

Formes semi solides

Introduction

Formes semi solides : sont des produits de consistance semi solide et appliqués sur la peau ou les muqueuses externes du corps en vue d'avoir une action thérapeutique ou protectrice ou bien pour une fonction cosmétique,

Formes pour usage topique



Substance médicamenteuse: contenant un agent thérapeutique

Substance non médicamenteuses: ayant un effet protecteur, lubrifiant ou émollient

Formes semi-solides

Préparations semi-solides pour application cutanée, destinées à être appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses afin d'exercer une action locale ou transdermique de P.A.

Elles sont également utilisées pour leur action émolliente ou protectrice.

Elles présentent un aspect homogène.

Les préparations destinées à être appliquées sur des plaies ouvertes importantes ou sur une peau gravement atteinte doivent être stériles.

Elles sont constituées d'un excipient simple ou composé, dans lequel sont habituellement dissous ou dispersés un ou plusieurs principes actifs

Formes semisolides

➤ Objectifs recherchés

- ❖ Une action locale, superficielle: ex. anesthésique locale...
- ❖ Une action profonde: ex. action anti-inflammatoire...
- ❖ Une action systémique ou générale: ex. action anti-angor

➤ Obstacle: le franchissement de la peau... barrière de protection très efficace.

➤ Franchissement de la peau par les P.A. fonction de:
- Nature et physico-chimie du P.A.

Masse moléculaire, hydrophilie, lipophilie, stabilité...

- Formulation du médicament

Excipients lipophiles, hydrophiles, amphiphiles, promoteur d'absorption

- Nature et l'état de la peau

Localisation, âge, épaisseur (1 à 8 mm...), vascularisation....

Formes semi-solides

- ❑ Site d'application: elles sont destinées pour une application topique (libération non invasive)

Les différentes applications sont:

- Sur la peau
- Yeux
- narine
- cavités (par voie vaginale ou rectale)



Effets attendus

Effet local: traitement d'un désordre (absorption par la peau)
cutané:

Effet général
Libération au niveau de la peau pour atteindre la circulation sanguine

Propriétés des formes semi-solides

□ Propriétés physiques:

- a) Texture douce
- b) Aspect attrayant
- c) Hydratant
- d) Absence de grumeaux
- e) Non gras et non tachant
- f) Non hygroscopique

□ Propriétés physiologiques

- a) Non irritant
- c) Miscible à la sécrétion de la peau
- d) Avoir un effet de faible sensibilité

□ propriétés d'application:

- a) Facile à appliquer et efficace
- b) Lavabilité aqueuse élevée

Définition générale des préparations semi-solides destinées à la voie cutanée (*Pharmacopée Européenne 6.0.*)

- Préparations semi-solides pour application cutanée, destinées à être appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses afin d'exercer une action locale ou transdermique de P.A.
- Elles sont également utilisées pour leur action émolliente ou protectrice.
- Elles présentent un aspect homogène.
- Les préparations destinées à être appliquées sur des plaies ouvertes importantes ou sur une peau gravement atteinte doivent être stériles.
- Elles sont constituées d'un excipient simple ou composé, dans lequel sont habituellement dissous ou dispersés un ou plusieurs principes actifs

Anatomie et physiologie du tissu cutané

Composé de trois couches principales:

Épiderme

composé de cinq sous-couches S/couche cornée

Pigmentaire
germinative
spinosum
basale

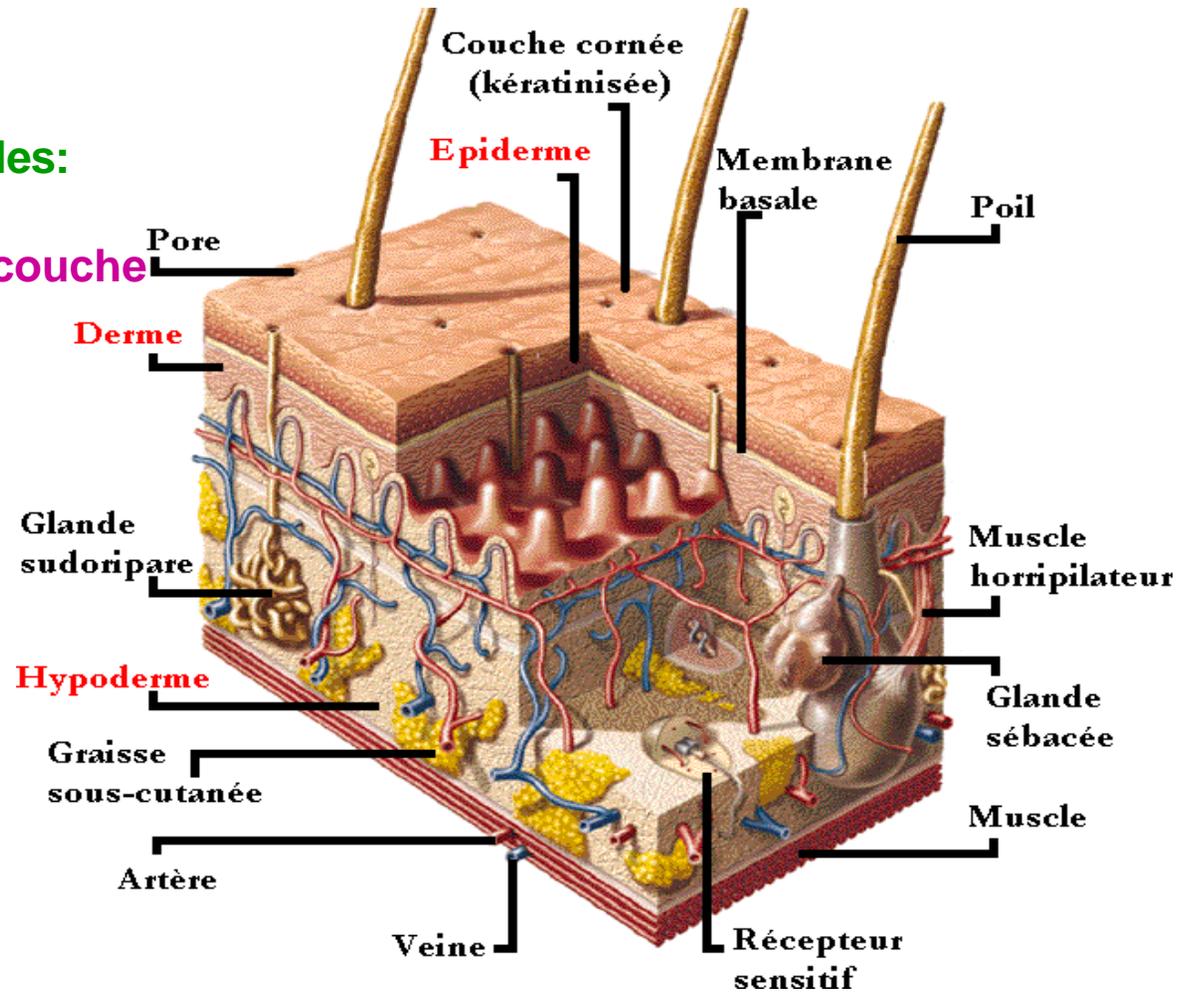
Derme

Hypoderme

Et des annexes:

- Appareil pilo-cébacé

- Glandes sudoripares



Perméabilité de passage à travers la peau

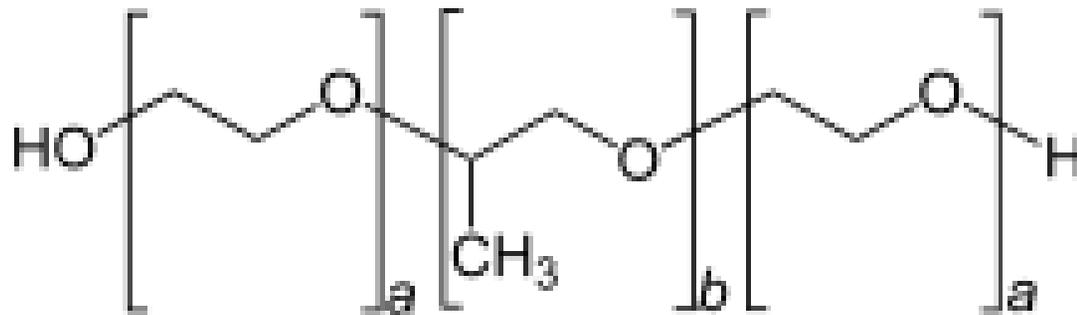
L'épiderme est la membrane la plus perméable aux substances extérieures

- ❖ elle est considérée comme le facteur limitant la pénétration des agents thérapeutiques,
- ❖ Ainsi, l'habilité du PA d'interagir avec les constituants de la couche de la peau dicte le degré de passage,
- ❖ Habilité du PA de pénétrer les différentes couches épiderme, derme et l'hypoderme vont conduire la libération sous-cutanée du PA et par suite l'action dans la circulation sanguine est augmentée,

Perméabilité de passage à travers la peau

La libération sous-cutanée est accentuée par l'ajout d'additifs tels que:

diméthyl sulfoxyde, éthanol, propylène glycol, glycérine, urée, terpènes, surfactants (ex: laurylsulfate de sodium, span, tween, lécitine,



$a = 2-130$ and $b = 15-67$

Polaxamers:

copolymère composé de

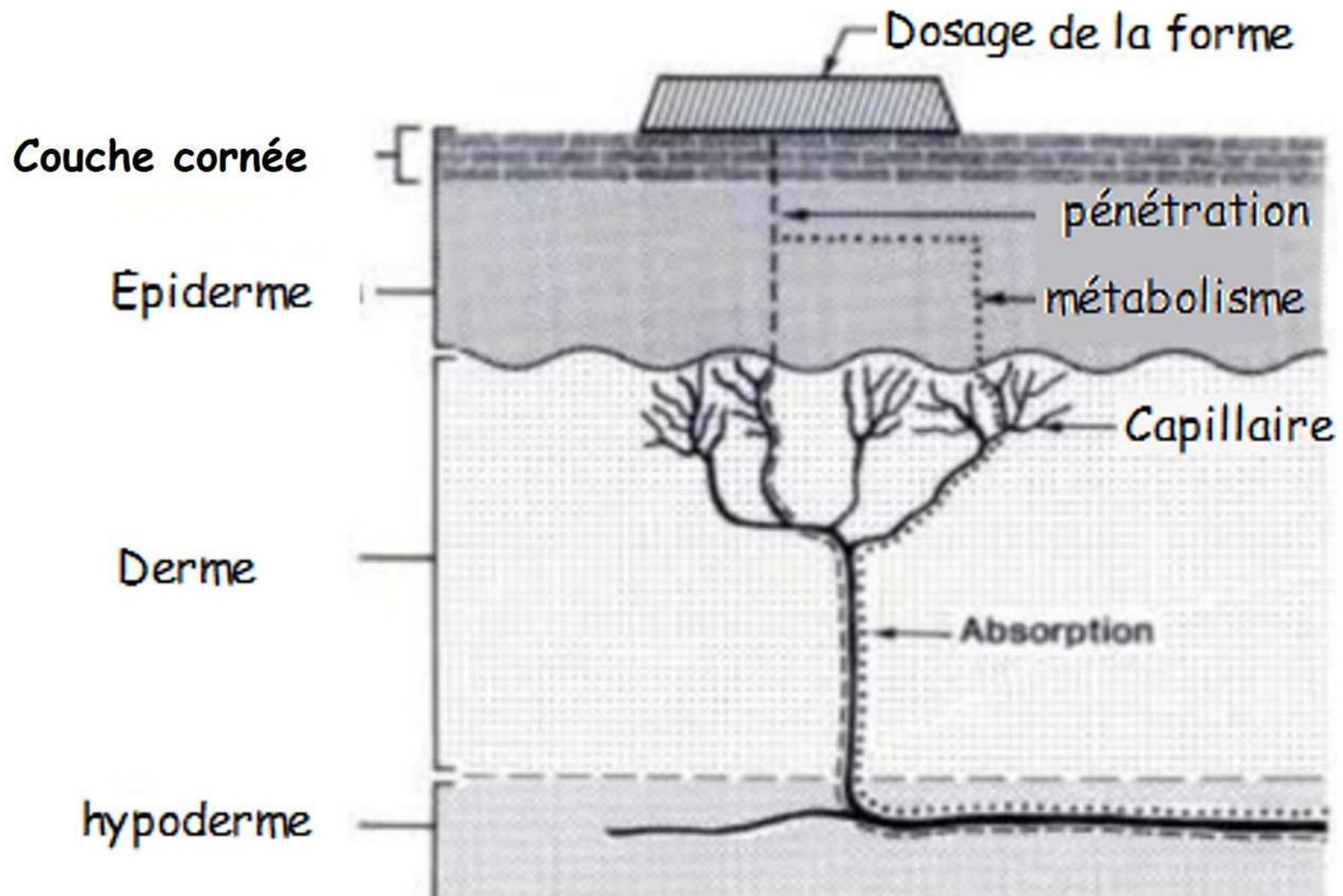
- Deux chaînes hydrophiliques (polyoxyéthylène) et
- Une chaîne hydrophobe (Polyoxypropylène)

Perméabilité à travers la peau

Trois voies sont possibles :

- ✓ À travers les cellules (transcellulaire)
- ✓ Entre les cellules (intercellulaire)
- ✓ Transappendageal (via les follicules pileux, la sueur et le sebum)

Perméabilité à travers la peau

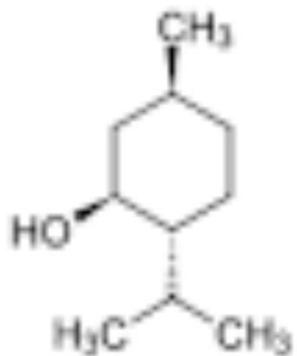


Formulation des produits semi-solides

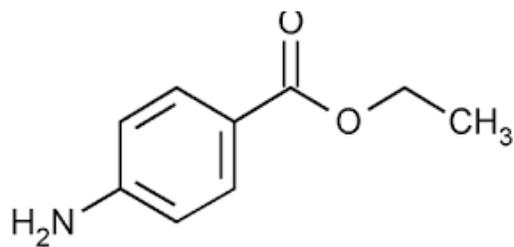
Les excipients:

- ▶ Origine naturelle ou synthétique, constitué d'un système à une seule ou à plusieurs phases.
- ▶ Selon la nature de l'excipient → préparation aux propriétés hydrophiles ou hydrophobes.
- ▶ Préparation pouvant également contenir:
 - des agents antimicrobiens,
 - des anti-oxydants,
 - des agents stabilisants,
 - des agents émulsifiants ou
 - des agents épaississants.

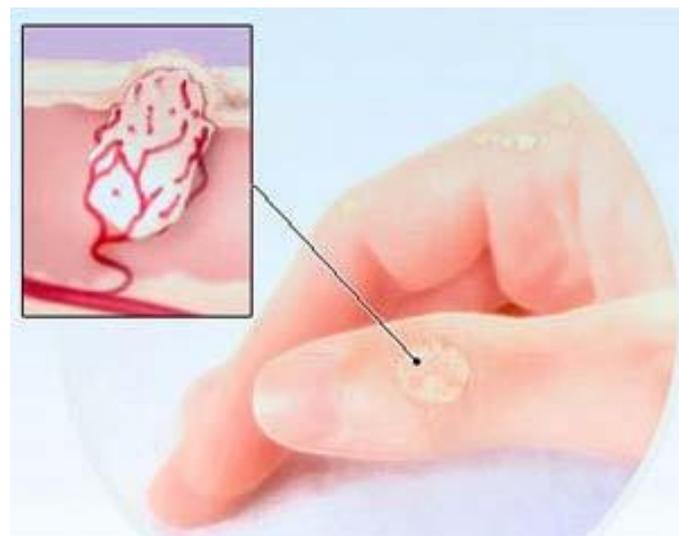
Pathologies	PA
Verrues Acne prurit Peaurugueuse Inflammation Mycosesouautres	Acide salicylique Résorcinol(benzenediol),soufre Benzocainementhol Émollient(lanoline) Corticostéroïde Acide benzoïque



Menthol



benzocaine



Verrue,(humanpapillomavirus)

Principaux types de préparations semi-solides pour application cutanée

❖ Les pommades

❖ Les pâtes

❖ Les gels

❖ Les crèmes



Pommades

- ✓ Préparations monophasique dans lesquelles peuvent être dissoutes ou dispersées des substances liquides ou solides
- ✓ Préparation semi-solide visqueuse elle est destinée à usage topique sur les différentes surfaces du corps (muqueuses des yeux, vagin, anus, nez)



- ✓ sont généralement pauvre en solvant et réduisent souvent la capacité de libération du PA dans le système.

Les pommades

Différents types de pommades

- Pommades hydrophobes
- Pommades absorbant l'eau
- Pommades hydrophiles

Pommades hydrophobes ou lipophiles

Pommades n'absorbant pas d'eau, ou de très très petites quantités d'eau

Les excipients fréquemment rencontrés sont:

- Hydrocarbures: vaseline, huile de paraffine
- Huiles végétales: huiles d'amande douce, d'olive...
- Cires: cire d'abeille, cires synthétique

Pommades absorbant l'eau

Pommades capables d'absorber des quantités appréciables d'eau

- Excipients hydrophobes + émulsifiants E/H
- Alcool gras: alcool cétostéarylique
- Lanoline : graisse de laine de mouton

Pommades hydrophiles

Pommades constituées d'excipients miscibles à l'eau

Excipients: Polyéthylène glycol de masses moléculaires élevées...

Application des pommades:

Comme

- ❖ émollient pour l'adoucissement de la peau
- ❖ Moyens de protection
- ❖ véhicule de PA

Exemples d'application

- ❖ Pommade ophtalmique
- ❖ Pommade Rectale: excroissance (fistule, hémorroïdes, proctite)
- ❖ Intrarectale usage: par le moyen d'un applicateur spécial

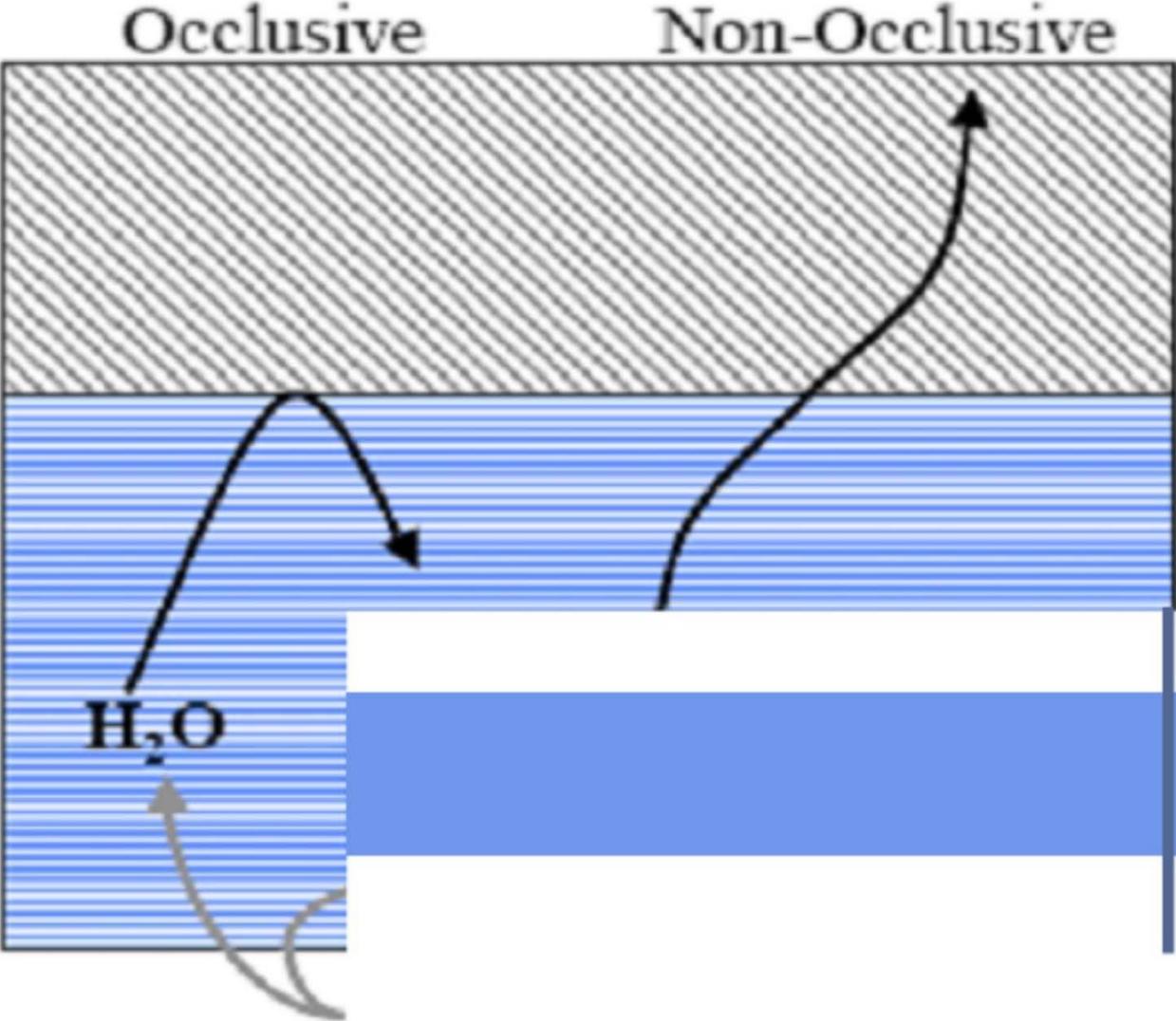


❖ Supports de pompage

la sélection du support de pompage dépend des critères suivants:

- ❖ Le taux de libération du PA désiré
- ❖ Le taux et l'étendue de l'absorption.
- ❖ Stabilité du PA dans le support
- ❖ Effet du PA sur la consistance du support
- ❖ Facilité de lavage et élimination du support
- ❖ Les caractéristiques sur lesquelles la pompage sera appliquée.

SUPPORT DE POMMADE



❖ Pommade - Methodes de preparation

Etapes de préparation

- ❖ Homogénéisation des substances
- ❖ Introduction des solides pulvérisés préalablement et mélange jusqu'à dispersion uniforme

1- Par trituration

Cette méthode est utilisée lorsque le support contient de la graisse douce et de l'huile alors que le PA est insoluble sous forme d'un liquide

2- Par lévigation

On peut utiliser un agent de lévigation:

- huile minérale comme support lorsque la phase externe est huileuse
- glycerine lorsque l'eau constitue la phase externe

❖ Pommade - Methodes de preparation

3-parfusion:

- ❖ Chauffer les ingrédients jusqu'à fusion, incorporer ensuite les composés dans la phase liquide
- ❖ Les substances sensibles à la température sont incorporées les dernières
- Les MP sont mis en fusion sous une température en croissance graduellement
- L'incorporation des émulsifiants
- La solution aqueuse doit être chauffée à la même température que la phase huileuse
- Mélange
- Refroidir graduellement

Exemples de formules qualitatives de pommades

Oxyde zinc
Huile de vaseline
Vaseline

Pommade
hydrophobe

P.A.

Cire blanchée d'abeille
Huile d'amande douce
Eau distillée de rose
Borate de sodium

Pommade hydrophobe appelé
également **Cérat de Galien**

Sulfate de cuivre
Sulfate de zinc
Oxyde de zinc
Lanoline
Vaseline
Eau purifiée

Pommade hydrophobe
absorbant l'eau grâce à
l'excipient lanoline

❖ Crèmes

Les crèmes sont des préparations multiphasiques.
Elles sont en général constituées:

- d'une *phase lipophile* (huileuse...)
- d'une *phase hydrophile* (aqueuse...)

Pour stabiliser les deux phases, il est nécessaire d'ajouter:

- un ou plusieurs *tensioactifs* et
- un agent *épaississant* ou *viscosant*

❖ Crèmes



- ✓ Préparations semi solides contenant un ou plusieurs agents actifs solubles dans les émulsions H/E ou E/H ou dans un autre type de support aqueux:
- ✓ Elles sont visqueuses et apparaissent de couleur blanche (réflexion de la lumière donne cette couleur apparente).

❖ Crèmes

Formule ou Composition qualitative d'une crème

- Principe actif
- *Phase lipophile*
- *Phase hydrophile*
- *Additifs(s)*
 - ✓ *tensioactifs=émulsionnants*
 - ✓ *épaississant(s)*
 - ✓ *conservateurs(antioxydant, antimicrobien)*
 - ✓ *aromatisants*
 - ✓ *colorants...*

❖ Crèmes

➤ Exemples d'excipients mis en œuvre dans la fabrication des crèmes

❖ Exemples d'excipients de la phase hydrophile :

- ❖ Eau purifiée - Glycérol - Propylène glycol - Macrogols...

❖ Exemples d'excipients pour la phase lipophile

- ❖ Huile minérale : paraffine liquide ou huile de vaseline

- ❖ Huile végétale : arachide, olive, amande douce

❖ Exemples d'excipients épaississants ou viscosants

- ❖ Alcool gras : alcool cétylique, alcool cétostéarylique...

- ❖ Polymères hydrophiles : acide polyacrylique...

❖ Exemples de tensioactifs

- ❖ En général, les tensioactifs non chargés sont préférés...

❖ Exemples de conservateurs

- ❖ Conservateurs antioxydants : tocophérol (VitE), vitamine C,

- ❖ Conservateurs antimicrobiens : parahydroxybenzoate de méthyle

❖ Crèmes

➤ Mode de préparation des émulsions ou des crèmes

phase hydrophile

- ✓ Mélanger: Excipients hydrophiles + P.A. + T.A. hydrophiles
- ✓ porter l'ensemble à une température à 50-70°C

phase lipophile

- ✓ Mélanger: Excipients lipophiles + P.A. et T.A. lipophiles
- ✓ porter l'ensemble à une température à 50-70°C
- ✓ Additionner les 2 phases (en versant l'une dans l'autre) sous agitation
- ✓ Continuer l'agitation quelques minutes tout en laissant refroidir...
- ✓ Arrêter l'agitation, récupérer la préparation

❖ **Crèmes**

Tests à effectuer sur la préparation

- *Mesure de la taille des globules*
- *Détermination du sens de l'émulsion*
- *Mesure de la viscosité*
- *Essais de stabilité (à la température, par centrifugation)*
- *Dosage du P.A...*

Les gels

❖ Préparations constituées par des liquides gélifiés

Différents types de gels

❖ **Oléogels**: gel hydrophobes:

Excipients: paraffine liquide,

huiles grasses

la silice colloïdale

savon d'aluminium ou de zinc

❖ **Hydrogels**: gel hydrophiles:

Les principaux excipients:

➤ solvant(s) hydrophile(s): eau, glycérol, propylène glycol

➤ agents épaississant et/ou gélifiants:

✓ gomme adragante,

✓ alginates,

✓ dérivés cellulosiques, polymères carboxyvinyles...)

Les pâtes

Préparations semi-solides contenant de fortes proportions de poudres (> 50%) finement dispersées dans l'excipient

On distingue deux types de pâtes

❖ Pâte lipophile ou hydrophobe

Excipient = corps gras ou mélange de corps gras

❖ *Pâte hydrophile*

excipient à base d'eau + excipient miscible à l'eau

Les pâtes

- ◆ Exemple de formule d'une pâte hydrophobe

- Oxyde de zinc	25%
- Amidon de blé	25%
- Lanoline	25%
- Vaseline	25%

Préparation pour passage transdermique:

«Préparations pharmaceutiques souples, de dimensions variables, qui servent de support à un ou plusieurs principes actifs.

Placés sur la peau non lésée, ils sont destinés à libérer et diffuser un ou plusieurs principes actifs dans la circulation générale après passage de la barrière cutanée »



Avantages

- Prolongation d'action du P.A.
- Libération de taux constants de P.A. : cinétique d'ordre zéro
- Confort du patient : Prises espacées de médicament
- P.A. non dégradé (pas d'effet de 1^{er} passage hépatique)

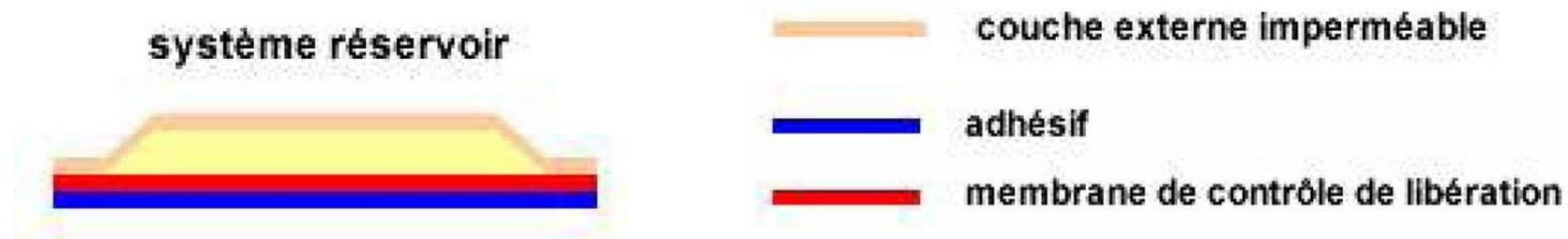
Types de Systèmes ou de Dispositifs Transdermiques

❖ **Système matriciel:**

- ❖ Excipient contenant le P.A. en contact direct avec la peau:
- ❖ Le P.A. diffuse progressivement dans la peau



- ❖ **Système réservoir:** Excipient contenant le P.A. est séparé de la peau par une membrane polymère: le P.A. doit franchir progressivement cette membrane avant d'atteindre la peau



Suppositoires

- Les suppositoires sont des formes semi-solides destinées à être administrées à travers les **orifices** de l'organisme (Rectum, vagin ou urètre) ou elles sont fusionnées, dissoutes pour exercer un effet local ou général

- **Action locale**

- ❖ Administration rectale
(constipation, douleur, irritation, démangeaison, inflammation associée aux hémorroïdes)

- **Action systémique**

- ❖ Analgésiques,
- ❖ Antirhumatismal,
- ❖ antiasthmatique,



Suppositoires

Les suppositoires sont utilisés dans les cas suivants:

- Bébés, personnes opérées ou des personnes âgées qui ne peuvent avaler les médicaments
- Personnes souffrant de nausées ou vomissements
- Médicaments sensibles au pH ou aux enzymes gastrique ou intestinal
- Médicaments irritant l'estomac
- Médicaments affectant la circulation porte

Suppositoires

Forme: Conique ou torpillée avec 2-3 cm de longueur.

✓ Suppositives rectales:

adulte 2g

enfant 1g.

✓ Suppositoires uréthrales:

Masculin: 4g

Feminin : 2g.

✓ Suppositoires vaginales appelées aussi pessaires sont de forme globulaire, ovale ou conique

Poids 5g

Anatomie et du rectum:

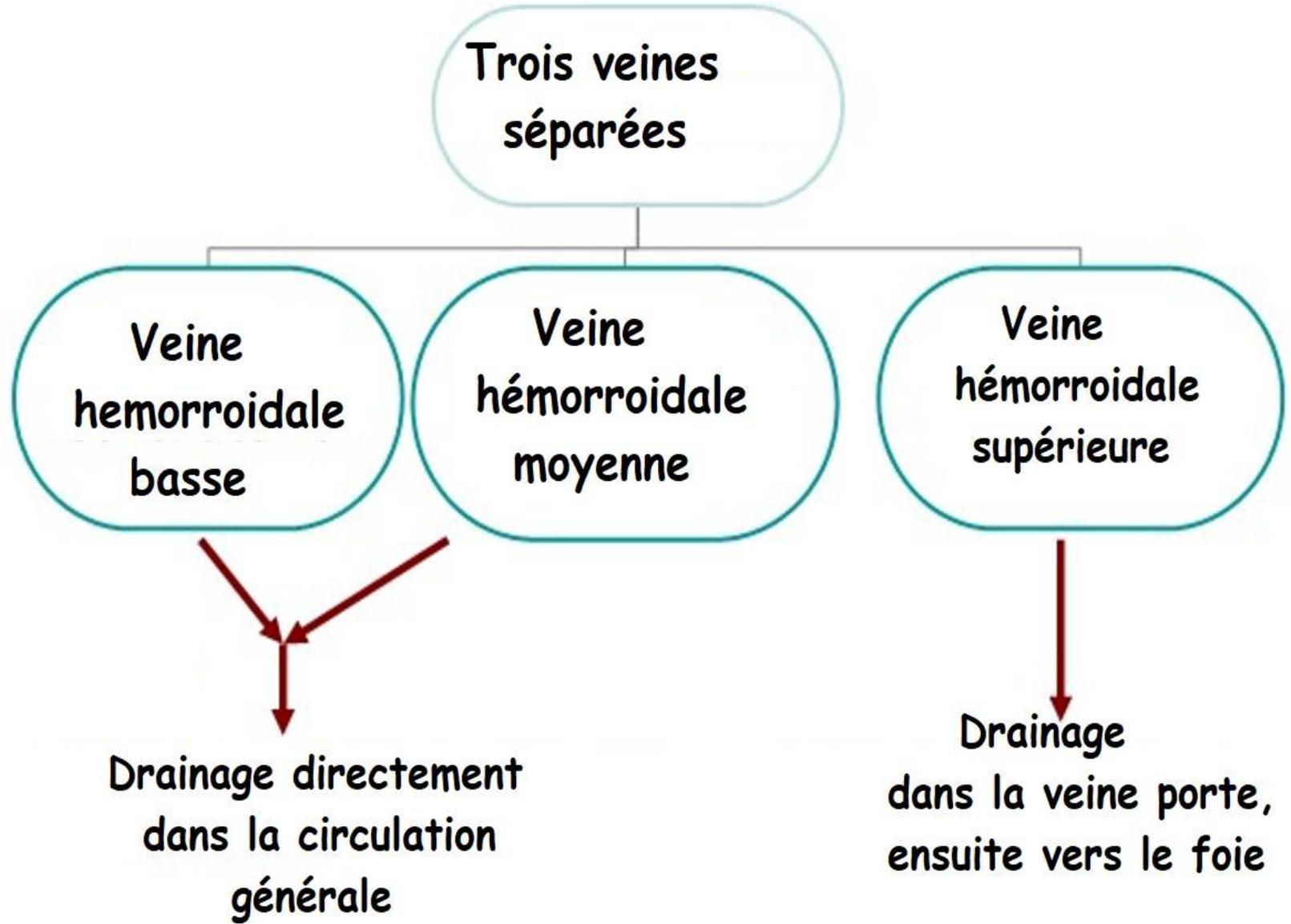
Le rectum fait partie du côlon, formant les 15 à 20 derniers cm du tube digestif.

Le rectum peut être considéré comme un organe creux avec une surface de paroi relativement plate, sans villosités.

Il ne contient que 2 à 3 ml de liquide muqueux inerte avec un pH de 7.5.



Absorption des médicaments à partir du rectum



Absorption de médicaments à partir du rectum

Facteurs affectant l'absorption des médicaments

❖ Quantité de liquide disponible:

La quantité de liquide disponible pour la dissolution du médicament est très faible (environ 3 ml).

Ainsi, la dissolution des substances légèrement solubles est l'étape la plus lente du processus d'absorption.

❖ Les propriétés du liquide rectal:

Le liquide rectal est neutre en pH (7-8) et n'a pas de capacité tampon.

❖ Contenu du rectum:

lorsque des effets systémiques sont souhaités, une plus grande absorption peut être attendue d'un rectum vide car le médicament sera en bon contact avec la surface absorbante du rectum.

❖ Voie de circulation:

Les veines hémorroïdales inférieures entourant le côlon reçoivent le médicament absorbé et initient sa circulation dans tout le corps, en contournant le foie.

Facteurs physico-chimiques du médicament affectant l'absorption

1. Solubilité du médicament dans le véhicule:

La vitesse à laquelle un médicament est libéré d'un suppositoire et absorbé par la muqueuse rectale est directement liée à sa solubilité dans le véhicule ou, en d'autres termes, au coefficient de partage du médicament entre le véhicule et les liquides rectaux.

Lorsque les médicaments sont hautement solubles dans le véhicule, la tendance à quitter le véhicule sera faible et ainsi la vitesse de libération dans le liquide rectal sera faible.

2. La taille des particules:

Pour les médicaments présents dans un suppositoire à l'état non dissous, la taille de la particule médicamenteuse influencera sa vitesse de dissolution et sa disponibilité pour l'absorption.

Facteurs physico-chimiques du médicament affectant l'absorption

3. Nature de la base:

La base doit avoir la capacité de se fondre, ramollir ou se dissoudre pour libérer ses composants médicamenteux.

Si la base interagit avec le médicament en inhibant sa libération, l'absorption du médicament sera altérée ou même empêchée.

De plus, si la base est irritante pour les muqueuses du rectum, elle peut déclencher une réponse colique et une selle, puis une libération et une absorption incomplètes du médicament.

4. Capacité d'étalement:

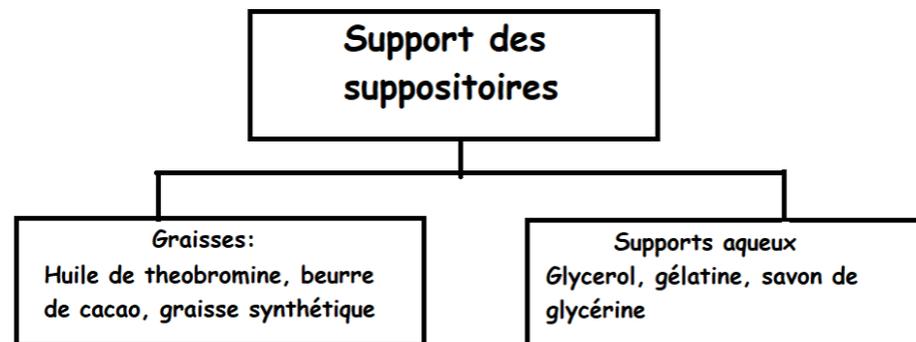
La rapidité et l'intensité de l'effet thérapeutique des suppositoires sont liées à la surface de la muqueuse rectale recouverte par la base fondue: mélange médicamenteux (la capacité d'étalement des suppositoires).

Cette capacité d'étalement peut être reliée à la présence de tensioactifs dans la base.

Supports des suppositoires

Les propriétés d'une base de suppositoire idéale:

- Fond à température corporelle et se dissout dans les fluides corporels.
- Non toxique et non irritant.
- Compatible avec tout médicament.
- Libère facilement tout médicament.
- Facilement moulé et retiré du moule.
- Stable au chauffage au-dessus du point de fusion.
- Facile à manier.
- Stable au stockage



Préparation des suppositoires

Il existe quatre méthodes

1. Préparation manuelle: Lorsqu'ils s'agit d'un nombre réduit

Étapes

- ✓ Le médicament est transformé en une poudre fine.
- ✓ Il est incorporé au support par pétrissage par trituration ou pétrissage dans un mortier.
- ✓ La masse pétrie est enroulée en forme de tige.
- ✓ Les tiges sont coupées en petits morceaux avec une extrémité pointue.

Préparation des suppositoires:

2. Par compression

- ❖ Après mélange, il faut laisser refroidir la préparation
- ❖ Introduire le mélange dans la machine

Avantages

- ❖ Simple méthode permettant de donner des suppositoires plus élégants
- ❖ Évite la sédimentation des particules solides dans la préparation
- ❖ Convenable pour les substances sensibles à la chaleur

Inconvénients

- ❖ Piégeage de l'air qui induit un volume peut affecter la variation du poids
- ❖ Oxydation probable des composants

Préparation des suppositoires:

3. Parfusion

- ❖ Le support est fondu.
- ❖ Le médicament y est incorporé.
- ❖ La masse liquide fondue est versée dans des moules refroidis et lubrifiés
- ❖ Après solidification, les suppositoires en forme de cônes sont retirés.



4. Préparation automatique

La préparation pour un grand nombre se fait industriellement

Emballage des suppositoires:

Les suppositoires sont généralement préparés sur un support en étain, aluminium ou plastique.



Problèmes lors de la formulation des suppositoires:

1. Eau

L'eau n'est pas très utilisée dans la formulation des suppositoires pour les raisons suivantes

- ❖ L'eau provoque l'oxydation des graisses.
- ❖ Si les suppositoires sont fabriqués à haute température, l'eau s'évapore et les médicaments se cristallisent.
- ❖ L'absorption des médicaments solubles dans l'eau n'est améliorée que si la base est une émulsion h/e contenant plus de 50% d'eau dans la phase externe.
- ❖ Les interactions médicamenteuses avec les excipients sont plus susceptibles de se produire en présence d'eau.
- ❖ La contamination bactérienne peut être un problème, donc un agent de conservation doit être ajouté.

Problèmes lors de la formulation des suppositoires:

2. Hygroscopicité:

Les suppositoires à la glycérrogélatine perdent de l'humidité dans les climats secs et absorbent l'humidité dans des conditions humides. L'hygroscopicité des bases de polyéthylène glycol dépend de la longueur de chaîne de la molécule. Lorsque le poids moléculaire de ces polymères augmente, l'hygroscopicité diminue.

3. Interactions médicament-excipient:

Des incompatibilités existent entre le polyéthylène glycol et certains médicaments.

Le barbital sodique et l'acide salicylique cristallisent dans le polyéthylène glycol.

Des concentrations élevées d'acide salicylique ramollissent le polyéthylène glycol en une consistance semblable à une pommade.

La pénicilline G est stable dans le beurre de cacao et d'autres bases grasses. Il se décompose dans le polyéthylène glycol.

Problèmes lors de la formulation des suppositoires:

4. Viscosité:

Lorsque la base a une faible viscosité, la sédimentation du médicament est un problème.

2% de monostéarate d'aluminium peuvent être ajoutés pour augmenter la viscosité de la base.

Des alcools cétyliques et stéaryliques ou de l'acide stéarique sont ajoutés pour améliorer la consistance des suppositoires.

5. Fragilité:

Les suppositoires à base de cacao sont élastiques et non cassants. Les supports de matières grasses synthétiques sont cassants. Ce problème peut être surmonté en gardant la différence de température entre le support fondu et le moule aussi petite que possible.

Les matériaux qui confèrent de la plasticité à une graisse et la rendent moins cassante sont de petites quantités de Tween 80, d'huile de ricin, de glycérine ou de propylène glycol.

Problèmes lors de la formulation des suppositoires:

6. Lubrification des moules:

Certains agents lubrifiants largement utilisés sont l'huile minérale, la solution aqueuse de LSS et l'alcool. Ceux-ci sont appliqués par essuyage, brossage ou par pulvérisation.

7. Rancidité:

Les acides gras insaturés subissent une auto-oxydation et se décomposent en aldéhydes, cétones et acides.

Ces produits produisent des odeurs fortes et désagréables. Plus la teneur en acides gras insaturés d'un support est faible, la résistance au rancissement sera plus grande.

Problèmes lors de la formulation des suppositoires:

8. Contraction de volume:

Lors de la solidification, le volume du suppositoire diminue.

pouvant conduire aux conséquences ci-dessous:

- ❖ La masse du suppositoire se détache des côtés du moule. Cette contraction aide le suppositoire à glisser facilement hors du moule, évitant ainsi le besoin d'un agent lubrifiant.
- ❖ un trou se forme à l'extrémité ouverte. Cela donne une apparence inélégante au suppositoire.
- ❖ Une variation de poids entre les suppositoires est également susceptible de se produire.

Cette contraction peut être minimisée en versant la masse de suppositoire légèrement au-dessus de sa température de congélation dans un moule chauffé à environ la même température.

Une autre façon de surmonter ce problème consiste à trop remplir les moules et à gratter la masse en excès qui contient le trou de contraction.

Problèmes lors de la formulation des suppositoires:

9. Contrôle du poids et du volume:

Divers facteurs influencent le poids du suppositoire,

Le volume du suppositoire et la quantité du principe actif. Ceci est dû pour les raisons suivantes:

- ❖ La Concentration du principe actif dans la masse.
- ❖ Le Volume de la cavité du moule.
- ❖ La masse volumique du support
- ❖ La Variation de volume entre les moules.
- ❖ La Variation de poids entre les suppositoires en raison de incohérences dans le processus de fabrication.

La limite supérieure de la variation de poids des suppositoires est de 5%.