

Pr Andrieu : LES FORMES GALÉNIQUES ET LE CONTRÔLE DES MÉDICAMENTS

I/ GENERALITES ET DEFINITIONS

Définition du médicament : toute **substance** ou composition présentée comme possédant des **propriétés curatives** ou **préventives** à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques

Définition technologique du médicament :

Médicament = substance active chimique, biotechnologique ou drogue végétale + excipient(s) + conditionnement

- **Préparation magistrale** (préparée en pharmacie d'officine)
- **Spécialité pharmaceutique** (par l'industrie pharmaceutique)
- **Préparation hospitalière** (par les pharmacies à usage interne)

Mise en forme galénique : mise en forme de la SA, excipients et conditionnement

On trouve deux types de médicaments

- Prêt à l'emploi (*ex : comprimés*)
- Mise en forme extemporanée par le patient (*poudre...*)

Buts : **dose exacte** – voie d'administration adaptée – conservateurs (péremption) – masquer odeurs, saveurs – modifier durée d'action de la substance active

➤ **Excipient = véhicule = adjuvant**

Ce sont des composés solides, liquides, pâteux **non actifs pharmacologiquement**

- Entité chimique définie : saccharose, lactose, eau ppi
- Mélange ± complexe : glycérides, ... d'origine naturelle ou synthétique

Rôle important des excipients, permettant :

- L'administration aisée de la substance active
- L'optimisation de la fabrication
- L'amélioration de la stabilité de la SA
- L'amélioration de la biodisponibilité et de l'efficacité

Sur le plan physique, un médicament est constitué de :

- **Forme galénique** (SA + excipients)
 - o Solide, liquide ou semi-solide
- **Conditionnement**
 - o Conditionnement primaire, en contact **direct** avec le produit (emballage, facilite l'administration)
 - o Conditionnement secondaire, **externe**, dans lequel le conditionnement primaire est glissé (*peut protéger des PA photosensibles par exemple*)

Exemple d'un médicament :

- **Inexium®**, comprimé gastro-résistant. Il est formé du PA (esoméprazole) et de nombreux excipients. Il ne faut ni croquer, ni écraser ce comprimé, car sinon les microbilles se cassent et le médicament perd en efficacité
- Il est composé de **comprimés MUPS** (multiple unit pellet system) : nombreux pellets (microbilles), recouverts d'une couche protectrice gastrorésistante. Libérés dans l'intestin mais non dissous, ils vont jusqu'à l'intestin (pH + élevé)

La normalisation des formes pharmaceutiques implique la **définition des formes + contrôles : monographie** de la pharmacopée européenne ou dans la pharmacopée européenne.

VOIE D'ADMINISTRATION	FORMES PHARMACEUTIQUES
Orale (61%)	Solutions, sirops, suspensions, émulsions, gels, poudres, granulés, capsules, comprimés
Rectale	Suppositoires, pommades, crèmes, poudres, solutions
Topique (0,8%)	Pommades, crèmes, pâtes, lotions, gels, solutions, aérosols locaux, dispositifs transdermiques (0,7%)
Parentérale (31%)	Injections, solution, suspensions, émulsion, implants, solutions pour irrigation, pour dialyse
Pulmonaire (3,5%)	Aérosols, solution, suspension, émulsion, poudres
Nasale (0,3%)	Solutions, suspensions
Oculaire (0,4%)	Solutions, pommades, crèmes, implants
Auriculaire	Solutions, suspensions, pommades, crèmes

Le **choix de la forme galénique** dépend de :

- La voie d'administration
- L'action thérapeutique attendue
 - o **Action locale** (*désinfection d'une plaie superficielle → solution d'antiseptique à usage externe*)
 - o **Action systémique** (*traitement de l'hypertension artérielle : choix de la voie orale et de la forme galénique comprimée*)
- Du patient : âge, pathologie, ...
- Propriétés physico-chimiques de la SA : stabilité, dégradation, franchissement des barrières biologiques

♥ Important ♥ :

- **Propriétés physiques et chimiques** différentes des substances actives
- Rôle important des **excipients**
- Rôle majeur de la **forme galénique** sur le bon usage du médicament par le patient en fonction de l'âge, de la pathologie, du confort (observance)...

II/ LA VOIE ORALE

La voie entérale comprend :

- Voie perlinguale
- Voie orale
- Voie rectale (*voir VI*)

1) Formes orales sèches

Les formes orales sèches sont divisées en formes sèches **pulvérentes** (poudres) et formes sèches **compactées** (comprimé).

a. Formes sèches pulvérentes

- Mélange de poudre
- Granulé



La poudre peut contenir :

- Un composant : la **substance active**
- Mélange de poudres : **substance(s) active(s) + excipients**, qui ont les propriétés :
 - **Diluant** : fonction de remplissage (*lactose, cellulose, microcristalline, mannitol – phosphate dicalcique*) ; 50 à 95% de la composition
 - **Lubrifiant** : facilite l'écoulement du mélange de poudre (*stéarate de magnésium, talc, 1 à 5% - macrogol*) 5 à 10% de la composition
 - **Edulcorant** (*saccharose*)
 - **Aromatisant** < 1%
 - ↗ *du poids total de la préparation (pour poudre en faible quantité)*
- Fabrication : tamisage, mélange et conditionnement

Granulé : les granulés sont des préparations constituées de **grains solides secs**, formant chacun un **agrégat de particules de poudre** d'une solidité suffisante. Certains granulés sont avalés tels quels, d'autres sont croqués ou dissous ou désagrégés dans de l'eau ou d'autres liquides appropriés avant administration.

- Même composition que **mélange de poudre ± liant ± solvant** (liquide de mouillage)
- Fabrication avec tamisage, mélange, granulation, séchage, calibrage, mélange et conditionnement

➔ Conditionnement primaire poudre – granulé

- Préparations unidoses ou multidoses
- Pour une **préparation multidoses**, ajouter un dispositif permettant de mesurer la quantité prescrite
- **Préparation unidose** : sachet (papier/aluminium/polyéthylène)

Plusieurs catégories de granulés peuvent être distinguées :

- Les granulés **effervescents**
- Les granulés **enrobés**
- Les granulés **gastro-résistants**
- Les granulés à **libération modifiée**

Une poudre / un granulé peut être mis dans une gélule ou être compacté en un comprimé.

b. Comprimés

Les comprimés sont des préparations **solides** contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus :

- En agglomérant, par **compression**, un volume constant de particules
- Ou par **cryodessiccation** (= lyophilisation) *moins utilisé*

Le comprimé est un cylindre droit avec faces plates ou convexes et bords biseautés, barres de cassures, un sigle ou une autre marque ; il peut être **enrobé**.

Composition : les particules (poudres ou grain) sont constituées d'une substance(s) active(s) ± excipients :

- Diluant(s) : 20-90%
- Liant(s) : 5-10% (amidon, povidone, ...)
- Désagrégeant(s) ou délitant(s) : 5-10%
- Agent(s) d'écoulement : 0,5-1%
- Lubrifiant(s) : 1-5%
- Composés pouvant modifier le comportement de la préparation dans le tube digestif : variable
- Colorants, aromatisants ≈ 1%



➔ Production et contrôle des comprimés

Les comprimés sont généralement fabriqués par **compression** d'un volume constant de particules ou d'agrégats obtenus par des méthodes de **granulation** : granulation humide, granulation sèche, ou par compression directe.

La **résistance mécanique** doit être suffisante pour ne pas s'effriter ou se briser lors de manipulations ou d'étapes de production ultérieures.

Contrôle galénique sur les comprimés

- **Uniformité de masse** (poids des comprimés) ou **uniformité de teneur** (teneur en SA dans les comprimés)
- **Temps de désagréation**

ESSAIS SUR LES COMPRIMÉS :

TEST DE DESAGREGATION

Mesure du temps nécessaire à la désagrégation du comprimé dans des tubes à 37°C et à pH gastrique, avec agitation verticale

TEST DE DISSOLUTION	On dose la quantité de SA dissoute satisfaisante à 37°C. <i>En général, maximum de dissolution entre 30 et 45 minutes pour les formes à libération immédiate.</i>
SECABILITE DES COMPRIMES	On mesure la masse des ½ ou ¼ comprimés ou dosage SA
FRIABILITE DES COMPRIMES NON ENROBES	Evalue le % en masse qui est friable (<i>mesure après 100 chutes depuis une roue tournante</i>), la masse perdue doit être négligeable (< 1%)
RESISTANCE A LA RUPTURE DES COMPRIMES	= dureté des comprimés, on mesure la pression nécessaire à la rupture

Catégories de comprimés oraux :

- Comprimés **non enrobés** : désagrégation < 15 minutes à 37°C
- Comprimés **enrobés** (*pelliculés*) : leur désagrégation est < 30 minutes à 37°C
- Comprimés **effervescents** : leur désagrégation est < 5 minutes à 25°C
- Comprimés **solubles**
- Comprimés **dispersibles**
- Comprimés **oro-dispersibles**
- Comprimés **gastro-résistants** : pas de désagrégation avant au moins 1h dans HCl à 0,1 M (*≈ estomac*) mais désagrégation à pH 6,8 à 37°C
- Comprimés à libération modifiée
- Comprimés à utiliser dans la cavité buccale
- Lyophilisats oraux

Ils sont **avalés** ou **croqués**, d'autres sont **dissous** ou **désagrégés** dans de l'eau avant administration, certains, enfin, doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active.

L'ajout d'un excipient permet d'obtenir un comprimé à libération prolongée.

Avantages de la forme comprimée	Inconvénients de la forme comprimée
<ul style="list-style-type: none"> - Dosage par unité de prise précis (1/2 ou ¼ dose possible si sécabilité) - Substances actives en milieu sec et concentré → favorable à la conservation - Administration de substances peu ou insolubles dans eau - Administration d'une grande quantité de substances actives dans un volume réduit - Emploi facile - Fabrication industrielle à grande échelle → prix de revient peu élevé - Enrobage pour masquer saveur désagréable 	<ul style="list-style-type: none"> - Potentiellement irritants pour la muqueuse du tractus gastro-intestinal - Compression de substances actives liquides impossible - Mise au point délicate

c. Capsules

Définition : les capsules sont des préparations solides constituées d'une **enveloppe dure** préfabriquée (= gélules) ou **molle** (= capsule molle), de forme et de capacité variables, contenant généralement une **dose unitaire** de substance(s) active(s). Les capsules se désagrègent dans le suc gastrique.

L'enveloppe est à base de **gélatine** le plus souvent (ou HydroxyPropylMéthylCellulose pour les gélules) ± de glycérol ou de sorbitol. Des opacifiants, des colorants, ... peuvent être ajoutés. Le contenu des capsules peut être **solide**, **liquide** ou de consistance **pâteuse**.

2) Préparations liquides pour usage oral

Définition : **solutions**, **émulsions** (*liquides non miscibles*) ou **suspensions** (*SA insoluble*) qui contiennent la/les substance(s) active(s) dans un excipient approprié.

Dans solution et émulsion, la SA est dissoute : à l'état moléculaire → directement disponible pour absorption digestive

Composition : le solvant est de préférence l'eau, de l'éthanol (*pour les SA insolubles, non indiqué chez l'enfant*), du glycérol, du propylène glycol, ou un mélange de solvants...

En cas de signe de **séparation des phases** (émulsion) ou **sédimentation** (suspension) : la préparation est facilement redispersée par agitation (+ tensio-actif, + agent viscosant) → précaution d'emploi : « agiter avant emploi ».

Exemples de suspensions buvables : antibiotiques, pansement gastriques, sulfamides, antiseptiques intestinaux

Catégories de préparation liquides pour usage oral :

- Solutions, émulsions et suspensions buvables
- Poudres et granulés pour solutions ou suspensions buvables
- Gouttes buvables
- Poudres pour gouttes buvables
- Sirops ; poudres et granulés pour sirop



➔ Conditionnement des formes orales liquides :

- **Flacons** (verre) + dispositif d'administration avec marquage CE
- **Ampoules** (verre brun) : dose unitaire. Ce verre brun est utilisé pour les SA **photosensibles**

➔ Sirops

- Préparations **aqueuses** caractérisées par saveur sucrée et consistance visqueuse
- Peuvent contenir du saccharose : concentration en saccharose doit être $\geq 45\%$ masse/masse (si $d=1.32$ pour 65% m/m, **pas de conservateur antimicrobien nécessaire** : **protection microbiologique**)
- Peuvent contenir d'autres **polyols** ou **édulcorants** (saveur sucrée) + **conservateur(s) antimicrobien(s)** + colorant + arôme

3) Préparations buccales

Ce sont des préparations **liquides**, **semi-solides** ou **solides** contenant une substance(s) active(s) destinées à être administrées dans la cavité buccale et/ou la gorge en vue d'une action locale ou systémique.

On distingue :

- 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 **locale** et **systémique**

Catégories de préparations buccales :

- Solutions pour gargarisme, solutions pour bains de bouche, solutions gingivales
- Solutions buccales et suspensions buccales
- Préparations buccales semi-solides (ex : gels)
- Préparations liquides pour instillation, pulvérisation
- Pastilles et pâtes à sucer, comprimés à sucer
- Comprimés sublingaux, gingivaux, capsules buccales
- Préparations muco-adhésives

III/ LES VOIES PARENTERALES

Définition : préparations **stériles** destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps ± excipients, pour assurer l'**isotonie au sang**, ajuster le pH, augmenter la solubilité, permettre la conservation de la (ou des) SA(s)

Ces excipients ne provoquent pas de problèmes de toxicité (attention à l'utilisation chronique des médicaments) ou **d'irritation** locale notable.

Les médicaments et dispositifs d'administration doivent être **stériles**.



Remarque : *perfusion = temps long ; injection = temps court*

➔ **Réceptacles pour préparations parentérales**

- Matériaux suffisamment **transparents** pour permettre la vérification visuelle de l'aspect du contenu (absence de particules)
- Réceptacles de verre, réceptacles en matière plastique et seringues pré-remplies
- **Etanchéité** des fermetures, permettant le prélèvement de tout ou partie du contenu

Catégories de préparations parentérales

- Préparations injectables ; préparations pour perfusion
- Préparations à diluer pour injection ou pour perfusion
- Poudres pour injection ou pour perfusion
- Gels injectables
- Implants



➔ **Préparations injectables**

Solutions, émulsions ou suspensions stériles. Elles sont préparées par mise en solution, émulsion ou dispersion des substances actives et éventuellement des excipients dans de l'eau, dans un liquide non aqueux approprié ou dans un mélange de ces 2 liquides.

Les solutions injectables sont **stériles**, exemptes de particules visibles et pratiquement exemptes de particules non visibles.

Caractéristiques des préparations injectables :

- **Contamination particulaire** : contrôle du nombre de particules non visibles, par essai de **comptage des particules** (blocage de la lumière par système de laser)

Si solution injectable > 100 mL = grand volume :

- Nombre moyen des particules de **diamètre ≥ 10 µm** : ≤ 12 particules / mL
- Nombre moyen des particules de **diamètre ≥ 25 µm** : ≤ 2 part. / mL

Si solution injectable ≤ 100 mL = petit volume :

- Nombre moyen des particules de **diamètre ≥ 10 µm** : ≤ 3000 part. / mL
- Nombre moyen des particules de **diamètre ≥ 25 µm** : ≤ 300 part. / mL

Il n'est pas ajouté de conservateur antimicrobien lorsque :

- Le **volume de la dose à injecter** en une seule fois dépasse **15 mL**
- Les préparations sont destinées à être injectées par voies donnant accès au **liquide céphalorachidien**, ou la voie **intra-** ou **rétro-oculaire**

De telles préparations sont conditionnées en réceptacles unidoses.

ESSAIS

- Stérilité : **absence de tout organisme vivant** = absence d'entités capables de survivre ou de se multiplier (BPF, bonnes pratiques de fabrication)
- pH : de préférence entre 3 et 9
- Isotonie au plasma : **même osmolarité que le plasma** (270-300 mOsm/kg)
 - Si hypertonie de la solution, **plasmolyse** = fuite d'eau des hématies
 - Si hypotonie, **hémolyse** = entrée d'eau dans les hématies
 - Exemple : NaCl 0,9% isotonique au plasma
- Endotoxines bactériennes – pyrogènes provoquées par présence de cadavres de **bactéries gram-négatives**
 - Mesure des endotoxines bactériennes (lysats d'amœbocytes de limule)
 - Test des pyrogènes (sur un lapin): si le médicament est contaminé, sa T° va ↗ (à éviter)

➔ **Préparations pour perfusion**

- **Solutions aqueuses** ou **émulsions** en phase externe aqueuse, stériles et normalement rendues isotoniques au sang.
- Administrées en **grand volume**
- **Pas de conservateur antimicrobien**
- Les solutions pour perfusion sont limpides et pratiquement exemptes de particules (essai de contamination particulaire : particules non visibles)

➔ Préparations à diluer pour injection ou pour perfusion

Solutions **stériles** destinées à être injectées ou administrées par perfusion après dilution. Elles sont diluées au volume prescrit avec un liquide spécifique, avant l'administration.

➔ Poudres pour injection ou pour perfusion

- **Substances solides stériles**, réparties dans leurs récipients définitifs
- Elles donnent rapidement, après agitation avec le **volume prescrit d'un liquide stérile spécifique**, soit une solution limpide et pratiquement exempte de particules, soit une suspension uniforme

➔ Gels injectables – implants

- Gels injectables : **gels stériles** dont la viscosité permet de garantir une **libération modifiée** de la (ou des) substance(s) active(s) au site d'injection (*permettant de faire des injections définies dans le temps : libération prolongée...*)
- Implants : **préparations solides stériles**, de taille et de forme appropriées à l'implantation parentérale. Ils assurent la libération de la (ou des) substance(s) active(s) sur une longue durée. Chaque dose est conditionnée en récipient stérile.

IV/ LA VOIE CUTANEE

En général pour une action **locale**, mais parfois action **systémique** (*via le système veineux*)

1) Préparations semi-solides pour application cutanée

Les **préparations semi-solides pour application cutanée** sont formulées en vue d'une libération locale ou transdermique de substances actives, ou pour leur action émolliente ou protectrice. Elles présentent un **aspect homogène**.

Elles sont constituées d'un **excipient**, simple ou composé, dans lequel sont habituellement **dissoutes** ou **dispersées** la(les) substance(s) active(s).

L'excipient peut avoir une influence sur l'activité de la préparation (ex : éthanol)

Excipients : d'origine **naturelle** ou **synthétique**. Selon la nature de l'excipient, la préparation peut avoir des propriétés hydrophiles ou hydrophobes.

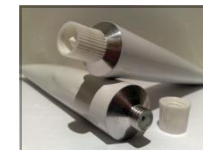
Addition d'excipients appropriés :

- Agents antimicrobiens
- Antioxydants
- Agents stabilisants
- Emulsifiants
- Epaississants
- Et agents de pénétration

Les préparations appliquées sur une peau gravement lésée sont **stériles**.

Catégories de préparations semi-solides pour application cutanée :

- Pommades
- Crèmes
- Gels
- Pâtes
- Cataplasmes
- Emplâtres médicamenteux
- Dispositifs cutanés



CONTROLES :

- **Qualité microbiologique** du produit
- **Viscosité**
- **Libération** de la substance active (\pm)
- Pour les émulsions et suspensions, **homogénéité** de la préparation
- Pour les suspensions, **taille des particules** (*la + homogène possible*)

➔ Pommades

Les pommades se composent d'un **excipient monophasé** dans lequel peuvent être dispersées des substances liquides ou des solides.

Pommades hydrophobes : les pommades hydrophobes ne peuvent absorber que de **très petites quantités d'eau**.

Excipients :

- Paraffine solide ou liquide
- Huiles végétales (amande douce, olive)
- Graisses animales
- Glycérides synthétiques
- Cires (synthétique, abeille)

Pommades absorbant l'eau

- Conduisent à l'obtention d'émulsions eau-dans-huile ou huile-dans-eau, après homogénéisation, selon la nature des agents émulsifiants
- Agents émulsifiants eau-dans-huile : alcools de graisse de laine, esters de sorbitan, monoglycérides, alcools gras
- Agents émulsifiants huile-dans-eau : alcools gras sulfatés, polysorbates, éther cétostéarylique de macrogol ou esters d'acides gras et de macrogols
- Les excipients utilisés sont ceux d'une **pommade hydrophobe**

Pommades hydrophiles :

- Préparations dont l'excipient est **miscible à l'eau**
- Cet excipient est habituellement constitué de mélanges de macrogols liquides et solides. Il peut contenir des quantités appropriées d'eau

Exemples de formules de pommades

Pommade hydrophobe	Pommade hydrophile
<ul style="list-style-type: none"> - Exemple 1 : Oxyde de zinc + huile de vaseline + vaseline - Exemple 2 : Sulfate de cuivre, sulfate de zinc + oxyde de zinc + lanoline (permet l'absorption de l'eau) + eau purifiée 	= cérat de Galien <ul style="list-style-type: none"> - SA - Cire blanche d'abeille - Eau distillée de rose - Borate de sodium

➔ Crèmes

Les crèmes sont des **préparations multiphasiques** composées :

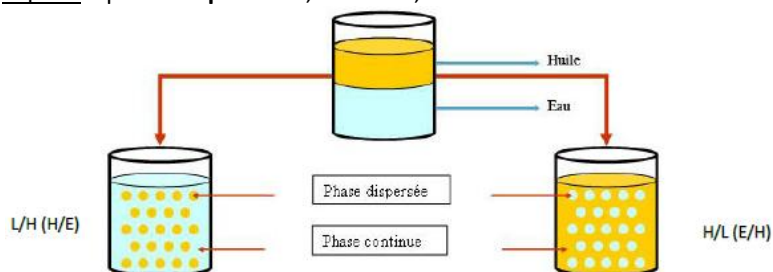
- D'une phase **lipophile**
- D'une phase **hydrophile** (aqueuse)
- + **tensio-actif(s)**
- ± épaississant ± conservateur ± antioxydant ± colorant

Emulsion

Emulsion : **forme galénique** pour voie orale, voie cutanée, voie injectable

Une émulsion est une dispersion d'un liquide sous la forme de fines **gouttelettes** ou globules de **diamètre < 0,1 µm** au sein d'un autre liquide non **miscible**.

- **Gouttelettes** = phase **dispersée**, discontinue, interne
- **Liquide** = phase **dispersante**, continue, externe



Stabilisation de l'émulsion par + de **tensioactif**

- Tensio-actif = molécule **amphiphile** constituée de 2 parties : tête polaire **hydrophile** + queue **lipophile**
- S'organise à l'interface de **2 liquides non miscibles**

Crèmes lipophiles : la phase externe est la phase **lipophile**. Ces préparations contiennent généralement des agents **émulsifiants eau-dans-huile**.

Crèmes hydrophiles : la phase externe est la phase **aqueuse**. Ces préparations contiennent des agents **émulsifiants huile-dans-eau**.

➔ Gels

Les gels sont constitués de **liquides gélifiés** à l'aide **d'agents gélifiants appropriés**.

2 types de gels : **lipophiles** et **hydrophiles**

Gels lipophiles = oléogels

Préparations dont l'**excipient** est habituellement :

- De la **paraffine** liquide
- Ou des **huiles grasses** gélifiées par de la silice colloïdale ou des savons d'aluminium ou de zinc

Peu fréquents (*très gras*)

Gels hydrophiles = hydrogels

Préparations dont l'**excipient** est de **l'eau**, du **glycérol** ou du **propylène glycol** gélifiés à l'aide **d'agents gélifiants** : poloxamères, amidon, dérivés de la cellulose, carbomères ou silicates de magnésium-aluminium.

Plus fréquents et **lavables**.

➔ Pâtes

Les pâtes sont des **préparations semi-solides** pour application cutanée contenant de **fortes proportions de poudres** (> 40%) finement dispersées dans l'excipient.

➔ Cataplasmes

Les cataplasmes se composent d'un **excipient hydrophile** rétenteur de **chaleur**, dans lequel sont dispersées des substances actives solides ou liquides.

Ils sont généralement **étalés en couche épaisse** sur un pansement approprié et chauffés **avant application** sur la peau.

➔ Dispositifs cutanés

Préparations souples contenant SA(s). Placés sur la peau, elles maintiennent un **contact étroit** entre la **peau** et SA(s), qui sont absorbées lentement ou sont des agents protecteurs ou **kératolytiques** (emplâtres médicamenteux)

Kératolytique = *qui dissout la kératine, protéine résistante présente dans les cheveux, poils, ongles, couche cornée de la peau*

- **Base adhésive**, colorée ou non, contenant 1 ou plusieurs substances actives, étalée en une couche uniforme sur un support approprié
- **Pas d'irritations** ou de sensibilisation de la peau
- **Bande de protection** appropriée, **retirée avant application** sur la peau



2) Préparations liquides pour application cutanée

Préparations de **viscosité variable** utilisées en vue d'une **libération locale** ou **transdermique** de substances actives.

Ce sont des **solutions**, **émulsions** ou **suspensions** contenant SA(s) dans un **excipient approprié** ± conservateurs antimicrobiens, antioxydants et stabilisants, substances émulsionnantes et épaississantes.

Emulsions et suspensions homogènes au moment de l'utilisation

Catégories de préparations liquides pour application cutanée:

- Shampoings
- Mousses pour application cutanée





3) Dispositifs transdermiques

Préparations **souples**, de **dimensions variables**, qui servent de **support** au(x) SA(s). Placés sur la peau non lésée, ils sont destinés à **libérer et diffuser** la(les) substance(s) active(s) dans la circulation générale après passage de la barrière cutanée (peau).

INTERETS DES PATCHS :

- **Durée d'action prolongée** (24h, 7j)
- Libération d'une **quantité constante de SA** en $\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$
- Confort du patient, **meilleure observance**
- **SA non dégradée** (pas de premier passage hépatique)

Structure des patchs

Patch matriciel		Patch réservoir (+ épais)	
- Support	- Support	- Support	- Support
- Adhésif + SA	- Gel + SA	- Gel + SA	- Polymère + SA
	- Membrane de contrôle	- Membrane de contrôle	- Membrane de contrôle
	- Film protecteur	- Adhésif périphérique	- Adhésif périphérique
		- Film protecteur	- Film protecteur
			

V/ LA VOIE OPHTHALMIQUE

Définition : ce sont des préparations liquides, semi-solides ou solides stériles, destinées à être appliquées sur le globe oculaire et/ou les conjonctives ou à être introduites dans le sac conjonctival.

Pour une SA en suspension, la taille des particules est à contrôler ++



Catégories de préparations ophtalmiques :

- Collyres
- Solutions pour lavage ophtalmique
- Poudres pour collyres ou pour solutions de lavage ophtalmique (*SA très fragiles*)
- Préparations ophtalmiques semi-solides
- Inserts ophtalmiques : permettent la libération sur un temps plus prolongé

→ Collyres

- Emulsions, suspensions ou solutions ; aqueuses ou huileuses
- **Stériles**, contiennent un ou plusieurs SA destinés à l'instillation oculaire

- \pm **excipients** destinés à ajuster le pouvoir osmotique, modifier la viscosité de la préparation, adapter ou stabiliser le pH, augmenter la solubilité du SA, stabiliser la préparation
- Ces excipients ne doivent **pas** provoquer **d'irritation locale** notable
- Pour les préparations aqueuses en récipients **multidoses** : contiennent un **conservateur antimicrobien**, sauf si la préparation présente elle-même des propriétés antimicrobiennes adéquates. Le conservateur antimicrobien choisi doit **garder son efficacité** jusqu'à la fin de l'utilisation du collyre (4 semaines maximum)
- Si pas de conservateur antimicrobien :
 - Soit utiliser des **récipients unidoses**
 - Soit utiliser des nouveaux types de récipients multidoses qui empêchent la contamination microbienne du contenu même après *ouverture (film rendant l'intérieur du flacon stérile)*

→ Solutions pour lavage ophtalmique

- Solutions aqueuses stériles, destinées à rincer ou laver les yeux ou à imbiber des compresses oculaires
- \pm excipients pour ajuster le pouvoir osmotique ou la viscosité de la préparation ou à adapter / stabiliser le pH
- Ces excipients ne doivent **pas** provoquer **d'irritation locale**
- Conditionnement en volume de **200 mL** pour les récipients multidoses

→ Préparations ophtalmiques semi-solides

- Pommades, crèmes ou gels **stériles** destinés à être appliqués sur les conjonctives ou les paupières
- Contient un ou plusieurs **principes actifs** dissous ou dispersés dans un excipient approprié
- Doivent présenter un **aspect homogène** (ex : *larmes artificielles, gel avec carbomère*)
- Conditionnement en tube de 10g

→ Inserts ophtalmiques

- Préparations solides ou semi-solides **stériles**, d'une taille et forme appropriées
- Destinés à être insérés dans le sac conjonctival en vue d'une action sur l'œil
- Constitués d'un **réservoir de SA** incorporé dans une matrice ou entouré de membranes de contrôle du débit
- SA plus ou moins soluble dans le liquide lacrymal et libérée pendant une durée déterminée
- Contrôle : essai de **dissolution** (contrôle du temps de libération), **stérilité**

VI/ LA VOIE RECTALE

Définition : ce sont des préparations destinées à être administrées par voie rectale en vue d'une action **locale** ou **systémique**, ou à des fins de **diagnostic**.

Voie très pratique en pédiatrie (suppositoires ++), encore peu utilisée (problème culturel)

Catégories de préparations rectales :

- Suppositoires
- Capsules rectales
- Solutions, émulsions et suspensions rectales
- Poudres et comprimés pour solutions ou suspensions rectales
- Préparations rectales semi-solides (pommades, crèmes, gels)
- Mousses rectales
- Tampons rectaux



➔ Contrôles à effectuer

- Prélever le contenu nominal du récipient (forme unidose) : **uniformité de masse (poids) ou de teneur (dosage de la SA)**
- Contrôle de la **taille des particules**, si c'est une suspension (suppositoires)
- **Test de dissolution ou désagrégation** (suppositoires à excipient gras après 30 min et suppositoires à excipient hydrosoluble après 60 min)
- **Température de fusion** (pour suppositoires : 37°C, celle du corps)

➔ Suppositoire

- Préparations **unidoses solides**
- Forme, volume et consistance adaptés à l'administration par voie rectale
- Contiennent une ou plusieurs SA dispersées ou dissoutes dans une **base** (= excipient) qui est **soluble** ou **dispersible** dans l'eau ou fond à $\approx 37^\circ$
- ± excipients: agents diluants, absorbants, tensioactifs, lubrifiants, conservateurs antimicrobiens, colorants
- *Conditionnement dans un module d'aluminium*

VII/ LA VOIE PULMONAIRE

Elle concerne tous les médicaments administrés au niveau de la bouche et devant rejoindre les poumons. Ce sont plutôt des produits à visée **locale** (asthme, ...). On utilise des **particules très fines** ; le traitement peut être local ou systémique.

Exemple : Inhale (Pfizer), médicament contenant de l'insuline (dégradée au niveau du TD) par voie inhalée, très efficace, *mais qui n'a pas marché car trop cher, prise trop contraignante (plusieurs fois par jour)* → exemple de médicament à visée systémique.

➔ Préparations pour inhalation

- Préparations **liquides** ou **solides**, destinées à être administrées dans les poumons sous forme de **vapeurs** ou **d'aérosols**
- En vue d'une action **locale** ou **systémique**
- Contiennent une ou plusieurs substances actives dissoutes ou dispersées dans un excipient approprié
- Peut contenir des gaz propulseurs, des co-solvants, des diluants, des conservateurs antimicrobiens, des solubilisants, des stabilisants
- Ces excipients ne doivent exercer **aucun effet notable sur la muqueuse et les cils**
- Préparations converties en aérosols pour l'administration, permettent une dispersion de particules solides ou liquides dans un gaz
- Administrés à l'aide d'un **dispositif** (nébuliseur, inhalateur pressurisé à valve doseuse, inhalateur à poudre)

CONTROLES :

- Particules de **diamètre inférieur à 5 µm** (diamètre aérodynamique, nécessaire pour que les particules se logent au fond du poumon)
- Contrôles sur la **contamination particulaire externe** : il faut faire la différence avec les particules < 5 µm qui ne sont pas du médicament (poussière, ...)

➔ Préparations liquides pour inhalation

3 catégories

- **Préparations destinées à être converties en vapeurs** : *pas d'efficacité thérapeutique majeure, rôle antiseptique (ex : essence d'eucalyptus)*
- **Préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs**
- **Inhalateurs pressurisé à valve doseuse** : les plus utilisés (ex : ventoline)

Nébuliseur

- Solutions, suspensions ou émulsions, destinées à être converties en aérosols au moyen de nébuliseurs opérant en continu ou de nébuliseurs à valve doseuse
- Très utilisés chez les enfants, on peut utiliser un masque pour l'inhalation
- Importance de la stérilité de ces appareils (patients mucoviscidose, risques importants)
- Peut être utilisé pour administrer localement des antibiotiques



Inhalateurs pressurisés à valve doseuse :

- Solutions, suspensions ou émulsions conditionnées en récipients comportant une valve doseuse et maintenues **sous pression** avec des gaz ou des mélanges de **gaz propulseurs liquéfiés** appropriés, qui peuvent également servir de solvants
- *Réservoir contenant le médicament sous pression : importance de la résistance*



➔ **Poudres pour inhalation**

- Unidose ou multidose en inhalation par inspiration du patient
- Substance(s) active(s) ± excipient approprié destiné à **en faciliter l'utilisation**
- Administrées au moyen **d'inhalateurs à poudre** (inhalateurs à doses pré-mesurées : chargés avec des unités de prise = **capsules** ou autres)

CONTROLES

- **Uniformité de la dose délivrée** : *en général 20 à 30% envoyé dans le poumon*
- **Dose des particules fines** de diamètre inférieur à 5 µm
- **Nombre de décharges par inhalateur** : *prenez un inhalateur et déchargez son contenu à perte en actionnant la valve*

VIII/ LES PREPARATIONS VAGINALES

Définition : ce sont des préparations liquides, semi-solides ou solides, destinées à être administrées par voie vaginale et ont généralement une **action locale** uniquement. Elles sont composées d'un ou plusieurs SA dans un excipient approprié.

Catégories de préparations vaginales :

- Ovules
- Comprimés vaginaux
- Capsules vaginales
- Solutions, émulsions et suspensions vaginales
- Comprimés pour solution ou suspension vaginale
- Préparations vaginales semi-solides (pommades, gels, crèmes)
- Mousses vaginales (au niveau de la muqueuse)
- Tampons vaginaux médicamenteux (*≈ insert*)



IX/ LA VOIE AURICULAIRE

Il faut penser à conditionner les produits à température du corps (37°C) avant administration par friction entre les mains sinon c'est très désagréable (20-25°C).

Définition : ce sont des préparations **liquides**, **semi-solides** ou **solides**, destinées à l'instillation, la pulvérisation, l'insufflation, l'application dans le conduit auditif ou au lavage auriculaire.

- Contiennent **une** ou **plusieurs SA** dans un excipient approprié ± excipients destinés à **ajuster le pouvoir osmotique** ou la **viscosité**, **ajuster** ou stabiliser le **pH**, **accroître** la **solubilité** des substances actives, à **stabiliser** la **préparation** ou à **assurer** des **propriétés antimicrobiennes**
- Les excipients ne doivent pas avoir d'effets toxiques ou provoquer une **irritation locale**. Le conditionnement pourra être un récipients unidose ou multidose.

- En cas **d'oreille lésée** (tympan percé) ou **avant une intervention chirurgicale**, les préparations doivent être **stériles** sans conservateur antimicrobien, et conditionnées en récipients unidose.

Catégories de préparations auriculaires :

- Liquides pour instillation ou pulvérisation auriculaire
- Préparations auriculaires semi-solides
- Poudres auriculaires
- Liquides pour lavage auriculaire
- Tampons auriculaires (permettent de retarder certaine substances actives)



Si le principe actif est sous forme de **suspension**, il faut contrôler la taille des particules.