*Pharmacie galénique et biopharmacie*

Les comprimés : bases de formulation, réalisation, contrôles et évaluation de la biodisponibilité.

Les comprimés sont surtout utilisés pour la voie orale mais pas seulement, plus de 2 médicaments sur 3 est administrée par voie orale car la plus commode qu’il y ait. Si on considère la forme comprimée c’est plus de 30% des formes référencées (dictionnaire VIDAL des spécialités pharmaceutiques) et représente 50% des prescriptions.

Les avantages sont qu’ils sont faciles à administrer (avec un verre d’eau ou directement sans verres d’eau), c’est une forme galénique qui permet d’administrer une dose précise (par rapport à une cuillérée). C’est également un milieu sec condensé et donc on a une forme galénique favorable à la stabilité contrairement aux liquides, par contre le comprimé n’est pas toujours totalement sec sinon pas de comprimés possibles (l’eau est surtout liées aux excipients). C’est une forme intéressante pour les principes actifs peu solubles dans l’eau et aussi pour ceux qui ont des saveurs amers ou désagréables (masquage de gout aisé). Enfin il y a une modification de la biodisponibilité possible (modification de la vitesse d’action du médicament). Pour finir la forme comprimé permet une production à grande cadence (100000 comprimés horaires).

Cette forme a aussi des inconvénients, ce sont tout d’abord ceux de la voie d’administration, à savoir qu’il y a toujours un délai de mise a disposition pour l’organisme (dissolution puis absorption) pour voir apparaître l’effet thérapeutique, il y a aussi de nombreuses sources de dégradations le long du tractus gastro-­‐intestinal avec des enzymes ou des substances chimiques et des variations de pH. C’est une forme concentrée et donc peut entrainer des irritation du tractus par libération concentrée de principe actif. De plus il y a des comprimés avec des principes actifs liquides (avec des huiles essentielles par exemples sur des excipients permettant la compression). De plus l’administration aux nourrissons, avec les gélules est interdite à administrées aux enfants de moins de 6ans. Enfin la mise au point est délicate et souvent longue. La transposition d’échelle est un autre problème, lorsqu’on met au point une formulation à l’échelle de laboratoire et qu’on passe à la fabrication à l’échelle industrielle, la formulation peut ne plus être optimale pour la production, etc.

Définition -­‐ classification :

Monographie comprimés (tablet en anglais)

(Pharmacopée Européenne 6ième édition, janvier 2011 7ième édition)

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d’une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particule OU par un autre procédé de fabrication approprié tel que l’extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation).

Les comprimés sont destinés à la voie orale (généralement). Certains sont avalés ou croqués, d’autres sont dissous ou désagrégés dans de l’eau avant administration, certains, enfin, doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active. La pharmacopée définie 5 types de comprimés  classification (structure les idées mais toujours des cas particuliers) :

-­‐ Comprimés non enrobés.

-­‐ Comprimés enrobés.

-­‐ Comprimés effervescents (non enrobés en général).

-­‐ Comprimés solubles (souvent les effervescent sont solubles mais pas tous).

-­‐ Comprimés dispersifs.

-­‐ Comprimés oro-­‐dispersifs (que l’on prend en bouche et qui se dissolvent dedans).

-­‐ Comprimés gastro-­‐résistant (souvent enrobés).

-­‐ Comprimés à libération modifiée.

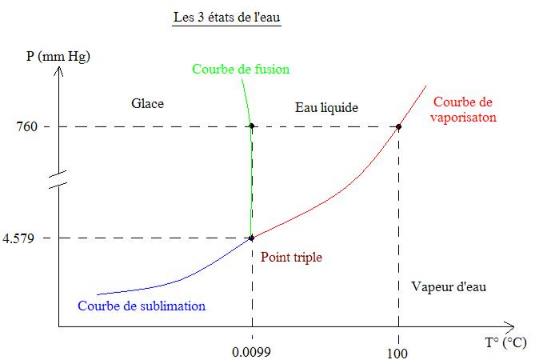
-­‐

-­‐

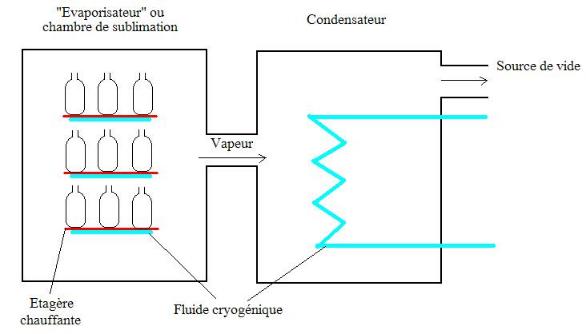
Comprimés à utiliser dans la cavité buccale (pour les aphtes)

Les lyophilisats oraux.

Cas particulier des lyophilisats oraux : ils ne sont pas obtenus par compression physique.



L’eau existe sous 3 états et ceux-­‐ci dépendent essentiellement de la pression et de la température (diagramme de phases de l’eau selon P et T°). On va partir d’un système liquide (principe actif + excipients) vers un système solide par congélation (la qualité de celle ci va interférer sur la qualité du médicament, une congélation lente va être défavorable avec la stabilité). Puis ce système solide va être subir une chute de pression considérable tout en chauffant (très progressive) pour produire la sublimation. Le dispositif de sublimation est un évaporateur ou une chambre de sublimation. Le liquide pourra être congelé par passage d’un liquide cryogénique sous les étagères de même que dans le serpentin pour piéger la vapeur d’eau, puis il y a aussi des résistances chauffantes sous les étagères pour la sublimation. Transfert de matière (vapeur) si : Te>Tc et si Pe > Pc



Lyophilisation = cryodessiccation = déshydratation par le froid :

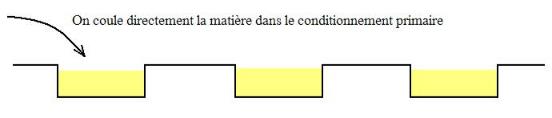
(Liquidesolidevapeursolide).

Les avantages sur le plan physico-­‐chimique sont que la technique ne chauffe pas trop le principe actif et est donc optimale pour les PA fragiles (sensibles à l’humidités, thermolabiles, origine végétale, biologiques, enzymes, …) et pour les PA instables en solution. Sur le plan de la biodisponibilité et celui du confort des malades il y a possibilité de mise en solution rapide par dissolution instantanée (ou mise en suspension par dispersion rapide), prise de la forme sans eau avec désagrégation rapide sous la langue (irrigué par de nombreux vaisseaux sanguin et peu de membranes et pas de passage par le foie). Il y a passage plus rapide dans la circulation sanguine et plus grande quantité (pour un même effet : possibilité de dose réduite). Réduction des métabolites avec réductions des effets secondaires (pas d’effet de premiers passages hépatiques). Sur le plan de la formulation galénique, il y a une simplicité apparente, principe actif en solution ou suspension avec de l’eau déminéralisée, plus des agents stabilisants de suspension (pour pas de sédimentation), structurants et « lyoprotecteur ».

Ex : Mannitol, Dextran, gomme xanthane, gomme arabiques, lactose, PVP (polyvinnolpyrrolidone).

Limites et contraintes des lyophilisats : c’est une technologie très couteuse (congélation, chauffage, sources de vide, …) et qui n’est maitrisée que par quelques sociétés (3). Ces sociétés sont LYOCS (laboratoire Lafon devenu Cephalon), ZYDIS (RP Scherer – cardinal health catalant), Quicklets (Janssen). Il faut faire attention à la tendance à l’hygroscopie qui pourrait faire perdre leurs textures aux lyophilisats, il faudra donc choisir le type de conditionnement pour éviter ce phénomène. Dans les blisters de conditionnement le PVC est remplacé par du PVDC (chlorure de polyvynilidème) et on peut aussi jouer sur l’épaisseur de la feuille d’aluminium a percer pour extraire le comprimé, cependant la structure est poreuse et fragile du comprimé lyophilisé, il faut donc optimiser la formulation.

Cette technologie a des applications historiques, avec l’invention des français Arsène d’Arsonvel et de F. Bordas en 1906 à Paris, les américains l’ont utilisé pour la conservation du plasma sanguin pour l’armée après la 2ième guerre mondiale. Puis développée pour la stabilisation des antibiotiques (notamment les pénicillines). Administration sublinguale ou dissolution en bouche (comprimé oro-­‐dispersifs).



Quelques exemples :

Spasfon-­‐Lyoc® (Lafon) : phloroglucinol

Proxa-­‐Lyoc® (Lafon) : piroxicam

Sermion® (R.P. Rorer) : nicergoline

Vogalène® (Schwartz) : métopimazine

Temesta® (Wyeth): lorazepam

Zelapar® (Elan): selegiline

Feldene® (Pfizer): piroxicam

Imodium® (contre les diarrhés) (laboratoire Janssen): loperamide

Innovace® (Merck): enalapril

…

Autres voies que la voie orale, dès qu’il faut rapidement mettre un principe actif en solution avant administration (voie intraveineuse)  préparations pour usages parentaux (I.V., …) et contenant un principe actif instable en solution pendant le stockage.

Comprimés NON destinés à la voie orale : il existait des comprimés à usage vétérinaire pour implantation (retiré pour les humain), d’autres utilisé pour la préparation de liquides

médicamenteux (Pérubore) et notamment pour des fumigations (eau bouillante plus comprimé), des comprimés destinés à la voie vaginale (Colposeptine) et contienne généralement du lactose comme excipient car bactéries lactiques dans le vagin pour abaisser le pH et ainsi évite le développement de certains microorganismes et contiennent aussi une petite dose de produits effervescents pour mousser finement et ainsi tapisser les parois vaginales. Il existe aussi des comprimés/inserts ophtalmiques (Mydriasert) et enfin des comprimés pour la décontamination des eaux de boisson (Hydroclonazone (chloramine), Aquatabs (DCCNa)).

Autres comprimés : comprimé à visée vétérinaire (bolus), des comprimés réactifs (LABM) comme pour des tests urinaires, sanguin, etc. Il existe aussi des comprimés d’azoture de sodium et nitrate de potassium (automobile), qui sont des comprimés d’explosifs (détonants) utilisés notamment pour les airbags.

3. Formulation galénique – Excipients

Dans la très grande majorité des cas il faut rajouter au PA un excipient qui va donner du volume. Certains des excipients vont permettre de compenser les mauvaises propriétés des PA (mauvaises compressions, etc.).

Diluants (occupe en général 10 à 90% de la formule en poids sec)

Le premier est le lactose, très utilisé pour ses bonnes propriétés physico-­‐chimiques. C’est le monohydrate le plus utilisé car il se comprime le mieux, on l’appelle aussi « le sucre de lait ». C’est une poudre cristalline blanche légèrement sucrée et qui à la propriété d’être soluble dans l’eau cependant relativement lentement (20g/100mL d’eau à 20°C). Il est peu hygroscopique contrairement au sucre. Pour être utilisé il faut la transformer en une granulation intermédiaire mais existe sous formulation directement utilisable commercialisée. C’est un sucre réducteur donc il peut produire la réaction de Maillard avec des amines primaires (-­‐OH et NH2), donc incompatible avec des acides aminés, aminophylline et amphétamines. EEN = excipient à effets notoires (si prise journalière >5g il y a des inconforts digestifs, et notamment chez personnes âgées et chez les personnes qui n’ont pas de lactase).

Le second est le saccharose qui est une poudre cristalline blanche et très soluble dans l’eau et rapidement (200g/100mL d’eau à 20°C), il est non réducteur (mais peu le devenir en se transformant en fructose et glucose dans des milieux acide à chaud). Il est hygroscopique donc il faut faire attention au stockage et il a un pouvoir sucrant (produit de référence avec un pouvoir sucrant de 1, et permet le classement des pouvoirs sucrant des autres produits).

L’amidon constitué d’amylose et d’amylopectine, très souvent extrait du maïs. Poudre fine qui crisse sous les doigts. Il est pratiquement insoluble dans l’eau sauf en chauffant (emploi d’amidon), la compatibilité pour des comprimés est médiocre pour l’amidon brut donc transformation.

La cellulose (C6H1206)n = (Glucose)n, (n environ égal à 500). Elle ne se comprime pas très bien et nécessite une étape de granulation. Elle est pratiquement insoluble dans l’eau, elle est très stable et est légèrement hygroscopique (mais beaucoup moins que le saccharose), seuls des oxydants puissants peuvent dégrader la cellulose et donc peu d’incompatibilités connues.

Le calcium-­‐hydrogéno-­‐phosphate dihydraté (CaHPO4, 2H2O), c’est une poudre blanche cristalline insoluble dans l’eau avec des incompatibilités (notamment les tétracyclines et les indométhacines (et P.A. sensibles pH > 7,3) : aspirine, aspartame, ampicilline, céphalexine, érythromycine. Il est non hygroscopique.

Autres diluants : matières plastiques, lipides, etc.  formes de libérations modifiées.

LES LIANTS

à utiliser en milieux liquide

Ils sont souvent utilisés dans des étapes de granulation humide. L’excipient n’est pas souvent assez dense pour assurer des comprimés de qualité, car la fabrication passe toujours par l’écoulement de la poudre dans la chambre de compression très vite et très grand débit (1/10ième de seconde la compression), on y ajoute donc un liant. La compression est un phénomène de soudure à froid mais certains composés ne peuvent pas se compresser comme le talc et nécessite une agglomération pour permettre cette soudure à froid avec formation de nouvelles structures dues au poinçon. Le liant sert a agglomérer l’excipient et le PA en fixant ce mélange de poudre, car le liant est souvent un système aqueux et donc on peut granuler le mélange et avoir une formulation plus poreuse et ainsi la compresser.

Les liants d’origine naturelle (gomme arabique (polysaccharide issus d’acacia africain), gélatine, amidon). Le problème de ces liants est un problème de reproductibilité des caractéristiques (problèmes d’homogénéité selon les lots) et notamment avec la viscosité (exemple : différences des lots de gommes arabiques selon la période de récolte). La gélatine ne se dilue pas dans l’eau froide donc selon la température de fusion de la gélatine et selon les caractéristiques d’agitation, les caractéristiques de la gélatine vont changer, donc importance des modes opératoires.

Les liants semi-­‐synthétiques ont l’avantage d’avoir des caractéristiques reproductibles.

La CMC sodique (carbo méthyl cellulose sodique = Carmellose sodique) est le sel sodique d’une cellulose partiellement o-­‐carboxyméthylée ; la concentration nécessaire en solution est de 2 à 10% en eau et occupe en général 1 à 5% de la formule en poids sec.

L’hypromellose (hydroxyPropylméthylcellulose = HPMC) est une cellulose partiellement O-­‐ méthylée et O-­‐(2-­‐hydroxypropylée) ; la concentration nécessaire en solution est de 5 à 10% en eau et occupe en général 1 à 5% de la formule en poids sec.

La polyvinylpyrrolidone (PVP = Povidone, Pharmacopée européenne) et est une molécule entièrement synthétique. Les PVP sont classés sellons leurs valeurs en viscosité (K30, K40, etc). La concentration nécessaire en solution est de 5 à 10% en eau ou en alcool et occupe en général 2 à 5% de la formule en poids sec. Lorsqu’on met au point des formules avec un excipient liant, il peut avoir des incidents sur la libération du principe actif dans l’organisme, donc le liant à utiliser est très important. La structure de la PVP à des propriétés de complexation utilisé en solution et permet de solubiliser des composés tels que l’iode (très peu soluble dans l’eau).

à utiliser « à sec ».

Les liants « à sec » sont des excipients qui densifient de poudre mais qui donne de la cohésion au moment de la compression. Les PEG (polyoxyéthylèneglycol) de haut poids moléculaires (solides) : H-­‐(OCH2-­‐CH2)n-­‐OH (macrogols).

Les PEG 4000, 6000, 8000 sont des solides blancs ayant l’aspect de la cire ou de la paraffine et sont entièrement solubles dans l’eau. Ils sont pratiquement insolubles dans l’alcool et les huiles végétales. Au moment de la compression il y a un échauffement de la poudre et donc va faire fondre le liant à sec et va lier/fixer les particules lors du refroidissement (prise en masse). Ce sont des excipients Macrogols : ubiquitaires en pharmacie galénique (comprimés, formes liquides (solvant et co-­‐solvant, permet de solubiliser beaucoup plus de solubilisation que juste avec liquide plus PA), les pommades (lavables vu que soluble dans l’eau), suppositoires (ne fondent pas mais se dissoudent dans le rectum), etc. Ils sont pratiques, non toxiques, non irritants mais sont sources de beaucoup d’incompatibilités : acides organiques avec des phénomènes d’estérification ou d’étherification des hydroxyls terminaux (phénols, acides organiques, barbituriques), à l’origines de phénomène d’oxydations (trace d’oxyde d’éthylène,<1ppm), des interactions avec certains colorants, il y a aussi des baisses d’activité antibiotiques tels que la pénicilline et bacitracine, baisse des propriétés antimicrobiennes des parabens par complexation, changement d’état (ramollissement, liquéfaction) avec les

phénols, acides tanniques, acide salicylique, précipitation avec le sorbitol, ramollissement voir dissolution de matières plastiques telles que le PE, PVC, ester de cellulose (filtres membranes).

LES DESINTEGRANTS-­‐ désagrégeant

Ils ne sont pas toujours indispensables (notamment lors des formulation à libération prolongée, ou quand produits facilement formulable, etc), ils sont utilisé lorsque le comprimé est formé il ne se désagrège pas assez vite et donc on va ajouter des désintégrants pour accélérer l’éclatement, gonflement d’un comprimé pour libérer plus vite le PA. Donc lorsqu’on veut un passage dans la circulation sanguine, il est donc nécessaire de mettre en solution le PA et donc le désintégrant peut être utile pour dissoudre le comprimé ou en le désagrégeant. Le désintégrant va être mélangé vers la fin du processus de formulation sous forme de poudre ou alors on va en mettre dans le granulé. Les désintégrants « conventionnels » doivent induire une désagrégation du comprimé en moins de 15min, il y a aussi des super-­‐désintégrants qui désagrègent le comprimé en moins de 5min.

L’amidon est un désintégrant médiocre dans l’eau, par contre l’amidon prégélatinisé (amélioration (Starch 1500, Lycatab) qui est aussi un liant et un diluants (poudre avec une assez bonne compatibilité) en plus d’être un désintégrant. L’amidon modifié (substitué par des groupements carboxyméthyl) qui est un superdésintégrant  carxyméthylamidon sodique (explotab, Primojel) qui est une poudre fine, fluide, blanche ou sensiblement blanche et qui à la propriété d’être très hygroscopique (donc nécessite des stockages spécifiques).

La CMC sodique (CMC Na) réticulée = Croscarmellose, prend des propriétés de superdésintégrants (Ac-­‐Di-­‐Sol).

La PVP réticulée = crospovidone (Kollidon CL, polyplasdone, PVP XL) qui est aussi un super-­‐désintégrant.

Les super-­‐désintégrants permettent de déliter indépendamment de la force de compression du comprimé par rapport à des formulations sans désintégrants ou avec des désintégrants médiocres qui ne délitent pas bien quand le comprimé est très comprimé.

La concentration habituelle des superdésintégrants est de 1 à 6% des la masse du comprimé mais si le comprimé se désagrègent toujours mal avec ces concentration cela n’est pas due à une insuffisance de désintégrants mais le plus souvent due à des propriétés gélifiante de la formulation qui va former une gangue gélatineuse, une des solutions est de rajouter des excipients diluants qui ne sont pas solubles dans l’eau pour faire éclater le comprimé plus facilement.

Mélanges effervescents ne sont pas vraiment des excipients desintégrants, ce sont un mélange d’acides et de carbonates qui réagissent de la façon suivante :

RCOOH= NaHCO3RCOONa + CO2 (gaz) + H20. Cela peut par exemple être dans 9 cas sur 10

un mélange d’acide citrique + bicarbonate de sodium : C6H8O7 + 3NaHCO3  Na3C6H5O7 +

3CO2+ 3H2O. C4est une réaction irréversible et sans équilibre et les excipients utilisés sont

des excipients instables qui produisent de l’eau en réagissant ce qui accélère la réaction.

Conséquence : difficulté pour le formulateur pour éviter une réaction inopinée (par

élimination de l’humidité des excipients et PA (>0,05-­‐0,010%) ou en évitant la prise

d’humidité (stockage des matières premières, conditions de fabrications, conditionnement et

stockages PF).

Les acides :

L’acide citrique n’est pas toxique (gout agréable acidulé), très grande solubilité, peu cher.

L’acide tartrique, malique, fumarique (onéreux), succinique (peu soluble), adipique sont là

pour des problèmes d’incompatibilité mais ils sont moins efficaces. On peut associer plusieurs

acides dans une formule pour équilibrer la réaction, qu’elle soit totale mais maitrisée (évite

les effervescences non contrôlée).

Les carbonates :

Le plus utilisé est le bicarbonate de sodium, à 60°C il se décompose en carbonate de sodium, eau et dioxyde de carbonate et peut se produire aussi vers les 30-­‐35°C donc problèmes de stockage.

2NaHCO3 Na2CO3+H2O+CO2.

Il y a possiblement quelques alternatives, des bicarbonates de potassium, carbonate de sodium (nécessite plus de produits (2x plus) pour la même effervescence mais moins sensible que le bicarbonate de sodium et meilleure comprimabilité), carbonate de potassium, carbonate de glycine sodique.

Intérêt des poudres, granulés et comprimés effervescents : action plus rapide car biodisponibilité améliorée (forme à libérer accélérée), le PA est administré déjà dissous, la déglutition est plus facile (notamment pour les nouveau né (liquide/solide)). On peut aussi y rajouter des arômes ou des édulcorants et de plus le comprimés ne pouvant pas êtré administré aux enfant de moins de 6ans c’est une bonne alternative.

Cependant ils sont plus difficiles à fabriquer, le mélange est hygroscopique (collage au matériel – poinçons) et donc système de traitement de l’air pour limiter l’humidité de l’air (System Katabar – 20% humidité relative et 21%) et des régions géographiques sèches pour la production. Ils sont aussi beaucoup plus difficiles à conserver, nécessite des blisters très étanches (épaisseur, PVC/PVDC) et on conditionne dans des tubes avec des cristaux de gels de silice pour absorber l’humidité ambiante.

LUBRIFIANTS :

Ce sont une première classe d’excipients qui sont des régulateurs d’écoulement (facultatifs), le plus important étant la silice (SiO2)n, qui est très utilisée (silice colloïdale anhydre) (Aérosil 200, le 200 est la surface spécifique (surface par unité de masse = 1g de silice occupe la surface de 200m carrées car peu dense et floconneux)). Elle est insoluble mais est capable d’adsorber de l’eau ou des liquides (-­‐OH libres). Les particules très peu dense vont empêcher l’agglomération des particules d’excipient et de PA pour « rouler » les unes sur les autres. Les concentrations sont de 0,1 à 1% pour l’aérosil 200. La silice colloïdale peut aussi avoir des effets viscosifiants et agents de tixotropie avec les liquides aqueux. Elle permet de conférer aux liquide un comportement particulier qu’est la tixotropie : elle a la particularité que lorsqu’elle est en contact avec de l’eau de former des petits agglomérats qui après agitation piège entre elles des particules, il y a donc augmentation de viscosité. Lorsqu’on soumet le gel

* une agitation on revient à un liquide avec des agglomérats simples et donc chute de la viscosité.

La deuxième catégorie de lubrifiants est représentée par les anti-­‐adhérents – agents anti-­‐ grippage, ils sont indispensables pour éviter que le matériel ne reste bloqué dans la machine. Ex : Stéarate de Mg (0 ,5 à 2%), le talc est parfois utilisé dans quelques anciennes formules. Au delà de 2% il se comprime très mal et donc problème techniques lors de la compression du comprimé. Il a l’avantage d’être le moins cher, le plus efficace et le plus utilisé par contre le C36H70MgO4 est composé de deux chaines hydrocarbonnées en C18 et est totalement hydrophobe. Il a des incompatibilités comme avec des acides forts, avec l’aspirine, des vitamines, des sels d’alcaloïdes. Il peut être d’origine animale (graisses) mais aussi végétale.

Il y a d’autres lubrifiants qui sont insoluble tout d’abord : l’acide stéarique, le palmitostéarate

de glycérol (Precirol). Il y a aussi des lubrifiants dispersifs comme le stéarylfumarate de sodium (PRUV) qui permet à des duretés de comprimés qui sont supérieurs en présence de ce composé, en augmentant trop la quantité de ce composé la dureté chute aussi comme pour le stéarate de Mg.

Il y a aussi quelques lubrifiant solubles (comprimés pour nettoyer les lentilles de contact par exemple, comprimés effervescents, comprimés solubles), ils sont beaucoup moins efficaces et nécessites de fortes concentrations dans la formule (10-­‐15%) : le benzoate de sodium, les PEG 4000-­‐6000, le stéarate de Sodium, le laurylsulfate de sodium (tensioactif sous forme de

poudre qui va augmenter l’affinité des comprimés avec l’eau, on dit qu’un comprimé en contenant devient mouillable, cependant à mettre en très petite quantité), l’acide borique.

AUTRES :

Il y a d’autres classes d’excipients, c’est le cas des excipients d’aromatisation (dans les comprimés à croquer, sucer, dispersibles, orodispersibles). En général ils sont liquides et sont donc adsorbé sur de la cellulose ou de la silice ou alors sont encapsulés (Pulvarômes, Pulvessences).

Il y a ensuite les édulcorants :

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Nom | Pouvoir sucrant | Pouvoir | Pouvoir | Pouvoir |
|  |  | calorifique | cariogène | Rafraichissant |
| Saccharose | 1 | 4cal/g | Oui | -­‐4Kcal/Kg |
| Glucose | 0,5 | 4 | Oui |  |
| Fructose | 1,3-­‐1,8 | 4 | Oui |  |
| Maltilol | 0,8 | 2,4 | Non | -­‐18 |
| Mannitol | 0,5 | 2,4 | Non | -­‐28 |
| Sorbitol | 0,6 | 2,4 | Non | -­‐26 |
| Xylitol | 1 | 2,4 | Non | -­‐37 |
| Saccharine | 500 | 0 | Non |  |
| Saccharinate de | 300 | 0 | Non |  |
| sodium |  |  |  |  |
| Aspartame | 200 | 4 | Non |  |
| Glycyrhizinate | 0,8 | 0 | Non | Réglisse |
| d’ammonium |  |  |  |  |



Ces excipients sont sous forme de poudre.

Ensuite viennent les colorants qui ont différentes utilités. La sécurité peut être facilité en facilitant la différence des différents dosages d’une même spécialité avec des couleurs distinctes. C’est également un point de repère pour les centres antipoison et enfin sécurité pour le patient en ambulatoire. Les colorants permettent aussi de contrôler indirectement l’homogénéité d’un mélange. Certains colorants sont des opacifiants et permettent à la protection du PA lorsqu’ils sont en pelliculage sur le comprimé (ex : le dioxyde de titane = poudre blanche). Ils permettent aussi le masquage de certaines imperfections en pelliculant le comprimé. Il y a aussi un code marketing et une potentialisation de l’effet pharmacologique :

-­‐ Teinte pastels : sédatifs

-­‐ Rouge associé à un effet stimulant  cardiologie

-­‐ Bleu associé à effet relaxant Anxiolytiques

-­‐ Orange et jaune : fortifiants

-­‐ Brun et beige : digestion

-­‐ …

Les colorants sont soit de synthèse, par exemple le jaune de quinoléine (E104), il y a des colorants de synthèses identiques aux naturels comme l’indigotine (E132) et enfin des colorants naturels comme le charbon végétal (E153), rouge de betterave (bétanine E162). (E pour Europe).

Les colorants se trouvent dans le groupe des additifs (groupe pharmaceutique avec une nomenclature E xyz : E = Europe, x = type d’additif (1=colorants, 2=conservateurs, 3=anti-­‐ oxygène, 4=émulsifiant), y = couleur, z = numéro propre).

Il y a d’autres types d’excipients que sont les tensioactifs mais sont plutôt rare et en très petite quantité.

Effets indésirables possibles des excipients (point de vue galénique et de la biodisponibilité) : Les liants retardent de délitement, le désintégrant augmente la friabilité et diminue la dureté, le lubrifiant retarde le délitement, augmente la friabilité et diminue la dureté.

4) Etapes de fabrication :

a) Le mélange

Il y a toujours une ou plusieurs opérations de mélange dans la fabrication d’un comprimé, la première étant le mélange du PA avec l’excipient de dilution. Comment contrôler l’homogénéité d’un mélange au cours du temps ? On effectue un échantillonnage en prélevant plusieurs charges du mélange (en haut, en bas, sur les parois, au centre) on dose le PA (écart type divisé par la moyenne et x100 pour obtenir l’erreur relative en %). Il faut faire attention au phénomène de démélange en mélangeant trop la solution (électrisation des parois due au frottement des particules).

1. Compression -­‐ Directe :

PA, diluants, désintégrant, lubrifiant. On peut faire cette compression lorsque la teneur en PA est assez faible dans la concentration de la formulation. Le lactose en poudre, le lactose nébulisé (Spray Dry) ou du lactose granulé (Tablettose, lactose DT) sont les principaux excipients utilisés comme excipient pour ce type de compression. Le lactose granulé est le plus poreux et donc nécessite le moins de force de compression. Le dextrose (Emdex) qui est obtenue par hydrolyse contenue de l’amidon et cristallisé par nébulisation en sphères macroporeuses (190 et 200 micromètre) est aussi apte à la compression directe (cet excipient contient toujours 3 à 5% de maltodextrines qui apportent des bonnes propriétés rhéologiques et de légères propriétés autolubrifiantes intrinsèque). Le calciumhydrogénophosphate dihydraté granulé aussi est utilisé (Emcompress). La cellulose microcristalline (Avicel, Emcocel, …) qui est une cellulose partiellement dépolymérisée qui confère à cette cellulose une excellente comprimabilité mais ne s’écoule pas donc nécessite l’ajout de lactose (régulateurs d’écoulement), elle est également insoluble.

Enfin le saccharose directement compressible (Di-­‐Pac), l’amidon prégélatinisé (Starch 1500, Lycatab PGS) sont aussi utilisé mais sont les moins performants.

-­‐ Granulation :

La granulation par voie humide tout d’abord :

Lorsqu’on a deux particules sèches, on ajoute une solution qui a des propriétés de solubilisation partielle d’un ou de plusieurs composants du mélange. On fait donc un mouillage avec un solvant « partiel » ce qui donne un granulé humide, puis on fait un séchage pour que les particules en solution se recristallises mais soit fixées entres elles. Utilisation fréquente de solution hydro-­‐alcoolique et rarement de l’alcool.

On peut aussi rajouter aux particules sèches un liant humide qui une fois séché agglomère les particules entres elles.

L’état pendulaire (peu intéressant après séchage car les particules ne seront pas assez cohésives) est caractérisé par des ponts liquidients entre les particules et avec beaucoup d’espace entre ces particules composé d’air. Puis si on ajoute du liquide les espace diminue en on obtient l’état funiculaire (stade le plus intéressant pour le séchage), puis en continuant dans l’ajout d’eau on obtient l’état capillaire (en séchant sera trop cohésif), puis l’état liquide (ce dernier n’étant pas du tout intéressant pour la compression). Pour mesurer ces états on regarde la puissance consommée par le mélangeur en fonction de l’ajout de liquide et on obtient une courbe typique (cf Vanessa).

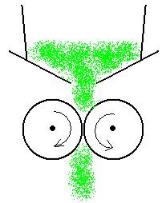
Les conditions de la granulation sont aussi importantes sur la biodisponibilité.

La fabrication peut se faire par une approche polyphasique avec différents équipements (mélange des poudres et des liquide de granulation dans un mélangeur à pales, puis granulation qui transformation de la masse humide en granulé humide, puis un sécheur pour obtenir des granulé secs soit à l’étuve soit en LAF (sécheur en lit d’air fluidisé).

La fabrication peut aussi se faire par une approche monophasique (tout se passe dans le même appareil (mélange, mouillage, malaxage, division de la masse, séchage, calibrage) 

granulateur monophasique de la société Moritz par exemple. Il y a aussi des mélangeurs par projections et tourbillonnements = Lödige.

Il y a aussi une granulation par voie sèche (10% des cas), car si on veut faire un comprimé avec d’aspirine par voie humide on produit à la place de l’acide acétique donc nécessité d’une alternative. La granulation par voie sèche peut aussi s’envisager de deux façons différentes, la première technique est la réalisation de gros comprimés « imparfaits » et seront ensuite granulés par un granulateur oscillant pour ensuite être recomprimés en comprimés de meilleure qualité. L’autre façon est le compactage des poudres :



Propriété des granulés/poudre : meilleur écoulement, densité, homogénéité, comprimabilité et taille des particule que le mélange initial.

c) La compression :

-­‐ Notions de physique de la compression :

Sabot, réservoir, trémies, poinçon inférieur et supérieur. Nécessite un granulé ou une poudre qui s’écoule pour arriver rapidement dans la chambre de compression de manière régulière et précise. La première étape est le remplissage, puis l’arasage (formation d’un lit de poudre bien droit), puis la compression et enfin éjection du comprimé et recommencement du cycle. Cela peut se faire dans une presse alternative en laboratoire (6000 à 12000 comprimés par heure), des presses rotatives en industrie (avec une tourelle possédant un plateau perforé pour y insérer les matrices avec les formes des poinçons, ce plateau tourne et les poinçons inférieur et supérieur se déplacent ensemble.

Laboratoire  10^3 à 10^4 comprimés.

Prépilote  10^4 à 10^5.

Pilote  10^5 à 2x10^5.

Industriel  n X 10^6.

Les presses les plus efficaces sont les presses FETTE avec 1 million de comprimé horaire.

Sous l’effet de la force de compression il y a effet de tassements (rapprochement des particules et augmentation des points de contact), des phénomènes de déformations élastiques (la poudre résiste jusqu'à une certaine pression), phénomène de déformation plastique (formation du comprimé dans la forme voulue, avec rupture des particules/granulés, création de surfaces nouvelles et « propres » (sans gaz et impureté), fusion des particules = « soudure à froid ».

La réalité est plus complexe, il y a trois théories qui peuvent avoir lieux et qui dépendent de la nature des composés un peu mais surtout de la nature des excipients :

La théorie mécanique : les particules subissent des déformations et s’entrelacent pour former des ponts mécaniques.

La théorie des forces intermoléculaires : fractures des particules avec apparition de forces d’attraction intermoléculaire (type liaison Van der Waals ou liaison H) au niveau des nouvelles interfaces ainsi crées.

La théorie de la microcristallisation : l’énergie de compression produit des phénomènes de fusion ou de dissolution aux interfaces interparticulaires conduisant après décompression à des phénomènes de solidification ou de recristallisation.

Un mélange totalement sec se comprime très mal.

Selon la nature et l’intensité des mécanismes d’agglomération : le comprimé peut être plus ou moins poreux, ils peuvent offrir une surface de contact avec les liquides plus ou moins grande, la cinétique de libération du PA peut être modifiée et par voie de conséquence sa biodisponibilité.

Différents types de poinçons et de nombreux types de comprimés existent : carrés, cœur, triangle, etc. Il y a des comprimé plats, avec chanfrein (le chanfrein permet de faire des comprimés moins friables sur les bords), comprimé bombé (plus facilement avalable lorsque gros comprimé et évite le collage des comprimé entre eux lors du brassage des comprimé lors de l’enrobage), comprimé bisécable ou quadisécable (pour adapter la posologie).

Schéma mélange  …  comprimé nu (cf Vanessa).

-­‐ Enrobage

Les intérêts sont tout d’abord d’ordre esthétique (masquage des imperfection, comprimé amer du composé donc pelliculage évite le gout dans la bouche), physicochimique (instabilité

* l’air, aux UV, etc) et enfin biopharmaceutique (enrobage soit en pelliculage soit en dragéifiant).

La dragéification utilise des turbines sphériques en cuivre ou en inox qui tournent selon un axe de 45° et on y place les comprimés nus (bombé de préférence) aussi appelé « noyaux ». Il y a aspiration des poussières (tourne assez vite la turbine pour enlever les parties qui s’enlèvent par abrasion des comprimés). Puis étape de vernissage pour isoler les noyaux de l’extérieur et des couches (on ajoute des cires, parrafines, PEG, huiles, etc). Puis étape de gommage qui a pour objectif de créer une surface rugueuse à la surface du noyau (ajout successif d’une solution chaude adhésive (sirop de glucose/saccharose, solution de gélatine, solution de gomme arabique à chaud) et on rajoute à cette solution des poudre de gommage (talc, amidon, gomme arabique pulvérulente) et on sèche et on recommence pendant une 15aine de « passes ». Enfin il y a le montage et le grossissage en ajoutant des solution très concentré à très haute température sous rotation et on sèche, puis répétition avec des solutions de moins en moins concentré et température de plus en plus basse, cela forme la cristallisation du saccharose. La dernière étape est l’étape de lissage qui est la même étape que précédemment mais a température ambiante et solution peu concentré, c’est ici qu’on ajoute le colorant ou l’opacifiant. Enfin il y a le lustrage et le polissage dans une turbine à lustrage pour donner un coté brillant au comprimé en pulvérisant des solutions alcooliques de cire d’abeille par exemple avec une buse. Cette technique fait des comprimés avec un enrobage de plusieurs millimètres. La technique est longue, peu reproductible et accroit la taille des comprimés.

La technique alternative est le pelliculage = enrobage par un agent filmogène. Le film fait quelques 10-­‐300micromètres. La technique peut se faire avec les turbines mais en production trop de problèmes. Il y a donc des turbines de pelliculage spéciales qui sont en forme de cylindre qui sont percé comme les tambours de machine à lavé (mais au laser cette fois ci pour un brassage d’air régulier). On peut aussi adapter un lit d’air fluidisé pour pelliculer les comprimés. Les agents filmogènes gastrosolubles servent à la protection, coloration et au

masquage du gout, il y a le HPMC (hypromellose = hydroxypropylméthylcellulose (Pharmacoat®, Methocel E®)) sous forme de poudre soluble dans l’eau, sa dissolution est pH indépendante et est un excellent filmogène, il y a aussi des copolymères cationiques de l’acide acrylique et d’esters méthacryliques (-­‐-­‐-­‐(acide acrylique)n-­‐-­‐-­‐(esters méthacrylique)n-­‐-­‐-­‐) dont l’Eudragit E® qui est aussi une poudre soluble dans l’eau à pH<5 et perméable et gélifiant à pH>5, on peut l’utiliser avec des solvants (isopropanol, éthanol, acétone) et existe aussi en préparation prête à l’emploi. Les agents filmogènes gastroresistants et entérosolubles (soit pour protéger l’estomac, soit pour protéger le PA du milieux stomacal ou le pH est de 1 à 5 alors que de 5 à 8 dans les intestins), il y a par exemple la gomme laque (shellac, d’origine naturelle  manchon gluant rouge des cocons qui entourent les cochenille indienne « Laccifer lacca » qui est soluble à pH>7), il y a aussi l’acétylphtalate de cellulose (CAP, qui est un pseudo latex (dispersion) soluble à pH >6 avec formation de sel, peut être associé à des solvants comme l’acétone/isopropanol/eau, Aquateric®), l’acétylphtalate de polyvinyle (PVPA, qui est une poudre soluble dans l’éthanol (acétone/éthanol) avec une dissolution rapide à pH > 5,5), le phtalate d’HPMC (HPMCP, soluble à pH>5-­‐5,5), des copolymères anioniques de l’acide acrylique et d’ester méthacryliques (pas cationiques comme précédemment) dont l’Eudragil L® (stoechimétrie acide/methylmethacrylate 1 :1 soluble à pH>6) et l’Eudragit S® (1 :2, soluble à pH>7). Les gastro et enteroresistants, il y a l’éthylcellulose (Ethocel®, Aquacoat®) qui est insoluble dans l’eau et est semiperméable si ajout d’excipients hydrophiles, l’acétate de cellulose qui est aussi insoluble dans l’eau et semiperméable, les copolymères neutres d’esters acryliques et méthacryliques dont l’Eudragit RL® (chlorure de poly(éthylacrylate, méthyl methacrylate, triethylamonioethyl methacrylate) avec une stoechiométrie de 1 :2 :0,2 qui est insoluble et fortement perméable) et l’Eudragit RS® (1 :2 :0,1, faiblement perméable le reste est identique au RL).

Autres excipients nécessaires :

Il y a des plastifiants (glycérol, propylèneglycol, PEG 300 à 600 (Macrogols) ou PEG liquides) qui permettent de mettre une pellicule plus homogène et uniforme sur le comprimé et que le pelliculage soit moins cassant. Il y a des plastifiants hydrophiles partiellement solubles dans l’eau (triacétate de glycérol (triacétine) à 7g pour 100mL d’eau, le citrate de triéthyl (6,6%), l’acétylcitrate de triéthyl (0,72%)), des plastifiants lipophiles (huile de ricin (« castor oil », d’origine végétale, insoluble dans l’eau), citrate de tributyle (insoluble), l’acétate de tributyle (insoluble), phtalate de diéthyl (0,1g/100mL) ou phtalate de dibutyle (0,04g/100mL)).

Il y a aussi des excipients qui sont des « charges » tel que de la silice colloïdale, du talc (quelque fois micronisé), des silicones liquides ou pâteux, du dioxyde de titane (E171, c’est aussi un opacifiant et colorant blanc). Ces charges sont des anti-­‐adhérents. Enfin on peut aussi ajouter des colorants facultativement.

Cas particulier de certaines techniques, il y a tout d’abord la technique d’enrobage « à sec » qui consiste à réaliser des comprimés dit « doubles noyaux » (noyaux interne et externe/manteau qui est fait en comprimant le comprimé durant la compression d’un comprimé plus gros). Cela peut servir à isoler deux PA incompatibles dans une même forme, surtout qu’on peut même avoir le comprimé interne qui soit pelliculé. Cela permet aussi de formuler un comprimé avec deux modes de libération (un effet rapide et ensuite un effet prolongé). Une variante consiste à faire des comprimé double ou triple couches plutôt que des comprimé doubles noyaux (deux comprimé plat l’un au dessus de l’autre) qui permettent les mêmes principes que précédemment, ceci permet dans les comprimé tri couche de mettre une couche séparatrice entre deux PA incompatible qui ont tendance à avoir des interactions fortes ou alors un autre PA entre. La seconde technique particulière est la technique du Press-­‐ Fit® gelcaps (breveté par Pfeizer) qui tasse un comprimé dans une gélule pour recouvrir le comprimé et avoir un comprimé pelliculé.

d) Les contrôles :

-­‐ Essais réalisés sur les poudres et granulés Formes et distribution granulométrique

Forme : microscopie (sphérique ? polygonale ? autres …)

Taille et distribution granulométrique  estimation de la distribution granulométrique par tamisage analytique (difractomètre laser plus précis).

Généralement : poudres (granulés) ont une densité entre 1 et 2, en dessous de 100micrometre de diamètre moyen, les poudres ne s’écoulent pas ou mal mais il est plus juste de considérer l’ensemble de la distribution granulométrique et en particulier le pourcentage de « fines »

Quantité de fines (>100 micromètre) reste inférieure ou égale à la quantité permettant de remplir les espaces interparticulaires

loi de comportement rhéologique est celle des grosses (>100micromètres)la poudre s’écoule

La quantité de fine est supérieure et on observe plus une dispersion de fines dans un lit continu de grosses, mais une « phase » continue de fines dans laquelle sont dispersées les grosses.

dans ce cas la loi d’écoulement est celle de la phase continue.

L’inversion de « phase » correspond à une quantité juste supérieure à celle qui permet d’établir autour des grosses un réseau continu de fines.

Une faible différence dans le pourcentage des fines d’un lot à l’autre d’une matière première est donc susceptible de changer radicalement le comportement d’un mélange qui était limite vis à vis de l’écoulement.

Aptitude à l’écoulement : l’intérêt est le remplissage des matrices (sachets)  très bien si l’écoulement est en dessous de 10sec. On peut obtenir un tracé de la masse (en gramme) qui s’écoule en fonction du temps (secondes) pour voir la vitesse et la régularité.

Aptitude au tassement : masse volumique vrai et masse volumique après tassement/volume apparent. On mesure le volume apparent avant tassement (volume vrai V0(mL)), le volume apparent après 10tassements (V10), après 500 tassement (V500). L’aptitude au tassement est égale à V10 -­‐ V500 (mL). Cette valeur rend compte de l’air présent dans le système, cela doit être inférieur à 20 mL.

Masse volumique apparent avant tassement = m(gramme)/V0 (mL)

Masse volumique apparent après tassement = m (g)/ V1250 (mL)

Teneur en eau (humidité résiduelle, %) avec une balance thermogravimétrique, lampe IR.

Surface spécifique (m^2/g) = surface totale/masse adsorption de gaz

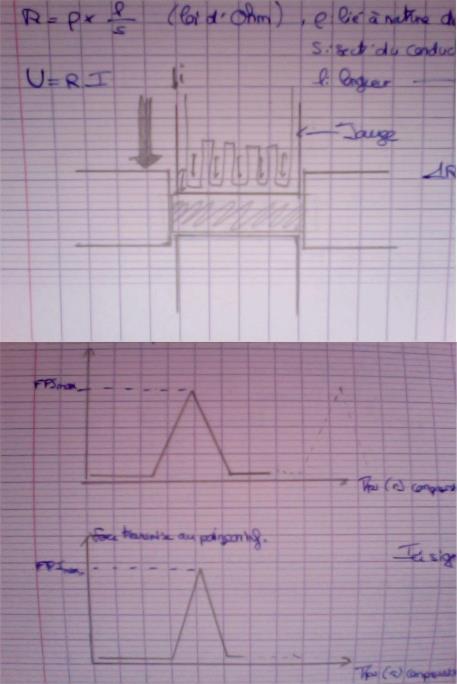
Porosité : porosimétrie à mercure = volume des pores X 100 /volume apparent

On utilise un liquide conducteur et non un solvant (mercure) pour qu’il entre dans les pores % d’espace libres entre les pores.

Suivi de l’aptitude à la compression = comprimabilité appréciée à l’aide de jauges de contraintes

R = ρx l/s (loi d’Ohm : U = RI)

* = constante liée à la nature de l’alliage s = section du conducteur = constante l = longueur du conducteur



On superpose les deux signaux.

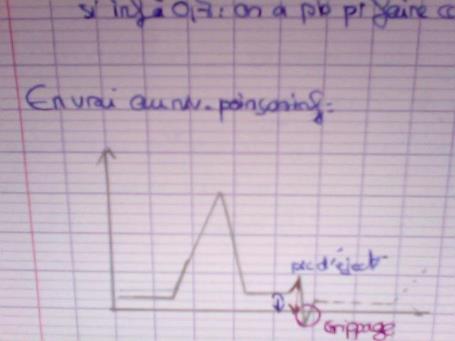
Rapport de transmission de la force : R= FPImax /FPSmax

0,9-­‐1 : excellent

0,8-­‐0,9 : bien

0,7-­‐0,8 : acceptable

<0,7 : problemes pour produire comprimés.



On a une force résiduelle exercée par le comprimé (expansion) ce qui fait que le tracé n’est pas a 0 en ordonné. Cette force résiduelle doit être la plus faible possible, puis ejection du comprimé donc faible résistance. En brun la force d’éjection pour décoller le comprimé de la matrice.

-­‐ Contrôles effectué sur les comprimés.

Aspect : homogène, comprimés (lisses, brillants, pas de stries sur la tranche, …)

Cas idéal : système isotrope

propriétés mécaniques identiques dans toutes les directionscomprimé isomorphe

Réalité : système anisotrope

propriétés mécaniques différentes selon les directions

zones de différentes densifications : d’ou le phénomène de dilatation et clivage aprèscompression.

Friabilité des comprimés non enrobés (dans un appareil)

Masse unitaire des comprimés ≤ 650 mg

-­‐ tester un échantillon de 20 comprimés

Masse unitaire des comprimés ≥650mg

-­‐ tester échantillon de 10 comprimés

Déterminer Mi = masse de l’ensemble des comprimés

Soumettre les comprimés à 100 rotations successives dans l’appareil Déterminer Mf : masse de l’ensemble des comprimés après l’essai. Friabilité (en %) = 100 x (Mi – Mf) / Mi

Résistance à la rupture des comprimés

Dureté = resistance mécanique.

Essais d’uniformité :

1. Uniformité de masse des préparations unidoses Peser individuellement 20 comprimés

Masses moyennes ≤ 80 mg : tolérance ± 10%

80 mg ≤ masse moyenne ≤ 250 mg : tolérance ± 7,5%

Masse moyenne ≥250 mg : tolérance ± 5%

La masse individuelle de 2 comprimés ou plus peut s’écarter des limites de tolérances mais la masse d’aucun des comprimés ne peut s’écarter de plus du double de ces limites. b. Uniformité de teneur, essai exigé si la teneur en PA représente moins de 2% de la

masse totale ou si celle ci est inférieure à 2mg

Prélever 10 comprimés au hasard et les doser individuellement.

3 cas de figures :

Refus si 2 ou plus hors des limites 85 et 115%

Refus si un est hors limite 75 et 125%

Si 1 représente teneur entre 75 et 125% on prélève 20 autres comprimés  prise en compte d’un troisième dosage, acceptation si 1 hors 85 – 115% et aucun dans 75-­‐125% et refus si 2 ou plus hors 85-­‐115% et 1 hors 75-­‐125%

Désagrégation des comprimés et capsules :

Dimensions appareil et amplitudes normalisé par la pharmacopée Température entre 36 et 38°C

Assemblage en position le plus élevé : tamis métallique à au moins 15 mm du fond.

Assemblage en position la plus basse : tamis métallique à au moins 25 mm du fond.

Pour comprimé non enrobés : Utiliser eau à 47°C, faire fonctionner appareil pendant 15 min 15min pour se désagréger, les comprimés satisfaisant à l’essai si tous les comprimés sedésagrègent avant 15min.

Pour les comprimés péliculés : même eau mais 30 min pour désagrégation.

Pour comprimé enrobés/dragéifiés : même eau, 60min pour la désagrégation, si les comprimés ne sont pas tous désagrégés, répétez essai avec 6 autres comprimés en remplaceant eau par de l’acide chlorhydrique 0,1M. Comprimés satisfaisant si tous les 6 sont désagrégés en milieu acide.

Pour comprimés effervescents : placez 1 comprimé dans un vase à précipiter contenant 200 mL d’eau R (15-­‐25°C), il y a désagrégation quand il n’y a plus d’emission de bulles  dissous et dispersé dans l’eau, répétez avec 5 autres comprimés, les comprimés sont satisfaisant si chacun des 6 se désagrègent en moins de 5 min.

Pour les comprimés solubles : comme pour les capsule mais eau R à 15-­‐25°C qui doivent se désagéger en moins de 3 min.

Pour les comprimés dispersibles : en plus nécessitée de la finesse de la dispertion en milieu liquide.

Pour les comprimés orodispersibles : comme pour les capsules mais eau à 37°C, désagrégation en moins de 3 min.

Pour les comprimés gastro-­‐resistants : milieu liquide = acide chlorhydrique 0,1M à 37°C, pas de désagrégation pendant 1h, puis remplacez la solution acide par une solution tampon phosphate pH 6,8 et introduire un disque dans chaque tube, puis fonctionnement de l’appareil pendant 60 min, les comprimés doivent être désagrégés.

Essai de dissolution des formes orales solides :

* Méthode à la palette tournante (cuves de 1litres)
* Méthode du panier tournant (cuves de 1L)  utiliser lorsque la forme galénique à tendance à flotter en haut du liquide (cas des gélules).
* Méthode de la cellule en flux continu.

Loi de Noyes et Whitney :

!"

! = !" = !. !. !" − !"



K est constant pour l’essai

S peut varier et est propre à chaque formulation  solubilité. Cs = concentration en saturation Ct= concentration au temps t du PA

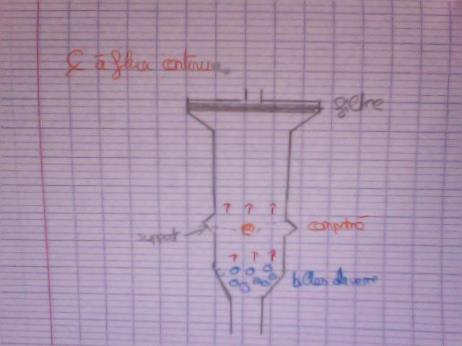
Si Qtot (dose) en solution dans la cuve telle que Ct<< Cs (moins de 20% de Cs) Conditions « sink »

! ≈ !"!"

Si Qtot (dose) en solution dans la cuve telle que Ct proche de Cs

On n’est pas en conditions « sink », quand la quantité totale est dissoute et qu’on serapproche de la saturation, Ct va augmenter et donc V va chuter d’après l’équation précédente. En fait V diminue car le milieu se sature et pas parce une libération prolongée NON pas du fait de la formulation (forme à libération ralentie) mais artificiellement par saturation progressive suite à un mauvais choix des conditions opératoires.

La cellule en flux continue est un cylindre avec un anneau à l’intérieur avec une grille sur laquelle on peut placer la forme à tester, au fond des billes en nombres et en tailles définie par la pharmacopée, au dessus un filtre, on fait arriver un flux par le bas (laminaire) pour éviter les turbulences et le liquide se déplace vers la forme galénique a tester, le système est ouvert et on doser en continu et donc ne se sature pas.



(Courbes de dissolution  %dissous en fonction du temps(min)).

-­‐ Conditionnements

En flacon de verre, tubes MP (bouchon avec dessicant (cristaux de silices)), sous blister (emballage-­‐coque). Les blisters sont perméables à l’air et à l’humidité de l’air, donc il faut jouer sur l’épaisseur, ou changer le PVC en PVDC. On peut aussi faire des canaux entre les comprimés reliés à un canal central qui est ensuite envoyé vers une chambre de conditionnement ou il y a un dessicant.

Conditionnement plus sûrs : résistants aux enfants par exemples (avec séries d’actions à effectuer pour obtenir le comprimé).

La contrefaçon représente 6% du marché mondial pharmaceutique, plus de 50% des médicaments du tiers monde et au USA 3 à 7%. Il y a utilisation d’hologramme, des encres photos ou thermosensibles, des nanotextes, des fragments d’ADN, des codes à proposer sur un

site internet d’authentification, RFID (radio fréquence identification), brevet traceo (code barre avec un film qui contient une bactérie qui se développe à une température à 4°C et si stocker à plus de 4°C pendant 1h le code barre s’opacifie) afin de lutter contre la contrefaçon.

1. FORMES A LIBERATION MODIFIEE (destinées à la voie orale).

1. Terminologie – définitions :

Action prolongée, action répétée, libération continue, graduelle, prolongée, contrôlée, lente, action retard ou retardée, forme dépôt, longue action, longue durée, etc. On s’y perd !

Forme à libération conventionnelle : préparation pour laquelle la libération du ou des PA n’a pas fait l’objet d’une modification délibérée résultant de la mise en œuvre d’une formulation particulière ou/et d’un procédé de fabrication spécial, terme équivalent à forme à libération immédiate.

Ex : comprimé (formule type) : PA + lactose (diluant) + hypermellose (liant) + croscarmellose sodique (désintégrant) + silice colloïdale anhydre (régulateur d’écoulement) + stéarate de Mg (lubrifiant).

On a très vite >90% de dissous.

Dosage plasmatique en forme de gausienne car au debut peu de PA disponible, puisaugmente avec la dissolution puis diminue car le PA diminue dans la forme galénique et donc moins de PA disponible dans la fin de la dissolution.

Forme à libération modifiée : préparation pour laquelle la libération de ou des PA à fait l’objet, quant à sa vitesse et/ou son lieu, d’une modification délibérée. Sous classification : à libération accélérée, retardées, séquentielle ou prolongée.

Forme à libération accélérée : type particulier de formes à libération modifiée secaractérisant par une vitesse de libération du (ou des) PA supérieure à celle qu’assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie.  Comprimés solubles, dispersibles, orodispersibles, les lyophylisats oraux, les comprimés effervescents. La courbe plasmatique est décalée vers la gauche car la libération est accélérée (libération dès 3min en moyenne).

Forme à libération retardée : type particulier de forme à libération modifiée secaractérisant par une libération DIFFEREE de ou des PA. Les formes à libération retardée sont principalement les formes gastro-­‐resistantes. Le profil de dissolution est nul en milieu acide et lorsque le milieu devient basique, la libération est conventionnelle. Le profil plasmatique conventionnel est déplacé vers la droite (avec une libération avec un délai de 1 à 2h en moyenne = vidange gastrique).  empèche l’irritation gastrique (sulfate de fer, diclofénac, aminophylline, aspirine, bromure de potassium) et protèges les PA sensible à l’acidité gastrique. Ex de formulation typique : PA + lactose+ hypromellose+silice colloïdale+ stéarate de Mg+ CAP (+solvant, plastifiant, antiadhérents, charges, colorants, … = pelliculage gastro-­‐ resistant).

Forme à libération séquentielle : type particulier de forme à libération modifiée secaractérisant par une libération séquentielle de ou des PA, en exemple des formes à libération répétée. Le profil plasmatique présente plusieurs courbes de concentration plasmatique conventionnelle qui se superpose le plus souvent pour avoir un effet prolongé (mais pas libération prolongée).

Forme à libération prolongée : type particulier de forme à libération modifiée secaractérisant par une vitesse de libération du ou des PA inférieur à celle qu’assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie. Le profil de libération est une courbe croissante mais avec une vitesse diminuant au cours de la libération pour arriver

au maximum de PA libéré comme la dissolution conventionnelle au final. !!"#é!é! = !(!). On arrive à tendre vers des courbes de libération linéaires jusqu’au maximum de PA libéré.



L’objectif de ces forme est d’avoir un effet prolongé, la forme idéale est une forme qui à une libération immédiate d’une forte dose (dose d’attaque)puis une libération lente du reste de la dose (dose de maintien) dont la libération doit se faire à une vitesse qui compense l’élimination du PA, le mieux étant sans fluctuation. Le profil plasmatique idéal est une forte montée dans le sang puis un long plateau dans le sang et à la fin une diminution rapide. Nb : index thérapeutique = entre la concentration du PA ou il n’y a pas d’effet et la concentration à laquelle le PA présente une toxicité.

2. Formes à libération modifiée de type séquentielle et prolongée.

Dans le cas général, l’effet est d’autant plus prolongé que le PA est maintenu longtemps, à concentration thérapeutique au niveau de son site d’action. Comment mesurer cet effet ? pour l’hypertension plutôt aisé mais pour somnifère ou anxiolytique plus difficile. Heureusement la concentration au niveau de son site d’action (et donc de l’efficacité) est le plus souvent fonction de la concentration plasmatique.

La libération prolongée pour effet prolongé en maintenant de façon prolongée des concentrations plasmatiques efficaces, comment atteindre cet objectif ? En administrant 2x la dose (cela marche si l’index thérapeutique est large mais inadapté pour les PA a index thérapeutique étroit). On peut aussi fractionner la posologie en administrant des doses successives à des intervalles de temps réguliers et bien déterminés à partir des donnés de pharmacocinétique (principe des doses réfractées). Le problème des doses réfractées est le phénomène dit des « pics » et des « vallées ». On peut aussi faire des formes à libération séquentielle ou prolongée.

Pourquoi réaliser ce types de formes galéniques : d’un point de vue industriel, il faut innover pour rester compétitif, il peut ainsi soit synthétiser et commercialiser de nouveaux PA, soit améliorer une molécule existante par l’optimisation de sa forme galénique.

Pour le patient, les avantages sont que la « compliance » (observance en français) est améliorée  principe du « once a day ». La quantité de PA délivrée est plus faible par unité de temps et donc moins d’effets secondaires et diminutions des fluctuations (notamment la nuit). Il y a des inconvénients, des risques d’accumulation du PA si l’élimination est lente et risque de surdosage si la forme a été broyée dans le conditionnement ou par l’utilisateur, il peut aussi y avoir des problèmes en cas d’intolérances, car une fois avalé le PA est libéré et on ne peut rien faire, enfin il ne faut pas sous estimer les risques d’intoxications et empoisonnements volontaires. Un autre problème est la taille de ces comprimés qui sont en général gros.

f) Propriétés du PA à prendre en considération :

1. Propriétés physico-­‐chimiques :

Pour la solubilité, si elle est faible (< 0,01 mg/l)  facteur limitant le passage dans le sang est la vitesse de dissolution, si de faibles doses sont efficaces pour l’effet thérapeutique recherché pas besoin d’artifices galéniques, la dissolution lente sera le moteur de l’action prolongée, il suffira d’embarquer dans une forme galénique conventionnelle la dose nécessaire pour couvrir la durée de traitement souhaitée et la fraction non solubilisée servant de réservoir pour la fraction en solution produisant l’effet thérapeutique.

Si la solubilité est élevée, le facteur conditionnant le passage dans le sang c’est l’absorption, si cette absorption est rapide il faut ralentir la libération en amont par une approche galénique adéquate, si l’absorption est lente, la forme à libération prolongée LP ou séquentielle LS est

sans intérêt. Si l’hydrosolubilité est trop grande alors cela peut rendre techniquement délicate la réalisation d’une forme à libération prolongée ou séquentielle (fuite rapide de PA).

La quantité de principe actif est aussi à prendre en compte. Pour une libération prolongée, on veut un effet prolongée, donc la forme emporte plusieurs fois la quantité présente dans une forme conventionnelle, il faut encore rajouter à cela des excipients pour faire la forme, on risque donc d’aller vers des formes galéniques trop volumineuses (comprimés, gélule) incompatibles avec une administration aisée. On admet que s’il faut une dose initiale d’attaque de plus de 500mg la faisabilité d’une forme galénique à LP est très sérieusement compromise voir impossible.

Il faut aussi prendre en compte le coefficient de partage (huile/eau ou octanol/eau). Diffusion transmembranaire plus aisée pour les molécules lipophiles, mais l’organisme est en général une succession de compartiments aqueux et lipophiles, donc les molécules trop fortement lipophiles ou trop lipophobes (coefficient de partage trop élevé ou trop faible) ne conviennent pas pour une LP.

La stabilité du PA, un PA instable en milieu stomacal peut être protégé par l’usage d’un enrobage gastro-­‐résistant  intérêt si absorbé dans l’intestin. Si PA instable le long du tractus GI et absorbé essentiellement en milieu intestinal peut être protégé par un pelliculage, mais n’est plus libéré, donc pas de solution galénique simple.

La liaison au protéines plasmatique est aussi un paramètre essentiel, elle suit la loi physique d’action de masse qui se traduit par une équilibre entre la forme libre du PA et sa forme liée, or seule la forme libre est diffusible et capable de se lier aux récepteurs pharmacologiques, la forme liée est quand à elle inactive mais de façon temporaire, cette forme liée sert en fait de réservoir qui permet de former un système de stockage plasmatique du PA, ainsi au fur et à mesure que la forme libre est métabolisé ou éliminée la forme liée est libéré en forme libre et constitue donc un microsystème de forme à libération prolongée intrinsèque sans artifices galéniques nécessaires.

Le pKa rend compte de la dissociation d’une molécule à se dissocier et à s’ioniser. Une forte polarité de la molécule ionisée s’oppose au passage transmembranaire, par ailleurs, une forme à LP ou LS subit des variations de pH (celles du tractus digestif) donc une molécule fortement ionisable sera irrégulièrement absorbée (selon le pH).

La taille moléculaire a une importance selon le mécanisme d’absorption mis en jeu, si il y a passage par diffusion (Loi de Fick), le coefficient de diffusion d’autant plus élevé que la molécule est petite. Si une molécule de taille plus élevée, elle est transportée par des transporteurs actifs par fixation sur un transporteur spécifique souvent géographiquement localisé dans le tractus GI, la forme à LP (sur tout le tractus et pendant toute la durée du transit.

2. Paramètres pharmacocinétiques (ADME : absorption, distribution, …)

L’absorption, doit être régulière tout au long du tube digestif, il y a également le problème des fenêtres d’absorption.

La distribution s’apprécie à travers le volume de distribution apparement :

* = !"#$%&%é !"!#$% !"#$ !" !"#$% à !′é!"#$#%&' !"#$%#&'(&)"# !"#$%#&'()\* !"!#$%



Elle rend compte de l’importance de la fixation tissulaire, d’autant plus élevé que la concentration plasmatique est faible, les formes liées aux tissus (V élevé) constituent des réservoirs de PA (FALP : sans intérêt voir dangeureuse (risque d’accumulation dans l’organisme). On admet que si V> 50L : risque d’accumulation et/ ou de fortes liaisons aux protéines plasmatiques  ne pas faire de FALP.

Ex : Diazépam 130L, Digoxine 500L, Furosémide 5L (ok), Théophylline 40L (ok).

Métabolisme, pas de FALP si le PA est rendu inactif trop rapidement, si le PA est un inducteur ou l’inhibiteur enzymatique après administration chronique (impossible de maintenir une concentration plasmatique constante car modification progressive du métabolisme).

Elimination = demi vie biologique, la FALP est sans intérêt si l’élimination se fait lentement (T1/2 > 8h) (Ex : Méprobamatee 11h, Diazépam 40h, Digoxine 36h), la FALP est très utile si t1/2

* 2h mais difficultés techniques possibles pour embarquer toute la quantité nécessaire de PA. Donc en général les bonnes molécules ont t1/2 entre 2 et 8h (ex : propraniolol 3h, Théophylline 3 à 8h, Diltiazem 7-­‐8h).

L’innocuité qui se mesure avec l’index thérapeutique :

!"#$ !"#$%&'

!" = !"#$ !ℎé!"#$%&'(%$



(Ex : Digitoxine 1,5-­‐2, phénobarbital 2,6, penicilline >100, Chlorophéniramine 1400).

Un produit est considéré comme sur si IT >10.

1. Comment obtenir une action prolongée

1. Les méthodes non galéniques :

Pharmacodynamiques : empêche l’élimination trop rapide du PA.

Chimiques : en réalisant des esters qui vont libérer lentement le PA (des esters gras comme le palmitate). En modifiant le PA pour avoir effet prolongé, on risque de perdre l’effet pharmacologique.

Physique : interface avec la galénique, la plupart des PA existent sous forme cristalline (haut degrés d’organisation des molécules dans un cristal de PA), il faut donc fournir de l’énergie pour faire sa dissolution. On peut casser le maillage cristallin et ainsi on obtient une substance amorphe qui se dissous beaucoup plus rapidement (utilisé pour les insulines amorphes à dissolution rapide). On peut aussi jouer sur la taille granulométrique, une poudre fine se dissous plus vite qu’une poudre grossière. On peut aussi cristalliser le PA avec d’autres subtances comme du zinc ou des protéines animales qui permet de modifier la vitesse de libération du PA.

2. Les moyens galéniques

Forme à LP : systèmes matriciels (ex : comprimé matriciels) : forme galénique dans laquelle on a un excipient majoritaire en grande quantité qui va être l’élément clé de la LP. Il y a trois grands types de matrices.

-­‐ Matrices plastiques ou matrices inertes : \*Dérivés cellulosiqes (éthylcellulose, actate de cellulose). \*Dérivés acryliques (Eudragit®).

\*Dérivés vinyliques (polychlorure de vinyle PVC, polyacétate de vinyle, copolymère d’acétate et chlorure de vinyle).

\*Divers (polyéthylène, polyamides, silicones solides).

Avec ces matrices inertes, soit le PA est soluble dans le polymère et la libération va se faire par diffusion lente et épuisement progressif du comprimé, le PA devra diffuser sur une distance de plus en plus longue au fur et à mesure et donc la vitesse est de plus en plus lente LP.

!"#$ = !(!)



SI le PA est insoluble dans la matrice (dispersé), la fraction en surface se dissous en premier et on a donc des pores qui se forme et dans lesquels le liquide GI va entrer et accéder aux pores de PA suivant et ainsi de suite (problèmes anciens : retrouve le comprimé dans les selles mais quand même vidé de PA, maintenant on rajoute des excipients qui font en sorte de dégrader la matrice à la fin du TD).

Ex : Tégratol® LP (antileptique, Bricanyl® LP (antiasthmatique, notamment asthme nocturne).

-­‐ Matrices lipidiques :

\*Acides gras (laurique C12, Myristique C14, Palmitique C16, Stéarique C18)

\*Alcools gras (stérarylique, cétylique,cétostéarylique)

\*Mono et diglycérides d’acides gras

\*Palmitostéarate de glycérol

\*stéarate de saccharose

\*Cires (blanche, de carnauba, cachalot)

Erosion progressive par les lipases digestives et libération du PA.

Ex : Voltarène® LP (100mg, Novartis)  agent matriciel : alcool cétylique.

-­‐ Matrices hydrophiles :

\*Dérivés cellulosiques de haut poids moléculaire (gélifiables) (CMC, HPMC, HPC, HEC)

\*Dérivés vinyliques (alcool polyvinylique, polymère de l’acide carboxyvinylique (Carbopol®))

\*Dérivés acrylique (HEMA = hydroxyethylmetacrylate)

\*Gommes (alginates de soduim, gomme xanthane, gomme sterculia, gomme Guar, gomme de Caroube).

Le liquide GI (gastro-­‐intestinal) dissous en premier le PA en surface puis il y a gélification du polymère et diffusion lente dans le gel et libération du PA. La cinétique de libération est aussi

!"#$ = !(!)



Ex : Adalate® LP (20mg, Bayer)  polymère d’HPMC

Isoptine LP

Fludex LP

-­‐ Les comprimés peuvent êtres pelliculés par des filmes polymères insolubles mais perméables ou rendus perméables à l’eau, la libération par diffusion de PA à travers le film de polymère, elle peut être maitrisée en jouant sur la nature du polymère par rapport au PA (solubilité), sur la formulation (plastifiants hydrophiles, lipophiles, charges plus ou moins solubles), sur l’épaisseur du film (couche de diffusion). Il n’y a pas de comprimés pelliculés sécables.

Ex : Bezifal® LP (Roche) avec de l’Eudragit comme pelliculage

Avlocardyl® LP (Astra/Zeneca) pelliculage de microgranules dans la gélule pour faire une LP ici.

Formes à LS : comprimé double noyaux, comprimé bi-­‐couches ou multicouches, minigranules en gélules.

Ex : Bi-­‐profenid ® (couche jaune libération rapide et couche blanche à libération prolongée).

**Innovation – concepts récents :**

Systèmes osmotiques : système élémentaire OROS® (Oral Osmotic System) : c’est en général un comprimé bicouche avec une couche de PA et une couche d’agent osmotique (excipient qui

va pomper de l’eau dans le système), puis il est pelliculé par une membrane semi-­‐perméables choisit pour que le PA ne diffuse pas. La libération n’est possible que par un orifice perforé au laser dans le pelliculage de la pellicule au niveau de la couche du PA. L’eau rentre plus du coté de l’agent osmotique et va créer une pression d’eau qui va pousser le PA au contact de l’eau par l’orifice pratiqué au laser.

Ex : Nifédipine (couche osmotique = chlorure de sodium NaCl + oxyde de polyéthylène + stéarate de magnésium + HPMC et couche de PA avec de l’oxyde de polyéthylène + HPMC + stéarate de Mg et un pelliculage en acétate de Na).

!. !

!"#$%%$ !" !"#é!"#$%& = ℎ . !"



A = surface de diffusion = surface de l’orifice

H= épaisseur de la membrane

K = perméabilité de la membrane

ΔΠ= différence de pression osmotique.

Les systèmes osmotiques permettent une libération linéaire, = vitesse constante = cinétique de 0.

La cinétique de libération n’est plus liée au pH. Selon que l’on agite ou pas le milieu, il n’y a pas de différence dans la vitesse de libération donc le péristaltisme GI n’aura pas d’influence. La cinétique de libération peut être ajustée selon l’épaisseur de l’enrobage. Ces types de comprimés sont aussi très intéressants car ils ont une très bonne corrélation entre les systèmes in vitro et les systèmes in vivo.

Ex : Indométacine (anti-­‐inflammtoire, ulcérogène, …)= comprimé osmotique mis sur le marché en Allemagne mais qui a provoqué des morts car le comprimé s’était collé sur la paroi de l’estomac du coté PA  perforation de l’estomac)  retiré du marché.

Brevets sans suites commerciales ?

Aux US une douzaines de spécialités.

En France : Alpress LP (AHT), Chronadalate LP (AHT), Ozidia LP (diabète non insulinodépendant), Zoxan LP (hypertrophie bégnine de la prostate), Concerta LP (TDAH = trouble déficitaire de l’attention avec hyperactivité).