

FORMULATION DES PRINCIPES ACTIFS
EXTRAITS DES VEGETAUX (*)

par

Xavier ~~RARIVO SOLOMANPIONONA~~
Chef de Département de Pharmacie
Galénique au C. N. R. P.

INTRODUCTION

La formulation consiste à la mise en forme d'un principe actif médicamenteux (doué d'une activité thérapeutique) de manière à ce que la prise du médicament par le malade répond à l'effet attendu, c'est à dire la guérison ou le soulagement du malade

Que ce soit sous la forme comprimé, sirop, suspension, suppositoires, injectable ; à chaque prise, le malade reçoit une certaine dose de principe actif qui doit provoquer l'effet attendu.

Dans une prise, la quantité de principe actif est à une dose infime quelquefois; d'où la nécessité de la mise en forme afin d'éviter les accidents qui pourront arriver du fait d'un surdosage éventuel.

I) OBJECTIFS DE LA FORMULATION

1) Le médicament est soumis à une réglementation stricte à différents niveaux :

- à la préparation ou à la fabrication : il y a des normes à respecter; il faut un pharmacien responsable, le personnel, le matériel et le local doivent être conformes à la réglementation

- à la distribution : (le grossiste - répartiteur)

- à la délivrance : en officine ou dans les établissements de santé (Hôpitaux et Dispensaires).

(*) Communication présentée aux Journées Pharmaceutiques
du Madagascar (29-30-31 Octobre 1981 à Antananarivo)

2) Le malade ou le consommateur n'est pas le décideur ; c'est le medecin qui décide ce que la malade doit prendre

3) Choix de la forme

3a. Comme tous les produits, le médicament doit se vendre ce qui nécessite une étude préalable du marché ?

- connaissance du potentiel du marché afin de pouvoir déterminer la capacité de production
- quel est le produit cible ou similaire déjà en vente sur le marché
- quelle est la tendance actuelle du marché ?
- la catégorie de personnes qui prendra le médicament.

Exemple : la forme sirop est toujours indiqué pour un anti-tussif car ce sont les enfants et les gens âgés qui consomment le plus d'anti-tussif d'ou l'importance de la saveur, l'odeur et l'aspect de la forme sirop.

3b. La thérapeutique. Pour l'usage externe on fera soit une lotion, crème ou pommade

- pour la maladie du tube digestif, ce sera la forme comprimé, granulé, gelules ou poudres
- pour traiter les états de choc par la voie intra-veineuse à cause de la nécessité d'une rapidité d'intervention.
- les antibiotiques sont administrés en général par la voie intramusculaire.

(Voir Figure 1 - 2 - 3 - 4)

D'après ces quatre figures on constate que le temps pour atteindre la concentration maximale sanguine est différente selon le mode d'administration et la forme du médicament. Par exemple avec la forme repetabs il y aura une libération programmée du principe actif afin de maintenir une certaine concentration, d'où la durée d'action du médicament sera prolongée.

Ultérieurement on verra qu'il faudra tenir compte d'autres contraintes lors de la mise au point d'une formule, pour le moment le problème est le choix de la forme car une fois cette forme choisie, le formulateur commencera le travail effectif en élaborant un plan de travail afin qu'il puisse franchir les diverses étapes de la formulation.

II) LES ETAPES DE LA FORMULATION

Le formulateur doit connaître les différentes doses pharmacologiques et toxiques du principe actif quelque soit son origine :

DT : dose thérapeutique
DI : dose d'innocuité

DS : dose de sécurité
DL 50 et DL 100 : la dose létale

Ces différentes doses permettent au formulateur d'établir la posologie adéquate, d'éviter les accidents de surdosage.

Exemple : le poids d'un comprimé doit être compris entre X1
X1 X X2

X : le poids normal : dose thérapeutique
X1 : dose inférieure
X2 : dose supérieure

Généralement ces doses sont inscrites à la Pharmacopée :(les risques acceptables.)

Pour les plantes médicinales les extraits sont obtenus par lyophilisation de solutions concentrées ; les poudres obtenues sont hygroscopiques d'où elles ont tendance à absorber de l'humidité. Il faudra donc un atmosphère où le taux d'humidité est contrôlé pour faire une étude de formulation sur les principes hygroscopiques; exemple : comme avec les comprimés effervescenta.

Ceci nous montre qu'il faut voir l'environnement, les conditions de travail et établir un plan de travail rationnel à partir de tous ces renseignements obtenus et avoir une méthodologie.

1) LA PRE-FORMULATION

1a. Renseignements sur le principe actif.

- Etablissement d'une fiche technique avec les caractéristiques physico-chimiques.
- Forme de la poudre : cristallisée ou amorphe
- Granulométrie dimension des particules.
- Couleur
- le point de fusion
- la solubilité
- l'hygroscopicité
- la densité
- le nom chimique ou sa dénomination.

La fiche technique permet au formulateur de connaître les qualités et les défauts du principe actif ; le rôle des excipients est de corriger ces défauts de manière à obtenir la forme du médicament.

Exemple : principe actif soluble dans l'eau : c'est une qualité pour la forme sirop.

Une poudre légère est un défaut : il faut trouver un excipient qui peut fixer la poudre ou trouver un moyen quelconque pour éviter cette émission de poussière par une poudre légère.

1b. Essai de formulation.

On choisit 3 excipients qui sont susceptibles de corriger le (s) défaut(s) du principe actif.

On fait un essai pour déterminer la proportion d'excipient : c'est à dire 10 - 20 - 30 ou 40 % du poids total. Cet essai permettra au formateur de travailler dans une fourchette pour pouvoir déterminer la proportion adéquate pour la formule.

Pour la forme comprimé : il faut définir le rôle joué par chaque excipient soit comme :

liant
desintégrant
lubrifiant

Pour la forme liquide : un rôle solubilisant ou autre. Une fois ces essais terminés, le formateur essaiera de trouver la formule définitive pour la mise en forme du principe actif médicamenteux.

2) LA FORMULATION. A ce stade le formateur essaiera d'atteindre l'objectif avoir une formule souple - simple reproductible. Les renseignements et les essais que le formateur ont pu obtenir lors de la pré-formulation lui seront d'une grande utilité pour pouvoir réaliser la forme définitive du médicament car il y aura plusieurs facteurs qui interviendront à ce niveau.

2a. Le choix des excipients.

Comme lors de la pré-formulation, on choisit les excipients susceptibles de corriger au maximum les défauts du principe actif.

Il faut justifier l'emploi de chaque excipient dans la formule d'après son rôle.

Au point de vue commercialisation : on prend l'excipient le moins onéreux et qu'on peut trouver facilement sur le marché.

Lors des essais, la reproductibilité de la formule, l'excipient choisi doit jouer le même rôle indépendamment de la quantité mise en oeuvre, du matériel, et de l'individu qui manipule selon le mode opératoire.

2b. Tests physico-chimiques

Après avoir effectué un essai, on prélève un échantillon pour les différents tests :

- Caractères organoleptiques
Aspect - Goût - Couleur - Odeur de la préparation

- Caractères chimiques
- Identification du principe actif par CCM
- Dosage chimique de la teneur en principe actif.

Au cas où l'un des tests n'est pas conforme, on doit revoir la formule car le produit n'est pas conforme à la réglementation, si le produit est conforme on passera à l'étape suivante.

2c. Optimisation de la formule. Cette étape consiste à faire des retouches ou corrections à tous les niveaux de la formulation de manière à obtenir le maximum de satisfactions de la formule.

Il est très souhaitable d'avoir à ce niveau 3 ou 4 formules avec des excipients de nature différente : chaque formule a un avantage d'une par rapport à l'autre mais que les formules retenues présentent l'avantage d'être souples, simples et reproductibles.

3) CHOIX DE LA FORMULE

Ce choix est fonction de plusieurs critères et contraintes auxquelles est soumis le formulateur.

3a. Contraintes thérapeutiques. Outre l'identification et le dosage du principe actif dans le médicament, il faut que le médicament soit actif dans sa forme, d'où un mariage indispensable entre :

- la Pharmaco technie : la formulation
- la Galénique : la forme du médicament
- la Biopharmacie : la disponibilité, la distribution et l'élimination du médicament dans l'organisme.

par exemple : l'absence de toxicité.

3b. Contraintes économiques : On doit tenir compte du prix de revient de chaque formule, du rapport coût efficacité. Le médicament comme tous les autres produits est soumis aux exigences du marché.

3c. Contraintes législatives. Lors du dépôt de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), chaque constituant de la formule est mentionné dans le dossier et aucune modification ultérieure ne pourra plus être acceptée au risque de demander une nouvelle autorisation de mise sur le marché.

3d. Contraintes technologiques

Le mode opératoire (exécution de la formule) doit être écrit et chaque manipulateur qui suit rigoureusement ce mode opératoire et dans les mêmes résultats. D'où l'importance de la simplicité et la souplesse de la formule.

Afin d'éviter les problèmes lors de la formule

conditions de travail doit obtenir les mêmes résultats. D'où l'importance de la simplicité et la souplesse de la formule.

Afin d'éviter les problèmes lors de la transposition de la formule sur une plus grande échelle, le formulateur dès le stade de pré-formulation doit faire la description des matériels de production.

4) LA TRANSPOSITION. Il ya une différence d'échelle entre le matériel de formulation au Laboratoire et le matériel de production.

Au Laboratoire on travaille sur des grammes alors qu'en production sur des kilos.

Si la formule retenue lors de la formulation manque de souplesse, on aura des difficultés à l'adapter sur le matériel de production.

Le choix du matériel de production est très important et les industriels exigent même des essais sur le matériel avant l'acquisition. Toutefois une mise au point est toujours, nécessaire vu la différence d'échelle entre matériel de Laboratoire, Pilote et de Production.

CONCLUSION

La formulation du médicament était ~~considérée~~ comme "l'art pharmaceutique" au temps des préparations magistrales. On faisait la préparation selon l'art, le doigté du préparateur ou du pharmacien.

Avant de maîtriser cet art; le formulateur procédait par tâtonnements d'où différents essais, de formulation.

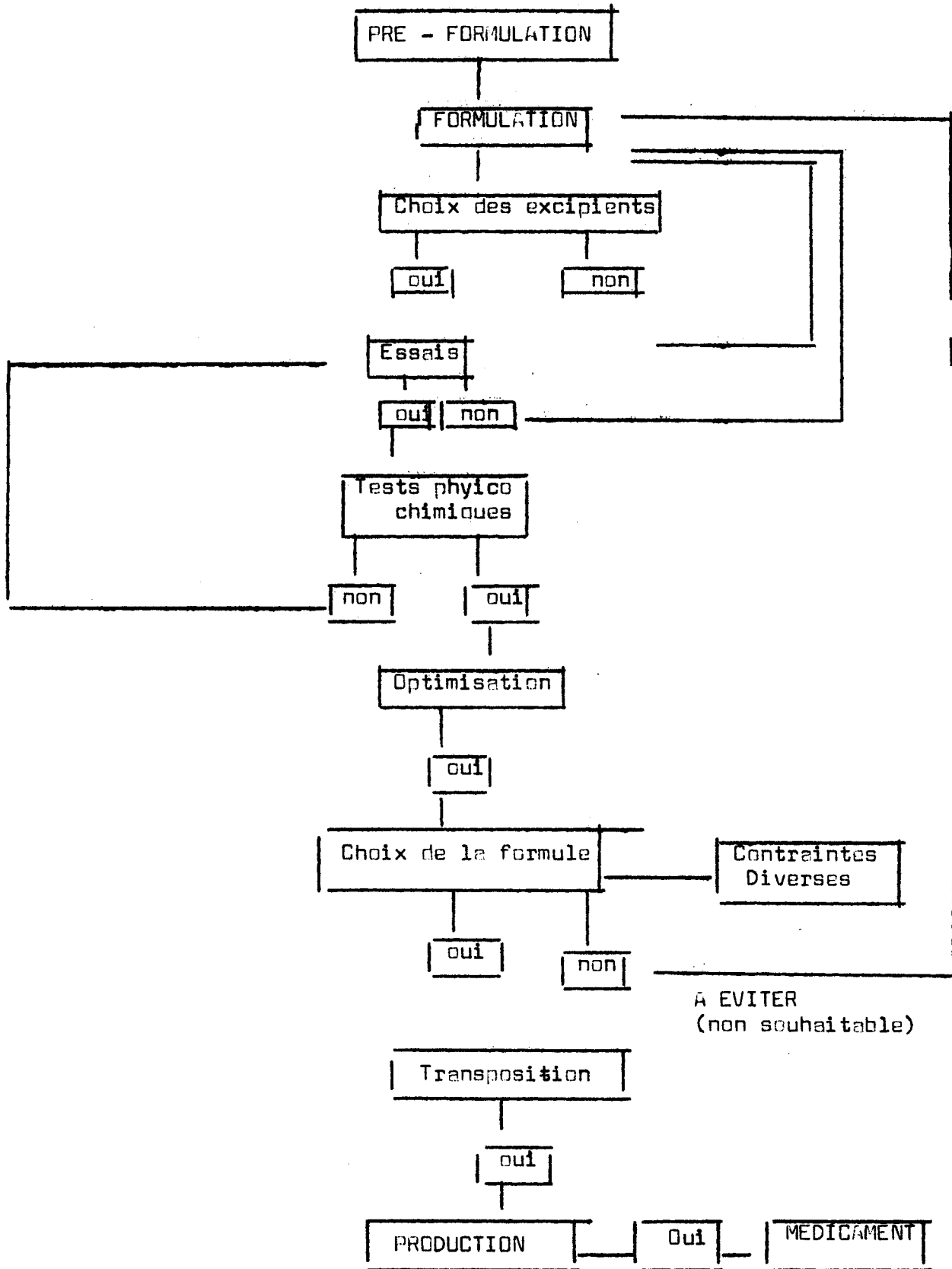
Actuellement on tâtonne d'une façon orientée. de plus on dispose de moyens d'investigation et d'information plus complets et plus rapides qu'il y a vingt ans ; ce qui fait gagner un temps considérable au formulateur.

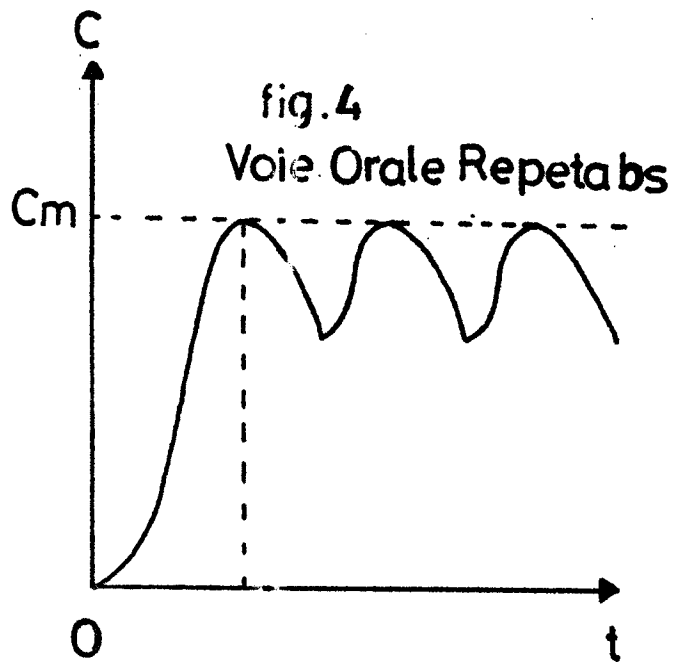
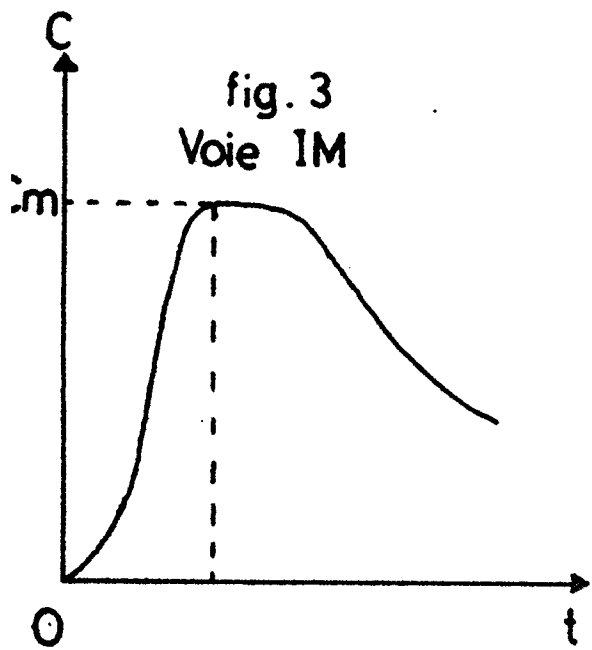
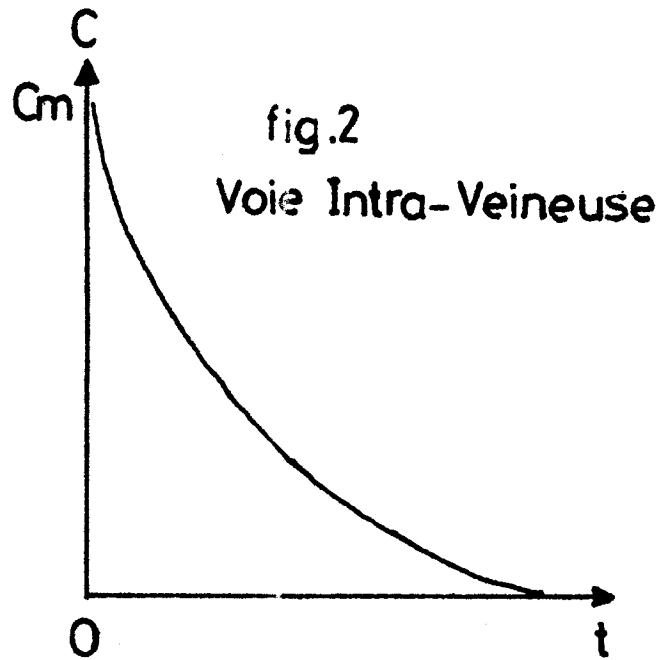
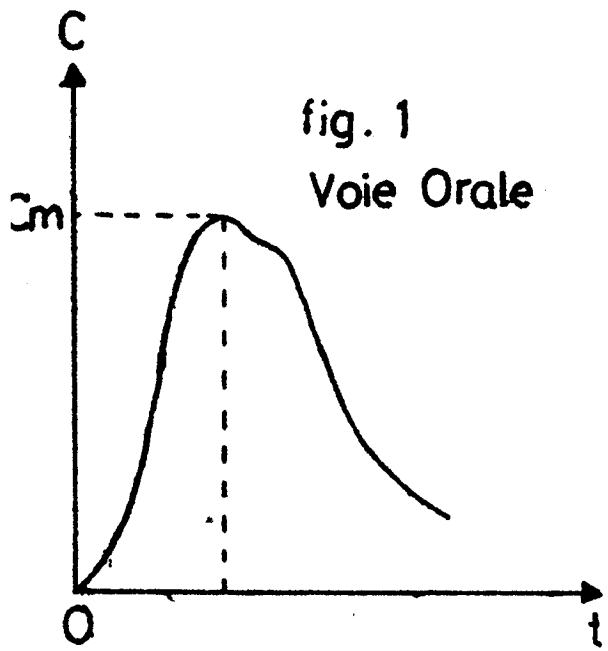
Comme dans toute recherche la méthodologie devient un instrument indispensable au formulateur, car elle seule lui permettra d'atteindre les objectifs dans les meilleures conditions et les meilleurs délais.

Il n'existe pas de formulation spéciale pour les principes actifs extraits des végétaux, chaque principe actif a sa spécificité ; par exemple un extrait aqueux lyophilisé aura tendance à absorber de l'humidité en présence de vapeur d'eau d'où la formulation d'un tel principe actif hygroscopique nécessitera un atmosphère où l'on pourra contrôler le taux d'humidité comme avec les comprimés effervescents.

En fait la formulation est un compromis entre ce qu'on aimerait faire sur le plan scientifique et ce qui est réalisable sur le plan pratique compte tenu des facteurs et des contraintes énumérés.

ORGANIGRAMME DE FORMULATION





C: concentration
t: temps