuleuses, insolubles dans l'eau, mais gonflant par hydratation pour donner des suspensions colloïdales.

Utilisations:

- excipients des comprimés, à titre de **diluant**, **liant** et **délitant** assurant une désagrégation rapide
- excipients des prémélanges médicamenteux
- agents **stabilisants** et **épaississants** des émulsions et suspensions aqueuses

Incompatibilités:

Les celluloses naturelles sont incompatibles avec agents d'oxydation forte

Caractéristiques:

- Celluloses modifiées par greffe de groupes chimiques variés
- Ces celluloses semi-synthétiques sont hydrophiles à des degrés variables selon les molécules.
- Exemples: HMC, HPMC, HEC, CMC

Utilisations:

- Applications en galénique sont similaires à celles de la cellulose
- Certaines comme la carboxyméthylcellulose provoquent parfois de réactions allergiques après administration de suspensions injectables

Caractéristiques:

- Polyholosides ; Exsudats d'origine végétale.
- Pratiquement insolubles dans l'eau avec laquelle elles forment des mucilages, c'est-à-dire des gels plus ou moins visqueux, filants.
- Les plus utilisées en pharmacie sont :
 - la gomme adragante,
 - la gomme arabique (issu de *Acacia senegal*),
 - la gomme de Sterculia,
 - la gomme guar,
 - La gomme xanthane est un polyholoside produit par fermentation de glucides par *Xanthomonas campestris*.

Utilisations:

- **liants** des comprimés et des pâtes officinales, ou **délitants** des comprimés
- agents **stabilisants**, **viscosifiants** et **épaississants** des émulsions et suspensions aqueuses

Incompatibilités:

- Compatible avec la plupart des autres hydrocolloïdes végétaux tels que les gommes arabique et adragante
- l'acétone, l'éthanol (95%), les tanins, les acides forts et des alcalis ou les ions borate (si présents dans l'eau de dispersion, empêchera l'hydratation de la gomme de guar).

Caractéristiques:

- Dérivés d'acides poly-uroniques, extraits d'algues
- Les carraghénates sont extraits de diverses algues de la famille des Rhodophycées
- La gélose ou agar-agar est assimilable aux alginates ; elle est extraite d'algues de la famille des Rhodophycées

Poudres blanches ou jaunâtres, peu solubles dans l'eau avec laquelle elles forment une solution visqueuse colloïdale

Utilisations:

- Agents **gélifiants** dans la préparation des gels
- **Stabilisants** des suspensions
- Mais un milieu propice au développement des microorganismes (**différence majeure avec les gommés**)

3. Macromolécules artificielles hydrophiles

- ❑ **Macrogols ou polyoxyéthylène glycols**
 $H-[OCH_2-CH_2]_n-OH ; (3 < n < 225)$

Caractéristiques:

- Mélanges de polymères de l'oxyde d'éthylène.
- On les désigne par leur masse molaire (macrogol 600).
 - MM (< 600) sont liquides, miscibles à l'eau et l'alcool
 - MM (de 3 000 à 35 000) sont des solides, blancs, onctueux au toucher, d'aspect de cire ou de paraffine (Carbowax®) et insolubles dans l'eau et l'alcool.

□ Macrogols ou polyoxyéthylène glycols



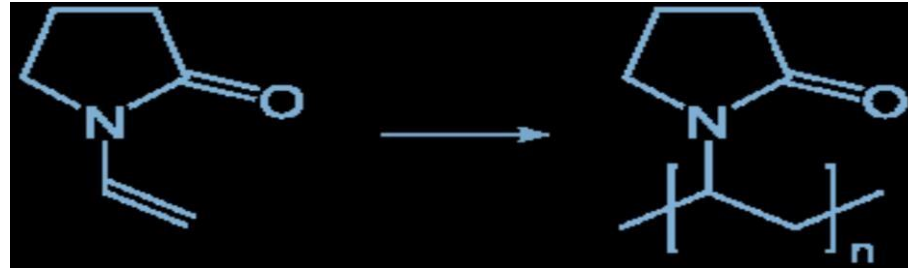
Utilisations :

- Composés liquides = excipients ou cosolvants de solutions injectables à effet retard ;
- Composés visqueux et solides = excipients de pommades ou de suppositoires ; ils se substituent de plus en plus aux excipients classiques, vaseline, huiles et graisses animales ou végétales.

□ Polyvinylpyrrolidone (ou polyvidone ou povidone)

Caractéristiques:

- Polymère artificiel de la pyrrolidone
- PM 37 000 D ; poudre blanche, soluble dans l'eau et l'alcool



Utilisations :

- Liant dans les comprimés,
- Excipient liquide de solution aqueuse ou alcoolique,
- Épaississant des solutions ou suspensions à effet retard,
- Solution de remplissage vasculaire solution à 3,5 %, isotonique, en perfusion intraveineuse.

□ Polyvinylpyrrolidone (ou polyvidone ou povidone)

Utilisations :

- Liant dans les comprimés,
- Excipient liquide de solution aqueuse ou alcoolique,
- Épaississant des solutions ou suspensions à effet retard,
- Solution de remplissage vasculaire solution à 3,5 %, isotonique, en perfusion intraveineuse.

Proportions d'usage en formulation

Excipient de médicaments : 10 – 25 %

Agent de dispersion : Jusqu'à 5 %

Collyres : 2 – 10 %

Agent suspension : Jusqu'à 5 %

Liant, diluant ou agent d'enrobage pour comprimés : 0,5 – 5 %

Caractéristiques:

- Polymères d'acide acrylique, PM très élevés (Carbopol®)
- Ce sont des poudres hygroscopiques blanches et aérées qui forment un gel en présence d'eau.

Utilisations :

- Permettant d'obtenir des liquides pseudo-plastiques avec un seuil d'écoulement
- excipients de gels topiques (gels ophtalmiques)
- stabilisants d'émulsions topiques et de suspensions orales
- liants des comprimés à libération prolongée

Caractéristiques:

- Les carbomères sont décolorés par le résorcinol
- Incompatibles avec phénol, polymères cationiques, acides forts et certains adjuvants antimicrobiens
- Les carbomères forment également des complexes dépendant du pH avec certains excipients (polymères).
- Ajustement du pH et / ou du paramètre de solubilité

Proportions d'usage en formulation

Agent émulsifiant : 0,1 - 0,5 %

Gélifiant : 0,5 – 2,0 %

Agent de suspension : 0,5 – 1,0 %

Liant (comprimés) : 0,75 - 3,0 %

Agent pour libération contrôlée : 5,0 – 30, 0 %

4. Protéines

□ La gélatine

Caractéristiques:

- Protéine d'origine animale purifiée, obtenue par hydrolyse acide partielle du collagène provenant de la peau, du conjonctif ou des cartilages
- Poudre blanche ou jaune ambrée, peu soluble dans l'eau au delà de 40°, qui se ramollit et gonfle en milieu aqueux pour former à chaud une solution colloïdale et se prend à froid en gelée

Utilisations :

- Constituant de la paroi des capsules et des gélules (après addition de glycérine pour lui conférer une certaine souplesse);
- Agent stabilisant des émulsions ;
- Hémostatique local (compresses imbibées de gélatine) ou général (solution injectable par IV)

4. Protéines

□ La gélatine

Incompatibilités:

- La gélatine réagit également avec des aldéhydes et des sucres aldéhydiques, Les polymères anioniques et cationiques, les électrolytes, les ions métalliques, les plastifiants, les conservateurs, les oxydants forts et les tensioactifs.
- Il est précipité par les alcools, le chloroforme, l'éther, les sels de mercure et l'acide tannique.
- Les gels peuvent être liquéfiés par des bactéries, sauf si elles sont préservées. Certaines de ces interactions sont exploitées pour modifier favorablement les propriétés physiques de la gélatine: par exemple, la gélatine est mélangée avec des plastifiants, comme la glycérine, pour produire des gélules molles et des suppositoires;

Caractéristiques:

- Holoprotéine* d'origine végétale représentant 70 à 90 % des protéines totales du blé, soluble dans l'eau.

* *holoprotéine* (du grec ancien ὅλος / hólos) : polypeptide constitué uniquement d'acides aminés, par opposition aux *hétéroprotéines*.

Utilisations :

- Utilisé dans les enrobages gastro-résistants des préparations orales et solides.

Caractéristiques:

- Scléroprotéine* d'origine animale préparée à partir de la corne
- Poudre jaune brunâtre, insoluble dans l'eau

** Les **protéines fibreuses** ou **scléroprotéines** sont de longues molécules de protéines en forme de filaments dans les tissus protecteurs du corps*

Utilisations :

Elle est utilisée dans les enrobages gastro-résistants des préparations orales et solides

5. Composés artificiels divers

□ La N-méthylpyrrolidone

Caractéristiques:

- Composé organique artificiel,
- Liquide incolore
- Dissout de nombreux composés minéraux et organiques, y compris de nombreux caoutchoucs et matières plastiques

Utilisations :

Solvant de **préparations injectables à effet retard**, souvent en association avec des macrogols.

□ Diméthylsulfoxyde (DMSO) (CH₃-SO-CH₃)

Caractéristiques:

- Liquide incolore, visqueux, très hygroscopique, capable de fixer 70 % de son poids en eau,
- Miscible à l'eau et à tous les liquides polaires ou apolaires.

Utilisations :

- Excipient ou un adjuvant de beaucoup de médicaments, notamment à usage externe, pour **favoriser la pénétration transcutanée**;
- Utilisé comme liniment* en médecine vétérinaire pour le traitement d'entorses et de douleurs musculaires;

(Une personne en ayant reçu sur la peau peut ensuite rapidement ressentir un gout d'ail dans la bouche)

* *Un **liniment** est une forme liquide, plus ou moins épaisse, utilisée uniquement en application cutanée*

1. Glycérides naturels/artificiels et cériques

Glycérides naturels (huiles végétales et graisses animales)

Caractéristiques:

- Esters d'acides gras (C12 à C20) et de glycérol présents dans les huiles végétales.
- Huile d'arachide (extraite d'*Arachis hypogea*), l'huile d'amande, l'huile d'olive, l'huile de ricin, l'huile de sésame, l'huile de soja.
- Le beurre de cacao est une graisse solide extraite de *Theobroma cacao*, composée de triglycérides palmitiques, stéariques, arachidiques et secondairement oléiques
- La lanoléine (ou lanoline), obtenue à partir du suint du mouton (graisse de laine ou graisse de suint)

1. Glycérides naturels/artificiels et cérides

☐ Glycérides naturels (huiles végétales et graisses animales)

Utilisations:

- Excipients hydrophobes des solutions et suspensions huileuses injectables, matrices hydrophobes des formes à libération retardée (huiles hydrogénées),
- Excipients hydrophobes des pommades (lanoline, axonge)
- Excipient de suppositoires (beurre de cacao)

1. Glycérides naturels/artificiels et cériques

☐ Glycérides artificiels hydrodispersibles

Caractéristiques:

- des glycérides oléiques polyoxyéthylénés,
- des glycérides semi-synthétiques
- Liquides huileux, insolubles dans l'eau mais facilement dispersibles dans l'eau, auto-émulsionnables.

Utilisations:

- excipients hydrodispersibles des solutions huileuses orales et injectables
- excipients des pommades et des capsules molles

1.4.1. Glycérides naturels/artificiels et cériques

☐ Alcools gras, acides gras et dérivés

Caractéristiques:

❖ **Les alcools gras sont des alcools à longue chaîne aliphatique saturée :**

- l'alcool cétylique (hexadécanol) en C16,
- l'alcool stéarylique en C18
- l'alcool cétostéarylique,
- ainsi que certains dérivés comme l'octyldodécanol et des éthers oléiques de macrogols

❖ **Les acides gras employés en pharmacie sont :**

- l'acide stéarique en C16 et C18, ainsi que leurs sels (stéarate de zinc, de calcium et de magnésium).
- On emploie aussi des mélanges de mono et diesters artificiels des acides palmitiques et stéariques

1. Glycérides naturels/artificiels et cériques

☐ Alcools gras, acides gras et dérivés

Utilisations :

- Excipients et émulsionnants des pommades et des suppositoires (*alcools et acides gras*)
- **Stabilisants** et **épaississants** des suspensions huileuses ou des émulsions (crèmes mammaires - stéarates)
- **Lubrifiants** dans la fabrication des comprimés (*stéarate de magnésium* surtout)
- Agents antistatiques des poudres (pour éviter les phénomènes électrostatiques)
- Excipient de savons dermatologiques (*acide stéarique*)

1. Glycérides naturels/artificiels et cériques

Les cires ou cériques

Caractéristiques :

- Cire d'abeille, cire de cachalot,
- composés solides ou pâteux, insolubles dans l'eau, solubles dans les solvants organiques.

Utilisations :

- Excipients de formes dermatologiques utilisés pour **augmenter la consistance** (cérat) ainsi que excipients de suppositoires.

□ Les paraffines

Caractéristiques :

- Mélanges d'hydrocarbures saturés, d'origine minérale, obtenus à partir de différentes fractions du pétrole.
- **La paraffine liquide**, encore appelée huile de vaseline, est une huile minérale légère de distillation de pétroles qui correspond à des alcanes en C14 et C18 et des cyclanes :
 - C'est un liquide huileux, incolore, inodore et insipide
- **La paraffine solide** est obtenue par purification des fractions lourdes de certains pétroles, composées d'hydrocarbures aliphatiques en C23 et C35 :
 - Solide huileux, blanc plus ou moins translucide, inodore, insipide, très hydrophobe, pratiquement inerte chimiquement.

□ Les paraffines

Caractéristiques :

- **La vaseline** est un mélange purifié de fractions un peu moins lourdes d'hydrocarbures, d'aspect semi-solide :
 - C'est une masse jaune (« vaseline jaune »), translucide, onctueuse, insoluble dans l'eau et l'alcool, soluble dans les solvants organiques apolaires.

Les paraffines

Utilisations :

- excipient des émulsions huile/eau (H/E) et des suspensions,
- excipient des pommades dans des proportions choisies en fonction de la consistance souhaitée,
- agent anti-poussière des prémélanges médicamenteux

- ***Leur caractère tellement hydrophobe interdit leur résorption***

1.4.2. Hydrocarbures et Silicones

□ Les silicones ou polysiloxanes

Caractéristiques :

- Polymères organiques artificiels dérivés de la silice : $(R)_3SiO - ((R)_2SiO)_n - Si(R)_3$
($400 < n < 1\ 200$ et $R = CH_3$)
- Grand pouvoir d'étalement, propriétés lubrifiantes, rendent hydrofuges les surfaces.
- Par leur faible tensio-activité, ils **évitent la formation de mousse stable (action anti-mousse)**.

Utilisations :

- Excipient hydrophobe pour pommades
- Revêtement hydrofuge des flacons en verre ou de feuilles d'emballage

2. ADJUVANTS (AUXILIAIRES) DES MEDICAMENTS

Des adjuvants sont très classiquement ajoutés à l'excipient principal dans des buts variés :

- comme auxiliaires pharmacotechniques, pour faciliter la fabrication ou augmenter la stabilité;
- pour faciliter la prise du médicament (observance du traitement) ou améliorer l'identification;
- pour améliorer l'efficacité ou l'innocuité du médicament.

Ces diverses fonctions sont parfois partagées avec l'excipient principal.

2. ADJUVANTS (AUXILIAIRES) DES MEDICAMENTS

2.1. Agents tensio-actifs ou surfactifs

- Ils abaissent la tension interfaciale, lorsque deux phases sont en présence (**Équilibre mécanique des interfaces**)
- On distingue les surfactifs ioniques et neutres :
- Les surfactifs ioniques comprennent les tensio-actifs anioniques, cationiques et amphotères.
 - Les surfactifs neutres qui ne sont pas porteurs de charge

2.1. Agents tensio-actifs ou surfactifs

1. Structure et classification

Tensio-actifs anioniques (sels d'acides)

On distingue :

- les carboxylates ($R-COO^-$) ; ce sont les savons comme le stéarate de sodium, de zinc ou de triéthanolamine,
- les alkylsulfates ($R-O-SO_3^-$), comme le laurylsulfate de Na,
- les alkylsulfonates et alkylbenzènesulfonates ($R-O-SO_2^-$), comme le dioctylsulfosuccinate de sodium ou le dodécylbenzènesulfonate de sodium.

2.1. Agents tensio-actifs ou surfactifs

1. Structure et classification

☐ Tensio-actifs anioniques (sels d'acides)

Incompatibilités : Triéthanolamine :

- Est capable de subir des réactions typiques des amines tertiaires et Les alcools.
- Réagit avec des acides minéraux pour former sels et esters cristallins.
- Avec les acides gras supérieurs, des sels solubles dans l'eau et ont des caractéristiques de savons.
- Réagit également avec du cuivre pour former des sels complexes.
- Peut réagir avec le chlorure de thionyl pour remplacer les groupes hydroxyl par des halogènes.

2.1. Agents tensio-actifs ou surfactifs

1. Structure et classification

☐ Tensio-actifs anioniques (sels d'acides)

Solubilité de la triéthanolamine.

solvant

Solubilité à 20°C

Acétone

miscible

Benzène

1 en 24

Le tétrachlorure de carbone

miscible

Ethyl ether

1 en 63

Méthanol

miscible

Eau

miscible

2.1. Agents tensio-actifs ou surfactifs

1. Structure et classification

❑ Tensio-actifs anioniques (sels d'acides)

Incompatibilités : Laurylsulfate de sodium: (LSS)

- Réagit avec les tensioactifs cationiques, entraînant une perte d'activité même en concentrations trop faibles pour provoquer des précipitations.
- Compatible avec les acides dilués, le calcium et les ions Mg.
- Réagit avec les sels des ions métalliques, (Al, pb, Sn ou le zinc)
- Les solutions de LSS (pH 9,5-10,0) sont légèrement corrosifs pour l'acier doux, le cuivre, le laiton, le bronze et aluminium.

2.1. Agents tensio-actifs ou surfactifs

1. Structure et classification


❑ Tensio-actifs anioniques (sels d'acides)

Proportions d'usage en Formulation : Laurylsulfate de sodium: (LSS)

<i>Usages</i>	<i>Concentration %</i>
Emulsifiant anionique, (auto émulsion + alcools gras)	0,5-2,5
Détergent dans les shampoings médicamenteux	10
Nettoyant pour la peau dans les applications topiques	1
Solubilisant à des concentrations supérieures à CMC	> 0,0025
Lubrifiant pour comprimés	1,0-2,0
Agent mouillant dans les dentifrices	1.0-2.0

1. Structure et classification

□ **Tensio-actifs cationiques**

- Résultent de la protonation d'une fonction azotée en un cation ammonium quaternaire ou un sel d'amine.
- Les plus classiques sont le chlorure de benzalkonium et le chlorure de cétypyridinium ou de cétyltriméthylammonium [$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}+\text{N}(\text{CH}_3)_3$, Cl^-].
- Incompatibilités
 - les agents oxydants forts et la Méthylcellulose.
 - les suspensions de stéarate de Mg ont montré une réduction significative de son activité antimicrobienne due à l'absorption du CCPy
 - l'ion CCPy + gélatine,  réduction de la biodisponibilité .

1. Structure et classification

□ Tensio-actifs amphotères

- Grâce à des groupements ionisables acides et basiques, présentent une charge quel que soit le pH du milieu.
- C'est le cas des tégobétaïnes ou du sterlane.

□ Tensio-actifs neutres

- Le pôle hydrophile des tensio-actifs neutres est dû à des groupements polaires hydroxyles;
- Il s'agit de :
 - amides grasses (stéarate de diéthanolamide)
 - esters de polyols et d'acides gras (stéarates et palmitates d'éthylène glycol, de propylène glycol, de polyoxyéthylène glycol ou de glycérol, esters de sorbitan polyhydroxyéthylés, éthers oléiques de macrogols).

2.1.2. Usages pharmaceutiques

- agents de **solubilisation** sous forme micellaire (solubilisation micellaire) de substances insolubles dans l'eau ; les micro-émulsions s'apparentent à ces solutions micellaires;
- agents **moussants**, en stabilisant les bulles gazeuses en formant un film solide autour de chaque bulle (interface liquide/gaz);
- agents **émulsionnants**, en favorisant la dispersion d'un liquide dans un autre liquide (interface liquide/liquide).
- agents **mouillants**, en favorisant l'étalement du liquide sur la surface du solide (interface liquide/solide)
- agents **stabilisants** de suspensions et dans la préparation des poudres mouillables (destinées à être incorporées dans de l'eau avant administration) et des comprimés.

2.2. Agents conservateurs

- L'addition d'agents conservateurs est assez classique pour assurer la stabilité du médicament.
- Ce sont soit **antibactériens** ou **antifongiques**, soit des **anti- oxydants**, soit encore des agents **chélateurs**.
- La nature des conservateurs et leurs concentrations d'incorporation sont obligatoirement mentionnées sur l'étiquette.
- Leurs concentrations maximales sont définies ; elles se situent dans une fourchette de **0,01 à 10 ‰**.

2.2. Agents conservateurs

2.2.1. Les antibactériens et antifongiques

Les plus classiques sont :

- les **acides benzoïques** avec l'acide benzoïque ou son sel de sodium, et surtout l'acide parahydroxybenzoïque, en nature ou sous forme d'esters (de méthyle, éthyle et propyle) et de sels (sel sodique) ; (Paraben) ;
- des **alcools aliphatiques** : l'alcool benzylique ou le chlorobutanol ; l'acide propionique, l'acide sorbique et leurs sels de Na ;
- des **phénols** : le phénol, le crésol et le parachlorocrésol

2.2. Agents conservateurs

2.2.1. Les antibactériens et antifongiques

- **Incompatibilités:** Alcool benzylique ou le chlorobutanol
 - Les agents oxydants à forte acidité.
 - Accélère l'auto-oxydation des graisses.
 - Activité antimicrobienne réduite en présence de tensioactifs non ioniques, (polysorbate 80), et faible avec les esters (hydroxybenzoate) ou les composés d'ammonium quaternaire.
 - La Méthylcellulose (MC)
 - Peut endommager les seringues de polystyrène en extrayant des composants solubles.

2.2. Agents conservateurs

2.2.1. Les antibactériens et antifongiques

- **Solubilité:** Alcool benzylique ou le chlorobutanol

Solvant

chloroforme

Ethanol

Ethanol (50%)

Ether

Huiles fixes et volatiles

Eau

Solubilité 20°C, (sauf indication contraire)

miscible en toutes proportions

miscible en toutes proportions

1 en 1,5

miscible en toutes proportions

miscibles en toutes proportions

1 en 25 à 25°C

1 en 14 à 90°C

2.2. Agents conservateurs

2.2.1. Les antibactériens et antifongiques

- L'addition d'antibactériens est indispensable dans le cas des flacons multiponctionnables de solutions ou suspensions injectables.
- L'introduction répétée d'une aiguille au travers du bouchon de caoutchouc favorise la rentrée de bactéries dans le flacon si l'opération n'est pas effectuée dans des conditions d'asepsie parfaite.

2.2.2. Les antioxydants

- Utilisés selon les molécules à toutes concentrations ou avec une limite de concentration.
- Les plus utilisés sont :
 - l'acide ascorbique, isoascorbique, leurs sels (Na et K), palmitate et leurs esters (oléate),
 - des phénols complexes : * le butylhydroxytoluène (BHT),
* le butylhydroxyanisole,
* les gallates de propyle, d'octyle et de dodécyle,
 - les tocophérols, le glycérol,
 - l'anhydride sulfureux et ses sulfites, bisulfites et métabisulfites
l'hydroxyméthanesulfinate de sodium.
- Certains partagent des propriétés antibactériennes comme le *gallate de propyle* ou le *butylhydroxyanisole*.

2.2.3. Les chélateurs

- Des chélateurs sont ajoutés pour neutraliser certains cations divalents susceptibles de catalyser des réactions d'hydrolyse.
- Les deux plus classiques sont :
 - l'acide édétique et ses dérivés (EDTA)
 - l'hydroxyquinoléine et ses sels.

2.3. Colorants

- Les colorants sont essentiellement ajoutés pour faciliter la distinction des médicaments et éviter des erreurs d'utilisation.
- Les substances autorisées et leurs concentrations admissibles sont définies dans notamment la Directive CEE n° 78/25 (J.O.C.E. du 14.01.78).
- Ces colorants sont souvent d'origine minérale, en raison de leur stabilité, comme le ***bioxyde de titane*** et les ***oxydes de fer***.
- Certains colorants organiques sont employés comme la ***tartrazine*** (jaune), parfois à l'origine de réactions immuno-pathologiques (allergie).

2.4. Arômes et édulcorants

Les arômes et les édulcorants participent à la prise du médicament et contribuent indirectement à l'observance du traitement (masquer la saveur amère de certains PA)

Arômes

- Composition assez complexe
- Sous forme de poudre blanche (fixée sur maltodextrine ou gomme arabique) ou sous forme liquide
- Leur utilisation est envisagée au cas par cas

2.4. Arômes et édulcorants

□ Edulcorants

Leur classification est fonction de :

- Leur origine : naturelle ou synthétique
- Leur intensité: pouvoir sucrant
- Leur incidence sur le développement des caries dentaires: pouvoir cariogènes
- L'apport énergétique dans l'alimentation: pouvoir calorique

NB: les polyols ont , en plus d'un goût sucré, un effet rafraichissant dû à la réaction endothermique observée à la dissolution dans l'eau ou la salive

3. CLASSES D'EXCIPIENTS COMMUNEMENT UTILISES DANS LES FORMES SECHES

3.1. Diluants

- Complètent le volume de la matière active généralement insuffisante pour réaliser la forme galénique ;
- Se présentent le plus souvent sous forme de poudres qui peuvent être choisies en fonction de leurs propriétés secondaires :
 - solubilité ou non dans l'eau;
 - pouvoir adsorbant;
 - mise à disposition du P.A. vis-à-vis de l'organisme;
 - qualité mécanique.
- Quantité utilisée : variable en fonction de la forme désirée

3.1. Diluants

- **Les principales familles de diluants:**
 - amidons et féculés
 - sucres
 - polyols
 - celluloses
 - sels de calcium

3.1. Diluants

▪ Les principales familles de diluants:

- ❑ Amidons et fécules: maïs, blé, riz et pomme de terre

Ce sont des poudres très fines (de l'ordre de 50μ et de densité comprise entre $0,52$ et $0,60\mu$)

- ❑ Sucres

- Lactose:

existe sous 8 classes granulométriques de 10 à 350μ

Densité vrac de $0,20$ (extra fin) à $0,72$ (granulaire)

- Glucose

légèrement hygroscopique, bon pouvoir liant

3.1. Diluants

▪ Les principales familles de diluants:

☐ Sucres (suite)

- Maltodextrines : Bonne comprimabilité , pouvoir liant à sec, support d'arôme en atomisation, rétenteur d'eau
- Saccharose : légèrement hygroscopique, bon pouvoir liant

☐ Polyols

- Sorbitol: poudre granulaire, légèrement hygroscopique, très hydrosoluble et d'excellente comprimabilité
- Mannitol: poudre fine à granulaire (grade 25 à 60 μ), non hygroscopique et d'hydrosolubilité moyenne

3.2. Liants ou Agglutinants

- **Rôle:** Améliorer ou obtenir la cohésion des particules entre elles. Utilisés en compression et en granulation humide ou sèche.
- Utilisés en compression, ils permettent
 - *de diminuer les forces de compression des comprimées;*
 - la formation d'une structure organisée qui favorise la cohésion des particules entre elles.

Quantité utilisée: 5 à 20% en concentration

- En granulation humide, ils sont incorporés selon deux procédés :
 - sous forme d'une solution concentrée,
 - à l'état sec; le solvant étant ensuite ajouté au mélange.

La méthode mixte: liant incorporé en partie à sec, en partie en solution.

Quantité utilisée: 2 à 5% en concentration

3.2. Liants ou Agglutinants

■ Principales familles de liants :

- Amidons :

* ***Amidons de blé, pomme de terre*** : utilisés en empois concentrés de **5 à 10%**; la viscosité et le pouvoir liant sont liés à la température de chauffage.

* ***Amidon de maïs pré-gélatinisé***: hydrodispersible, utilisable à sec + mouillage à l'eau.

- Sucres :

* Saccharose: employé à sec ou en sirop, pouvoir liant performant mais produit cristallin.

- **Gomme arabique** : utilisée à sec ou en solution à **10%**. Pouvoir liant performant.

3.2. Liants ou Agglutinants

■ Principales familles de liants :

- **Dérivés cellulosiques** (à basses viscosités):

* Carboxyméthylcellulose sodique (carmellose): liant très puissant, utilisable à sec ou en solution aqueuse ;

* Hydroxypropylcellulose: utilisable à sec, en solution aqueuse ou organique.

- **Polyvinylpyrrolidone (povidone)** : liant très puissant, utilisable à sec ou en solution aqueuse.

- **Copolymère PVP/VA**: plus élastique que la PVP, réduit l'écaillage des comprimés.

- **Polymères acryliques** : utilisés sous forme de solution organique ou de dispersion aqueuse.

3.3. Agents de désagrégation ou délitement

- **Rôle:** Augmenter la vitesse de désagrégation et favoriser ainsi la biodisponibilité du PA. *Ils sont incorporés dans le mélange pendant la granulation ou avant la compression.*
- Leur choix se fait en fonction de la nature du mélange pulvérulent utilisé :
 - un **diluant insoluble** mélangé à un **agent de désagrégation soluble** entraîne une **mauvaise désagrégation**;
 - un diluant soluble doit être mélangé à un agent de désagrégation soluble.
- Si deux agents de désagrégation ont la même cinétique d'absorption d'eau, *c'est le plus insoluble qui donne le temps de désagrégation le plus court.*

3.3. Agents de désagrégation

▪ Deux types d'agents de désagrégation:

- **Agents gonflants** (les plus employés): très hydrophiles mais non hydrosolubles, *destinés à faire éclater la texture du composé.*

- **Agents très rapidement hydrosolubles** : destinés à fragiliser la texture du comprimé dès son immersion dans l'eau et favorisent l'action des précédents.

Quantité utilisée : 2 à 5% en concentration

NB: le calcul de la quantité se fait en fonction de la capacité de gonflement de l'agent de désintégration

3.3. Agents de désagrégation

▪ Les principales familles :

- **Amidon de maïs** : insoluble dans l'eau, *le plus absorbant et le plus gonflant des amidons*;
- **Amidon pré-gélatinisé** : la fraction hydrosoluble liante peut retarder la désagrégation mais renforce la résistance mécanique.
- **Gomme arabique** : insoluble dans l'eau et formant un gel. *Désagrégant moyen.*
- **Acide alginique** : insoluble dans l'eau et gonflant. *Bon désagrégant.*

3.3. Agents de désagrégation

■ Les principales familles :

- **Cellulose microcristalline** : insoluble dans l'eau, *produit gonflant et très bon désagrégant*.
- **Caséine méthylée** : effet mèche important, doit être associé à un agent gonflant.
- **Carboxyméthylamidon**: *produit très gonflant* et absorbant rapidement l'eau.
- **Carboxyméthylcellulose réticulée (crosscarmelose)** : effet mèche important associé à l'effet gonflant.
- **Polyvinylpyrrolidone réticulée (PVPP-Crosspovidone)** : *produit très gonflant* à effet *renforceur de la résistance* mécanique du comprimé.

3.4. Lubrifiants

■ Caractéristiques :

- Sont *intégrés dans le mélange avant compression*.
- Leur *nature hydrophobe entraîne un ralentissement de la désagrégation* des comprimés lorsqu'ils sont incorporés en phase externe de granulation.
- Donnent un bel aspect brillant et non poussiéreux au comprimé.

Quantité utilisée : de **0,5 à 2 %**

3.4. Lubrifiants

■ Deux grandes familles :

- Lubrifiants d'écoulement
- Lubrifiants antifriction

- **Lubrifiants d'écoulement (glidants) :**

- * améliorent la fluidité du grain ou de la poudre.
 - * régulateurs d'écoulement et favorisent la phase de tassement en compression
- * Produits utilisés : talc, silice colloïdale

3.4. Lubrifiants

- Lubrifiants antifriction :

- * évitent l'adhérence des comprimés sur les poinçons de la machine à comprimer;
- * agents antigrippage

* Produits utilisés :

- Antifrictions antiadhésifs **non hydrosolubles hydrophobes** :

Stéarate de Mg, acide stéarique, huile végétale hydrogénée, béhénate de glycérol

- Antifrictions antiadhésifs **non hydrosolubles hydrophiles** :

Stéarylfumarate de sodium, monostéarate de glyceryle, sucroesters.

- Antifrictions antiadhésifs **hydrosolubles** : *PEG 4000 et 6000, benzoate de sodium, DL leucine*

3.5. Excipients pour comprimés effervescents

Effervescence :

Acide organique + Carbonate (précurseur de CO₂) en milieu aqueux



Production de gaz carbonique et **Dissolution** du comprimé

Acides organiques :

- *acide citrique anhydride ou monohydraté (---)*
- *acide tartrique*

Précurseurs de CO₂ :

- *bicarbonate de sodium*
- *carbonate disodique*
- *carbonate monopotassique*
- *carbonate de calcium*
- *carbonate glycine sodium*

3.5. Excipients pour comprimés effervescents

Recommandations et Précautions :

- Les liants préconisés peuvent avoir également un pouvoir édulcorant :
Saccharose, lactose, sorbitol, mannitol, glucose
- Les lubrifiants hydrophobes ne sont pas utilisés .
- Lubrifiants préconisés: macrogols, benzoate, glycine
- Le rapport acide/carbonate est ajusté pour obtenir la désagrégation suffisante du comprimé mais aussi pour créer un pH favorisant la dissolution du ou des PA (cas du Paracétamol)

3.6. Excipients agents d'enrobage

□ Excipients pour dragéification:

- On utilise comme liquide de montage un **mélange de sirop de sucre 70% et des charges diverses** (gommes, glucose, gélatine..)
- Coloration effectuée dans la masse ou par application d'une couche externe
- Produits de brillantage utilisés en fin d'opération pour donner un aspect brillant:
Cires, Macrogols
- Quantité utilisée: *variable en fonction de la taille de la dragée désirée*
la masse de l'enrobage peut doubler la masse du comprimé

3.6. Excipients agents d'enrobage

Solvants : aqueux ou organique

- Le type de solvant conditionne le matériel de pelliculage utilisé:
- Dans le cas du pelliculage en milieux aqueux, le matériel inclura **un système de séchage visant à éliminer l'eau** plus rapidement et permettre la formation du film.
- Dans le cas d'un solvant organique prévoir un **équipement antidéflagrant**
- La tendance actuelle est à l'utilisation des solvants aqueux

Colorants :

- Les colorants sont mélangés afin d'obtenir la couleur de pelliculage désirée.
- En général, le colorant choisi pour définir la couleur est mélangé à du dioxyde de titane (SiO_2), ce qui donne **un meilleur pouvoir couvrant et une meilleure répartition de la couleur**

3.6. Excipients agents d'enrobage

Excipients pour pelliculage :

- Suspension de pelliculage contient généralement:

solvant ou un véhicule, un polymère filmogène, un plastifiant + 1 ou des colorants

- Formulateur doit créer sa solution en fonction des propriétés qu'il souhaite donner au pelliculage

Agent filmogène :

- Il existe un grand nombre de filmogènes qui se différencient par leur solubilité, leur utilisation en solvant aqueux ou organique , leur influence sur la désagrégation du comprimé et donc du type de libération qu'il confère au pA (gastrosoluble , gastrorésistant ou libération prolongée.....)

3.6. Excipients agents d'enrobage

Plastifiants :

- Permettent **d'augmenter la plasticité du film et de diminuer sa température de transition vitreuse** afin de permettre la maturation du film (curing).
- Présence obligatoire dans les formules contenant certains filmogènes en dispersion

Excipients prêts à l'emploi:

- Systèmes de pelliculage « Tout en un »
- Poudre ou de granulés contenant le filmogène, les plastifiants et les colorants

RECAPITULATIF DES FONCTIONS ET CONCENTRATIONS EN FORMULATION DE QUELQUES EXCIPIENTS POUR MEDICAMENTS

AGENTS LIANTS

NATURE	PRODUITS	SOLUTION	%
GOMMES	Gommes arabiques Gommes adragantes	Mucilage	2 à 5 2 à 5
AMYLACEES	Maïs – Riz Blé – Pomme de terre	Empois	2 à 15
ALGINATES	Na, Ca, NH ₄	Gel aqueux	3 à 5
PROTEINES	Gélatine - Pectines	Gel aqueux	1 à 4
SUCRES	Saccharose – Dextrine	Sirop	2 à 20
CELLULOSIQUES	H.P.C. – H.E.C. M.C. – C.M.C. – Na – E.C.	Gel aqueux ou alcoolique alc.	1 à 4 (alc. Aq.) 0 à 2
DERIVEES SYNTHETIQUES TYPES P.E.G. P.V.P.	PVP PVP Copulé avec acétate De polyvinyl P.E.G. 4000; 6000	Solution aqueuse. Solution alcoolique.	2 à 5 2 à 5 < 10

DESINTEGRANTS CLASSIQUES

NATURE	PRODUITS	% (EN PHASE EXTERNE)
AMYLACEES	Amidon de maïs Amidon de blé Amidon de riz Amidon de pomme de terre Carboxy-methyl amidon EXPLOTAB, PRIMOGEL	5 à 10 1 à 5
CELLULOSIQUES	Cellulose microcristalline (AVICEL, EMCOSEL) Dérivés cellulosiques MC, CMC, HPMC...	5 à 15 5 à 10
ALGINATES	Acide alginique Alginate de sodium, Calcium, ammonium	2 à 5
GOMMES	Arabique, adragante	2 à 5
SUCRES	AC, DI SOL	1 à 3
PROTEINES	Gélatine, Pectine	1 à 5
SYNTHETIQUES	AMBERLITHE IP. R88 (Résine) POLYCLAR (Polyvinyl pyrrolidone réticulée)	0,5 à 5

CONCLUSION

- **Le nombre d'excipients utilisés en pharmacie ne cesse d'augmenter.**
- **La gamme de ceux présentés est loin d'être exhaustive mais donne une idée des problèmes que posent leur choix dans la formulation d'un nouveau médicament.**
- **L'harmonisation internationale devient une nécessité pour les dossiers d'AMM.**

Fier

