

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Mohamed Boudiaf-

M'sila

Faculté des Sciences

Département de Chimie



جامعة محمد بوضياف بالمسيلة

كلية العلوم

قسم الكيمياء

Chapitre II : *Excipients et Matériaux de Conditionnements*

Dr. ZERROUKI S

i. LES EXCIPIENTS

1. Définition des excipients :

Tout composant, autre que le principe actif présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit actif.

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

- ✓ Inertie de l'excipient vis-à-vis du principe actif
- ✓ Inertie physico-chimique : exigée pour éviter toute dégradation ou modification du P. A. susceptibles d'altérer son action ou induire une toxicité... (Produits de dégradation toxiques)
- ✓ Inertie vis-à-vis du malade ou du patient Exigence d'une totale absence d'activité pharmacologique de l'excipient.
- ✓ Inertie vis-à-vis du conditionnement Inertie à considérer dans les deux sens : pas d'attaque du conditionnement primaire par l'excipient et pas de relargage des composants du conditionnement primaire vers le médicament.

Remarque : certain excipients peuvent avoir un effet néfaste (excipient à effet notoire) chez certains patients pour une voie d'administration particulière. Comme ils peuvent entraîner de graves réactions, ils sont obligatoirement mentionnés sur le conditionnement secondaire, on peut citer par exemple le saccharose qui présente un risque pour les patients diabétiques.

2. Origines et sources des excipients

Les excipients proviennent d'origines variées, minérale ou organique, synthétique ou naturelle.

➤ Les excipients d'origine naturelle :

- **Animale** (lactose, gélatine, acide stéarique),

- **Végétale** (Amidons, sucres, cellulose),
- **Minérale** (phosphate du calcium, silice).
- **Les excipients d'origine Synthétique** (polysorbates, povidone, etc.).
- **Les excipients d'origine Semi-synthétiques** : On entend par **semi-synthétiques**, des excipients pour lesquels il y a eu une modification chimique avant de les utiliser comme excipients. C'est par exemple des excipients dont les propriétés physico-chimique ne sont pas idéales, de ce fait on va rajouter des groupements hydrophiles pour améliorer la solubilité des excipients.

3. Principaux rôles des excipients

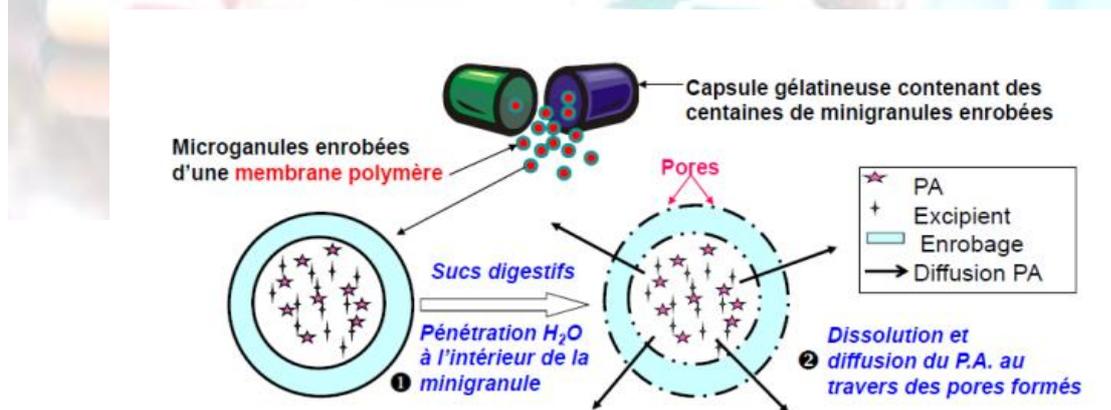
- ✓ Permettre la préparation du médicament: Ex. Préparation de solution injectable de caféine: la caféine est insoluble dans l'eau froide. L'association du benzoate de Na ou salicylate de Na → Obtention d'un complexe [Caféine + benzoate de Na] soluble l'eau froide. →
- ✓ Permettre ou faciliter l'emploi du médicament Ex. Si un patient a des difficultés à déglutir une forme galénique solide (comprimés, gélules...etc.): élaboration d'une forme galénique liquide ou d'une forme galénique solide mais effervescente → permettant d'administrer un liquide: (Un comprimé effervescent est un comprimé conçu pour se fragmenter et se dissoudre rapidement dans l'eau ou dans un autre liquide et ceci en libérant du dioxyde de carbone (CO₂). Cette libération induit l'effervescence et la fragmentation du comprimé.)
- ✓ Permettre la conservation du médicament Ex. Médicament contenant des substances actives fragiles : par exemple un PA sensible à l'oxydation: Addition d'un excipient conservateur antioxydant protégera le PA. → Ex. Médicament susceptible d'être contaminé par les microorganismes: Addition d'un excipient conservateur antimicrobien. →

- ✓ Moduler la dissolution ou la libération d'une substance active à partir du support : Deux cas :

- **Cas n° 1 Formes galéniques solides à libération différée:** Après administration orale du médicament, la forme galénique solide demeure intacte dans l'estomac, et ne libère le P.A. que lors de son arrivée dans l'intestin. Comment élabore-t-on ces formes galéniques ?



- **Cas n° 2 Forme galénique solide à libération prolongée:** Après administration orale du médicament, le P.A. est libéré lentement et progressivement tout le long du tractus digestif (TD) sur une durée de plusieurs h



4. Type Des Excipients.

Différentes type sont possibles pour les excipients, selon leur complexité ou leur famille chimique. La première classification répartit les excipients en excipients simples (lipophiles, hydrophiles, amphiphiles) et en excipients complexes.

a. Les excipients simples : Trois sous-groupes se différencient:

Sous-groupes	Les excipients lipophiles:	Les excipients hydrophiles:	Les excipients amphiphiles :
Exemples	-les hydrocarbures avec la vaseline, -les triglycérides avec l'huile d'olive, -les esters d'acides gras avec le myristate d'isopropyle,	-l'eau, -le polyéthylène -l'acétone, -l'éthanol, -le propylène-glycol.	-les mono et diglycérides avec la monooléine, -les dérivés de la lanoline.

b. Les excipients complexes : Leur nombre est important, citons pour exemple: les alcools gras (l'alcool cétostéarylique), les esters de glycérol, de propylène-glycol.

5. Classification des excipients

Selon l'origine nous classerons ces excipients en deux grands groupes: **minéral et organique**, et en fonction des classes chimiques auxquelles ils appartiennent. Ce mode de classification est pertinent dans la mesure où la structure chimique des excipients influence leurs caractéristiques physico-chimiques et donc leurs applications.

5.1. Classification selon l'origine

5.1.1. Excipients d'origine minérale

a. Excipients minéraux liquides

- **Eaux utilisées en Pharmacie** : L'eau est l'utilité la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique ou plus simplement lors de la préparation de la grande majorité des médicaments. L'eau est utilisée en tant qu'excipient, pour reconstituer un médicament, lors des étapes de synthèse du PA ou de la formulation du produit fini ou comme élément principal de nettoyage des cuves, des équipements ou des emballages primaires. Différentes qualités d'eau sont nécessaires, selon l'utilisation qui en serait faite. Les différentes qualités d'eau se remarquent par leur pureté chimique et microbiologique. Ainsi, si on veut avoir un usage pharmaceutique de l'eau, on cherchera donc à **la purifier**. Pour cela il existe plusieurs méthodes possibles : **la déminéralisation, la distillation et l'osmose inverse, ultrafiltration, microfiltration...ect**

✓ **Les différentes qualités d'eau**

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

Principaux caractères de l'eau purifiée :

- Liquide limpide, incolore, inodore, insipide
- Eau caractérisée quant aux taux limites en de : Nitrates, Métaux lourds, aluminium, endotoxines bactériennes
 - **Eau pour préparations injectables** Eau destinée à la préparation des médicaments :
 - soit pour administration parentérale à véhicule aqueux (**Eau PPI en vrac**)
 - soit à la dissolution ou à la dilution de substances ou préparations pour administration parentérale (**eau stérilisée pour préparations injectables**).

Méthode de préparation: la distillation.

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

Caractéristiques de propriété microbiologique:

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

Caractéristiques physiques

- Conductivité : maximum $1,1 \mu\text{S}/\text{cm}$ à 20°C
- Teneur en carbone organique total : *maximum 0,5 mg/l*

- **Principales méthodes de purification de l'eau**

Les méthodes de purification sont nombreuses elles sont choisies en fonction du degré de purification souhaitée et de l'utilisation de l'eau produite parmi les principales techniques de purification, il est possible de citer :

- **Déminéralisation**

- **Distillation**

- **Osmose inverse**

- **Ultrafiltration**

- Adsorption sur charbon

- Electrodésionisation

- Photooxydation

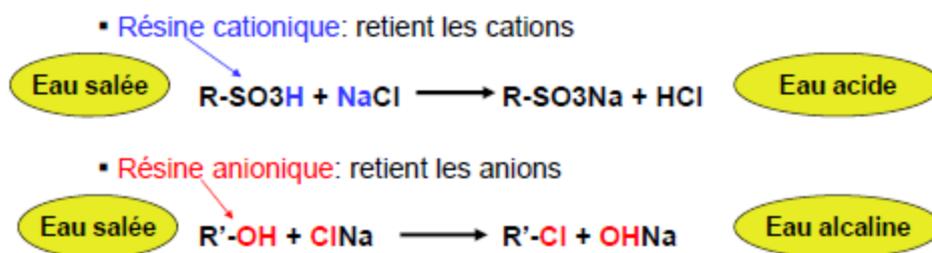
- Microfiltration

- La déminéralisation : les échangeuses d'ions

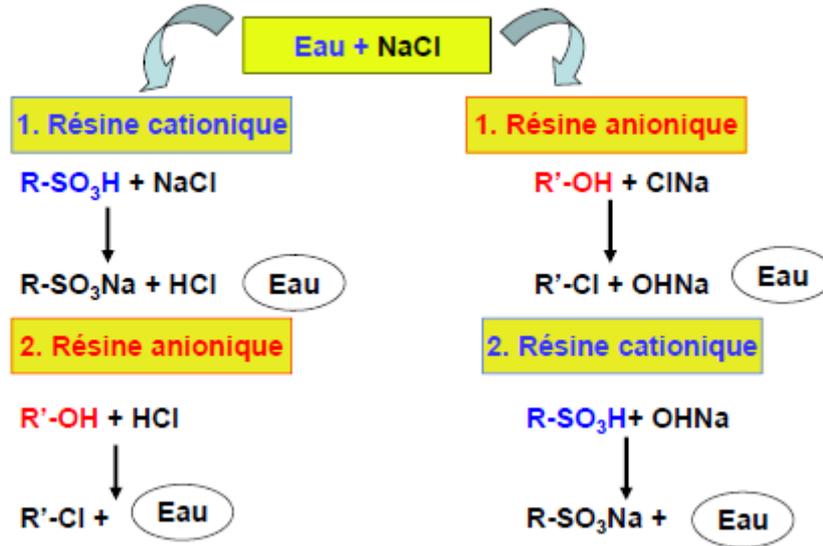
Principe: Passage de l'eau sur un lit de particules sphériques (encore Appelées grains de résines): les échanges ont lieu de la manière suivante:

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

On distingue donc deux types de résines :



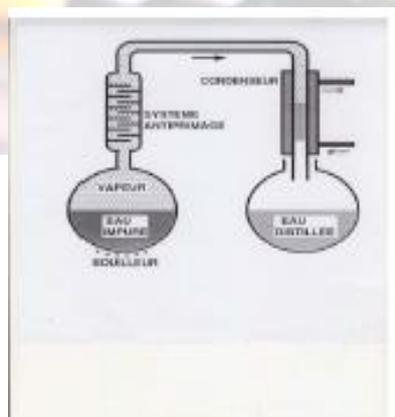
Déminéralisation d'une eau salée (NaCl) par la mise en œuvre de 2 types de résines : une résine cationique et une résine anionique



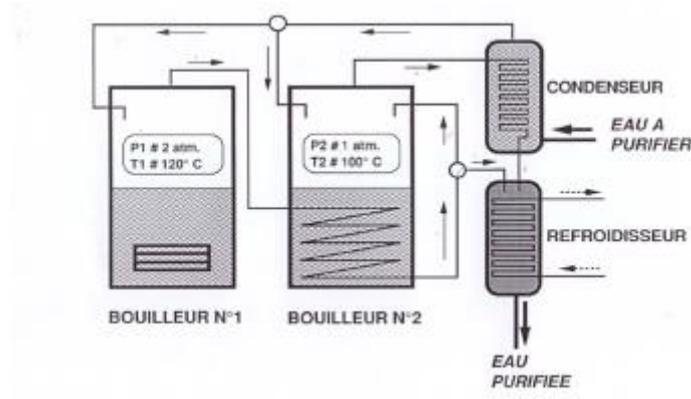
➤ La Distillation

Principe: Processus en 2 principales étapes:

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



Distillateur à simple effet ou distillateur de laboratoire



Distillateur à multiples effets ou distillateur

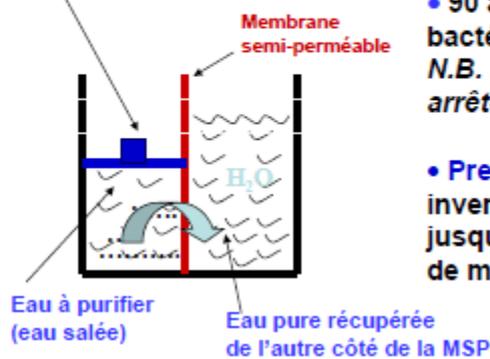
Industriel

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

→ Eau pure débarrassée des principaux contaminants...

- **L'osmose inverse** :(mis au point par la NASA pour filtrer l'urine des cosmonautes afin de récupérer de l'eau pure...)

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

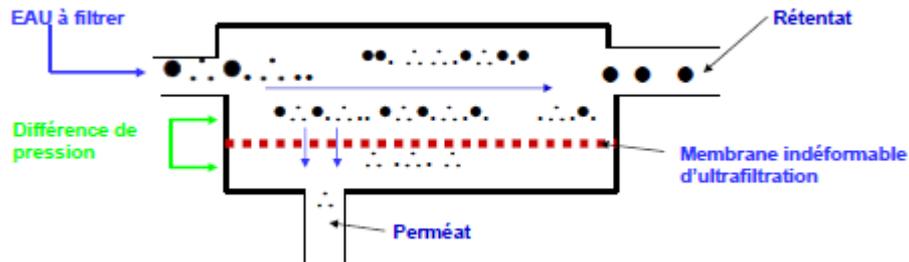


- **Nature membrane semi-perméable** triacétate de cellulose ou polyamide, pores très fins : 2 à 3 Å ou 0.2 à 0.3 nm.

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

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

- **L'ultrafiltration ou ultrafiltration tangentielle :** Technique utilisant des membranes d'ultrafiltration dont les pores indéformables (ou seuils de coupure) sont compris entre 0.0001 à 0.02 µm. avec 1 seuil de coupure 0, 002 µm, substances organiques, pyrogènes et bactéries sont arrêtés.



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

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

♦ **Distillation - Osmose inverse - Ultrafiltration :** sont des techniques efficaces pour éliminer l'ensemble des contaminants de l'eau. La *Pharmacopée Européenne* indique que seule la méthode de *distillation* est autorisée pour la préparation de l'Eau pour Préparations Injectables

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

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

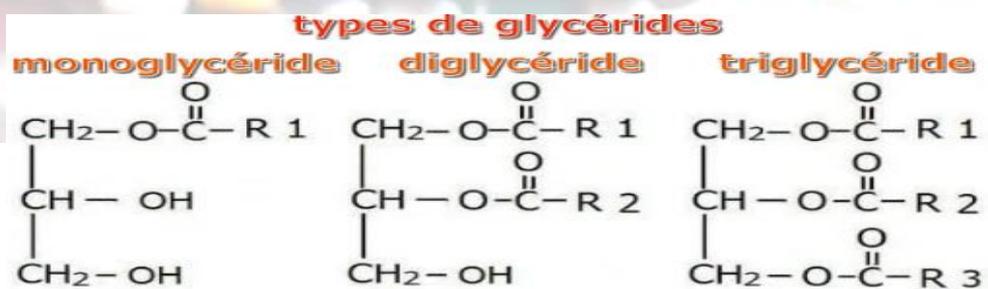
b. Excipients minéraux liquides et semi-solides :

- ✓ Excipients dérivés des hydrocarbures: Formule C_nH_{2n+2} exemple de Paraffine liquide - Paraffine liquide légère.

- ✓ Excipients pour formes semi-solides destinées à l'administration cutanée exemple de vasline.
- ✓ Excipients minéraux solides : Chlorure de sodium purifié : NaCl (agent isotonisant) Sels de calcium (diluant pour comprimés et gélules).

5.1.2 Excipients d'origine organique

- ✓ **Excipients dérivés des alcools** : R - OH (Alcool éthylique ou Ethanol : CH₃- CH₂ OH solvant totalement miscible à l'eau en toute proportion...
 - Propylène glycol (1,2 - propanediol: CH₃ CHOH CH₂OH Solvant non aqueux hydrophile utilisé dans les préparations semi-solides et liquides pour voie orale et voie parentérale.
 - Le glycérol: HOCH₂ - CHOH - CH₂OH Solvant non aqueux hydrophile utilisé dans les préparations semi-solides et liquides pour voie orale et voie parentérale.
- ✓ **Excipients dérivés des esters** : (R - COO - R') Dérivés obtenus par estérification d'alcools par des acides gras ou acides carboxyliques à longues chaînes carbonées : C₁₂ à C₁₈ par exemple :
 Les Glycérides Principale application : base pour la fabrication de suppositoires destinés à fondre dans l'ampoule rectale.



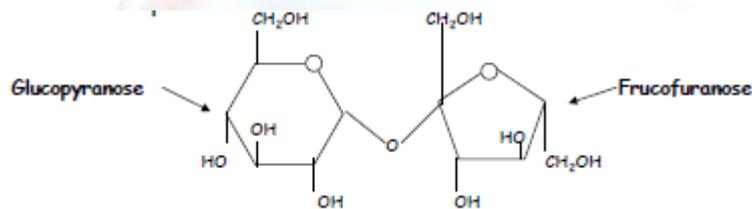
Exemples de glycérides

- **Les Huiles végétales purifiées** : Arachide, Olive, Amande douce, Coton,
- Solvants non aqueux lipophiles pour les P.A. insolubles dans l'eau dans les préparations à usage parentérale (voie intramusculaire)
- Phase lipophile dans la préparation des émulsions et des crèmes.

- **Les Cires ou les Cérides esters** d'alcool gras à longues chaînes et du d'acides carboxyliques à longues chaînes également Les cires sont solides ou semi-solides à l'état naturel et à T° ambiante.
- **Cire d'abeille blanche** : permet d'augmenter la consistance des pommades.
- **Graisse de laine de mouton** (lanoline ou lanoléine): Propriété particulière = capacité à absorber 2 à 3 fois son poids d'eau. Aide à l'incorporation des P.A. liquides hydrosolubles dans les pommades lipophiles.

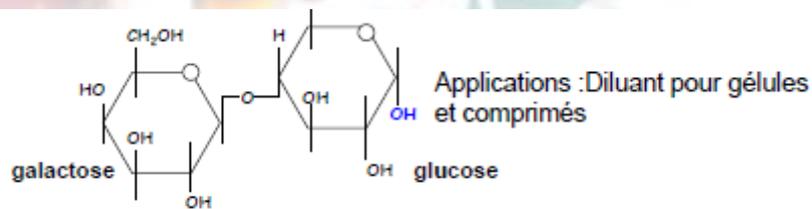
✓ **Excipients dérivés des glucides et Dérivés :**

- **Le saccharose:** origine : canne à sucre, betterave Nom chimique : β -D-fructofuranosyl- α -D-glucopyranose Formule chimique : $C_{12}H_{22}O_{11}$



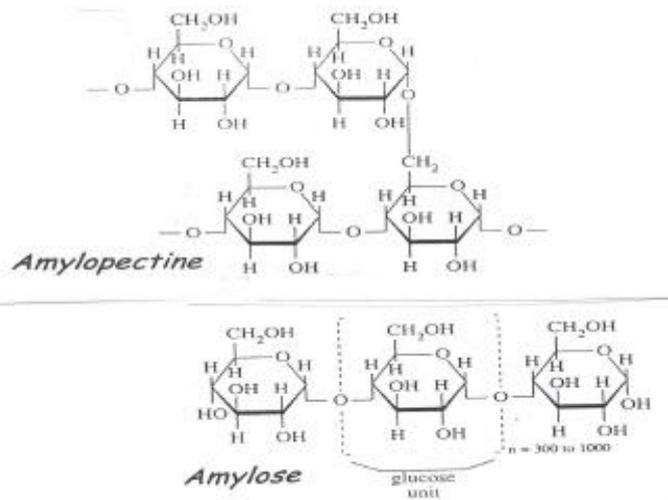
- **Le lactose:** origine : lait de vache Nom chimique : β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopyranose

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



- **Les amidon :** (glucide de masse moléculaire élevée) Nom chimique :

Amidons = Amylose + Amylopectine: constitués d'un enchaînement de plusieurs molécules d' α -glucose Formule empirique : $(C_6H_{10}O_5)_n$ avec $n = 300$ à 1000



Source d'amidon selon la pharmacopée européenne : - **Amidon de maïs** (*Maydis Amylum*), **Amidon de riz** (*Oryzae Amylum*)

- **Amidon de pomme de terre** (*Solani Amylum*), **Amidon de blé** (*Tritici Amylum*)

Applications

- **Diluants** : fabrication des gélules et des comprimés (compression directe, granulation humide)
- Agent de désagrégation des comprimés
- Agent liant des comprimés, sous la forme **d'empois**, c-à-d amidon gélifié dans l'eau chaude.
- **Les gommes** : Dérivés des glucides ou polysaccharides de masse moléculaire élevée, Nom chimique : **polysaccharides galacto-mannanes**, Structure chimique : polymère de **mannopyrranose- galactopyrranose**

Glucide de MM élevée + hémicellulose....

Différentes origines naturelles = *exsudats résineux* de plantes

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

Applications

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



ii. CONDITIONNEMENT DES MÉDICAMENTS

1. **Définition** : l'ensemble des articles entourant la forme pharmaceutique depuis sa fabrication jusqu'à son utilisation (emballage). C'est l'Opération complémentaire de mise en forme.
2. **Types de conditionnement** : deux types, le plus souvent associé l'un à l'autre:
 - ✓ **Le conditionnement primaire**: élément en contact direct avec la forme pharmaceutique. Exemples: Blistères, ampoules, flacons..
 - ✓ **Le conditionnement secondaire**: élément contenant le conditionnement primaire, sans contact direct avec la forme pharmaceutique, le plus souvent constitué d'une boîte cartonnée, renferme la notice et peut contenir des accessoires (cuillères, compte goutte...).
3. **Rôle de conditionnement**
 - a. **Rôle de protection** : Protéger le médicament jusqu'au moment de l'utilisation contre:
 - ✓ les agressions extérieures: (Humidité, lumière , air)
 - ✓ Contaminations biologiques.
 - ✓ Dommages physiques
 - b. **Rôle fonctionnel**:
 - ✓ Faciliter l'emploi (Seringue graduée en unité de masse corporelle (Calendrier, Stylos injecteurs d'insuline)
 - ✓ Intervenir dans son efficacité: •Masque naso- buccal
 - ✓ Augmenter la sécurité de son utilisation, (Conditionnement à sécurité enfant (presser et tourner), Dispositifs de fermeture inviolable).
 - c. **Rôle d'identification et d'information**:
 - ✓ Etiquetage : nom commercial, DCI, dosage, voie d'administration, n lot, DDF,DDP...
 - ✓ Notice: indications, effets indésirables, mode d'emploi, précautions à prendre.

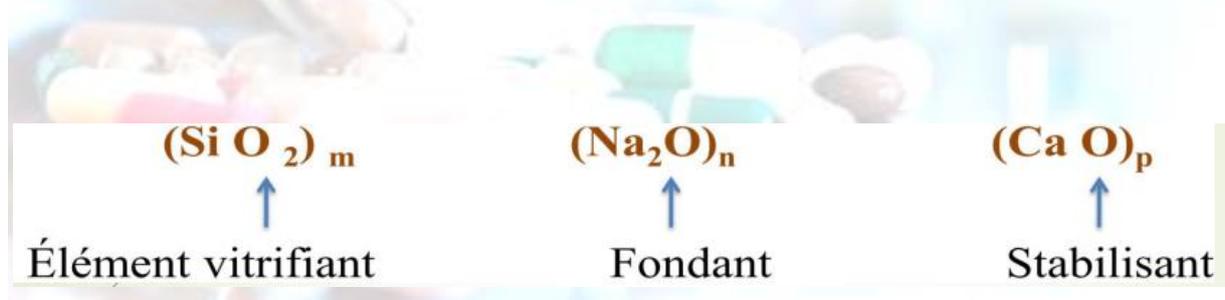
4. Critères de qualité des matériaux et articles d'emballage

- ✓ ➤ Résistance physique suffisante. ➤ Peu encombrant que possible.
- ✓ ➤ Imperméabilité aux constituants du médicament.
- ✓ ➤ Imperméabilité aux agents extérieurs.
- ✓ ➤ Inertie chimique vis-à-vis du contenu.
- ✓ ➤ Innocuité absolue
- ✓ ➤ L'aptitude à se prêter aux divers traitements industriels (moulage à chaud, thermosoudage, ...).

5. Principaux matériaux de conditionnement

5.1. **Le verre:** Premier matériau utilisé en pharmacie, du fait de ses propriétés particulières (dureté, transparence, stabilité, inertie chimique, etc.), et ce, malgré ses défauts (fragilité, grande densité, encombrement...).

a. **Composition chimique:** A base de silice, le verre peut être additionné des éléments



Ces trois composants principaux peuvent être remplacés partiellement ou additionnés d'éléments divers qui leur confèrent des propriétés particulières. Par exemple ; B_2O_3 remplaçant partiellement SiO_2 diminue le coefficient de dilatation et donne un verre moins fragile aux variations de température et plus neutre. -La présence de K_2O augmente l'éclat du verre.

b. **Propriétés physiques du verre :**

-La fragilité aux variations de température s'explique par un coefficient de dilatation élevé et une faible conductibilité thermique. Cette fragilité à la chaleur est d'autant plus grande que le verre est épais. -La transparence aux rayons visibles permet d'apprécier la limpidité des solutions et d'observer les changements d'aspect du médicament (stabilité). Dans certains cas, on a intérêt à protéger le contenant contre la lumière.

c. Propriétés chimiques du verre :

Les verres étant des silicates minéraux, les produits organiques sont pratiquement sans action sur eux. En revanche, ils sont attaqués par les réactifs minéraux : avec l'eau et les acides, il y a seulement échange des cations, tandis qu'avec les bases le verre est lentement et totalement détruit.

d. Différents types de verre utilisés en pharmacie

Notion de résistance hydrolytique: « C'est la résistance offerte par le verre à la cession de substances minérales solubles dans l'eau, dans des conditions déterminées de contact entre la surface intérieure du récipient ou les grains de verre et l'eau. » Cette résistance hydrolytique est évaluée par le titrage de l'alcalinité relarguée. Selon cette résistance on distingue 04 classes de verre: I, II, III, IV.

Verres de classe I: Verres neutres dans la masse, représentés par des verres borosilicatés. De résistance hydrolytique élevée, ils ne cèdent aucun élément (soluble ou insoluble). Convient pour la plupart des préparations aqueuses pour usage parentéral ou non.

Verres de classe II: Verres calcosodique traités en surface en vue d'augmenter leur résistance hydrolytique. Ils cèdent peu de bases. Convient pour les préparations aqueuses acides et neutres pour usage parentérale ou non.

Verres de classe III : Verre calcosodique de résistance hydrolytique moyenne. Convient pour les préparations en véhicule non aqueux pour usage parentéral, les poudres pour usage parentéral et les préparations pour usage non parentéral.

Verres de classe IV : Verre calcosodique de faible résistance hydrolytique. Convient pour les préparations solides et certaines préparations liquides ou semi solides pour usage non parentéral. NB : Seuls les récipients de verre de classe I sont réutilisables.

5.2. Les matières plastiques et articles en plastique

Ce sont des produits organiques résultant de la répétition plus ou moins importante d'un monomère. Les liaisons au sein du polymère peuvent être linéaires ou ramifiées (liaisons covalentes ou secondaires). Ces liaisons conditionnent les deux principales propriétés des matières plastiques à savoir : plasticité et élasticité. On distingue :

-**Les polymères thermoplastiques** qui deviennent suffisamment fluides par chauffage pour permettre le moulage.

-**Les polymères thermodurcissables** qui ne se ramollissent pas par chauffage, on s'arrange donc pour que la polycondensation s'achève dans le moule.

Les principales matières plastiques sont :

5.2.1. Matières thermoplastiques :

a. **Polyéthylènes (PE) :** C'est la matière plastique la plus utilisée dans l'emballage. Leurs propriétés varient avec le degré de cristallinité, la masse moléculaire et la ramification. Deux types sont distingués: - Basse densité (BDPE): Sensible à des $T^{\circ} > 80^{\circ}\text{C}$. - Haute densité (HDPE): Sensible à des $T^{\circ} > 115^{\circ}\text{C}$. Le HDPE est moins perméable et plus résistant, mais il est moins souple et moins transparent que le LDPE. On en fait : des flacons à parois souples (poudreurs, pulvérisateurs, compte-gouttes...), des récipients rigides, des tubes pour comprimés et poudres, des tubes pour pommades, des moules-emballages pour suppositoires, des seringues...

b. **Polypropylène (PP) :** Le polypropylène est utilisé mais à une échelle beaucoup plus réduite. Ses propriétés sont voisines à celles du PE mais il résiste mieux à la température (jusqu'à 150°C par la chaleur humide). On peut en faire des films et des contenants rigides. C'est la matière plastique la plus utilisée pour les seringues.

c. Polyoléfines : Obtenues par polymérisation de l'éthylène ou du propylène ou par copolymérisation de ces derniers avec des acides carboxyliques ou d'esters.

d. Polychlorure de vinyle (PVC) : C'est une matière rigide qui se travaille comme un métal léger. Additionné de plastifiants, il donne une matière plus souple qui convient pour de nombreux usages. Utilisé en feuilles sous forme de tubes, sachets, boîtes, flacons, blister ALU / PVC ...etc ou pour poches pour solutions injectables et tubes souples pour perfusion.

e. Polystyrène : C'est une matière rigide assez dure qui a l'apparence du verre mais bien plus légère, qui se colore facilement et qui a un cout faible. Cependant, il est fragile et non résistant à la chaleur donc non stérilisable. Utilisé pour les boites, tubes rigides et flacons.

f. Polyamides : Ils ont de bonnes propriétés mécaniques, une bonne résistance thermique et permettent le conditionnement sous vide.

g. Dérivés cellulosiques: Utilisés surtout sous forme de films d'emballage, suremballage et fardelage (la cellulose régénérée, la nitrocellulose, l'acétate de cellulose...). 1.8. Silicones : Utilisés pour le bouchage, comme revêtements de surface et pour l'hydrofugation de la verrerie

