

# Introduction à la formulation pharmaceutique : Aspects pratiques de la fabrication

Dr. Farshid Sadeghipour  
Ecole de Pharmacie Genève - Lausanne



---

---

---

---

---

---

---

---

## Définitions générales

- Un médicament (également appelé spécialité pharmaceutique) est un produit utilisé pour traiter les phénomènes pathologiques chez l'homme ou l'animal. Il peut guérir des maladies (médicament curatif), soulager (médicament palliatif) ou prévenir (médicament préventif, tels que les vaccins).
- Un médicament peut aussi remplacer des substances ou des liquides produits par l'organisme ou rendre inactif les germes, les parasites ou les autres agents pathogènes.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Formulation : pourquoi?

- Protéger le PA des influences de l'environnement (humidité, température, microbes...)
  - Comprimés enrobés, ampoules scellées
- Protéger le PA de l'influence de l'acide gastrique pour les médicaments po
  - Comprimés avec enrobage entéro-résistant
- Pour éliminer l'amertume, la salinité, le goût ou l'odeur agressif d'un PA
  - Capsules, comprimés enrobés, sirops aromatisés
- Préparation liquide d'une substance insoluble ou instable dans un diluant donné
  - Suspensions

---

---

---

---

---

---

---

---

## Formulation : pourquoi?

- **Solution limpide d'un PA**
  - Sirops, solutions
- **Libération contrôlée du PA**
- **Une action topique optimale du PA**
  - Pommades, crèmes, patch transdermique, préparation ophtalmiques, ...
- **Possibilité d'introduction direct du PA sur une muqueuse**
  - Formes rectales, vaginales
- **Possibilité d'introduire directement le PA dans la circulation sanguine ou dans un tissu (injectables : stériles)**
- **Action optimale du PA dans le système respiratoire**
  - Aérosols

---

---

---

---

---

---

---

---

## Formulation : pour qui?

- **Cible physiologique choisi : voie d'administration**
  - Préférences du patient si formulation individualisée ou sur demande
  - Praticité de l'administration si formulation officinale ou propre
- **Durée du traitement**
  - Quantité délivrée si PA spécifique pour un ttt à courte durée ou nécessitant un suivi médical
  - Stabilité

---

---

---

---

---

---

---

---

## Formulation : pour qui?

- **Age du patient**
  - **Forme galénique**
    - Enfants < 5 ans : Liquide, Suppositoire
  - **Dosage et précision :**
    - Personnes âgées et enfants : gouttes trop concentrées avec risque de surdosage rapide
    - Personnes âgées : poly-médication
      - Identification facile du médicament préparé par rapport aux autres spécialités
      - Essayer de réduire la fréquence de prises/jour

---

---

---

---

---

---

---

---

## Formulation : Comment?

### ■ Etudes de pré-formulation

#### ● Description physique

- Connaissance de la description physique du PA
- La plupart des PA sont solides
- Ils sont généralement des produits chimiques purs de constitution cristalline ou amorphe

---

---

---

---

---

---

---

---

## Formulation : Comment?

### ■ Etudes de pré-formulation

#### ● PA liquides sont rares, mais ils posent un problème intéressant : la plupart sont volatiles et ne peuvent pas être formulés en comprimés mais également ils sont moins stables :

- Amyl nitrite (vasodilatateur par inhalation) : volatile même à basse température et hautement inflammable. Le PA est conditionné dans de petits cylindres en verre que l'on casse dans une gaze et que l'on fait inhaler à au patient qui a besoin de vasodilatation.
- Clofibrate (hypolipémiant)
- Nitroglycérine (contre les angines de poitrine) formulée en capsule en gélatine molle
- Acide undécylénique : agent fongistatique

---

---

---

---

---

---

---

---

## Formulation : Comment?

### ■ Etudes de pré-formulation

#### ● Taille particulaire

- La taille particulaire peut influencer des propriétés physico-chimiques telles que le taux de dissolution, biodisponibilité, uniformité de contenu, goût, texture, couleur et stabilité
- Les caractéristiques d'écoulement (rhéologiques) et vitesse de sédimentation peuvent dépendre également de la taille particulaire.
- Absorption du PA
  - Absorption orale : Griséofulvine, Nitrofurantoïne, Spirinolactone

---

---

---

---

---

---

---

---

## Formulation : Comment?

- **Etudes de pré-formulation**
  - **Coefficient de partition et constante de dissociation**
    - ⌘ Réponse biologique : passage à travers une membrane biologique
    - ⌘ Membrane biologique : barrière lipidique
    - ⌘ L'absorption : l'ensemble interrelationnel de constante de dissociation, coefficient de partition, pH du site d'absorption
    - ⌘ pKa du PA est un élément primordial à tenir en compte

---

---

---

---

---

---

---

---

## Formulation : Comment?

- **Acceptabilité par le patient**

Voie d'administration	Formulation possible
Orale	Liquides : Potions, suspensions, sirops Solides : Comprimés, capsules, poudres
Parentérale	Injections aqueuses et huileuses Emulsions Liquides intraveineux
Rectale	Suppositoires Crèmes et pommades
Topique	Crèmes et pommades Gels Lotions Liniment Formes transdermales

---

---

---

---

---

---

---

---

## Formulation : Comment?

- **Les médicaments se composent de substances actives et d'excipients et d'adjuvants pharmaceutiques (ou additifs):**
  - Une substance active peut être un élément ou un composé chimique ainsi que les mélanges et solutions naturels qui en sont issus, mais elle peut aussi être végétale ou animale. La plupart sont surtout des substances actives artificielles, c'est-à-dire obtenues par synthèse chimique ou selon les techniques de la biotechnologie ou du génie génétique.
  - Les excipients sont nécessaires pour donner au médicament une forme utilisable, assurer sa conservation, lui donner un arôme ou une couleur.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Exigences pour les excipients et adjuvants pharmaceutiques

- **Présence Justifiée**
- **Satisfaire aux exigences de bonne hygiène**
  - Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques (§5.1.4 Ph Eur)
- **Compatibilité chimique et/ou physico-chimique**
- **Inertie relative en activité (ou toxicité) sauf si ajouté à cet effet**
- **Pas d'effet pharmacologique**
- **Ne pas perturber le dosage, la biodisponibilité**

---

---

---

---

---

---

---

---

## Différentes catégories d'additifs

- **Colorants :**  
substances qui ajoutent ou redonnent de la couleur à un médicament et a comme rôle de
  - Masquer une apparence déplaisante de la formulation tel qu'un comprimé avec une couleur non-définie
  - Améliorer l'acceptabilité par le patient (liquide colorée et claire)
  - Donner une couleur constante à une préparation
  - Permettre une identification claire : un même médicament de différents dosages
  - Donner un avertissement : avertir que la solution n'est pas injectable et la différentier des autres solutions utilisées concomitamment

---

---

---

---

---

---

---

---

## Différentes catégories d'additifs

- **Colorants**
  - Non toxique et sans effet pharmacologique, ni goût ni odeur particuliers
  - Une entité chimique bien définie et une coloration stable, pure et facile à identifier et doser si nécessaire
  - Grande solubilité dans l'eau ou le vecteur principal s'il est lipophile
  - Grand pouvoir de coloration, afin de pouvoir l'utiliser en quantités infimes

---

---

---

---

---

---

---

---

## Différentes catégories d'additifs

### ■ Colorants

- Ne pas être thermolabile ou photo-labile, ou facilement hydrolysable, oxydable ou réductible et sujet à des changements de pH
- Ne pas interférer ni avec la molécule du PA ni dans les essais de ce dernier
- Ne pas s'adsorber facilement,
- Disponible en abondance à la qualité requise et bon-marché

---

---

---

---

---

---

---

---

## Différentes catégories d'additifs

### ■ Colorants :

Exemples (autorisés dans les denrées alimentaires)

- E 100 Curcumine
- E 101 Riboflavine, riboflavine-5'-phosphate
- E 102 Tartrazine
- E 104 Jaune de quinoléine
- E 110 Sunset Yellow FCF, jaune orangé S
- E 120 Cochenille, acide carminique, carmins
- E 122 Azorubine, carmoisine
- E 123 Amarante
- E 124 Ponceau 4R, rouge cochenille A
- E 127 Erythrosine

---

---

---

---

---

---

---

---

## Différentes catégories d'additifs

### ■ Colorants :

Exemples (autorisés dans les denrées alimentaires)

- E 128 Rouge 2G
- E 129 Rouge allura AC
- E 131 Bleu patenté V
- E 132 Indigotine, carmin d'indigo
- E 133 Bleu brillant FCF
- E 140 Chlorophylles, chlorophyllines
- E 141 Complexes cuivriques de ch
- E 150 Caramel ordinaire
- E 160 Carotènes mélangés,  $\beta$ -carotène

---

---

---

---

---

---

---

---

## Différentes catégories d'additifs

- **Arômes**
  - substances ajoutées dans ou sur les médicaments pour leur conférer une sapidité particulière, elle peuvent donner à la fois un goût et un parfum :
    - Un des buts principaux de la formulation, est de fournir un médicament acceptable, et espérons, avec un goût plaisant
    - Un mauvais goût peut avoir un effet vomitif et mettre en péril la compliance
    - Le goût peut être affecté par d'autres facteurs tels que la température, nature physique ou caractéristiques particuliers (astringence) et donc une notion complexe

---

---

---

---

---

---

---

---

## Différentes catégories d'additifs

- **Arômes**
  - La plupart des arômes sont également odorants, donc le cerveau reçoit des stimuli combinés des deux sens olfactif et gustatif simultanément, ce qui constitue le signal global de l'arôme
  - L'aromatisation ou la correction de goût d'un médicament dépend de l'âge :
    - Les enfants préfèrent les arôme fruités
    - Les adultes les goûts acides
    - Les personnes plus âgées préfèrent des saveurs à la menthe ou vinaïres
  - Les goûts changent selon l'état de santé ou le type de maladie ou la médication en cours

---

---

---

---

---

---

---

---

## Différentes catégories d'additifs

- **Arômes :**
  - Non-toxique, soluble, stable et compatible avec la préparation
  - L'aromatisation d'un médicament est plus de l'art que de la science
  - L'aromatisation est totalement expérimentale et ce, malgré une certaine expérience indispensable

---

---

---

---

---

---

---

---

## Différentes catégories d'additifs

### ■ Arômes :

- Souvent la combinaison de deux arômes permet un meilleur masquage du goût désagréable
  - Citron+menthe contre l'amertume
  - Caramel+cassonade contre la salinité
  - Arômes fruités contre l'acidité
- Amertume : problème majeur de correction de goût
  - Abricot, chocolat, glycine, glutamate monosodique, ...
- L'aromatisation doit être toujours effectuée sur la formule finale (effet d'autres ingrédients p.ex. conservateurs)

---

---

---

---

---

---

---

---

## Différentes catégories d'additifs

### ■ Arômes

- Naturels
  - Essences : Anis, cannelle, cacao, menthol
  - Vanille
  - Extraits : orange, citron
- Synthétiques
  - Arômes alimentaires :
    - Fraise, framboise, banane, ...
  - Chloroforme : Eau chloroformée BP
  - Benzaldéhyde
  - Vanilline
  - Alcools, aldéhydes, acides gras, cétones, lactones, ...

---

---

---

---

---

---

---

---

## Evaluation de l'aromatisation

- Peu de volontaires pour « goûter » les médicaments, rôle généralement assumé par le galéniste lui-même
- Soumettre tout nouveau volontaire à un test :
  - Prendre trois échantillons dont deux sont identiques et le testeur doit trouver l'intrus
- N'évaluer que peu d'échantillons à la fois, car la capacité de distinction est vite saturée et modifiée
- Une dose entière doit être testée et il faut prendre des précautions afin d'éviter des facteurs influents tels que la température, l'âge, l'environnement et le moment de la prise dans la journée.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Stabilité des arômes

- Une fois la formule finale aromatisée établie, vérifier la stabilité
- L'arôme est compatible avec le PA et les autres ingrédients et ne réagit pas avec le contenant (l'emballage primaire)
- Une dégradation de l'arôme peut survenir par :
  - pH alcalin (essence de cannelle)
  - Hydrolyse (esters)
  - Oxydation (essence d'agrumes)
  - Volatilisation
  - Adsorption sur certains plastiques

---

---

---

---

---

---

---

---

## Différentes catégories d'additifs

- **Edulcorants :**
  - substances qui confèrent un goût sucré au médicament. Les édulcorants non calorigènes sont des substances n'appartenant pas au groupe des hydrates de carbone et dont le pouvoir édulcorant est nettement supérieur à celui du saccharose, mais dont la valeur nutritive est nulle ou quasi-nulle. Les édulcorants calorigènes ou succédanés du sucre sont des polyols pouvant se substituer au saccharose ou à d'autres sucres en raison de leur pouvoir édulcorant et de leur masse.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Différentes catégories d'additifs

- **Edulcorants :**

Exemples (autorisés dans les denrées alimentaires)

  - **Edulcorants non calorigènes**
    - ⊗ E 950 Acésulfame-K
    - ⊗ E 951 Aspartame
    - ⊗ E 952 Acide cyclamique et ses sels de sodium ou de calcium
    - ⊗ E 954 Saccharine et ses sels de sodium et de potassium
    - ⊗ E 957 Thaumatine
    - ⊗ E 959 Dihydrochalcone de néohespéridine

---

---

---

---

---

---

---

---

## Différentes catégories d'additifs

- **Edulcorants :**  
Exemples (autorisés dans les denrées alimentaires)
  - **Edulcorants calorigènes**  
(succédanés du **SUCRE**, polyols)
    - E 420 Sorbitol, sirop de sorbitol
    - E 421 Mannitol
    - E 953 Isomaltol
    - E 965 Maltitol, sirop de maltitol
    - E 966 Lactitol
    - E 967 Xylitol

---

---

---

---

---

---

---

---

## Différentes catégories d'additifs

- **Agents conservateurs :** substances qui prolongent la durée de conservation en les protégeant des altérations dues aux microorganismes.
- **Antioxygènes/antioxydants :** substances qui prolongent la durée de conservation en les protégeant des altérations provoquées par l'oxydation (p. ex. rancissement des matières grasses ou modifications de la couleur).
- **Anti-agglomérants :** substances qui limitent l'agglutination des particules
- **Antimoussants :** substances qui empêchent ou limitent la formation de mousse.
- **Emulsifiants :** substances qui, ajoutées à une préparation, permettent de réaliser ou de maintenir le mélange homogène de deux ou plusieurs phases non miscibles telles que huile et eau.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Différentes catégories d'additifs

- **Conservateurs et antioxydants :**  
Exemples (autorisés dans les denrées alimentaires)
  - E 200 Acide sorbique
  - E 202 Sorbate de potassium
  - E 203 Sorbate de calcium
  - E 210 Acide benzoïque
  - E 211 Benzoate de sodium
  - E 212 Benzoate de potassium
  - E 213 Benzoate de calcium
  - E 214 p-hydroxybenzoate d'éthyle
  - E 215 Ethyl p-hydroxybenzoate de sodium
  - E 216 p-hydroxybenzoate de propyle

---

---

---

---

---

---

---

---

## Différentes catégories d'additifs

### ■ Conservateurs et antioxydants :

Exemples (autorisés dans les denrées alimentaires)

- E 217 Propyl p-hydroxybenzoate de sodium
- E 218 p-hydroxybenzoate de méthyle
- E 219 Méthyl p-hydroxybenzoate de sodium
- E 220 Anhydride sulfureux (dioxyde de soufre)
- E 221 Sulfite de sodium
- E 222 Sulfite acide de sodium
- E 223 Disulfite de sodium
- E 224 Disulfite de potassium
- E 284 Acide borique
- E 285 Tétraborate de sodium (borax)
- - Ethanol

---

---

---

---

---

---

---

---

## Différentes catégories d'additifs

### ■ **Absorbants** : substances qui retiennent d'autres molécules à leur surface

- Cellulose en poudre
- Charbon actif

### ■ **Humectants** : substances qui empêchent la déshydratation d'une préparation, particulièrement les pommades et les crèmes

- Glycérine, Propylène glycol, sorbitol

### ■ **Surfactants** : substances adsorbant à la surface et abaissant la tension superficielle ou interfaciale, utilisés comme agents mouillants, détergents ou émulsifiants

- Chlorure de benzalkonium, Polysorbate 80 (Tween 80), Laurylsulfate de Na

---

---

---

---

---

---

---

---

## Différentes catégories d'additifs

### ■ **Agents d'enrobage** (y compris agents de glisse) : substances qui, appliquées à la surface d'un comprimé ou une gélule ou toute autre forme solide per os ou non, lui confèrent un aspect brillant ou constituent une couche protectrice ou lui confère une libération modifiée du principe actif.

- Acétate phtalate de cellulose (E), saccharose (E), silice colloïdale (G), amidon de maïs (G), talc (G), stéarate de Ca ou de Mg (L),

### ■ **Gaz d'emballage** : gaz autres que l'air, placés dans un contenant avant, pendant ou après l'introduction d'un médicament dans ce contenant.

- Azote

### ■ **Propulseurs** : gaz autres que l'air qui ont pour effet d'expulser un médicament d'un contenant

---

---

---

---

---

---

---

---

## Incompatibilités

■ Interactions entre les différents composants d'une formulation qui aboutit à une modification indésirable des propriétés:

- Pharmaceutiques (physiques ou chimiques)
- Thérapeutiques (présence de plusieurs PA à effets antagonistes, synergiques ou l'un modifiant l'effet pharmacologique de l'autre)

■ Ces interactions sont autant valables :

- lors de la dilution ou de la reconstitution d'un médicament commercial
- Une prescription magistrale même détaillée
- Un mauvais choix d'emballage pour la forme finie

---

---

---

---

---

---

---

---

## Incompatibilités physiques

■ Immiscibilité

- Pose le problème de la non uniformité du produit fini, ce qui entrave un dosage correct
- Problème entre les huiles et l'eau, résolu par l'émulsification ou la solubilisation
- Attention aux dilutions d'un mélange contenant des composants immiscibles
- Ajout ou présence des concentrations élevées d'électrolytes dans une émulsion engendrant une séparation de phases

---

---

---

---

---

---

---

---

## Incompatibilités physiques

■ Insolubilité

- Présence des solides non dispersables ou diffusables (sulfadimidine, oxyde de zinc) : ajout d'un épaississant
- Poudres insolubles (corticostéroïdes, antibiotiques) : ajout d'agents mouillants
- Présence excessive d'agents surfactants entraînant une défloculation
- Utilisation le sel soluble d'une molécule insoluble sous sa forme « base »
- Précipitation des dispersions colloïdales hydrophiles à base des mucilages polysaccharides en présence des concentrations élevées en alcools ou sels
- Précipitation de PA hydrophobes cosolvatés en présence de concentrations élevées de sels

---

---

---

---

---

---

---

---

## Incompatibilités chimiques

### ■ Effets du pH

- La plupart des médicaments sont des sels d'acides ou de bases faibles solubles dans l'eau
- La forme désionisée basique ou acide (forme « base ») est souvent insoluble.
- La solubilité du sel dépend directement du pH de la formulation finale : prendre compte du pKa du PA

---

---

---

---

---

---

---

---

## Incompatibilités chimiques

### ■ pH et systèmes dispersés

- Emulsions contenant des savons ou des émulsifiants sont incompatibles avec des acides inorganiques qui entraînent la précipitation des acides gras (insolubles)
  - En dehors d'une gamme de pH précise, des dispersions de polysaccharides naturels, les carbomères et des gels de CMC perdent leur viscosité.
  - Dans des pH < 3, plusieurs dispersions telles que celles d'alginate, de CMC ou de bentonite sont défaits.
  - Le mélange de 2 crèmes de pH différents peut avoir pour conséquence une précipitation de certains composants :
- Le choix du diluant d'un système dispersé doit être fait avec beaucoup de précautions

---

---

---

---

---

---

---

---

## Incompatibilités chimiques

### ■ Emulsions saponifiées et cations polyvalents

- Les émulsions préparées avec des savons de
  - Métaux alcalins
  - Triéthanolamine
  - Ammoniumsont incompatibles avec des cations polyvalents
- La double décomposition engendre une inversion de phase
- Toute incompatibilité avec une inversion de phase, peut résulter à une mauvaise disponibilité du PA qui y était solubilisé

---

---

---

---

---

---

---

---

## Incompatibilités chimiques

### ■ Complexation

- Ce phénomène de piégeage du PA dans des macromolécules (particulièrement non-ionique) a un effet sur la libération ou l'absorption du PA, ce qui peut être un avantage voulu dans les cas des formulations de type «dépôt» ou un défaut indésirable de formulation.

### ■ Molécules lourdes cationiques ou anioniques

- Incompatibilité avec des conservateurs avec une baisse de l'activité thérapeutique ou anti-microbienne
- Incompatibilité cationique-anionique entre deux sels de molécules organiques

### ■ Agents réducteurs

- Décoloration des colorants

---

---

---

---

---

---

---

---

## Incompatibilités chimiques

### ■ Détection des incompatibilités

- C'est de la responsabilité du pharmacien de prévoir ou de détecter une incompatibilité :

■ Une suspension pour une solution présumée claire

■ Une crème qui a tourné

- Certaines incompatibilités ne sont pas immédiates comme la décoloration ou la précipitation
- Certaines incompatibilités telle que l'hydrolyse ne sont détectable qu'à l'aide d'une méthode analytique appropriée et sensible.

### ■ Incompatibilités avec les emballages primaires

- Relargage des composants toxiques du contenant dans la préparation par effet chimique
- Déformation de l'emballage par le contenu
- Type de verre et contenu
- Résistance physique (formes congelées ou autoclavées)
- Perméabilité à l'air et stabilité du contenu

---

---

---

---

---

---

---

---

## L'improvisation

- Indispensable pour certaines prescriptions magistrales
- Courant pour les indications pédiatriques
- Utiliser pour la dilution d'un médicament commercialisé ou déjà fabriqué le même excipient que l'original
- Penser à réduire la stabilité
- Prendre en compte l'éventuelle fragilité du PA protégée par sa forme galénique originelle
- Prendre en compte l'incompatibilité biologique du PA sur son site d'absorption après administration : repenser le mode d'administration choisi initialement par le médecin ou dans sa forme galénique d'origine
- Choisir des formes faciles, Ne pas chercher la complication

---

---

---

---

---

---

---

---