

III.1. Introduction :

Au même titre que les Principes Actifs, les excipients jouent un rôle capital dans le médicament à plusieurs niveaux :

- conception
- fabrication
- conservation et administration du médicament.

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

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

III.2 Définition d'un excipient :

Tout composant, autre que le principe actif, qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au principe actif, ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit, telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect, le goût et l'acceptabilité pour le patient, d'assurer la conservation, de faciliter la mise en forme et l'administration du médicament. La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients.

Véhicule :

Dans les préparations liquides, vecteur du principe actif. Il est composé d'un ou plusieurs excipients qui assurent une consistance liquide véhiculant les principes actifs.

Base :

Dans les préparations solides et semi-solides, vecteur du principe actif, composé d'un ou plusieurs excipients

III.3. Rôles des excipients :

III.3.1. Faciliter l'administration des principes actifs :

C'est le cas des solvants des solutions injectables et buvables et des excipients pour pommades, suppositoires, etc., mais aussi des aromatisants, édulcorants, colorants qui font mieux accepter le médicament par le malade ;

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.)

III.3.2. Améliorer l'efficacité du principe actif :

C'est le cas d'un excipient pour pommade qui facilite la pénétration d'un principe actif ou de celui d'une forme à libération prolongée qui augmente la durée d'activité ;

III.3.3. Assurer la stabilité et par conséquent la conservation jusqu'à la limite d'utilisation fixée :

C'est le cas des conservateurs : antiseptiques, antifongiques, antioxygènes, etc. et aussi des acides, bases et tampons qui permettent l'ajustement du pH.

Par exemple, un médicament contenant des substances actives fragiles : comme les PA sensibles à l'oxydation:

Addition d'un excipient conservateur antioxydant protégera le PA.

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

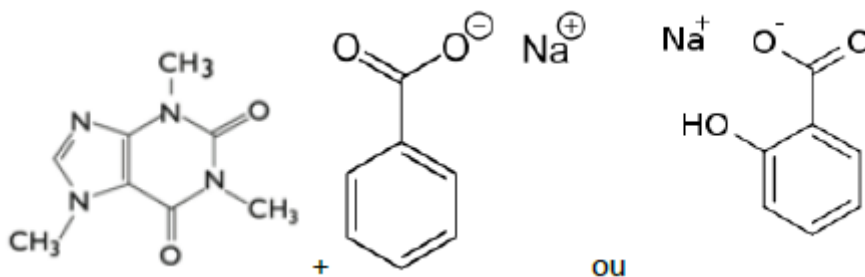
Addition d'un excipient conservateur antimicrobien.

III.3.4. Excipients destinés à faciliter la préparation des médicaments : Exemples : diluants, agglutinants, dans la fabrication des comprimés.

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

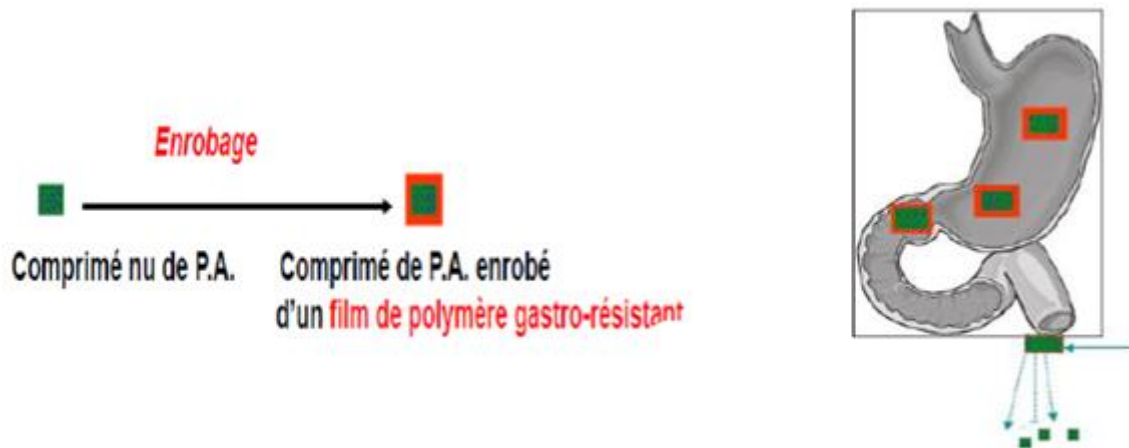
□ **Obtention d'un complexe** [Caféine + benzoate de Na] **soluble** l'eau froide.



III.3.5. Excipients destinés à modifier la libération et/ou la distribution du principe actif à partir de son support: Exemple :

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 ?*



L'excipient qui constitue le film polymère, tel que le polymère **Acétophtalate de cellulose** génère un film insoluble en milieu acide, et donc dans l'estomac (*pH entre 1.5 et 3*).

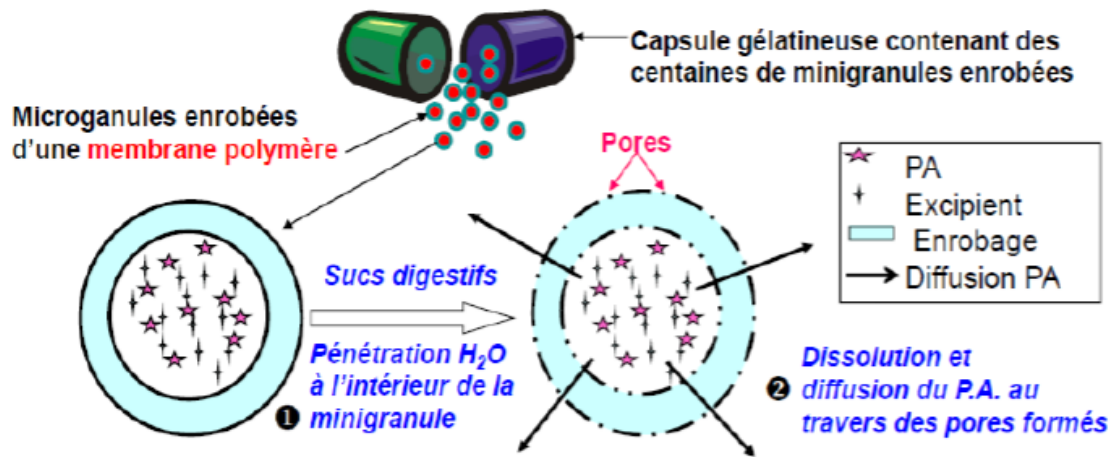
- Le film polymère en revanche est détruit en milieu légèrement alcalin, et donc dans l'intestin (*pH entre 5 et 7.5*). La destruction du film polymère libère le P.A.

Application : protection du P.A. contre sa destruction en milieu acide (estomac)

(L'enrobage est une opération importante de l'unité qui vise à modifier la couleur, protéger, cacher le goût ou créer une libération différente des médicaments dans la production pharmaceutique).

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.



L'excipient qui constitue la membrane polymère chargée de ralentir la libération du P.A. est **l'éthylcellulose**.

- Cet excipient génère un film insoluble à tous les pH du tube digestif (TD). En revanche, des pores se forment progressivement au travers desquels s'échappe le PA dissous.

III.4. Caractère d'inertie des excipients

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

III.4.1 Inertie de l'excipient vis-à-vis du principe actif

Dont l'excipient ne doit ni inhiber, ni augmenter l'activité.

On ne remplace pas un excipient par un autre sans une étude préalable ; certains retiennent les principes actifs et ne les cèdent que difficilement à l'organisme

L'accroissement d'activité peut engendrer des phénomènes toxiques.

III.4.2 Inertie vis-à-vis du malade

Exigence d'une totale absence d'activité pharmacologique de l'excipient, ceci doit être vérifié pour les nouveaux excipients par des essais d'innocuité.

En fait, la neutralité absolue vis-à-vis de l'organisme n'existe pas toujours.

L'eau est le seul solvant parfaitement toléré par voie parentérale et pourtant, en cas d'incompatibilité, il faut bien la remplacer par un autre qui le sera moins.

III.4.3 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.

Le problème se pose surtout avec les excipients liquides ou pâteux. Ceux-ci ne doivent ni dissoudre des éléments des articles de conditionnement, ni inversement être absorbés par ceux-ci.

- ✓ À noter que les défauts d'inertie sont parfois dus à des impuretés. On peut citer le cas d'excipients obtenus par polymérisation en présence de catalyseurs. Des traces de ceux-ci peuvent être la cause de la dégradation rapide d'un principe actif donné.

III.5. Les grandes familles d'excipients

Les excipients liquides: eau, alcool éthylique, propylène-glycol, glycérine.

- Les glycérides: huiles végétales, etc.

- Les cires: cire blanche, lanoléine, cire de carnauba, etc.

- Les hydrocarbures et silicones: huiles de vaseline, paraffine, huiles de silicones, etc.

- Les sucres, dérivés des sucres et macromolécules hydrophiles: saccharose, lactose, sorbitol, amidons, gommes (arabique, adragante...), alginates, cellulose et dérivés (méthylcellulose), protéines (gélatines...), produits de synthèse (polyvidone, P.E.G.), etc.

- Les produits minéraux: silice, talc, silicates divers (kaolin, bentonites...), oxyde de titane, etc.

- Les surfactifs: surfactifs ioniques (anioniques et cationiques) et surfactifs non ioniques, etc.

NB. Le galéniste expérimenté a une bonne connaissance des caractéristiques physico-chimiques des excipients, d'où une certaine maîtrise dans l'art de "formuler".

III.5.1 Les excipients liquides et semi liquides

III.5.1.1.L'eau :

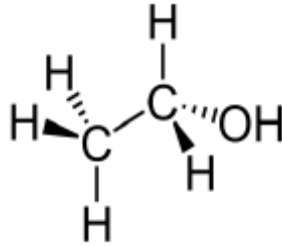
L'eau est l'excipient le plus utilisé dans la pharmacie. Dans de nombreuses monographies, la Pharmacopée indique l'emploi de l'eau sans qualificatif, ce qui signifie qu'il est alors possible d'utiliser soit l'eau purifiée, soit l'eau distillée. (Voir chapitre IV)

III.5.2. Les autres excipients liquides et semi-solides :

Les liquides utilisés comme excipients sont très nombreux ; nous citerons :

III.5.2.1. L'alcool éthylique :

L'alcool sans qualificatif est, selon la Pharmacopée Française, soit l'alcool absolu ou un mélange d'éthanol et d'eau. Il comprend entre 94,7% et 96,6% V/V d'éthanol.



a. Production de l'éthanol

L'éthanol peut être produit industriellement à partir de la pétrochimie par hydratation de l'éthylène, et par fermentation alcoolique de levures.

➤ Synthèse

En utilisant l'hydratation par catalyse acide de l'éthylène, suivant la réaction :



➤ Fermentation

Glucose \longrightarrow Ethanol + Dioxyde de carbone



b. Propriétés physiques

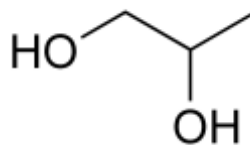
- C'est un liquide incolore, volatile, d'odeur caractéristique, miscible à de nombreux solvants.
- Sa masse volumique est de $0,81\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ pour un Ethanol à 95% v/v (à 15°C).
- Sa température d'ébullition est de $78,8^\circ\text{C}$.
- Il est miscible à l'eau, la glycérine, les autres alcools, l'éther, le chloroforme mais non miscible aux huiles.

c. Propriétés galéniques

Il peut être utilisé seul ou associé à d'autres solvants miscibles, pour la préparation de solutés destinés à l'usage externe ou interne :

- ✓ Pour faciliter la solubilisation de certaines molécules
- ✓ Pour favoriser le passage transcutané de principes actifs.
- ✓ Dans les solutés pour usage externe, l'alcool ajoute à ses qualités de solvant ses propriétés personnelles d'antiseptique.
- ✓ Dans les préparations pour usage interne, il favorise la conservation, en empêchant le développement des micro-organismes.
- ✓ Dans les formes sèches orales, il est particulièrement utilisé dans la granulation par voie humide ou comme agent d'enrobage des comprimés

III.5.2.2. Le propylène-glycol :



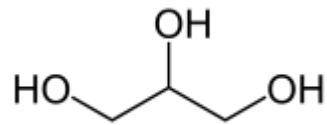
a. Propriétés physiques :

Il se présente sous la forme d'un liquide incolore, inodore, un peu plus dense que l'eau, visqueux, hygroscopique, miscible à l'eau, l'alcool et le chloroforme, soluble dans l'éther, il dissout un grand nombre d'essences, mais pas les huiles.

b. Propriétés galéniques :

Il est employé comme solvant, notamment dans le cas de principes actifs insolubles dans l'eau ou instables en solution aqueuse. On retrouve le propylène-glycol dans des préparations dermatologiques, injectables ou orales. Cependant, il existe un risque de dermatite de contact lors de l'application locale d'une forme pharmaceutique le contenant.

III.5.2.3. La glycérine officinale:



✓ Son pouvoir solvant très étendu tient à la fois de celui de l'eau et de celui de l'alcool ; la glycérine dissout notamment les acides minéraux, certains acides organiques, un grand nombre de sels, les sucres, certaines matières colorantes, certains alcaloïdes...

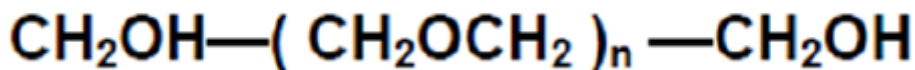
✓ Par ailleurs dotée d'une hydrophilie très importante, la glycérine abandonnée à l'air humide peut absorber jusqu'au quart de son volume d'eau. Cette propriété est utilisée pour éviter la dessiccation de certaines formes galéniques.

✓ La glycérine est ainsi utilisée notamment comme solvant dans les préparations pour usage externe ou pour usage interne, comme agent de conservation ou encore, dans la composition des enveloppes des capsules molles et dans celles de certaines pommades ou suppositoires pour éviter leur dessiccation.

III.5.2.4. Les polyoxyéthylènes-glycols : (PEG ou macrogols)

a. Structure chimiques

Les P.E.G. sont des polymères de l'oxyde d'éthylène



b. Propriétés physiques

Leur présentation physique (liquide ou solide) dépend de leur masse moléculaire.

- ✓ De 200 à 600, ce sont des liquides à viscosité croissante.
- ✓ De 800 à 1500, ils sont onctueux.
- ✓ De 4000 à 6000, ils sont cireux, blanchâtres.
- ✓ De 20 000 à 35 000, ils sont solides.
- ✓ Point de fusion (pour les solides) : entre 50 et 63° C.
- ✓ Les P.E.G. sont très solubles (ou miscibles) dans l'eau. Ils sont également très solubles dans l'éthanol, l'acétone, le chloroforme et pratiquement insolubles dans l'éther, les graisses, les huiles minérales et végétales.

Les PEG peuvent se combiner entre eux et peuvent se combiner aux acides gras pour donner des esters de PEG, présentant à la fois un caractère hydrophile et un caractère lipophile, ce qui lui permet de les utiliser comme agents émulsifs.

L'estérification des PEG donne donc de nombreux autres excipients aux nombreux avantages

c. Propriétés galéniques

- ✓ Les P.E.G. sont utilisés comme excipients pour pommades, seuls ou dans des émulsions pour ajuster la consistance de la phase aqueuse
- ✓ Ils sont aussi utilisés pour leurs pouvoirs solvants.
- ✓ **Seul le P.E.G. 4000 est employé** comme excipient pour les voies internes (suppositoires, ovules)
- ✓ Dans la fabrication des comprimés, les P.E.G. 4000 et 6000 sont utilisés comme liants

III.5.2.5. Les glycérides :

Les glycérides ou glycérolipides, sont des esters d'acides gras et de glycérol. Ils sont majoritairement présents dans le tissu adipeux (90 %). Ils font partie des lipides.

III.5.2.5.1. Les types des glycérides :

Il y a les composés de monoglycérides, de diglycérides et de triglycérides selon le nombre d'hydroxyles du glycérol estérifiés par les acides gras.

a) Les monoglycérides :

Selon que la liaison avec l'acide gras soit celle du milieu (sur le carbone β) ou une périphérique (sur le carbone α ou α'), il s'agit respectivement d'un β -monoglycéride (figure 1) ou d'un α -monoglycéride (figure 2).

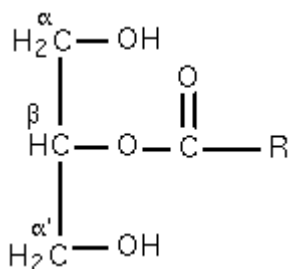


Figure 1

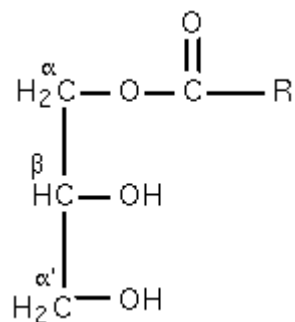


Figure 2

b) Les diglycérides :

Les figures 3 et 4 présentent les deux types de diglycérides. Si les deux acides gras sont identiques ($R_1 = R_2$), c'est un diglycéride homogène. Dans le cas contraire, il s'agit d'un diglycéride hétérogène.

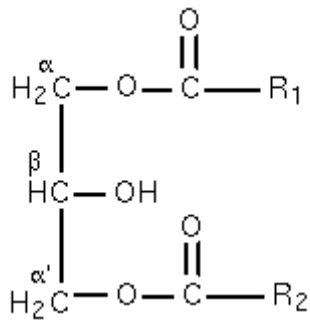


Figure 3

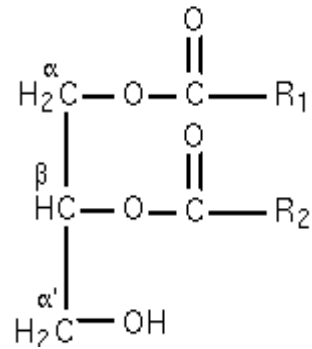


Figure 4

c) Les triglycérides :

Les figures 5 et 6 présentent un triglycéride (TG). Si les trois acides gras sont identiques, il s'agit d'un triglycéride homogène. Sinon, c'est un triglycéride mixte.

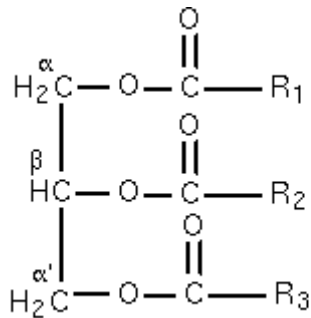


Figure 5

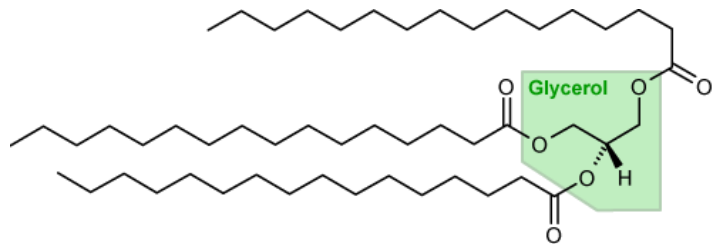


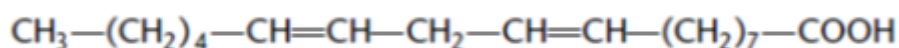
Figure 6 : un triglycéride, le tripalmitoylglycérol. La partie glycérol est surlignée en vert.

Les acides les plus abondants dans les huiles sont des acides à nombre pair de carbone, la chaîne étant saturée ou insaturée :

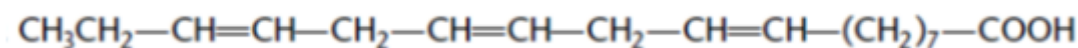
- Acides gras saturés $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$
 - ✓ Acide laurique : C_{12}
 - ✓ Acide myristique : C_{14}
 - ✓ Acide palmitique : C_{16}
 - ✓ Acide stéarique : C_{18}
 - ✓ Acide arachidique : C_{20}
- Acides gras insaturés :
 - ✓ Acide oléique : C_{18} , 1 double liaison



- ✓ Acide linoléique : C₁₈, 2 doubles liaisons



- ✓ Acide linolénique : C₁₈, 3 doubles liaisons



III.5.2.5.2. Propriétés physicochimiques

Les huiles végétales sont le plus souvent des liquides plus ou moins colorés et visqueux. Cependant certaines sont solides (huiles de coco et de palmiste).

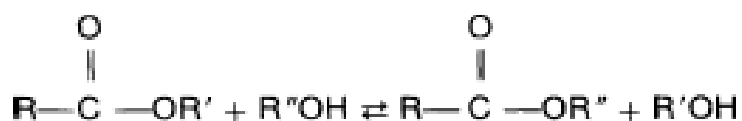
Elles sont insolubles dans l'eau et dans l'alcool mais solubles dans la plupart des solvants organiques non miscibles à l'eau : benzène, chloroforme, trichloréthylène, éther, tétrachlorure de carbone, sulfure de carbone, éther de pétrole, etc.

Leurs principales propriétés sont les suivantes :

a- **Auto-oxydation facile** : Ce phénomène est d'autant plus rapide que les glycérides de l'huile sont riches en acides gras insaturés. Sous l'influence de l'oxygène atmosphérique, il y a d'abord formation de peroxydes puis, par décomposition de ces derniers, apparition de produits secondaires (aldéhydes, cétones, ...) qui modifient les caractères organoleptiques de l'huile (rancissement) ;

b- **Hydrolyse** : les glycérides sont des esters. Ils sont facilement hydrolysés par voie chimique ou enzymatique et donnent alors naissance à un mélange de glycérol et d'acides gras, de mono- et de diglycérides dont les propriétés tensio-actives sont intéressantes en pharmacie galénique;

c- **Alcoolyse** : une réaction d'alcoolyse est une réaction qui consiste à traiter un ester RCOOR' par un alcool R''OH. R'OH est déplacé par R''OH et il s'établit un équilibre :



La même réaction appliquée à des triglycérides conduit à la formation d'esters de l'alcool ROH et à la libération de glycérol :

