



FORMES GALENIQUE ET BON USAGE

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, vehicules)

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) LE MEDICAMENT

La définition **technologique** du médicament :

Médicament = Forme galénique (PA + excipients) + Conditionnement

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...*)

I. VOIES D'ADMINISTRATION ENTERALE

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 granules (plus fréquents car plus pratiques)

Préparations constituées de **grains solides secs** formant chacun un **agregat 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 granules : **a libération modifiée**, **effervescent** (se dissolvent dans l'eau à température ambiante)...

Conditionnement primaire des poudres et granules :

- **Unidose** : le plus repandu, un seul sachet, **facilite de prise, securite de dose et de prise** (pas de contamination), meilleure conservation.
- **Multidose** : poudre/granules **a diluer** dans l'eau, utilisable pour **plusieurs prises**. Necessite un **dispositif de dosage** de la quantite prescrite.

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

- Les comprimés

Preparations **solides** contenant une **unite 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 egalement des excipients : **diluants, liants, lubrifiants, agents d'ecoulement, colorants, desagregants** (=delitants).

Leur **resistance mecanique** doit etre suffisante pour ne pas s'effriter ou se briser. Certains possedent une ligne de cassure permettant de scinder le comprimé en deux si besoin d'une demi-dose.

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

Liberation des comprimés :

- **Retardee** (PA libéré plus tard, après l'estomac)
- **Sequentielle** (plusieurs couches se dégradent progressivement)
- **Prolongee** (PA se libère sur une longue durée).

Avantages des comprimés : **dosage** precis, SA conserve au **sec**, administration aisee, **grande quantite** dans un volume reduit, permet d'administrer des **substances peu solubles** dans l'eau, **prix** de revient peu eleve (*fabrication à grande échelle*), possibilite d'**enrobage** (*masquer goût*).

Inconvenients : peuvent etre **irritants** pour la muqueuse intestinale et gastrique, impossible pour les **substances liquides**, realisation **complexe**

Le controle galenique des comprimés se base sur differents parametres :

- **Uniformite de masse** : poids des comprimés
- **Uniformite de teneur** : teneur en PA dans un comprimé (**concentration**)
- **Temps de desagregation** : **temps** au bout duquel le comprimé est dissout
- **Test de dissolution** : dosage de la **quantite** de PA dissout a 37°C
- **Test de secabilite** : selon la ligne de de cassure, dosage du PA dans une section ou mesure de la masse d'une section (on pese la masse du ou des comprimés secables)
- **Friabilite des non enrobes** : pourcentage de masse friable
- **Resistance a la rupture (= durete)** : pression necessaire a la rupture.

Differentes categories de comprimés :

- **Enrobes** : temps de desagregation **<30min a 37°C**
- **Non enrobes** : temps de desagregation **<15min a 37°C**
- **Effervescents** : temps de desagregation **<5min a 25°C**
- **Gastro-resistants** : se desagregue a pH 6,8 (donc apres l'estomac), en moins d'une heure dans une sol. D'HCl à 0,1M
- **Liberation modifiee** : plusieurs couches se desagregent successivement
- **Solubles, dispersibles, oro-dispersibles, lyophilisats oraux**

2. Les Capsules (gelules et capsules molles)

Preparations **solides** constituees d'une **enveloppe dure (gélule)**, ou **molle (capsule molle)** de forme et de capacite variable. Contenant une **dose unitaire** de SA, elle se degrade dans le **suc gastrique**.

Le contenu de la **gelule** est solide (poudre/granule), celui de la **capsule molle** est liquide ou solide (*rare*). Temps de desagregation des gelules : **30min a 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 oesophagienne.

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.

Différentes catégories de préparations liquides :

- **solutions, émulsions, suspensions buvables**
- poudres et granules pour solution ou suspension buvables
- **gouttes buvables**, - poudres pour gouttes buvables
- **sirops**, - poudres et granules 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 **savueur sucrée**. Ils peuvent contenir du **saccharose** en grande quantité (concentration en saccharose doit être $\geq 45\%$ **masse/masse** et si concentration $>65\%$ **masse/masse** PAS BESOIN DE CONSERVATEUR)

B) VOIE BUCCALE

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

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 **systemique**
- **préparations muco-adhésives** : actions **locales** et **systemiques**

C) VOIE RECTALE

Préparations administrées par voie rectale en vue d'une action **locale** ou **systemique** 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 désagregation selon les excipients) : si gras > 30 min et si hydrophile > 60 min
- **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 PARENTERALE

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 **homogene** (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**, si le volume à injecter en une fois dépasse les 15mL, idem si on cherche à atteindre le LCR ou le globe oculaire.

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** administrées 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

- **Dilutions**

Ce sont des solutions **concentrées** diluées dans un liquide adapté (eau, serum physiologique, glucose 5%...) Steriles, elles sont administrées par **injection** ou **perfusion après dilution**.

- **Poudres**

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

On reconstitue la solution **extemporanément** avec un **liquide stérile** (souvent eau ppi) dans le recipient 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. PREPARATIONS CUTANÉES

Préparations formulées en vue d'une **action locale ou transdermique** (donc **systemique**), ou bien pour une **action emolliente** (*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) PREPARATIONS SEMI-SOLIDES (action locale)

• 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...*

• 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

• 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**.

• Pâtes et cataplasme

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

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

B) PREPARATIONS LIQUIDES (action locale)

Solution, émulsion ou suspension de **viscosité variable** (liquide ou semiliquide). 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 keratolytiques** 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**. *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. PREPARATIONS 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**, **cremes** ou **gels**, appliques sur les paupieres ou les conjonctives. Elles doivent etre **homogenes**. Tube de **10g maximum**.

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

D) INSERTS OPHTALMIQUES

Preparations **solides** ou **semi-solides** de taille et forme appropriees, inserees dans le sac conjonctival. Ils contiennent un **reservoir de SA** dans une **matrice** (=membrane).

Interets therapeutiques : **action longue** avec une **liberation progressive**.

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

V. PREPARATIONS PULMONAIRES

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

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

Ce sont des preparations **liquides** ou **solides**, sous forme de vapeur ou d'aerosol.

Les molecules sont principalement des :

- corticoides : **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.*

- s2-stimulants : **dilatation des bronches**

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

A) PREPARATIONS LIQUIDES POUR INHALATION

- **Nebuliseur**

Solutions, **suspensions** ou **emulsions**, converties en aerosol par un

AcideDeLewis

nebuliseur operant en **continu** ou a valve doseuse.

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

- **Inhalateur pressurise**

Solutions, **suspensions** ou **emulsions** dans un recipient comportant une **valve doseuse**, sous pression avec des **gaz propulseurs** liquiefies servant de aussi de solvant.

L'utilisation necessite une **coordination** entre inspiration et pression sur l'**inhalateur**. Utilisation tres courte (mais compliquee pour l'enfant).

B) POUDRES POUR INHALATION

Preparations **solides** administrees par un inhalateur a 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 liberation de la poudre en suspension dans l'air (et non plus par propulsion du gaz).

Pour les differents dispositifs, on controle : **l'uniformite de la dose** delivree, le **nombre de decharges** par l'inhalateur, la **taille et la quantite de PA** presente dans les particules fines.

Les 5 B

- BON PATIENT
- BON MEDICAMENT
- BONNE POSOLOGIE
- BONNE VOIE
- BON HORRAIRE