

FORMES GALÉNIQUES ET BON USAGE

I. INTRODUCTION

Les formes galéniques du médicament sont **variées** dans le but d'être **adaptées** à tout type de patients. Le choix de la forme galénique va dépendre de :

- La voie d'administration (en fonction de si le médicament est détruit par le système digestif)
- L'action thérapeutique attendue (locale ou systémique)
- Le patient (âge, pathologies multiples)
- Les propriétés physico-chimiques de la substance active
- Le rôle des excipients

Afin d'arriver à un médicament, on doit passer par plusieurs étapes dont la mise en forme galénique, qui correspond au mélange de la substance active (SA, *dans la suite de la fiche j'utiliserai l'abréviation*) et de ses excipients (*on y revient un peu plus loin*). Les produits galéniques sont contrôlés selon les normes de pharmacopée. Le médicament peut, à la fin, avoir une forme solide, liquide ou semi-solide.

1. Le médicament

Définition **technologique** :

médicament = SA + excipients (=forme galénique) + conditionnement

Le médicament peut être :

- Prêt à l'emploi (comprimés ou gélules par exemple)
- Sous forme extemporannée (sachet ou préparation injectable par exemple)

Un médicament doit contenir une dose exacte de SA, avoir une voie d'administration adaptée à sa forme galénique, une bonne conservation et il doit être conditionné.

Il existe un **conditionnement primaire** : en contact direct avec le produit

Ex : flacon, plaquette en aluminium,...

Il existe aussi un **conditionnement secondaire** : la boîte contenant le conditionnement primaire et le RCP

Ex : boîte en carton

2. Les excipients (ou adjuvants ou véhicules)

Les excipients peuvent être sous la forme liquide, solide ou pâteuse. Ils permettent de masquer les odeurs/saveurs (goût fraise dans un sirop), modifier un pH, modifier la durée d'action de la SA.

Ce sont des **entités chimiques définies** (saccharose, lactose, eau PPI) ou un mélange **plus ou moins complexe** (glycérides naturels ou synthétiques).

Ils sont **inactifs pharmacologiquement** mais peuvent être à l'origine d'effets secondaires.

Les excipients vont avoir des rôles importants :

- Administration aisée de la SA (on reprend l'exemple du goût fraise dans un sirop)
- Optimisation de la fabrication
- Amélioration de la stabilité de la SA
- Amélioration de la biodisponibilité et de l'efficacité

/Répétition Malgré le fait que les excipients ne jouent pas sur l'activité pharmaceutique, ils ont tout de même un rôle important ! +++

II. FORMES GALÉNIQUES POUR LA VOIE ENTÉRALE

La voie entérale correspond à tous les médicaments qui sont en contact avec le tube digestif (*moyen mnémo : enter = entéron en grec = intestin*).

Il existe 3 grandes voies entérales que nous verrons en détails :

- Voie perlinguale, utilisée en urgence
- Voie orale = per os
- Voie rectale

Avant de commencer à détailler les voies, je vous met un tableau récap dont il faudra retenir quelque valeurs.

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques
Orale (60%) = 2/3 ++	Solutions, sirops, suspensions, émulsions, gels, poudre, granulé, capsule, comprimé
Rectale	Suppositoires, pommades, crèmes, poudres, solutions
Topique (1%)**	Pommades, crèmes, pâtes, lotions, gels, solutions, aérosols, dispositifs transdermiques
Parentérale (30%) = 1/3++	Injection (solution, suspension, émulsion), implants, solution pour irrigation/dialyse
Pulmonaire (3,5%)	Aérosols : solution, suspension, émulsion, poudre
Nasale (0,3%)	Solution, suspension
Oculaire (0,4%)	Solution, pommade, crème, implant
Auriculaire	Solution, suspension, pommade, crème

1. Voie orale = per os

❖ Formes orales sèches = solides

➤ Formes pulvérulentes (poudres ou granulés)

Les poudres peuvent contenir un seul composant (SA) mais cela reste rare. En général, elles contiennent un composant principal (SA) et des excipients :

- Diluants : fonction de remplissage (lactose le plus souvent)
- Lubrifiants : facilite l'écoulement
- Edulcorants : améliore le goût (saccharose)
- Aromatisant : <1%

Pour leur fabrication, on passe successivement par **le tamisage, mélange et conditionnement**.

Les granulés sont plus fréquents que les poudres car le plus souvent, lors de la fabrication, on passe par une étape de **granulation**. Ces préparations sont constituées de grains solides secs formant un agrégat de particules de poudre. Ils peuvent être avalés, croqués, dissouts dans des liquides. Les granulés ont la même composition que le mélange de poudres dont ils sont issus (avec +/- de liants et de solvants).

Pour leur fabrication, on passe successivement par **le tamisage, mélange, granulation, séchage, calibrage, mélange et conditionnement**.

Il existe différentes catégories de granulés : effervescents, enrobés, gastro-résistants, à libération modifiée.

Pour **le conditionnement primaire**, les préparations peuvent être :

- Unidose : en sachet, facilite la prise et sécurité de dose
- Multidose : avec dispositif permettant de mesurer la quantité car utilisable pour plusieurs prises

Les poudres et granulés peuvent être mis dans une gélule ou être compactés dans un comprimé. ++

➤ Formes compactées (comprimés)

Les comprimés sont des préparations solides contenant **une unité de prise** d'une ou plusieurs SA. +++

Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par cryodessiccation = lyophilisation. Le comprimé peut être enrobé (non sécable++) ou ne pas l'être et, dans ce cas, avoir une barre de cassure. Il ne faut pas croquer un médicament enrobé ! Le comprimé doit avoir une **résistance mécanique suffisante** pour ne pas s'effriter lors de manipulations.

Composition : SA + excipients

- Diluants : 20-90%
- Liants : 5-10%
- Désagrégants ou délitants : 5-10%
- Lubrifiants : 1-5%
- Colorants, aromatisants : ~1%

Contrôles galéniques sur les comprimés : alors ça faut bien le connaître les gars ++

- Uniformité de masse : poids des comprimés
- Uniformité de teneur : teneur en SA dans un comprimé
- **Temps** de désagrégation : temps au bout duquel on ne voit plus le comprimé dans un liquide
- **Test** de dissolution : quantité de SA dissoute à 37°C
- Sécabilité des comprimés : un comprimé est secable seulement s'il possède une rainure (*ça veut dire qu'il y a autant de SA d'un côté que de l'autre*)
- Mesure de la friabilité (pour les non-enrobés) : % en masse qui est friable
- Mesure de la résistance à la rupture (=dureté)

Pour mieux comprendre, si un comprimé est dosé à 250mg, son uniformité de teneur est 250mg mais son uniformité de masse est 300mg à cause de son enveloppe et de ses excipients. Faites bien la différence entre « temps » et « test ».+

Différents types de comprimés : ça aussi c'est par cœur ++

- Non-enrobés : désagrégation **<15 minutes à 37°C**
- Enrobés : désagrégation **<30 minutes à 37°C**
- Effervescents : désagrégation **<5 minutes à 25°C**
- Gastro-résistants : **pas** de dégradation dans un pH acide au moins 1h dans HCl à 0,1M, désagrégation à **pH neutre 6,8 à 37°C**

Comprimés à libération prolongée : le comprimé libère sa SA régulièrement au cours du temps (bien pour les médicaments avec beaucoup d'effets indésirables), il n'y a pas de pic de concentration.

Comprimé à libération séquentielle : galénique très fine car on a, dans un premier temps, la libération d'une partie de la SA puis plus tard (après avancement dans le tube digestif) la libération de l'autre partie.

Comprimé à libération retardée : la SA est libérée après l'estomac

Je vous remet un tableau qui est pas mal pour montrer les avantages et les inconvénients des comprimés.

Avantages	Inconvénients
- Dosage par unité de prise précis (+ sécabilité)	- Potentiellement irritants pour la muqueuse gastro- intestinale (pas œsophage++)
SA en milieu sec et concentré => bonne conservation	- Compression de SA liquides impossible +++
-Administration de substances peu ou pas solubles dans l'eau	- Mise au point délicate
-Administration d'une grande quantité de SA dans un volume réduit	
-Emploi facile	
Fabrication industrielle à grande échelle => prix	
peu élevé	
- Enrobage => masque la saveur désagréable	

➤ **Les capsules (capsules molles ou gélules)**

Les capsules sont des **préparations solides** constituées d'une enveloppe dure (gélule) ou molle (capsule molle) et de **capacité/forme/taille** variables contenant généralement **une dose unitaire** de SA. Elles se désagrègent dans l'estomac.

Les capsules sont composées de 2 parties :

- Le corps/réservoir est une partie longue
- La tête/la coiffe est une partie courte

Le contenu des capsules peut être liquide, solide ou pâteux alors que le contenu de la gélule est solide (c'est une poudre).

Temps de désagrégation : <30 minutes à 37°C

C'est reparti pour un tableau (je crois que vous avez compris que j'aimais bien 😊).

Avantages ++	Inconvénients ++
-Fabrication de gélule = simple , possible manuellement pour préparations officinales ++ elle explique vite fait comment on le fait mais on s'en fout : retenez faire des préparations magistrales manuellement	- Pas d'adaptation de la posologie ++ on ne peut pas couper une capsule <3
-Utilisée pour les médicaments à base de plantes ++	-Risque d' adhésion de l'enveloppe sur la muqueuse de l'œsophage (/=comprimé ++ #piègetut)
-Mise au point plus simple que comprimés	
-Utilisées pour les essais cliniques	
-Pour l'enfant => ouverture de la gélule et dispersion dans boisson / nourriture MAIS ne mettez jamais une gélule dans tout le biberon pq s'il ne le finit pas ... he ben il n'aura pas pris tout le mdc : ce n'est pas l'idéale mais c'est faisable	

❖ Formes orales liquides

Ce sont des **solutions** (SA soluble dans l'eau), **émulsions** (SA soluble dans l'huile), ou **suspensions** (SA insoluble) de SA dans un excipient approprié. Dans les solutions et émulsions, la SA est dissoute à l'état **moléculaire** (directement disponible contrairement aux suspensions). Certaines préparations ont des signes de séparation de phase ou de sédimentation, c'est pour cela qu'il y aura une précaution d'emploi : « **agiter avant utilisation** ».

Différents types de préparation liquides :

- Solutions, émulsions, suspensions buvables
- Poudres et granulés pour solutions ou suspensions buvables
- Gouttes buvables
- Poudres pour gouttes buvables
- Sirops
- Poudres et granulés pour sirops

Conditionnement des formes orales liquides :

- Flacons en verre + dispositifs d'administration
- Ampoules (verre brun = obligatoire pour les SA photosensible et verre transparent pour les ampoules injectables)

✚ **Ex du sirop** : préparation aqueuse caractérisée par une consistance visqueuse et une saveur sucrée.

La concentration en saccharose doit être **≥45% masse/masse. +++**

Si il y a au moins **65% de saccharose**, alors **PAS de conservateurs nécessaire.**

Apparté bon usage du médicament : En pédiatrie, on utilise préférentiellement des formes orales liquides avec le dispositif d'administration propre au médicament (**ne jamais interchanger les dispositifs d'administration entre médicaments +++**).

2. Voie buccale = perlinguale

Ce sont des préparations solides, liquides ou semi-solides contenant une ou des SA destinées à avoir une action locale ou systémique :

- Préparations gingivales : action **locale** (gencive)
- Préparation oropharyngée : action **locale** (gorge)
- Préparation sublinguale : action **systémique** (sous la langue)
- Préparations muco-adhésives : action **locale et systémique**

3. Voie rectale

Les préparations rectales sont destinées à une action **locale** ou **systémique**, ou à des **fins de diagnostic.++**

Différents types de préparation rectales :

- Solutions, émulsions, suspensions rectales
- Poudres et comprimés pour solutions ou suspensions rectales
- Mousses rectales
- Capsules rectales
- Suppositoires
- Préparations rectales semi-solide
- Tampons rectaux

Contrôle sur les préparations rectales :

- Uniformité de masse et de teneur
- Taille des particules si suspension
- Dissolution
- Désagrégation des suppositoires (à excipient gras en 30 minutes et à excipients hydrosolubles en 60 minutes)
- Température de fusion

✚ **Ex du suppositoire** : préparation unidose solide qui contient une ou plusieurs SA dispersées ou dissoutes dans une base qui fond à 37°C.

Attention ! Le suppositoire s'introduit par le bout plat pour éviter le rejet.

III. FORMES GALÉNIQUES POUR LA VOIE PARENTÉRALE

Ce sont des préparations **stériles** (le dispositif d'administration est également stérile) qui vont être injectées, perfusées ou implantées dans le corps. Les excipients ajoutés permettent d'assurer **l'isotonie** au sang et d'**ajuster le pH**, **augmenter** la solubilité, **conserver** la SA.

Pour les préparations parentérales, les matériaux utilisés doivent être **transparents** (récipients de verre par exemple) pour permettre la vérification visuelle de l'aspect du contenu et les fermetures doivent être étanches.

Il existe plusieurs préparations parentérales que nous verrons en détails :

- Préparation injectable
- Préparation pour perfusion
- Préparation à diluer pour injection/perfusion
- Poudres pour injection ou perfusion
- Gels injectables, implants

1. Préparations injectables

Ce sont des **solutions, suspensions ou émulsions** stériles. Elles doivent être exemptes de **particules visibles ET non-visibles** en vérifiant la contamination particulaire (=essai de comptage de particules non visibles avec le blocage de la lumière). Elles sont préparées dans de l'eau PPI ou dans un liquide non-aqueux ou un mélange des deux.

Ces préparations n'ont **pas besoin de conservateur antimicrobien** lorsque le volume de la dose à injecter **dépasse 15mL** et quand les préparations sont destinées au **LCR ou à la voie intra/rétro-réticulaire**.

Lors de la fabrication (BPF), on contrôle la **stérilité** (absence d'organisme vivant), le **pH (entre 3 et 9)**, **l'isotonie au plasma** et la **présence d'endotoxines** bactériennes/pyrogènes.

2. Préparations pour perfusion

Ce sont des solutions **aqueuses** ou **émulsions** stériles et isotoniques (**PAS de suspensions**). Elles sont administrées en grand volume, il n'y a pas de conservateur antimicrobien et les solutions sont limpides.

3. Préparations à diluer pour injection/perfusion

Ce sont des solutions stériles qui vont être administrées après dilution avec un liquide spécifique.

4. Poudres pour injection ou perfusion

Ce sont des substances solides et stériles contenues dans leurs récipients définitif. Après agitation avec un liquide stérile on obtient une **solution limpide** et pratiquement **exempte de particules** ou une **suspension uniforme**.

5. Gels injectables, implants

Les gels injectables sont stériles dont la viscosité permet une **libération directement** au site d'injection.

Les implants sont solides et stériles. Ils assurent la libération de la SA durant une **longue durée**. Chaque dose est conditionnée dans un récipient stérile.

IV. FORMES GALÉNIQUES POUR LA VOIE CUTANÉE

1. Préparations semi-solides (les plus utilisées)

Ces préparations, obligatoirement homogènes, sont appliquées en vue d'une libération **locale ou transdermique** ou pour leur action **émolliente ou protectrice**. L'excipient utilisé n'a en général aucun effet mais peut avoir une influence sur l'activité de la préparation (éthanol et son effet désinfectant).

Les préparations pour la voie cutanée ne sont pas stériles sauf dans le cas d'une peau lésée.

Il existe plusieurs préparations semi-solides que nous verrons en détails :

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

❖ Pommades

Les pommades se composent d'un excipient **monophasé** (*moyen mnémo : pommade ressemble à pommé, et quand t'es pommé, t'es tout seul donc monophasé...*). Il existe des pommades **hydrophobes** (n'absorbent que des petites quantités d'eau), des pommades **hydrophobes mais absorbant l'eau** (absorbent une plus grande quantité d'eau que les hydrophobes, elles forment des émulsions eau dans huile ou huile dans eau) et des pommades **hydrophiles** (peuvent se mélanger avec l'eau).

❖ Crèmes

Les crèmes sont des préparations **multiphasiques** avec une phase **lipophile** et une phase **hydrophile**, c'est donc une **émulsion** (dispersion de liquide sous forme de gouttelette au sein d'un autre liquide non miscible). Pour stabiliser l'émulsion, on rajoute un tensio-actif (=molécule amphiphile).

Pour les crèmes lipophiles, la phase externe est **lipophile**. Pour les crèmes hydrophiles, la phase externe est **aqueuse**.

❖ Gels

Il existe 2 types de gels (liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants) :

- Gels **lipophiles** (oléogels)
- Gels **hydrophiles** (hydrogels)

❖ Cataplasmes

Ils sont composés d'un excipient hydrophile **rétenant de chaleur**.

❖ Pâtes

Elles contiennent de fortes proportions en poudres (>40%).

❖ Dispositifs cutanés

Les dispositifs cutanés permettent de maintenir un **contact étroit** entre la peau et la SA pour une bonne pénétration. Leur action peut être **systémique ou locale** (via une **absorption lente** par des kératolytiques).

Les patches sont des **dispositifs transdermiques** que l'on place sur la peau saine et non lésée afin qu'ils diffusent dans la circulation générale après passage de la peau (**action systémique**). Ils permettent une **libération constante** de SA qui n'est pas dégradée, une **meilleure observance** et une **durée d'action prolongée**.

2. Préparation liquide pour application cutanée

Ce sont des solutions, émulsions ou suspensions (homogène au moment de l'utilisation) contenant une SA qui va libérer **localement ou transdermiquement**. Pour cela, la SA va être mélangée à un excipient et :

- Des conservateurs antimicrobiens
- Des antioxydants et stabilisants
- Des substances émulsionnantes
- Des épaississants

V. FORMES GALÉNIQUES POUR LA VOIE OPHTALMIQUE

Les préparations ophtalmiques sont des préparations **liquides, semi-solides ou solides stériles**. Leur action est **locale** et un contrôle de la taille des particules est nécessaire.

Il existe plusieurs préparations pour la voie ophtalmique que nous verrons en détails :

- Collyres
- Solution pour lavage ophtalmique
- Préparations ophtalmiques semi-solides
- Insert ophtalmiques semi-solides

1. Collyres

Ce sont des solutions, suspensions ou émulsions **stériles** destinées au globe oculaire. Des excipients sont ajoutés pour ajuster le **pouvoir osmotique**, la **viscosité** et le **pH**. Ils ne provoquent pas d'irritation locale.

Si le collyre est dans un **réipient multidose**, il faut un **conservateur antimicrobien** (à l'inverse du réipient unidose qui n'en a pas besoin) qui garde son efficacité jusqu'à la fin de l'utilisation.

2. Solution pour lavage ophtalmique

Ces solution **sont aqueuses et stériles** destinées à laver ou rincer les yeux. Des excipients sont ajoutés pour ajuster le **pouvoir osmotique**, la **viscosité** et le **pH**. Ils ne provoquent pas d'irritation locale. Les réipients multidose doivent faire 200mL maximum.

3. Préparations ophtalmiques semi-solides

Ce sont des **pommades, crèmes ou gels stériles** destinés à être appliqués sur les **paupières ou les conjonctives** et se doivent d'être **homogènes**. Le conditionnement se fait en tube de **10g**.

✚ **Ex des larmes artificielles** : ce sont des gels avec carbomère (polymères synthétiques hydrophiles d'acide acrylique) qui permettent une meilleure ouverture/fermeture des paupières pour les personnes avec très peu de sécrétions lacrymales

4. Insert ophtalmiques semi-solides

Ce sont des préparations **solides ou semi-solides stériles** destinées à être insérées dans le **sac conjonctival**. Ils sont constitués d'un **réservoir de SA** incorporé dans **une matrice** ou **entouré de membranes de contrôle de débit**. La SA, plus ou moins soluble dans le liquide lacrymal, est libérée pendant une **durée déterminée**.

VI. FORMES GALÉNIQUES POUR LA VOIE PULMONAIRE *(COURAGE C'EST LA DERNIERE <3)*

Le but est d'emmener le médicament au fond des alvéoles pulmonaires grâce à l'importante vascularisation des poumons. Pour ce faire, on utilise des préparations **liquides ou solides** administrées sous formes de vapeurs ou d'aérosols. On veut favoriser **l'action locale** et réduire les effets indésirables systémiques. Pour la voie pulmonaire, on a toujours besoin d'administrer la SA par un dispositif qui peut être : **nébuliseurs, inhalateurs pressurisés à valve doseuse, inhalateurs à poudre**.

✚ **Ex de l'asthme** : on utilise un anti-inflammatoire (corticoïde) et un bronchodilatateur pour cette voie inhalée : les bronches reçoivent les 2 substances de manière locale. Si on veut un effet systémique on utilisera les protéines et les peptides.

Les préparations pour inhalations peuvent :

- Avoir une durée d'action prolongée
- Libérer une quantité constante de SA
- Meilleure observance, confort du patient
- SA non dégradée car pas de premier passage hépatique

Le diamètre est très contrôlé car il doit être **<5 microns** pour qu'une fraction de particules significatives se déposent au fond des alvéoles.

1. Préparations liquides pour inhalation

❖ Préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs

Il s'agit de solutions, suspensions ou émulsions. Le nébuliseur, opérant en continu, est intéressant pour **l'enfant et les personnes âgées** car il fonctionne de manière **passive**.

❖ Préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse

Il s'agit de suspensions, solutions ou émulsions maintenues sous pression avec des **gaz propulseurs liquéfiés** (servants aussi de solvant). L'utilisation nécessite une **coordination** entre le mouvement pour appuyer et l'inspiration. Si le patient est incapable de coordonner ses mouvements, on va utiliser une chambre d'inhalation.

2. Préparations solides (=poudres) pour inhalation

Ce sont des **poudres unidoses ou multidoses** et c'est **l'inspiration** du patient qui active la libération de particules en poudre en suspension dans l'air. On contrôle **l'uniformité** de la dose libérée, **la dose** de particules fines et **le nombre** de décharge par inhalateur.

VII. BON USAGE DU MÉDICAMENT

Pour respecter le bon usage du médicament, nous avons mis en place les **5B** :

- Bon patient
- Bon médicament
- Bonne voie
- Bonne dose (posologie)
- Bon horaire

1. Bon patient

Il faut toujours vérifier **l'identité** du patient et de la prescription, la qualité de **l'ordonnance**, la **faisabilité**.

2. Bon médicament

Il faut vérifier le nom, le dosage, la forme galénique, la voie d'administration, la date de péremption, l'intégrité de l'emballage.

Pour le nom du médicament, on doit bien faire la différence entre **nom commercial et dénomination commune internationale**. Pour la prescription on utilisera toujours la **DCI** et pas le nom commercial pour éviter toute confusion.

3. Bonne voie

La voie d'administration doit être **appropriée** au patient et au médicament.

4. Bonne dose (posologie)

Il faut vérifier que **la dose correspond à la posologie actuelle** et est adaptée au patient. Chez l'enfant, la dose est fonction de son **poids (PAS de l'âge)**.

5. Bon horaire

En fonction du patient, il faut respecter **l'intervalle** entre les prises et la **fréquence** de ces dernières.

En fonction du médicament, on doit surveiller la **pharmacocinétique**, la **pharmacodynamie** et la **forme galénique**.

Mais comment bien prendre son médicament ?

On peut conseiller au patient d'utiliser un pilulier pour préparer les prises à l'avance et éviter l'oubli mais il faut respecter les conditions de conservation.

Comment vérifier ?

Il faut faire attention car certaines sources d'informations ne sont pas fiables. Il faut se renseigner sur le VIDAL ou sur le RCP ou sur un site possédant le label HON (site de l'ANSM par exemple).