

LES FORMES GALENIQUES

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...*).

A) LES EXCIPIENTS (adjuvants, véhicules)

Les excipients peuvent être solides, liquides ou pâteux. Ils sont **inactifs pharmacologiquement** mais peuvent être à l'origine d'**effets secondaires**.

Leurs rôles :

- Faciliter la **fabrication** du mdc
- Améliorer la **stabilité**, la **biodisponibilité** et l'**efficacité** de la SA
- Faciliter l'**administration** de la SA

B) CONSTITUTION ET NORMALISATION DU MEDICAMENT

La définition **technologique** du médicament :

Médicament = Forme galénique (PA + excipients) + Conditionnement (Primaire et Secondaire)

On a 2 types de conditionnements :

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

Le choix de la forme galénique dépend de :

- La **voie d'administration**
- L'**effet thérapeutique** attendu (*local ou systémique*)
- Du **patient** (*âge, pathologies...*)
- Des **propriétés physico-chimiques** de la SA.

I. VOIES D'ADMINISTRATION ENTÉRALE

A) VOIE ORALE (per os)

60% des médicaments utilisent cette voie, c'est donc la plus utilisée. Il existe des formes dites « **prêtes à l'emploi** » (comprimé, gélules) ou « **extemporanées** » (sachet).

1. Formes orales sèches

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

• Les 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**

On peut arriver jusqu'à 95% d'excipients pour 5% de SA.

• 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**.

Il existe différentes catégories de granulés : à **libération modifiée**, **effervescents** (se dissolvent dans l'eau à température ambiante), **enrobés** (ne se dissolvent qu'à un pH spécifique), **gastro-résistants** (ne se dissolvent qu'après le 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 de prise** (pas de contamination), meilleure conservation.
- **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 (lyophilisation)**.

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.

Nb : un comprimé sécable n'est jamais enrobé (sinon il ne serait pas sécable) ; ne jamais couper un comprimé non sécable.

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*).

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**.

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 (**concentration**)
- **Temps de désagrégation** : **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 cassure, dosage du PA dans une section ou mesure de la masse d'une section (on pèse la masse des ¼ ou ½ des comprimés sécables)
- **Friabilité des non enrobés** : pourcentage de masse friable
- **Résistance à la rupture (= dreté)** : pression nécessaire à la rupture.

Différentes catégories de comprimés :

- **Enrobés** : temps de désagrégation **<30min à 37°C**
- **Non enrobés** : temps de désagrégation **<15min à 37°C**
- **Effervescents** : temps de désagrégation **<5min à 25°C**
- **Gastro-résistants** : se désagrège à pH 6,8 (donc après l'estomac)
- **Libération modifiée** : plusieurs couches se désagrègent successivement
- **Solubles, dispersibles, oro-dispersibles, lyophilisats oraux**

- **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**.

Le contenu de la **gélule** est solide (poudre/granulé), celui de la **capsule molle** est liquide ou solide (rare). Temps de désagrégation des gélules : **30min à 37°C**.

Avantages des capsules : préparations **officinales** ou **hospitalières**, réalisation **aisée** et manuelle, utilisation simple, utilisées pour les **essais cliniques**, dispersion dans la nourriture (à éviter), utiles pour les médicaments issus de **plantes**.

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

Nb : on évite d'ouvrir les gélules car l'environnement n'est pas aussi sain qu'à l'intérieur du réservoir.

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 **≥ 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) : si gras > 30 min et si hydrophile >60min
- **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 des **SA dispersées** ou **dissoutes** dans une base d'excipients (diluants, absorbants, tensioactifs, lubrifiants...). **Fond à 37°C**. 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) PREPARATIONS INJECTABLES

Ce sont des **solutions, émulsions** ou **suspensions**.

Les solutions injectables doivent être **exemptes** de **particules visibles**. On contrôle le nombre de **particules non visibles** (contamination particulaire) par essai de comptage. On évite les conservateurs car diminuent la tolérance du patient. Un conditionnement **unidose ne nécessite pas de conservateur**, idem si le volume à injecter en une fois dépasse les 15mL. **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) PREPARATIONS POUR PERFUSIONS

Ce sont des **solutions** ou **émulsions** administrée en **grand volume**. Elles sont **exemptes de particules visibles** et **non visibles**, et ne possèdent **pas de conservateurs antimicrobiens**.

C) DILUTIONS ET POUDRES POUR INJECTION OU PERFUSION

1. Dilutions

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

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

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.*

E) 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 miscibles dans l'eau
- **Hydrophobes** : absorbent de petites quantités d'eau (excipients **paraffine, huiles, glycérides...**)
- **Absorbant l'eau** : formation d'émulsion
 - excipients eau dans l'huile : *alcool, esters*
 - excipients huile dans l'eau : *alcools gras, autres...*

2. Crèmes

Préparations **multi phases** (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)** : **fréquent**, les excipients sont l'**eau**, le **glycérol** et le **propylène glycol**.

4. Pâtes et cataplasme

Pâte : préparation contenant une **forte proportion de poudre** ($\geq 40\%$).

Cataplasme : excipient **hydrophile** retenant la chaleur + PA solide ou liquide.

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**.

Il en existe des différentes (shampoings, mousses à application cutanée...)

C) DISPOSITIFS CUTANES (action locale)

Préparations **souples** contenant du **PA**. Mis au contact de la peau via 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 patchs, dispositifs **souples** de dimension variable appliqués sur **peau non lésée**. La substance active traverse la peau et est libérée dans la **circulation générale**. *Surtout utilisés en **oncologie** (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) SOLUTIONS POUR LAVAGE OPHTALMIQUE

Solutions aqueuses pour laver l'œil. Contenance **maximale de 200mL** afin d'être stérilisée en peu de temps (2/3j) et garantir le maintien de celle-ci.

C) PREPARATIONS SEMI-SOLIDES

Ce sont des **pommades**, **crèmes** ou **gels**, appliqués sur les paupières ou les conjonctives. Elles doivent être **homogènes**. *Tube de 10g maximum*.

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

D) 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.

Les molécules sont principalement des :

- **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) PREPARATIONS LIQUIDES POUR INHALATION

1. 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. 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