

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université A.MIRA-BEJAIA



Faculté de Technologie
Département Génie des procédés

Polycopié de cours

Matière : Les formes galéniques
Niveau : Master 1 Génie Pharmaceutique



Elaboré par : D^r BOUCHAL Fatiha
Maître de Conférences

Année Universitaire : 2019 – 2020

Programme

Chapitre 1 : Les formes galéniques solides orales	02
1. Introduction	02
2. Poudres	02
3. Comprimés	03
4. Capsules	08
5. Granulés	12
6. Formes à libération modifiée	13
Chapitre 2 : Les formes galéniques liquides orales	18
1. Introduction	18
2. Sirops	19
3. Suspensions	20
4. Emulsions	21
Chapitre 3 : Les formes galéniques pour application cutanée	24
1. Introduction	24
2. Formes semi-solides pour application cutanée	24
2.1. Pommades	25
2.2. Pâtes	26
2.3. Gels	26
2.4. Crèmes dermiques	26
2.5. Emulsions	27
3. Formes liquides pour application cutanée	27
3.1. Lotions	27
3.2. Huiles médicinales	27
3.3. Liniments	28
3.4. Mousses	28

4. Formes solides pour application cutanée	28
4.1. Poudres pour application cutanée	28
4.2. Bâtons	28
4.3. Cataplasmes et sinapismes	28
4.4. Formes adhésives cutanées médicamenteuses	29
Chapitre 4 : Les formes galéniques destinées à l'administration parentérale	30
1. Introduction	30
2. Qualités requises des préparations parentérales	30
3. Principales voies d'administration	31
4. Classification des préparations parentérales	32
5. Intérêt des voies parentérales	34
Chapitre 5 : Les formes galéniques destinées à l'administration transmucoale	35
1. Introduction	35
2. Formes galéniques destinées à la voie oculaire	35
2.1. Collyres ou gouttes ophtalmiques	35
2.2. Solutions pour lavages oculaires	36
2.3. Préparations ophtalmiques semi-solides	36
2.4. Inserts ophtalmiques	36
3. Formes galéniques destinées à la voie pulmonaire	36
3.1. Préparations liquides pour fumigations	37
3.2. Préparations liquides dispersées au moyen de nébuliseurs	37
3.3. Préparations liquides dispersées au moyen d'inhalateurs à valve doseuse	37
3.4. Poudres pou inhalation	37
4. Formes galéniques destinées à la voie rectale	38
4.1 Suppositoires	38
4.2. Lavements	38
4.3. Solutions et dispersions pour usage rectale	38
4.4. Pommades et mousses rectales	39

5. Formes galéniques destinées à la voie nasale	39
6. Formes galéniques destinées à la voie auriculaire	39
6.1. Préparations liquides pour instillations et pulvérisations auriculaires	39
6.2. Préparations pour lavage auriculaire	40
6.3. Pommades auriculaires	40
7. Formes galéniques destinées à la voie vaginale	40
Chapitre 6 : Les nouvelles formes galéniques	41
1. Introduction	41
2. Vecteurs	41
3. Molécules immunoconjuguées	43
4. Solutions micellaires	43
5. Systèmes auto-émulsionnants	43
6. Systèmes flottants	44
7. Complexes d'inclusion	44
8. Systèmes bioadhésifs	45
9. Vidéocapsules	45

1. Introduction :

La forme médicamenteuse, les excipients et les conditions de fabrication dans le cas de la voie orale, jouent un rôle important sur la libération du principe actif dans l'organisme. Les formes pharmaceutiques destinées à la voie orale se subdivisent en deux formes ; les liquides et les solides. Les formes solides sont réalisées à partir de poudres qui peuvent être non divisées, divisées ou agglomérées. Parmi ces formes, on peut citer : la poudre, les comprimés, les capsules et les granulés.

2. Poudres :

Définition

Les poudres sont des préparations constituées par des particules solides, libres, sèches et plus ou moins fines. Elles contiennent un ou plusieurs principes actifs additionnés ou non de substances auxiliaires. Les poudres peuvent être utilisées en tant que principe actif, excipient, ou forme pharmaceutique. Les principes actifs peuvent être d'origine naturelle (minérale, animale ou végétale) ou d'origine synthétique. Une poudre peut être simple ou composée, selon qu'elle contient une ou plusieurs substances.

Préparation

Les opérations pharmaceutiques mis en jeu sont la pulvérisation, le tamisage et le mélange, réalisé en incorporant d'abord les poudres de faible quantité pour finir avec celles de quantité élevée. Des colorants neutres peuvent être ajoutés pour vérifier l'homogénéité.

Utilisation

Une poudre peut être présentée en conditionnement multi-dose, qui peut être une spécialité ou une préparation officinale ou magistrale. Par exemple, Laxamalt®. Pour faciliter la prise et respecter la précision du dosage, les poudres sont de plus en plus divisées industriellement et conditionnées sous forme unitaire. Par exemple, les gélules, les comprimés et les sachets.

Avantages et inconvénients des poudres

- La pulvérisation ne modifie pas la composition chimique des principes actifs ;
- Plus un principe actif est divisé finement, plus la vitesse de dissolution est forte;
- Surface accrue de la poudre qui entraîne une altération par l’oxygène, l’humidité, la lumière et les germes ;
- Sensation d’étouffement car les poudres absorbent l’eau, tapissent la muqueuse ;
- Il est impossible de présenter sous forme de poudre en nature les médicaments toxiques.

Conservation

Les poudres doivent être conservées dans des récipients bien secs, à l’abri de la lumière et de la chaleur.

3. Comprimés :

Définition

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d’un ou plusieurs principes actifs. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Ces dernières sont constituées du ou des principes actifs additionnés ou non d’excipients tels que diluants, liants, désagrégants, lubrifiants, colorants et aromatisants. Les comprimés sont généralement lisses, ronds, à faces planes ou convexes pouvant porter une barre de sécabilité et un sigle. Ils sont nus ou enrobés. La majeure partie des comprimés est destinée à la voie orale mais d’autres voies sont possibles :

- Comprimés gynécologiques ou vaginaux ;
- Comprimés pour inhalation ;
- Comprimés pour implantation.

La plupart des comprimés sont destinés à être absorbés tels quels par voie orale, mais certains doivent être d'abord dissous ou désagregés dans l'eau ou dans la bouche. D'autres doivent séjourner dans la bouche pour y exercer une action locale ou permettre la résorption directe du principe actif.

Avantages et inconvénients des comprimés

- emploi facile : solidité suffisante pour le transport et le conditionnement, faciles à avaler ;
- dosage précis ;
- forme sèche : bonne conservation ;
- prix de revient bas car fabrication industrielle à grande échelle ;
- possibilité de masquer complètement la saveur par l'enrobage ;
- possibilité de contrôler la libération du principe actif.
- si le délitement n'est pas rapidement assuré, il y a un risque pour la muqueuse digestive ;
- la mise au point est délicate ;
- pas de principe actif liquide ;
- nécessité d'utiliser de nombreux excipients qui peuvent présenter des effets secondaires.

La pharmacopée distingue plusieurs catégories de comprimés oraux :

- Comprimés non enrobés ;
- Comprimés enrobés ;
- Comprimés effervescents ;
- Comprimés solubles ;
- Comprimés dispersibles ;
- Comprimés à délitement buccal ;
- Comprimés gastrorésistants ;
- Comprimés à libération modifiée.

Comprimés non enrobés :

Les comprimés non enrobés ou comprimés nus comprennent des comprimés à couche unique et des comprimés à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement. Les premiers résultent d'une seule compression, les seconds, de compressions successives. Ils ont des formes très diverses, ils peuvent être plats, biconvexes et sécables.

Comprimés enrobés :

Ce sont des comprimés dont la surface est recouverte d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses (résines, gommes, sucres, agents plastifiants, cires, polyols, colorants autorisés, aromatisants). Les substances employées pour l'enrobage sont appliquées sous forme de solutions ou de suspensions dans un liquide facilement évaporable.

Intérêt de l'enrobage

- masquage d'une saveur, d'un goût ou d'une odeur désagréable ;
- protection des principes actifs contre la lumière et les agents atmosphériques ;
- protection du principe actif de l'action du suc gastrique par un enrobage gastro-résistant ;
- obtention des comprimés à action prolongée.
- Protection des comprimés contre les chocs et l'effritement.

Procédés d'enrobage

Deux types d'enrobage peuvent être utilisés ; la dragéification et le pelliculage (**Figure 1.1**) :

- **La dragéification** : appelé aussi enrobage au sucre, c'est le procédé le plus ancien, réalisé dans des turbines. Le mélange qui sert à enrober les comprimés est constitué de gommes et de sirop de sucre. Les comprimés obtenus sont appelés comprimés dragéifiés ou dragées. C'est une méthode longue et complexe, difficilement automatisable. Par exemple Nureflex®.
- **Le pelliculage** : les comprimés sont enrobés par des substances filmogènes comme les dérivés de la cellulose et les macrogols. L'enrobage est réalisé le plus souvent en suspension dans l'air. C'est une méthode plus rapide, moins chère, automatisable, qui permet d'obtenir des comprimés moins gros qu'avec la dragéification et où les rainures de sécabilité restent visibles. Par exemple Atarax®.

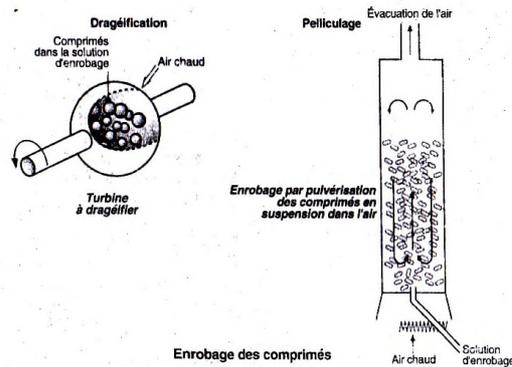


Figure 1.1 : Enrobage des comprimés

Comprimés effervescents

Ce sont des comprimés non enrobés dont le délitement est assuré par un dégagement d'anhydride carbonique résultant de l'action d'un acide organique sur un carbonate. Ils sont destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant administration.

Avantages et inconvénients des comprimés

- administration plus facile sous forme liquide ;
- action plus rapide car le principe actif est administré déjà dissous;
- difficiles à fabriquer ;
- difficiles à conserver : conditionnement étanche sous bande de complexe ou en tube avec gel de silice ;
- grande quantité d'eau.

Comprimés solubles

Ce sont des comprimés non enrobés ou pelliculés, destinés à être dissous dans l'eau avant administration. La solution peut être opalescente en raison de divers excipients. Par exemple : Oracéfal®.

Comprimés dispersibles

Ce sont des comprimés nus ou pelliculés, destinés à être dispersés dans l'eau avant administration, en donnant une dispersion homogène. Par exemple : Feldène®.

Comprimés à délitement buccal

Ce sont des comprimés en général non enrobés qui doivent se dissoudre ou se désagréger dans la bouche. Leur formule est établie de telle façon qu'elle permette une libération lente, une action locale et une absorption du principe actif sous la langue ou par la muqueuse buccale. Par exemple ; Dolitabs®, comprimé orodispersible.

Comprimés gastrorésistants

Ce sont des comprimés à libération modifiée, destinés à résister aux sucs gastriques et à libérer le ou les principes actifs dans les sucs intestinaux. Ils sont obtenus soit en recouvrant les comprimés d'un enrobage gastrorésistant, et font alors partie des comprimés enrobés, soit en les préparant à partir des granulés déjà recouverts d'un enrobage gastrorésistant. Par exemple ; Dépamide®.

Comprimés lyocs**Définition**

Les comprimés lyocs sont des lyophilisats oraux. Ce sont des préparations pharmaceutiques divisées en doses unitaires puis lyophilisées.

Préparation

Les comprimés lyocs sont obtenus à partir d'un mélange d'un ou plusieurs principes actifs dans une masse de consistance pâteuse relativement fluide contenant des substances auxiliaires (dextran, gomme arabique, gomme xanthane) et d'un véhicule aqueux. La masse pâteuse est par la suite, coulée dans des alvéoles qui sont introduites dans le lyophilisateur. Après dessiccation, les lyocs se présentent en unité de la taille d'un comprimé.

Intérêt

Les comprimés lyocs sont très hydrophiles, donc facilement solubles ou dispersibles dans l'eau. Ils ont donc une grande rapidité d'action.

Administration

Les comprimés lyocs sont administrés tels quels : à croquer ou à sucer, ou après dissolution ou dispersion dans l'eau. Par exemple : Spafon lyoc®, Feldène lyoc®.

4. Capsules

Selon la Pharmacopée européenne, les capsules sont des préparations de consistance solide, constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de principe actif. Les capsules sont destinées à l'administration par voie orale. Les capsules oculaires ne correspondent pas à cette définition, car l'enveloppe n'est pas administrée avec le contenu.

Le composant principal d'une capsule est la gélatine. On peut également introduire dans leur composition d'autres substances et notamment des opacifiants, des matières colorantes et des conservateurs. On distingue :

- les capsules proprement dites : le plus souvent ovoïdes, molles, destinées principalement à contenir des substances fluides. Les capsules sphériques sont appelées « perles » ou « globules » ;
- les capsules par emboîtement ou gélules : les gélules sont dures, formées de deux demi-capsules de diamètres légèrement différents, s'emboîtent l'une dans l'autre et utilisées pour l'administration de mélanges pulvérulents.

Capsules à enveloppe dure ou gélules

Définition

Les capsules à enveloppe dure ou gélules comportent une enveloppe constituée par deux (02) parties cylindriques : le corps et la coiffe, ouvertes à une extrémité et dont le fond est hémisphérique. Le ou les principes actifs, généralement sous forme solide (pulvérulents ou granuleux), sont introduits dans le corps puis la coiffe est emboîtée sur le corps.

La fabrication des enveloppes est exclusivement réalisée en industrie. Le remplissage des gélules est industriel ou officinal. Elles sont mono ou bicolores et vernissées. Il existe plusieurs tailles de gélules en rapport avec leur volume (**Tableau 1.1** ci-dessous) :

Tableau 1.1 : Taille et volume de la gélule.

Volume de la gélule (ml)	Taille de la gélule
1,37 à 1,50	000
0,95 à 1,00	00
0,68 à 0,70	0
0,5	1
0,37 à 0,40	2
0,30 à 0,37	3
0,21 à 0,22	4
0,12 à 0,15	5

Mise en forme des gélules à l'officine :

Le conditionnement des gélules se fait volumétriquement par arasage. La quantité de poudre doit avoir un volume apparent exactement égal au volume des corps des x gélules à remplir. Le choix du n° de la gélule se fait en mesurant le volume total de la poudre avec une éprouvette graduée, puis à l'aide d'une table de remplissage. La poudre doit être parfaitement homogène pour que la dose de principes actifs présents soit exacte. L'appareil utilisé est un gélulier manuel qui permet de maintenir en place l'ensemble des gélules pendant le remplissage. On peut également employer un gélulier semi-automatique permettant une mise en forme plus rapide.

Mise en forme des gélules en industrie :

En industrie, le remplissage des gélules se réalise automatiquement à partir d'une poudre simple ou composée. Les machines, alimentées en enveloppes vides, assurent l'orientation et l'ouverture de gélule, le remplissage en poudre, la fermeture et éventuellement le scellage des semi-capsules.

Avantages des gélules

- permet l'administration de principes actifs à odeur ou saveur désagréable ;
- faciles à transporter ;
- faciles à administrer ;
- protégées à l'air et de la lumière ;
- réalisation facile de placebo ;
- deux principes actifs incompatibles sont séparés dans deux gélules de taille différente ;
- obtention des gélules à action prolongée ;
- possibilité d'enrobages gastrorésistants ;
- nombre d'adjuvants réduit, ce qui facilite les contrôles et la mise au point ;
- libération facile des principes actifs dans le tube digestif ;
- pour les enfants, les gélules peuvent être ouvertes et la poudre mélangée à une boisson ;
- à l'officine, la forme gélule est facilement réalisée ;
- possibilité d'introduire des liquides grâce à des enveloppes spéciales.

Inconvénients des gélules

- ne sont pas fractionnables ;
- parfois trop faciles à ouvrir, ce qui a une incidence dans le transport dans l'organisme. On peut aussi ouvrir une gélule et y mettre un autre produit ;
- les gélules sont plus chères que les comprimés ;
- conservation à l'abri de l'humidité ;
- elles se collent plus facilement à la paroi de l'œsophage (douleur sternale et parfois perforation) ;
- il faut les absorber avec de l'eau en position assise ;
- résistance aux manipulations moins bonnes que pour les comprimés.

Capsules à enveloppe molle

Définition

Les capsules à enveloppe molle comportent une enveloppe plus épaisse que celle des gélules. Elles sont composées d'une seule partie et présentent des formes variées. Les liquides peuvent être inclus directement. Les solides sont dissous pour obtenir une pâte.

Mode de fabrication :

La fabrication des capsules est industrielle. Elle se fait en deux étapes :

1^{ère} étape : préparation de la masse capsulaire : outre la gélatine et l'eau, elle contient en plus de la glycérine qui apporte de la souplesse à la capsule ;

2^{ème} étape : préparation des capsules : deux films de masse capsulaire, arrivent au contact l'un de l'autre sur des matrices ; simultanément, la préparation médicamenteuse est injectée et va écarter le film en le remplissant, les deux faces se soudent : le remplissage et la fermeture se font en même temps (**Figure 1.2**).

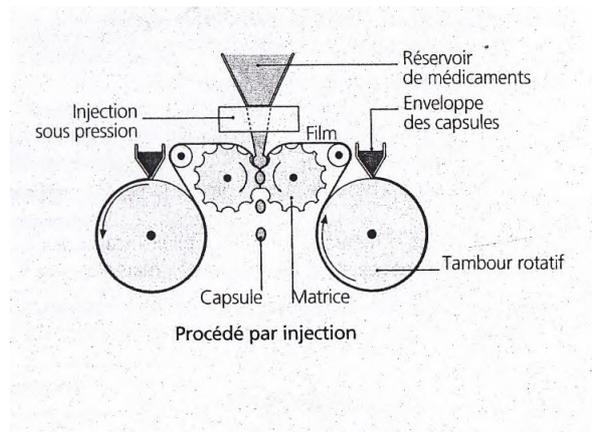


Figure 1.2 : Préparation des capsules molles

Avantages et inconvénients des capsules

- administration de principes actifs à saveur désagréable ;
- les principes actifs peuvent être pâteux ou liquides non aqueux ;
- amélioration de la biodisponibilité ;
- l'administration est facile ;
- protection contre les chocs ;
- conservation à l'abri de la chaleur et de l'humidité ;
- procédé uniquement industriel.

5. Granulés

Définition

Les granulés sont des préparations constituées par de grains solides et secs, formant un agrégat de particules de poudre d'une solidité suffisante pour permettre diverses manipulations. Ils se présentent sous forme de petits grains vermiculés de grosseur sensiblement uniforme, de forme irrégulière, plus ou moins poreux selon leur mode de fabrication.

Préparation :

Les granulés contiennent un ou plusieurs principe(s) actif(s), additionnés ou non d'excipients. Ils sont obtenus par granulation par passage forcé d'une pâte à travers une surface perforée : les vermicelles obtenus sont desséchés par fluidisation. Les excipients utilisés sont des liants, des aromatisants, et parfois des délitants

Utilisation

Ils peuvent être avalés tels quels ou croqués (exemple Mucipulgit®) ou absorbés après dissolution ou mise en suspension dans l'eau (exemple Exomuc®). Il existe plusieurs types de granulés tels que les granulés effervescents (exemple Moltium®), les granulés enrobés (exemple Normacol®) et les granulés à libération prolongée (exemple Micropakine®). Ils se présentent soit sous forme de préparations multi doses, conditionnés en boîtes, tubes,...., soit sous forme de préparations uni doses en sachets.

6. Formes à libération modifiée

Définition

Une forme pharmaceutique à libération modifiée est une préparation dont la vitesse de libération du principe actif est différente (soit plus lente, soit plus rapide) de celle d'une forme pharmaceutique à libération conventionnelle destinée à la même voie. Cette modification est réalisée volontairement, en utilisant une méthode appropriée et reproductible. On distingue les formes à libération accélérée, les formes à libération différée et les formes à libération ralentie (Figure 1.3).

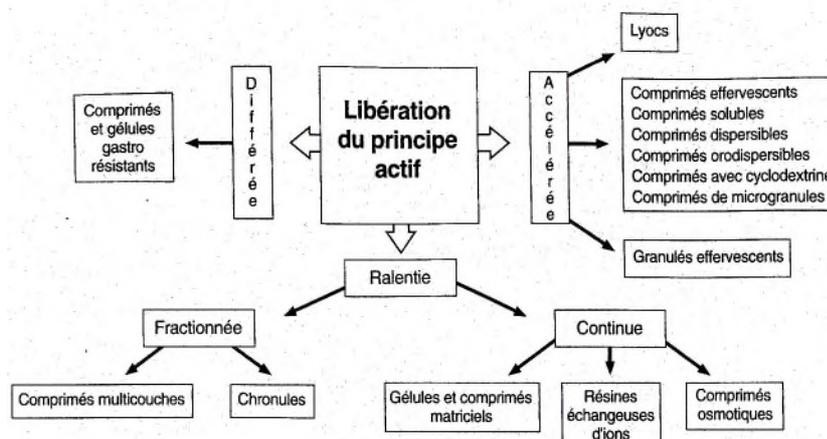


Figure 1.3 : Formes à libération modifiée

Formes à libération accélérée

La vitesse de libération du principe actif est plus rapide, donc l'action est plus rapide. C'est le cas pour les comprimés effervescents, les comprimés solubles ou dispersibles, les lyocs et les comprimés orodispersibles.

Formes à libération différée

La libération du principe actif est retardée dans l'organisme grâce à un mode de fabrication approprié, dans le but de libérer le principe actif à un niveau déterminé dans l'organisme, ou d'éviter une interaction principe actif/voie d'administration. Ce sont des formes gastrorésistantes destinées à résister au suc gastrique et à libérer le ou les principes actifs dans le suc intestinal, dont le pH est supérieur à 5. Ce sont :

- soit des comprimés enrobés ;
- soit des capsules recouvertes d'un enrobage gastrorésistant ;
- soit ce sont des gélules contenant des microsphères ; par exemple : Duphastalin®.

Formes à libération ralentie

La vitesse de libération plus lente a pour but d'obtenir un taux de principe actif le plus constant possible dans l'organisme tout en diminuant le nombre d'administrations. Ces formes sont très nombreuses et sont classées principalement en deux catégories : les formes à libération répétée ou fractionnée et les formes à libération continue.

Formes à libération répétée ou fractionnée :

Elles permettent d'obtenir des concentrations plasmatiques décroissantes au cours du temps, mais toujours supérieures à la concentration minimale efficace, pendant environ 12 heures. Les particules de principe actif sont séparées en plusieurs fractions de vitesse de dissolution différente. La dose unitaire totale est divisée en fractions libérant le principe actif à des délais différents. On distingue 03 catégories :

- les comprimés constitués d'un noyau recouvert d'un enrobage gastrorésistant et d'une couche externe apportant une dose de principe actif immédiatement disponible. Par exemple : Polaramine Répétab® , comprimé ;
- les comprimés multicouches constitués d'un mélange de grains à libération immédiate (1ère couche) et de grains enrobés (2^{ème} couche)). Par exemple : Biproférid®, comprimé sécable ;
- les microgranules en gélules. C'est un mélange de minigranules dont certaines sont enrobées et d'autres pas. L'enrobage est soluble en fonction du pH, et donc en fonction du niveau du tube digestif. Ces spécialités sont appelés chronules. Par exemple : Chronuo-indocid®, gélule.

Formes à libération continue :

Elles permettent le maintien de la concentration plasmatique à un niveau constant, pendant une période de temps définie. La dose totale de principe actif est fixée sur un support à partir duquel elle est libérée progressivement. Il existe trois possibilités (**Figure 1.4** et **Figure 1.5**) :

- incorporation du principe actif dans une matrice : les sucs digestifs mettent en solution le principe actif en pénétrant dans la matrice. La libération se fait par un processus de diffusion lent et continu. Ce sont soit des gélules contenant des microsphères dont les agents d'enrobage sont des polymères insolubles (par exemple : Avlocardyl LP®, gélule à libération prolongée), soit des comprimés matriciels (matrices inertes, matrices hydrophiles et matrices érodables).
- Fixation du principe actif ionisable sur des résines échangeuses d'ions : la libération du principe actif est fonction des variations du pH dans le tube digestif. En milieu gastrique, le principe actif est libéré sous forme acide, en milieu intestinal sous forme basique. Ce procédé s'applique surtout pour les substances acides ou basiques comme les alcaloïdes. Par exemple : Nétux®, gélule.

- Comprimés osmotiques : la vitesse de libération est contrôlée par un système de mini pompe osmotique. Le comprimé est enrobé d'une membrane semi-perméable, percée d'un orifice de taille déterminée à l'aide d'un rayon laser :
 - Si le principe actif possède une activité osmotique, il va provoquer un appel d'eau des liquides digestifs à travers la membrane. Le principe actif est mis en solution et le comprimé gonfle. La solution de principe actif va être expulsée régulièrement par l'orifice. Par exemple : Chronadate®, comprimé ;
 - Si le principe actif n'a pas de pouvoir osmotique, c'est une minipompe à deux compartiments qui est utilisée. Le comprimé est composé de deux compartiments séparés par une membrane flexible, et il est enrobé d'une membrane semi-perméable percée au laser. Un des compartiments renferme un agent osmotique, l'autre compartiment, muni de l'orifice, renferme le principe actif. Après pénétration de l'eau des liquides digestifs dans le compartiment renfermant la substance osmotique, cette dernière déforme la membrane de séparation des deux compartiments et provoque l'expulsion de la solution médicamenteuse. Exemple : Alpress®, comprimé.

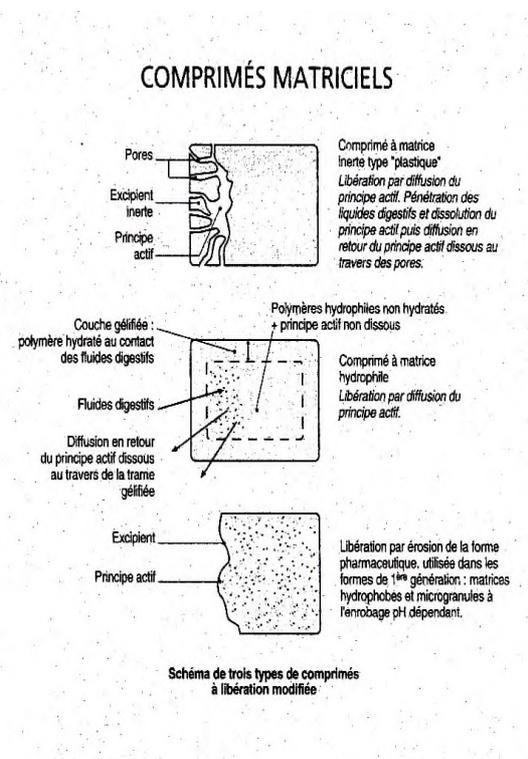


Figure 1.4 : Comprimés matriciels

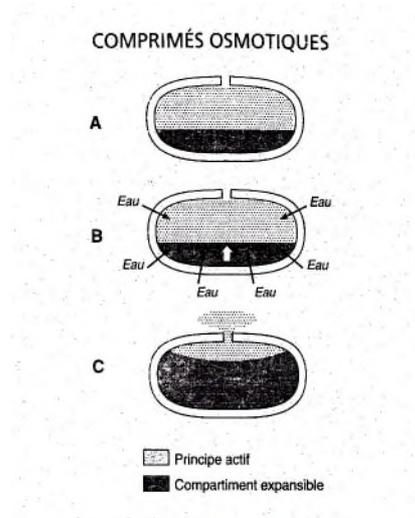


Figure 1.5 : Comprimés osmotiques

Avantages et inconvénients des formes à libération ralentie

- simplification du traitement par diminution du nombre de prises, moins de risque d'erreur de posologie, meilleure observance ;
- traitement continu sur une longue période, même nocturne ;
- prolongation des concentrations plasmatiques efficaces pour des principes actifs de demi-vie courte ;
- suppression des à-coups thérapeutiques ;
- risque d'accumulation en fonction de la vitesse d'élimination ;
- impossibilité de maîtriser rapidement les accidents d'intolérance ou d'intoxication ;
- on ne peut ni broyer ni croquer le médicament;
- manque de reproductibilité en fonction de la vidange gastrique : importance du moment de prise.

1. Introduction :

Les formes liquides sont homogènes et de concentration déterminée. Elles sont souvent conditionnées sous forme unitaire ou multidose. Dans cette dernière présentation, elles sont divisables en doses mesurées en volume (cuillères, gouttes, millilitres, etc.). Elles sont absorbées facilement, agissent rapidement et sont bien tolérées. Les principales formes galéniques liquides obtenues par dissolution suivie par diverses opérations pharmaceutiques sont ; les sirops, les suspensions et les émulsions.

Avantages des formes liquides orales

- Homogénéité ;
- Personnalisation de la dose avec posologie progressive ou dégressive ;
- Précision suffisante ;
- Principes actifs mieux tolérés donc action plus rapide ;
- Pas de problème de déglutition ;
- La formule de la préparation comporte peu de composants, donc moins de risques d'effet notoire.

Inconvénients des formes liquides orales

- Conservation limitée par la dégradation plus rapide du principe actif en milieu aqueux ;
- Conditionnement encombrant, fragile et lourd ;
- Péréemption relativement courte après ouverture du flacon ;
- Obligation de masquer une saveur désagréable ;
- Utilisation obligatoire d'un verre, cuillère, compte-gouttes...

2. Les sirops

Définition:

Les sirops sont des préparations aqueuses obtenues par dissolution d'une forte proportion de sucre, additionné ou non de principes actifs ou par mélange de sirop simple avec un liquide médicamenteux. Le liquide dans lequel le sucre est dissout peut être de l'eau, des eaux distillées, florales, des tisanes, des solutions aqueuses diverses contenant des substances médicamenteuses, des extraits, des teintures, de l'alcool ... En général, un sirop contient 2/3 de sa masse en sucre. La Pharmacopée appelle un soluté « sirop » à partir d'une concentration en sucre de 45%.

Intérêts :

Le sirop est une forme facile à avaler, masquant des substances à goût désagréable. La grande quantité de sucre permet d'assurer une bonne conservation.

Préparation :

Selon la Pharmacopée, le sirop se prépare à chaud : le sucre et le véhicule sont placés dans un récipient à feu doux au bain marie. Les proportions des constituants sont : 1650 g pour 1000 g d'eau. La densité du sirop à chaud est de 1,26. Après refroidissement elle est de 1,32. Par la suite, le sirop doit être clarifié, afin de le rendre limpide. En industrie, les sirops classiques sont fabriqués dans des récipients en acier inoxydable, en général à doubles parois pour le chauffage à la vapeur d'eau sous pression, un système d'agitation à palette ou à hélice facilite la dissolution. Par exemple ; Muciclar®, liquide.

Utilisation

L'industrie développe aussi des poudres et des granulés pour sirop, qui répondent sur le plan général à la définition donnée, selon le cas, des poudres orales ou des granulés. Après dissolution dans l'eau, la préparation satisfait aux exigences concernant les sirops. Par exemple ; Hiconcil®, poudre et Pédiazole®, granulés.

Conservation

Afin d'éviter toute altération des sirops (cristallisation ou fermentation), leur conservation se fait dans un endroit frais, dans des flacons correctement bouchés.

3. Les suspensions

Définition

Les suspensions sont des préparations liquides constituées par un ou plusieurs solides, de taille inférieure à 50 micromètres, dispersés sous forme de fines particules dans un milieu appelé phase dispersante, externe ou continue. Les suspensions renferment des excipients tels que les agents mouillants, les agents épaississants, les agents floculants, les substances tampons, les colorants, les substances antimicrobiennes et les conservateurs. Celles destinées à la voie orale peuvent contenir en plus des édulcorants et des aromatisants.

Préparation

Après avoir pulvérisé et tamisé le constituant solide, celui-ci est dispersé dans la phase dispersante qui peut posséder une certaine viscosité s'opposant au dépôt des particules. Elle est obtenue par l'emploi d'épaississants tels que la gomme arabique et les dérivés de la cellulose. Parfois, les suspensions s'obtiennent par précipitation du solide en fines particules dans la phase dispersante.

Utilisation

Les suspensions sont des formes très prescrites par voie orale. Elles sont généralement prêtes à l'emploi comme la suspension de sulfate de bryum et les suspensions de protection gastrique (Maalox®, Gaviscon®, Mutesa®,...).

L'industrie développe aussi des poudres et des granulés pour suspension buvable qui répondent, sur le plan général, à la définition donnée, selon le cas, des poudres orales ou des granulés. Après reconstitution par ajout d'eau, la préparation satisfait aux exigences concernant les suspensions. Par exemple ; Bedelix®, poudre et Débridat®, granulés.

Avantages et inconvénients de la forme suspension

- Diminution du goût désagréable d'un principe actif ;
- Absence des difficultés à la déglutition ;
- La stabilité chimique d'un principe actif peut être améliorée lorsqu'il est sous forme de suspension par rapport à une solution, en particulier avec les antibiotiques ;
- Sédimentation de la phase solide.

Conservation

La suspension doit être conservée dans un endroit frais, dans un flacon bien bouché. Pendant sa conservation, elle doit rester homogène et, si les particules sédimentent, elle doit pouvoir être remise en suspension par simple agitation manuelle. Une contre-étiquette « agiter avant l'emploi » est à cet effet apposée sur cette forme galénique.

4. Les émulsions

Définition

Les émulsions sont des préparations liquides destinées à être administrées telles quelles ou à être utilisées comme excipient. Elles sont constituées par la dispersion d'un liquide sous forme de globules dans un autre liquide non miscible. Celles destinées à la voie orale peuvent contenir en plus des édulcorants et des aromatisants. Par exemple Renutryl®.

Types d'émulsion

Les émulsions dans lesquelles la phase dispersée est lipophile et la phase dispersante hydrophile, sont dites de type aqueux. Les émulsions dans lesquelles la phase dispersée est hydrophile et la phase dispersante lipophile, sont dites de type huileux. On distingue les émulsions simples et les émulsions multiples. Les premières sont composées d'une phase lipophile, d'une phase hydrophile et d'un émulsifiant. Quant aux secondes, il s'agit d'une dispersion d'une émulsion dans une phase dispersante.

Classification des émulsions

Tenant compte de la consistance de la phase dispersante de l'émulsion et de la taille des particules de la phase dispersée, on distingue les émulsioïdes, les émulsions vraies et les émulsions de consistance semi-solides.

Emulsoïdes

Les émulsioïdes sont des émulsions dont la phase dispersante est liquide, dont la taille des particules est très fine (moins de 0,5 μm).

Emulsions vraies

Les émulsions vraies sont aussi des émulsions dont la phase dispersante est liquide, mais la taille des particules est plus importante (supérieure à 0,5 μm).

Emulsions de consistance semi-solides

Les émulsions de consistance semi-solides sont des émulsions dans lesquelles la phase dispersante est plus ou moins rigide. Ces émulsions sont utilisées pour fabriquer certaines crèmes ou certaines pommades.

Préparation

La préparation d'une émulsion se fait par dispersion de l'une des phases dans l'autre par agitation. Le ou les émulsifiants ainsi que les autres constituants étant dispersés ou dissous dans l'un ou l'autre liquide. Chacune des deux phases peut contenir un ou plusieurs principes actifs et divers excipients (épaississants, antimicrobiens, conservateurs, colorants,...).

Instabilité des émulsions

Les émulsions étant thermodynamiquement instables, leurs propriétés peuvent se modifier dans le temps. Cette instabilité peut se manifester sous quatre formes principales ; le crémage, la floculation, la coalescence et l'inversion de phase (**Figure 2.1**).

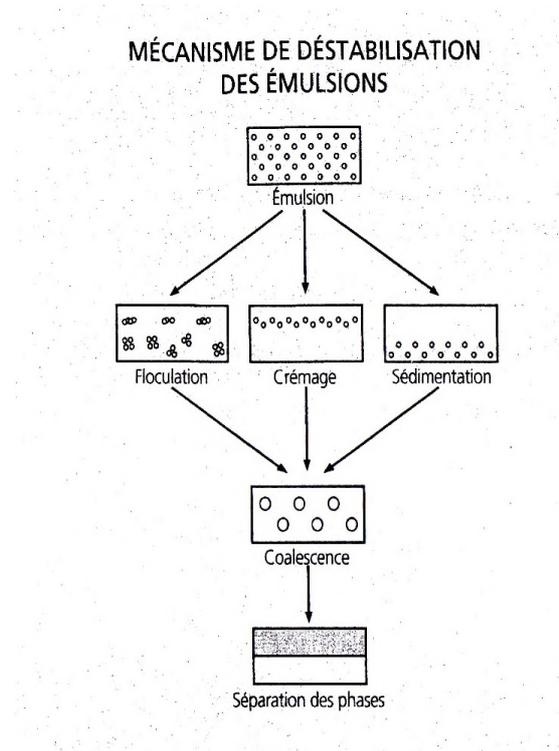


Figure 2.1 : Instabilité des émulsions

1. Introduction :

On distingue trois catégories de formes cutanées : les préparations semi-solides, les préparations liquides et les préparations solides (**Figure 3.1**).

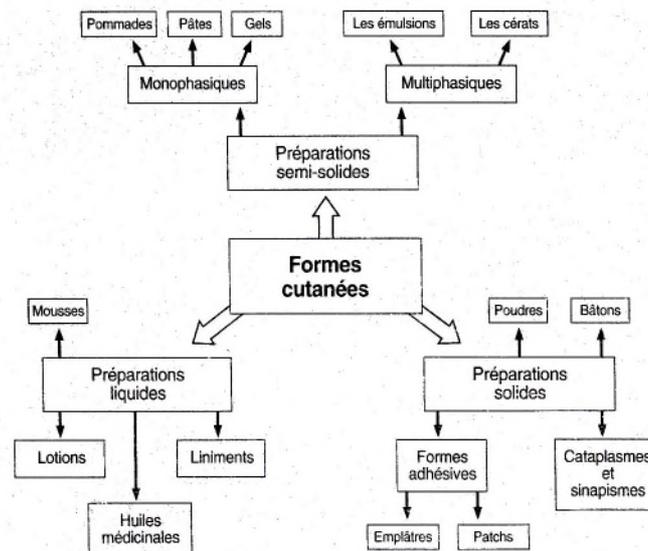


Figure 3.1 : Formes cutanées

2. Formes semi-solides pour application cutanée

Les formes semi-solides pour application cutanée sont des préparations de consistance semi-solide destinées à être appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses afin d'exercer une action locale ou de réaliser la pénétration percutanée de principes actifs. Elles sont toutes constituées par un mélange d'un ou plusieurs principes actifs avec un ou plusieurs excipients. Ces préparations peuvent contenir des additifs appropriés tels que des conservateurs antimicrobiens et antioxydants, des émulsifiants, des stabilisants et des épaississants. On distingue les pommades, les pâtes, les gels, les crèmes dermiques et les émulsions.

2.1. Pommades

Les pommades sont des préparations contenant un ou plusieurs principes actifs, , sous forme solide ou liquide, dispersés ou dissous dans un excipient à phase unique, soit hydrophile, soit lipophile. On distingue les pommades hydrophobes, les pommades absorbant l'eau et les pommades hydrophiles.

Pommades hydrophobes :

Ces pommades ne peuvent d'elles-mêmes absorber que de très petites quantités d'eau indispensables pour l'incorporation du principe actif. Par exemple, la pommade à l'oxyde de zinc ; Homéoplasmine®. Les excipients employés sont le plus souvent :

- la vaseline, la paraffine solide et liquide ;
- les huiles végétales ;
- les graisses animales ;
- les glycérides synthétiques ;
- les silicones.

Pommades absorbant l'eau

Ces pommades peuvent absorber des quantités plus importantes d'eau. Les excipients utilisés sont ceux d'une pommade hydrophobe dans lesquels sont incorporés des émulsifiants du type eau dans huile tels que la lanoline, des alcools de graisse de laine, des esters de sorbitone, des mono glycérides, des acides gras. Par exemple ; pommade à l'argent colloïdal.

Pommades hydrophiles.

Les pommades hydrophiles sont des préparations dont l'excipient est miscible à l'eau. Cet excipient est habituellement constitué de mélanges de macrogols (polyéthylène glycols) liquides et solides. Il peut contenir des quantités appropriées d'eau. Quand ces pommades renferment des résines, elles prennent le nom d'onguent.

2.2. Pâtes

Les pâtes sont des pommades contenant une forte proportion de poudre finement pulvérisée avant d'être dispersée dans l'excipient. Il existe des pâtes lipophiles (exemple Oxythylol®) et des pâtes hydrophiles, appelées aussi pâtes à l'eau (exemple Eryplast).

2.3. Gels

Les gels sont constitués de liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés. On distingue les gels hydrophobes et les gels hydrophiles.

Gels hydrophobes : Oléogels

Les oléogels sont composés d'excipients lipophiles, parmi les quels, on peut citer l'huile de paraffine liquide associée à du polyéthylène, les huiles grasses gélifiées par de la silice colloïdale ou des savons d'aluminium ou de zinc.

Gels hydrophiles : Hydrogels

Leurs excipients, généralement, de l'eau, du glycérol et du propylène glycol gélifiés au moyen de substances gélifiantes appropriées telles que la gomme adragante, l'amidon, des dérivés de la cellulose, de silicates de magnésium, d'aluminium ou des polymères carboxyvinyles.

Les glycérolés sont des hydrogels réalisés à l'aide du glycérol, d'amidon et d'eau. Après chauffage vigilant, ils forment une masse translucide.

2.4. Crèmes dermiques

Les crèmes sont des préparations de consistance molle contenant de fortes proportions d'eau et d'huile. On distingue les crèmes hydrophobes et les crèmes hydrophiles.

Crèmes hydrophobes

Dans les crèmes hydrophobes, la phase externe est la phase lipophile. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants « eau dans huile » tels que la graisse de laine, les esters de sorbitanne et les monoglycérides.

Crèmes hydrophiles

Dans les crèmes hydrophiles, la phase externe est la phase aqueuse. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants « huile dans eau » tels que la triéthanolamine, les alcools gras sulfatés et les polysorbates.

2.5. Emulsions

Les émulsions sont des préparations composées au moins d'une phase hydrophile et d'une phase lipophile. On distingue les émulsions hydrophiles, les émulsions lipophiles et les émulsions multiphasées. En fonction de la consistance, ces dernières sont appelées crèmes ou lait. Il existe aussi un autre type de préparation appartenant aux émulsions, ce sont les cérats, où la phase lipophile est constituée d'un mélange d'huile et de cire.

3. Formes liquides pour application cutanée

Les principales formes liquides destinées à l'application cutanée sont les lotions, les huiles médicinales, les liniments et les mousses

3.1. Lotions

Ce sont des solutions, des émulsions ou des suspensions qui renferment un ou plusieurs principes actifs dans un véhicule approprié. Par exemple Locoïd®.

3.2. Huiles médicinales

Les huiles médicinales résultent de l'action dissolvante des huiles fixées sur diverses substances médicamenteuses.

3.3. Liniments

Ce sont des solutions ou des dispersions. Le véhicule contenant le ou les principes actifs est en général lipophile. Par exemple Loadal®, liniment oléo-calaire.

3.4. Mousses

Les mousses sont obtenues par dispersion d'un gaz dans un liquide qui contient le ou les principes actifs. Elles sont conditionnées dans un récipient spécial pressurisé qui les forme au moment de l'emploi. Par exemple Nobacter® mousse à raser.

4. Formes solides pour application cutanée

Les principales formes solides destinées à l'application cutanée sont les poudres pour application cutanée, les bâtons, les cataplasmes et sinapismes, et les formes adhésives cutanées médicamenteuses.

4.1. Poudres pour application cutanée

Les poudres pour application cutanée sont constituées d'un mélange de principes actifs et d'excipients pulvérisés. On les utilise en général pour le traitement des mycoses suintantes. Elles peuvent être conditionnées en flacon poudreux ou pressurisé. Par exemple Pévaryl poudre®.

4.2. Bâtons

Les bâtons sont des préparations solides pour usage local, de forme cylindrique ou conique, constituées d'un ou plusieurs principes actifs, employés soit tels quels soit dissous ou dispersés dans un excipient simple ou composé qui peut être soluble ou fondre à la température corporelle.

4.3. Cataplasmes et sinapismes

Ce sont des préparations pharmaceutiques destinées à être appliquées sur la peau par un système de maintien non adhésif, pour une durée prolongée, toujours pour une action local.

Cataplasmes

Le ou les principes actifs et les excipients sont répartis uniformément dans une enveloppe ayant une face imperméable et une face perméable qui sera appliqué sur la peau. Par exemple Cataplasme d'alumine®.

Sinapismes

Ce sont des préparations similaires aux cataplasmes, mais on les appelle ainsi car le principe actif est la farine de moutarde, utilisée pour son action révulsive, c'est-à-dire qui entraîne une vasodilatation et draine le sang vers la peau. Par exemple Sinapisme Rigollot®.

4.4. Formes adhésives cutanées médicamenteuses

Ce sont des formes qui adhèrent à la peau par simple pression. On distingue les emplâtres et les dispositifs transdermiques.

Emplâtres

Ils sont constitués d'une masse adhésive contenant un ou plusieurs principes actifs, étalée sur un support de même nature que ceux utilisés pour les sparadraps (textile, plastique, ou non-tissé). Ils sont utilisés en vue d'une action locale. Par exemple Emplâtre Américain®.

Dispositifs transdermiques

On les appelle aussi les patchs ou les systèmes thérapeutiques transdermiques (TTS). Ce sont des préparations pharmaceutiques souples, de dimensions variables, qui servent de support à un ou plusieurs principes actifs. Ils sont destinés à libérer et à diffuser le ou les principes actifs dans la circulation générale après passage de la barrière cutanée.

1. Introduction

Les préparations parentérales sont des préparations stériles destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps humain ou animal. Elles sont préparées par des méthodes visant à assurer leur stérilité et à empêcher l'introduction de contaminants, la présence de pyrogènes et la croissance de micro-organismes.

2. Qualités requises des préparations parentérales

Les préparations injectables sont destinées à franchir par effraction les barrières biologiques protectrices ; la peau et les muqueuses. De ce fait, elles doivent satisfaire à un certain nombre d'exigences de qualité :

Limpidité

Les solutions pour administration parentérale examinées dans des conditions appropriées de visibilité sont limpides et pratiquement exemptes de particules. Le contrôle optique est obligatoire, par simple examen visuel ou au microscope.

Neutralité

Le pH des liquides biologiques est de l'ordre de 7,4. C'est le pH recherché pour les préparations parentérales. Le pH-mètre permet de contrôler en mesurant le pouvoir tampon.

Isotonie

Les préparations injectables qui entrent en contact avec les liquides biologiques doivent avoir la même pression osmotique, donc la même concentration molaire que ceux-ci.

Absence de substances pyrogènes

Les préparations injectables doivent être exemptes de pyrogènes : substances susceptibles de provoquer une brusque élévation de la température. Le risque est élevé en intraveineuse.

Stérilité

Pour les principes actifs non thermolabiles stérilisés dans leur conditionnement définitif, on utilise l'autoclave. Pour les principes actifs thermolabiles, une filtration stérilisante est pratiquée puis une répartition aseptique dans des conditionnements stériles. Pour les principes actifs solides, la préparation et le conditionnement se font de manière aseptique.

3. Principales voies d'administration

Parmi les principales voies d'administration parentérale, on peut citer la voie sous-cutanée ou hypodermique, la voie intradermique, la voie intramusculaire, la voie intraveineuse, la voie intrarachidienne, la voie intraarticulaire et la voie intraoculaire.

Voies sous-cutanées ou hypodermiques

Ces voies ne permettent d'administrer que de faibles volumes, un à deux ml chez l'homme en « bolus ». Les aiguilles sont courtes (1 cm) et fines. Des injections au long cours à très faible débit sont toutefois possibles en cas de maladies chroniques.

Voies intradermiques

Les injections sont pratiquées plus près de la surface cutanée et présentent les mêmes limites que celles des voies citées ci-dessus.

Voies intramusculaires

Elles sont pratiquées dans des régions éloignées des passages de fibres nerveuses, le plus souvent le quart externe supérieur des muscles fessiers, au moyen d'aiguilles de plusieurs centimètres à biseau court et large lumière. Cette voie permet l'injection de volumes plus importante de 5 à 10 ml le plus souvent, jusqu'à 20 ml chez l'adulte.

Voies intraveineuses

Les aiguilles sont longues (plusieurs cm) et munies d'un biseau long ; les injections sont pratiquées avec l'aiguille en léger oblique par rapport à la surface cutanée pour pénétrer dans la veine choisie sans la perforer de part et d'autre. Les volumes à injecter en « bolus » sont du même ordre que pour les administrations intramusculaires. En perfusion, ils peuvent être beaucoup plus importants et dans ce cas les injections sont de longue durée, un cathéter remplace l'aiguille.

Voie intrarachidienne

Les injections sont pratiquées à deux niveaux : dans le liquide céphalorachidien dans l'espace sous-arachnoïdien ou plus souvent dans l'espace péri-dural en amont de la dure-mère. Les volumes sont réduits, quelques ml au maximum, et de grandes précautions doivent être prises pour pratiquer ces injections dans des conditions optimales d'asepsie.

Voie intraarticulaire

Elles sont pratiquées pour des traitements locaux, par injection de solutions ou de suspensions. Les volumes sont aussi très faibles et les mêmes précautions d'asepsie sont à respecter pour ces voies.

Voie intraoculaire

Sous-conjonctivales ou intracaméculaires ; elles sont également réservées à l'administration de petits volumes tout en respectant strictement l'absence de contamination microbienne.

4. Classification des préparations parentérales

Les classes de préparations parentérales sont définies dans la pharmacopée Européenne comme suit (**Figure 4.1**) :

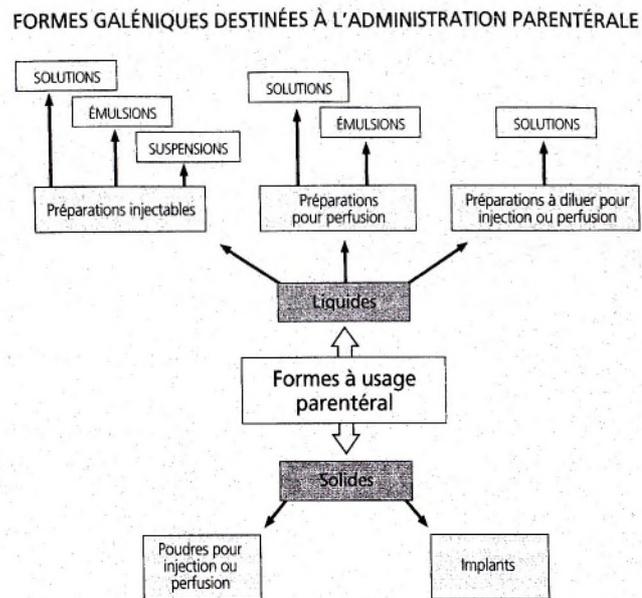


Figure 4.1 : Formes à usage parentéral

Les préparations injectables

Ces préparations sont en général unidoses, et le volume du contenu doit être suffisamment important pour qu'il permette le prélèvement de la dose prescrite par une technique normale. Lorsqu'elles sont présentées en multidoses, elles doivent contenir un conservateur antimicrobien, sauf si elles ont-elles-mêmes des propriétés antimicrobiennes. Exemples de présentation : Vogalène® en unidoses et les insulines en multidoses.

Les préparations pour perfusion IV

Ce sont des solutions aqueuses ou des émulsions en phase hydrophile externe (L/H) stériles, exemptes de pyrogène, et normalement isotoniques au sang. Elles sont destinées à être administrées en grands volumes. Par exemple : Vitrimix®.

Les préparations à diluer pour injection ou perfusion IV

Ce sont des solutions stériles destinées à être injectées ou perfusées après dilution. Elles sont diluées au volume prescrit avec un liquide spécifié avant l'administration. Par exemple : soluté de chlorure de potassium hypertonique à 20 %.

Les poudres pour injection ou perfusion IV

Ce sont des substances solides stériles, réparties dans leurs récipients définitifs. Elles donnent rapidement, après agitation avec le volume prescrit d'un liquide stérile spécifié, une solution limpide ou une suspension homogène. Par exemple : Solumédrol®.

Les implants

Ce sont des préparations solides stériles d'une taille et d'une forme appropriées à l'implantation parentérale. Elles assurent la libération du principe actif sur une période étendue. Elles sont conditionnées en récipients stériles individuels. Elles sont injectées en SC. Le principe actif est dispersé à l'intérieur d'une matrice. Par exemple : Zoldex® (matrice érodable), Implanon® (matrice plastique).

5. Intérêt des voies parentérales

Les voies parentérales permettent :

- Une rapidité d'action des médicaments : quelques minutes à quelques dizaines de minutes suivant la voie d'abord ;
- L'administration de produits non absorbables par d'autres voies ;
- L'obtention d'une biodisponibilité maximale ;
- L'administration de substances à faible durée d'action et à faible marge de sécurité;
- L'apport massif de liquides.

1. Introduction

Les principales formes galéniques destinées à l'administration transmucoale sont la voie oculaire, la voie pulmonaire, la voie rectale, la voie nasale, la voie auriculaire et la voie vaginale (**Figure 5.1**).

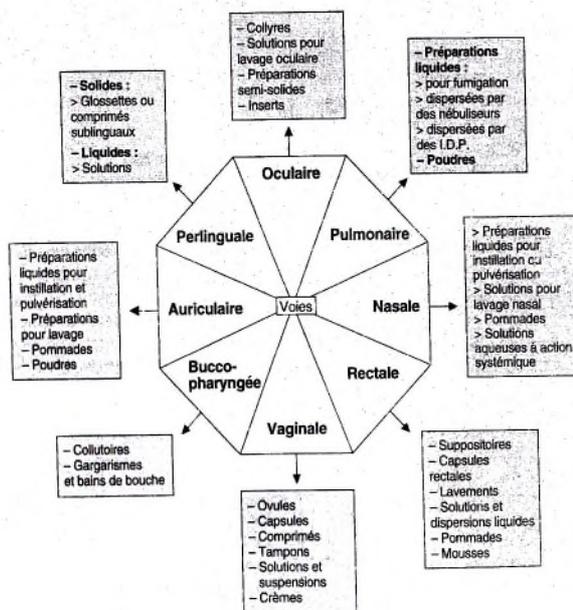


Figure 5.1 : Formes galéniques destinées à l'administration transmucoale

2. Formes galéniques destinées à la voie oculaire

Les formes galéniques destinées à la voie oculaire sont des préparations liquides, semi-solides, stériles, destinées à être appliquées sur le globe oculaire ou les conjonctives, ou à être introduites dans le sac conjonctival, pour une action locale. Elles sont conditionnées en unidoses ou en multidoses. On distingue les collyres, les solutions pour lavages oculaires, les préparations ophtalmiques semi-solides et les inserts ophtalmiques.

2.1. Collyres ou gouttes ophtalmiques

Ce sont des solutions ou de suspensions, aqueuses ou huileuses, contenant un ou plusieurs principes actifs, destinées à l'instillation oculaire. Leurs exigences de qualité sont assez voisines de celles des préparations injectables (cf. Chapitre 4).

2.2. Solutions pour lavages oculaires

Ce sont des solutions aqueuses stériles, isotoniques aux larmes, neutres, destinées à rincer ou à baigner les yeux ou à imbiber des compresses oculaires, le plus souvent en vue d'une hygiène oculaire. Elles sont conditionnées en récipients de contenance inférieure ou égale à 200 ml, ou, de plus en plus, en unidoses.

2.3. Préparations ophtalmiques semi-solides

Ce sont des pommades, crèmes ou gels stériles destinés à être appliqués sur la conjonctive. Leur préparation est similaire à celle des pommades avec quelques particularités.

2.4. Inserts ophtalmiques

Ce sont des préparations solides stériles, destinées à être insérées dans le sac conjonctival en vue d'une action sur l'œil. Ils ont la forme de bâtonnets de quelques mm de long. Ils délivrent une dose précise et définie de principe actif pendant un temps déterminé. Par exemple Lacrisert®.

3. Formes galéniques destinées à la voie pulmonaire

Les formes galéniques destinées à la voie pulmonaire sont des préparations liquides ou solides destinées à être administrées sous forme de vapeurs, d'aérosols ou de poudres dans la partie inférieure des voies respiratoires en vue d'une action locale ou systémique.. Elles peuvent contenir, suivant les types de préparations, des gaz propulseurs, des solvants, des conservateurs, des solubilisants.

Elles sont conditionnées en récipients multidoses ou unidoses. Il existe plusieurs types de préparations pour inhalation ; à savoir les préparations liquides pour inhalation, les préparations liquides dispersées au moyen de nébuliseurs, les préparations liquides dispersées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse et les poudres pou inhalation.

3.1. Préparations liquides pour fumigations

Ce sont des solutions, des dispersions ou des comprimés (en général effervescent) que l'on ajoute de l'eau chaude au contact de laquelle ils dégagent des vapeurs inhalées par le patient. Elles contiennent en général des antiseptiques, des huiles essentielles, et sont utilisées a moyen d'un inhalateur ou d'un bol d'eau chaude. Par exemple Balsofumine® solution, Pérubore® comprimés.

3.2. Préparations liquides dispersées au moyen de nébuliseurs

Les nébuliseurs sont des dispositifs qui convertissent les liquides en aérosols. Ils permettent l'inhalation de doses précises et une taille de particules qui permet d'atteindre les alvéoles pulmonaires. On distingue principalement 02 sortes ; les nébuliseurs à air et les nébuliseurs ultrasoniques.

3.3. Préparations liquides dispersées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse

Ce sont des solutions ou des dispersions présentées dans des récipients spéciaux comportant une valve doseuse et maintenus sous pression par des gaz comprimés ou des mélanges de gaz liquéfiés appropriés qui peuvent éventuellement servir de solvants pour les principes actifs. Les récipients doivent répondre aux exigences de la monographie de la pharmacopée sur les « préparations pharmaceutiques pressurisées ».

3.4. Poudres pour inhalation

L'inhalateur comporte un système doseur qui délivre des doses unitaires de poudre. Ces systèmes se développent de plus en plus, car ils évitent les inconvénients des formes précédentes :

- Suppression des problèmes d coordination main-bouche ;
- Pas d'incompatibilité principe actif/gaz ;
- Meilleure conservation.

Il existe principalement trois types de dispositifs, selon la présentation du principe actif qui peut être contenue dans une gélule (spinhaler) ou dans des feuillets de complexe (diskhaler) ou dans un réservoir de poudre (turbuhaler).

4. Formes galéniques destinées à la voie rectale

Les formes galéniques destinées à la voie rectale sont de consistance semi-solide ou liquide. Elles sont administrées en vue d'une action locale ou systémique. On distingue principalement les suppositoires, les lavements, les solutions et les dispersions liquides pour usage rectale, les pommades rectales et les mousses rectales.

4.1 Suppositoires

Les suppositoires sont des préparations de consistance solide ou molle, contenant chacune une dose unitaire de principe actif, administrées en vue d'une action locale ou systémique.

Les excipients pour suppositoires doivent présenter plusieurs qualités, à savoir :

- Un point de fusion proche de la température rectale ;
- Une consistance convenable;
- Pour une action systémique, il doit libérer le principe actif lentement ;
- La bonne conservation.

4.2. Lavements

Les lavements sont des préparations liquides administrées en vue d'un effet évacuateur, conditionnées par unité de prise et contenant un ou plusieurs principes actifs dissous ou dispersés dans l'eau. Les lavements sont administrés à l'aide d'un dispositif approprié ou sont présentés dans des récipients munis d'une canule. Par exemple : Normacol® ; lavement purgatif. Si le volume est inférieur à 10 ml, ils sont désignés sous le microlavement. Par exemple Microlax®.

4.3. Solutions et dispersions pour usage rectale

Les solutions et les dispersions pour usage rectal sont administrées en général après un lavement, en vue d'une action locale, dans un but thérapeutique ou diagnostique. Par exemple ; Pentasa rectal®.

4.4. Pommades et mousses rectales

Les pommades et les mousses rectales se présentent comme celles destinées à la voie cutanée et ont une action locale. Par exemple : Protolog® pommade, Colofoam® mousse rectale.

5. Formes galéniques destinées à la voie nasale

Les préparations destinées à la voie nasale sont administrées dans des cavités nasales en vue d'une action locale ou systémique. Elles sont liquides, semi-solides ou solides, et renferment un ou plusieurs principes actifs. Elles peuvent être conditionnées en récipients multidoses unitaires. Elles sont le plus souvent isotoniques. On distingue principalement les formes suivantes :

- Les préparations liquides pour instillation ou pulvérisation. Par exemple : Balsamrphil® ;
- Les solutions pour lavage des fosses nasales. Par exemple : Stérimar®;
- Les pommades nasales. Par exemple: Homéoplasmine®.

6. Formes galéniques destinées à la voie auriculaire

Les formes galéniques destinées à la voie auriculaire sont des préparations liquides, semi-solides ou des poudres, destinées à l'instillation, à la pulvérisation, à l'application, ou à l'insufflation dans le conduit auditif, ou au lavage auriculaire, pour une action locale. On distingue les formes suivantes :

- Les préparations liquides pour instillations et pulvérisations auriculaires ;
- Les préparations pour lavage auriculaire ;
- Les pommades auriculaires ;

6.1. Préparations liquides pour instillations et pulvérisations auriculaires

Ce sont des solutions, des suspensions ou des émulsions. Le ou les principes actifs sont dissous ou dispersés dans des excipients qui doivent maintenir le contact le plus longtemps possible avec la surface du conduit auditif. Ces préparations sont conditionnées en récipients multidoses, soit flacons compte-gouttes, soit pressurisés. Par exemple : Polydexa® gouttes, Optipax® spray.

6.2. Préparations pour lavage auriculaire

Les préparations pour lavage auriculaire sont destinées à la dissolution des bouchons de cérumen et au nettoyage du conduit auditif. Les excipients utilisés sont le plus souvent la glycérine ou le propylène glycol. Par exemple : Cerulyse®.

6.3. Pommades auriculaires

Les pommades auriculaires sont destinées à être appliquées dans le conduit auditif externe. Elles sont peu utilisées. Par exemple : Bactéomycine®.

7. Formes galéniques destinées à la voie vaginale

Les formes galéniques destinées à la voie vaginale sont des préparations liquides, semi-solides ou des solides, administrées en vue d'une action locale ou systémique. On distingue les ovules, les capsules vaginales, les comprimés vaginaux, les tampons vaginaux, les solutions et suspensions vaginales et les crèmes vaginales.

1. Introduction

Les nouvelles formes galéniques concernent aussi bien des principes actifs innovants que des reformulations de médicaments déjà connus. Selon la voie d'administration du médicament, quelques nouvelles formes galéniques seront présentées dans ce chapitre.

2. Vecteurs

Ce sont des transporteurs de médicaments. Leur but est d'apporter sélectivement le principe actif sur sa cible et d'éviter sa distribution dans les organes où il est responsable d'effets secondaires.

La voie parentérale a permis l'élaboration de travaux dans le domaine de la vectorisation. Par association dans le domaine de la vectorisation. Ces vecteurs se déclinent en génération en fonction de l'évolution des progrès :

- Ceux de 1^{ère} génération nécessitant un mode d'administration particulier (exemple le cathéter) ;
- Ceux de la 2^{ème} génération sont capables de véhiculer par eux-mêmes les principes actifs sans le recours d'un mode d'administration particulier. On distingue les vecteurs passifs et les vecteurs actifs;
- Ceux de la 3^{ème} génération, capables de reconnaître par eux-mêmes la cible visée. Il s'agit de vecteurs réservés au domaine oncologique, pilotés spécifiquement par des anticorps monoclonaux.

Ce sont des formes encore limitées ou expérimentales, mais qui permettent de maîtriser la distribution du principe actif. Leur taille est de l'ordre de 0,1 micromètre c'est-à-dire 70 fois plus petit qu'un globule rouge. Leur intérêt est énorme. Les spécialités existantes sont à base de liposomes ou de nanoparticules :

Liposomes

Les liposomes sont des vésicules sphériques formées à base de phospholipides et de substances aqueuses, qui permettent d'encapsuler divers principes actifs, lipophiles ou hydrophiles (**Figure 1.6**).

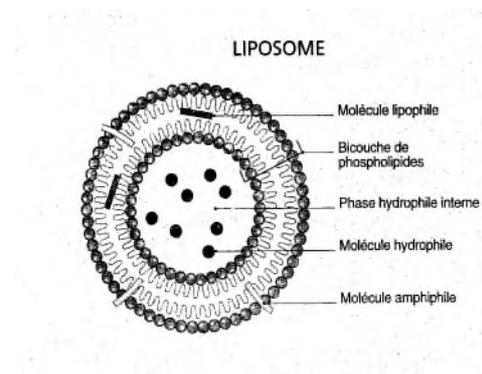


Figure 6.1 : Liposome

Le choix des composants de ces liposomes conditionne la stabilité et l'activité du principe actif, et permet surtout de diriger sélectivement ces vésicules vers les cellules ciblées en fonction de leur hydrophilie ou de leur lipophilie.

Exemples :

- Ambisone® injectable
- Daunoxome® injectable

Nanoparticules

Il existe des vecteurs polymériques. Les principes actifs sont soit inclus dans ces polymères, soit adsorbés en surface. Certaines nanoparticules sont magnétiques, ce qui permet de les diriger par un champ magnétique vers l'organe cible. Par exemple : Endorem® injectable, administré pour la détection des lésions tumorales du foie par IRM.

En infectiologie, ils permettent une meilleure pénétration des antibiotiques dans la cellule et améliorent leur efficacité.

En cancérologie, ils permettent de cibler les cellules cancéreuses et de détruire les tumeurs ou les métastases sans toucher aux cellules saines.

3. Molécules immunoconjuguées

Ces molécules reconnaissent la cible visée grâce à l'utilisation des anticorps monoclonaux qui sont des anticorps de synthèse obtenus par clonage de lymphocytes B. Ils sont donc spécifiques à une pathologie donnée.

En thérapeutique, ces anticorps sont utilisés en cardiologie, en gastro-entérologie et comme vecteur d'un principe actif anticancéreux. Par exemple : Remicade® injectable

4. Solutions micellaires

Les solutions micellaires sont utilisées pour pouvoir administrer en intraveineuse des molécules lipophiles. Par exemple : Cernévit®, dans lequel les vitamines liposolubles sont solubilisées par des micelles mixtes d'acides biliaires et de lécithine, permettant ainsi l'administration simultanée de vitamines liposolubles et hydrosolubles. L'hydrophilisation de principes actifs hydrophobes se fait en les insérant dans des micelles d'agents de surface hydrophiles.

5. Systèmes auto-émulsionnants

Les systèmes auto-émulsionnants sont des solutions d'huile et de tensio-actifs qui forment des émulsions ou des microémulsions L/H après une légère agitation quand ils sont mis en milieu aqueux. Ils s'appellent Self-Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS). Les émulsions formées offrent une très grande surface de contact, notamment si la taille des gouttelettes est inférieure à 100 nm (nanoémulsions).

Les microémulsions dont le diamètre des particules dispersées est 200 fois plus petit que celui des émulsions classiques permettent une meilleure résorption du principe actif et diminuent la variabilité interindividuelle. Elles sont d'une grande stabilité thermique.

Ces systèmes sont présentés sous forme liquide, semi-solide, capsule, gélule. Ils peuvent être administrés par voie injectable, rectale mais surtout orale. Les principes actifs irritants sont mieux tolérés, car ils ne sont pas en contact avec la paroi gastro-intestinale.

6. Systèmes flottants

Le but de ces systèmes est de se maintenir à la surface de la masse liquide de l'estomac, afin d'augmenter le temps de libération du principe actif. Ces formes sont éliminées plus tardivement et la durée d'action du principe actif dépend donc moins de la durée du transit gastro-intestinal. Elles peuvent flotter de 3 à 6 heures dans l'estomac selon les variations du contenu gastrique (**Figure 6.2**).

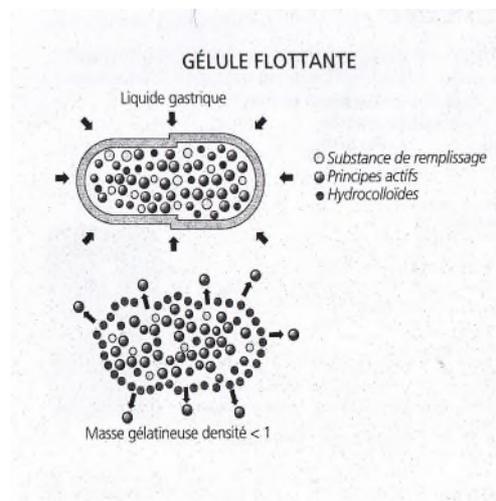


Figure 6.2 : Gélule flottante

Ce sont des dispositifs dans lesquels des réservoirs d'air jouent le rôle de flotteurs, ou dans lesquels des mélanges d'excipients de densité inférieure à 1 sont employés. Par exemple : Modopar LP 125® (gélule flottante).

7. Complexes d'inclusion

Les cyclodextrines sont utilisées pour l'hydrophilisation des principes actifs hydrophobes par formation de complexes d'inclusion.

De nouvelles spécialités ont été mises sur le marché dans lesquelles les cyclodextrines encapsulent les principes actifs. Les cyclodextrines dérivent d'une hydrolyse enzymatique de l'amidon. Ces molécules se disposent en anneaux concentriques hydrophiles à l'extérieur et relativement hydrophobes à l'intérieur. En milieu aqueux, l'extérieur de la cyclodextrine est encerclé de molécules d'eau. La partie apolaire des molécules entre dans la cavité, la partie hydrophobe restant à l'extérieur.

8. Systèmes bioadhésifs

Ce sont des systèmes à base de polymères, capables de rester suffisamment longtemps à la surface de la muqueuse pour permettre la résorption suffisante d'un principe actif.

9. Vidéocapsules

Elles permettent des examens vidéo de l'intestin grêle impossibles à réaliser par l'endoscopie gastrique ou la coloscopie. Elles ont la taille d'une gélule n°0 et sont donc faciles à avaler. Il existe deux systèmes :

- Français : la vidéocapsule « avance » grâce au péristaltisme ;
- Japonais : son avancée peut être accélérée ou ralentie. Elle peut libérer des médicaments sur le site.