

INTRODUCTION

Les formes galéniques sont **variées**, leur but est d'**adapter** la forme du mdc selon les **besoins** du patient (*dose exacte, conservateurs, masquer les odeurs, modifier la durée d'action de la substance active...*).

- Définition technologique :

Médicament = Forme galénique (PA + excipients) + Conditionnement

La substance active (=principe actif) peut être d'origine **chimique**, **biotechnologique** ou **végétale**.

Le mdc peut se trouver sous différentes formes :

- × Spécialité pharmaceutique : retrouvée en officine, fabriquée par les industries pharmaceutiques
- × Préparation magistrale : fabriquée à l'officine, sur demande
- × Préparation hospitalière : faite dans les pharmacies à usage interne

A. Les excipients (= véhicules = adjuvants)

Les excipients peuvent être solides, liquides ou pâteux et sont **inactifs pharmacologiquement**. En revanche, ils peuvent aussi être à l'origine d'**effets secondaires**.

Ils ont pour rôle de faciliter la **fabrication** du mdc, améliorer la **stabilité** de la SA, améliorer la **biodisponibilité et l'efficacité** de la SA ou encore de faciliter l'**administration** de la SA.

B. Constitution et normalisation du médicament

Un mdc est constitué d'une **forme galénique (SA + excipients)** solide, liquide ou semi-solide, et d'un **conditionnement (primaire et secondaire)**.

- × Le conditionnement primaire : est en contact direct avec le produit
- × Le conditionnement secondaire : est extérieur, il contient le conditionnement primaire

La pharmacopée européenne implique une **normalisation des formes pharmaceutiques** et **des contrôles**.

Le choix de la forme galénique dépend de la **voie d'administration**, de l'**effet thérapeutique** attendu (*local ou systémique*), du **patient** (*âge, pathologies...*) et des **propriétés physico-chimiques** de la SA.

I. VOIES D'ADMINISTRATION ENTÉRALE

A. Voie orale (= per os)

C'est la voie **la plus utilisée**, **60%** des mdc passent par cette voie. Il existe des **formes sèches (solides)** et des **formes liquides**.

1. Formes orales sèches

Elles sont divisées en formes sèches **pulvérentes** (*poudre, granulé*) et **compactes** (*comprimé*).

× LES POUDRES (OU MELANGE DE POUDRES) :

Elles contiennent un composant principal (SA) et des excipients :

- **diluants** : fonction de remplissage, pour mieux mélanger la poudre
(ex : **lactose**, **cellulose microcristalline**)
- **lubrifiants** : facilitent l'écoulement
(ex : **stéarate de magnésium**, **talc**, **polyéthylène glycol**)
- **édulcorant** : (ex : **saccharose**)
- **aromatisant**

× **LES GRANULÉS :**

Préparations constituées de **grains solides secs** formant chacun un **agrégat de particules de poudre** d'une solidité suffisante. Ils ont la **même composition** que le mélange de poudre dont ils sont issus, avec plus ou moins, de **liant** et de **solvant**.

Différentes catégories de granulés : - **à libération modifiée**,

- **effervescent** (se dissolvent dans l'eau à température ambiante),
- **enrobés** (ne se dissolvent qu'à un pH spécifique),
- **gastro-résistants** (ne se dissolvent qu'au pH acide de l'estomac).

Conditionnement primaire des poudres et granulés :

- **Unidose** : le plus répandu, un seul sachet, **facilité de prise, sécurité de dose**, et **sécurité de prise** (pas de contamination).
- **Multidose** : poudre/granulés à **diluer** dans l'eau, utilisable pour **plusieurs prises**. Nécessite un **dispositif de dosage** de la quantité prescrite.

Poudres et granulés peuvent être compactés en comprimé ou mis en gélule.

× **LES COMPRIMÉS :**

Préparations **solides** contenant une **unité de prise** d'une ou plusieurs SA. Ils sont obtenus par **compression** d'un volume constant de particules ou de grains, ou bien par **cryodessiccation**.

Ils contiennent également des excipients : **diluants, liants, lubrifiants, agents d'écoulement, colorants, désagregants** (=délitants).

Leur **résistance mécanique** doit être suffisante pour ne pas s'effriter ou se briser. Certains possèdent une ligne de cassure permettant de scinder le comprimé en deux si besoin d'une demi-dose.

Libération des comprimés : - **retardée** (PA libéré plus tard, après l'estomac)

- **séquentielle** (plusieurs couches se dégradent progressivement),
- **prolongée** (PA se libère sur une longue durée).

Le contrôle galénique des comprimés se base sur différents paramètres :

- **uniformité de masse** : poids des comprimés
- **uniformité de teneur** : teneur en PA dans un comprimé
- **temps de désagregation** : temps au bout duquel le comprimé est dissout
- **test de dissolution** : dosage de la quantité de PA dissout à 37°C
- **test de sécabilité** : selon la ligne de de cassure, dosage du PA dans une section ou mesure de la masse d'une section
- **friabilité des non enrobés** : pourcentage de masse friable
- **résistance à la rupture = dureté** : pression nécessaire à la rupture.

Différentes catégories de comprimés :

- **enrobés** : temps de désagregation <30min à 37°C
- **non enrobés** : temps de désagregation <15min à 37°C
- **effervescent** : temps de désagregation <5min à 25°C
- **gastro-résistants** : se désagregent à pH 6,8 (donc après l'estomac)
- **libération modifiée** : plusieurs couches se désagregent successivement
- **solubles, dispersibles, oro-dispersibles, lyophilisats oraux**

- **Avantages** des comprimés : **dosage** précis, SA conservé au **sec**, administration aisée, **grande quantité** dans un volume réduit, permet d'administrer des **substances peu solubles** dans l'eau, **prix** de revient peu élevé (*fabrication à grande échelle*), possibilité d'**enrobage** (*masquer goût*).

- **Inconvénients** : peuvent être **irritants** pour la muqueuse intestinale et gastrique, impossible pour les **substances liquides**, réalisation **complexe**.

× **LES CAPSULES (GÉLULES ET CAPSULES MOLLES) :**

Préparations **solides** constituées d'une **enveloppe dure (gélule)**, ou **molle (capsule molle)** de forme et de capacité variable. Contenant une **dose unitaire** de SA, elle se dégrade dans le **suc gastrique (estomac)**.

Le contenu peut être **solide** (poudre → gélule), **liquide** (huile → capsule molle) ou **pâteux**. Temps de désagregation de **30min à 37°C**.

- **Avantages** des capsules : préparations **officinales** ou **hospitalières**, réalisation **aisée**, utilisation simple, utilisées pour les **essais cliniques**, utiles pour les médicaments à base de **plantes**.

- **Inconvénients** : pas d'adaptation de la **posologie** (ni sécabilité), risque **d'adhésion** de l'enveloppe à la muqueuse œsophagienne.

2. Préparations liquides

Ce sont des **solutions** (SA soluble dans l'eau), **émulsions** (SA soluble dans l'huile), ou **suspensions** (SA insoluble), de SA dans des excipients adaptés.

Si l'on ne fait rien on aura une **séparation de phase** pour l'**émulsion** et une **sédimentation** pour la **suspension**. Pour éviter cela on utilise des **excipients** (tensioactifs et agents viscosants), et on **agite** avant emploi.

Différentes catégories de préparations liquides :

- **solutions, émulsions, suspensions buvables**
- poudres et granulés pour solution ou suspension buvables
- **gouttes buvables**, - poudres pour gouttes buvables
- **sirops**, - poudres et granulés pour sirops

Conditionnement primaire des formes orales liquides :

- **Unidose** : ampoule en verre brun (SA photosensible).
- **Multidose** : flacon (en verre) + dispositif d'administration.

- Ex du sirop : préparation **aqueuse** de **consistance visqueuse** et de saveur **sucrée**. Ils peuvent contenir du **saccharose** en grande quantité (concentration en saccharose doit être $\geq 45\%$ **masse/masse**).

Si la concentration en saccharose $> 65\%$ **masse/masse**, **pas besoin de conservateur** (conservateur antimicrobien : protection microbiologique).

Certains sirops sont sans sucres mais contiennent d'autres **polyols** ou **édulcorants** + conservateurs antimicrobiens + colorants + arômes.

3. Préparations buccales

Préparation **liquide, semi-solide** ou **solide** contenant une SA administrée dans la **bouche** ou la **gorge** en vue d'une action **locale** ou **systémique**.

Différentes catégories de préparations buccales :

- **préparations gingivales** : sur la gencive → action **locale**
- **préparations oro-pharyngées** : dans la gorge → action **locale**
- **préparations sublinguales** : sous la langue → action **systémique**
- **préparations muco-adhésives** : actions **locales** et **systémiques**

B. Voie rectale

Préparations administrées par voie rectale en vue d'une **action locale** ou **systémique** ou bien à des fins **diagnostiques**.

Le contrôle galénique se base sur plusieurs paramètres :

- **uniformité de masse, uniformité de teneur**
- **taille des particules** (si c'est une suspension)
- **test de dissolution** (ou de désagrégation selon les excipients)
- **température de fusion** (pour le suppositoire : 37°C)

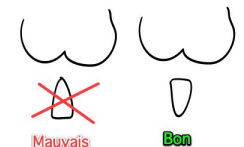
Différentes catégories de préparations pour voie rectale :

- **suppositoires**, - capsules rectales, - mousses rectales, - tampons rectaux
- **solutions, émulsions, suspensions rectales**,
- **préparations rectales semi-solides** (pommades, crèmes, gels).

Ex du suppositoire : préparation **unidose solide**. Contient une ou plusieurs **SA dispersées** ou **dissoutes** dans une base d'excipients (diluants, absorbants, tensioactifs, lubrifiants...). Fond à **37°C** .

Possède une partie conique et une partie plane, il s'insère par la partie **plane**.

Conditionnement dans un module d'aluminium.



II. VOIES D'ADMINISTRATION PARENTÉRALE

Ces préparations sont **obligatoirement stériles** car **injectées, perfusées** ou **implantées** dans le corps. *Le dispositif d'injection doit aussi être stérile.*

- Les excipients assurent **l'isotonie au sang** ainsi qu'un **pouvoir tampon** pour respecter le pH sanguin.
- La solution doit être **homogène** (solubilité++) et **non toxique**.
- Le contenant doit être **transparent** pour vérifier que la solution est **limpide**, et **étanche**.

A. Préparations injectables

Ce sont des **solutions, émulsions** ou **suspensions**. On utilise de l'eau ppi.

Les solutions injectables doivent être **exemptes de particules visibles et non visibles**. *Un nombre de particules tolérable est défini selon le volume de la solution.*

On évite les conservateurs car diminuent la tolérance du patient. Un conditionnement **unidose ne nécessite pas de conservateur** contrairement au multidose.

Jamais de conservateurs pour les voies **intrarachidienne** et **oculaire**.

Les BPF définissent des contrôles spécifiques de la voie injectable :

- **absence de tout organisme vivant**
- **absence d'endotoxines bactériennes** et de **substances pyrogènes**
- **pH entre 3 et 9** (idéalement 7,4)
- **isotonie au plasma respectée**

B. Préparations pour perfusion

Ce sont des **solutions** ou **émulsions** administrée en **grand volume**.

Elles sont **exemptes de particules visibles et non visibles**.

Elles n'ont **pas de conservateurs** microbiens.

C. Dilutions et poudres pour injection ou perfusion

1. Dilutions pour injection ou perfusion

Ce sont des solutions **concentrées** diluées dans un liquide adapté (eau, sérum physiologique, glucose 5%...)

Stériles, elles sont administrées par **injection** ou **perfusion après dilution**.

2. Poudres pour injection ou perfusion

Ce sont des substances **solides**, stériles, contenues dans leur **réceptif définitif** (en général issues de la lyophilisation).

On reconstitue la solution **extemporanément** avec un **liquide stérile** (souvent eau ppi) dans le réceptif contenant la poudre. On obtient une solution **limpide, pratiquement exempte de particules**.

Si c'est une **suspension**, elle doit être uniforme.

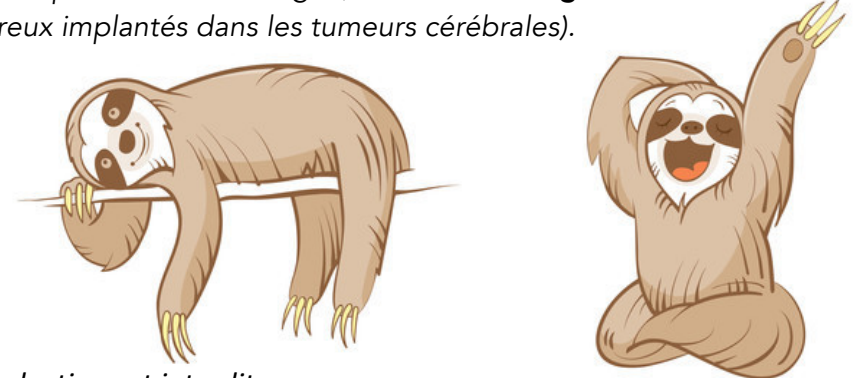
D. Gels injectables et implants

1. Gels injectables

Préparations injectables stériles dont la **viscosité** est étudiée pour **libérer le PA au niveau du site d'injection**. *Ce sont souvent des gels d'acide hyaluronique pour combler les rides ou pour lubrifier les articulations.*

2. Implants

Préparations **solides**, stériles, de taille et forme appropriées à l'implantation (par exemple avec une seringue). Ils ont une **longue durée d'action** (anti-cancéreux implantés dans les tumeurs cérébrales).



III. PRÉPARATIONS CUTANÉES

Préparations formulées en vue d'une **action locale ou transdermique** (donc **systémique**), ou bien pour une **action émolliente** (*hydratation*) ou **protectrice** (*par ex contre les UV*).

La forme galénique varie selon le type d'action. Le plus souvent ce sont des **préparations semi-solides**.

Ces préparations sont **homogènes** mais **pas forcément stériles** (uniquement stériles pour application sur peau lésée).

Les **excipients peuvent avoir un effet** (*par exemple effet antiseptique*) contrairement aux autres préparations.

A. Préparations semi-solides (action locale)

1. Pommades

Préparations **monophases** dans laquelle on disperse des **liquides** ou des **solides**.

Il existe 3 types de pommades :

- × **Hydrophiles** : les excipients sont des **macrogols solides** ou **liquides**
- × **Hydrophobes** : absorbent de petites quantités d'eau (excipients **paraffine, huiles, glycérides...**)
- × **Qui absorbent l'eau** : formation d'émulsion
 - excipients eau dans l'huile : *alcool, esters*
 - excipients huile dans l'eau : *alcools gras, autres...*

2. Crèmes

Préparations **multiphases** (une phase hydrophile, une phase hydrophobe).

On y ajoute des **émulsifiants**, des **tensio-actifs** qui stabilisent l'émulsion (tête polaire hydrophile et queue lipophile=hydrophobe) en s'interposant entre les deux liquides. On a ainsi 2 types de crèmes :

- × **Lipophiles** : émulsifiants eau dans l'huile
- × **Hydrophiles** : émulsifiants huile dans l'eau

3. Gels

Préparations constituées de **liquide gélifié** (*grâce à des agents gélifiants*).

Il y a 2 types de gels :

- × **Lipophiles** : rare, les excipients sont la **paraffine** et l'**huile grasse**
- × **Hydrophiles (=hydrogel)** : fréquente, les excipients sont l'**eau**, le **glycérol** et le **propylène glycol**.

4. Pâtes

Préparation contenant une **forte proportion de poudre** ($\geq 40\%$).

B. Préparations liquides (action locale)

Solution, émulsion ou **suspension** de **viscosité variable** (liquide ou semi-liquide). Elles doivent être **homogène** lors de l'utilisation. **Effet local**.

C. Dispositifs cutanés (action locale)

Préparations **souples** contenant du **PA**, au contact de la peau par une **bande adhésive**. Le PA doit être **absorbé lentement** ou contenir des **agents kératolytiques** pour franchir la kératine.

Exemple : le pansement EMLA, anesthésique local avant acte chirurgical.

D. Dispositifs transdermiques (action systémique)

Ce sont des patches, dispositifs **souples** de dimension variable appliqués sur **peau non lésée**. La substance active traverse la peau et est libérée dans la **circulation générale**.

Ils sont principalement utilisés en cancérologie (PA morphiniques).

Intérêts thérapeutiques :

- quantité constante de PA durant l'utilisation
- durée d'action prolongée
- pas d'effet de premier passage hépatique
- confortable pour le patient, favorise l'observance.

IV. PRÉPARATIONS OPHTALMIQUES

Ce sont des préparations **liquides**, **semi-solides** ou **solides**, et sont **stériles**.

Elles ont une **action locale**.

Elles sont appliquées sur le **globe oculaire** et/ou **les conjonctives**, ou sont introduites dans le **sac conjonctival**. La taille des particules est contrôlée pour éviter les irritations.

A. Collyres

Ce sont des **solutions**, **émulsions** ou **suspension**, **aqueuse** ou **huileuse**. Elles sont appliquées sur la cornée.

Elles sont en récipient **multidoses** donc contiennent un **conservateur** antimicrobien pour assurer une **stérilité pendant 4 semaines**.

Les excipients ajustent le pouvoir osmotique, viscosité, pH, homogénéité.

B. Préparations semi-solides

Ce sont des **pommades**, **crèmes** ou **gels**, appliqués sur les paupières ou les conjonctives. Elles doivent être **homogènes**.

Exemple : les larmes artificielles, hydratant les paupières et la conjonctive.

C. Inserts ophtalmiques

Préparations **solides** ou **semi-solides** de taille et forme appropriées, insérées dans le sac conjonctival. Ils contiennent un **réservoir de SA** dans une **matrice** (=membrane).

Intérêts thérapeutiques : **action longue** avec une **libération progressive**.

Cependant l'implant doit disparaître au bout d'un certain temps.

V. PRÉPARATIONS PULMONAIRES

Les médicaments sont introduits par **inhalation** pour agir dans les **alvéoles pulmonaires** (la taille des particules est la plus petite possible).

On recherche principalement une **action locale**, mais il peut y avoir une **action systémique** par passage du médicament dans le sang.

Ce sont des préparations **liquides** ou **solides**, sous forme de vapeur ou d'aérosol. Elles contiennent des gaz propulseurs, co-solvants, ou diluants.

Différents dispositifs : nébuliseur, inhalateur pressurisé à valve doseuse, inhalateur à poudre.

Les molécules sont principalement :

- **corticoïdes** : diminuent l'inflammation au niveau des bronches

Par cette forme, les corticoïdes ne passent pas dans le sang ou en très faible quantité donc on peut les utiliser à long terme sans les effets indésirables des corticoïdes par voie orale qui ont une action systémique.

- **β2-stimulants** : dilatation des bronches

On contrôle la **taille des particules** (<5 microns pour qu'elles se déposent dans les alvéoles), et la **contamination** particulaire externe.

A. Préparations liquides pour inhalation

1. Préparations liquides pour nébuliseur

Solutions, **suspensions** ou **émulsions**, converties en aérosol par un **nébuliseur opérant en continu** ou **à valve doseuse**.

L'utilisation est **passive** (utilisé chez l'enfant) mais **contraignante** car port d'un masque sur le nez et la bouche pendant un long moment.

2. Préparations liquides pour inhalateur pressurisé

Solutions, **suspensions** ou **émulsions** dans un récipient comportant une **valve doseuse**, sous pression avec des **gaz propulseurs liquéfiés** servant de aussi de solvant.

L'utilisation nécessite une **coordination entre inspiration et pression sur l'inhalateur**. Utilisation très courte (mais compliquée pour l'enfant).

B. Poudres pour inhalation

Préparations **solides** administrées par un inhalateur à poudre **unidose** ou **multidose**. Pour les inhalateurs à dose pré-mesurée (unidose), celui-ci est chargé avec une unité de prise (capsule).

C'est **l'inspiration du patient** qui active la libération de la poudre en suspension dans l'air (et non plus par propulsion du gaz).

Pour les différents dispositifs, on contrôle : **l'uniformité de la dose** délivrée, le **nombre de décharges** par l'inhalateur, **la taille et la quantité de PA** présente dans les particules fines.

VI. PRÉPARATIONS VAGINALES

Préparations **liquides**, **semi-solides** ou **solides** en vue d'une **action locale**. On recherche principalement une **action hormonale** ou **antifongique**.

Différentes catégories de préparations vaginales :

- ovules, comprimés capsules, mousses, tampons, solutions, suspensions ou émulsions.

VII. PRÉPARATIONS AURICULAIRES

Préparations **liquides**, **semi-solides** ou **solides** appliquées par **instillation**, **insufflation** ou directement dans le conduit auditif (**lavage auriculaire**).

Dans un récipient **unidose** ou **multidose**.

Il ne doit pas y avoir d'effet toxique ou d'irritation locale. **Mais pas forcément stérile** (uniquement stérile pour application sur peau lésée ou avant acte chirurgical).

Différentes catégories de préparations auriculaires :

- spray, gouttes, flacons multidoses
- préparations semi-solides
- tampon auriculaires

VIII. FORMES À LIBÉRATION MODIFIÉE ET VECTEURS

A. Formes à libération modifiée

1. Libération accélérée

Concerne surtout la **voie orale**.

Dissolution de la forme pharmaceutique plus rapide :

- **modification du pH** pour augmenter la vitesse de dissolution
 - **comprimés effervescents** (se désagrègent dans l'eau en moins de 5 min)
 - **lyophilisat** (se remet rapidement en solution)
 - comprimé imprimé en **3D** se dissout très vite
 - délitant spécifique (désagrégation par salive : comprimés **orodispersibles**)
- On aboutit à une solution plus rapidement pour **accélérer l'absorption**.

2. Libération différée, libération prolongée

- × **Libération différée (= retardée)** : on **ralenti la vitesse de dissolution** de la SA (on utilise des suspensions, solutions moins solubles).

Pour cela on prend des excipients contrôlant la libération de la SA :

- pour les formes parentérales : solvant huileux injectable en IM
- pour les formes orales : diffusion contrôlée ou libération pulsée

- × **Libération prolongée** : le PA est **libéré en continu**.

- **formes enrobées** : membrane entourant une forme à libération immédiate. *La membrane devient poreuse en fonction du pH ou du temps dans l'organisme. Plus elle est poreuse plus le PA est libéré.*
- **formes matricielles** : contiennent des polymères hydrophiles, minéraux ou lipidiques
- **système oros** : réservoir de SA + compartiment polymérique sans SA

La forme la plus utilisée et la forme à libération prolongée. L'intérêt de ces formes est de diminuer le nombre de prise.

On contrôle la **dissolution du PA dans le temps** et son **dosage dans le produit fini**.

B. Formes à libération modulée (vectorisation)

Elles sont administrées par **voie parentérale**. La distribution est strictement **ciblée sur le site d'action** (organe, cellule). Impérativement **stérile**.

× Vectorisation :

Système de vectorisation :

- on place notre SA dans un liposome (bicouche lipidique) = vecteur de récepteurs cellulaire
- fixation d'un anticorps spécifique sur le vecteur, permettant de reconnaître une cellule cible
- la SA est protégée entre l'administration et le site d'action
- gain en effet thérapeutique avec une moindre toxicité.

Surtout utilisé en **cancérologie** :

*On place notre SA sous forme de **micro ou nano particule** dans un **liposome**. Elle ne peut alors pas agir tant qu'elle n'est pas libérée.*

*Le liposome hydrosoluble circule dans le sang à la recherche **d'antigène complémentaire** de ses anticorps. Lorsqu'il reconnaît un Ag sur une cellule cancéreuse, il s'y fixe, **le PA est alors libéré et la cellule est détruite**.*

Cette méthode a l'avantage de ne pas détruire les autres cellules se répliquant rapidement (leucocytes...) puisque **l'action est ciblée**.

L'inconvénient est **le coût**.

On contrôle :

- **la dissolution de la SA en fonction du temps**
- **le dosage** (pourcentage de SA encapsulée)
- **la stérilité**.

FIN

BONUS : RAPPEL DES FORMES GALÉNIQUES

- Voie d'administration entérale :

- Voie orale :
 - formes sèches : poudres/granulés/comprimés/capsules
 - préparations liquides
 - préparations buccales
- Voie rectale

- Voie d'administration parentérale :

- préparations injectables
- préparations pour perfusions
- gels injectables et implants

- Préparations cutanées :

- préparations semi-solides : pommades/crèmes/gels/pâtes
- préparations liquides
- dispositifs cutanés
- dispositifs transdermiques

- Préparations ophtalmiques :

- collyres
- préparations semi-solides
- inserts ophtalmiques

- Préparations pulmonaires :

- préparations liquides pour inhalation
- poudres pour inhalation

- Préparations vaginales

- Préparations auriculaires

- Formes à libération modifiée ou modulée

