

# Licence Sciences pour la Santé

UE Bases en Sciences de la Vie

## Initiation à la connaissance du médicament et autres produits de santé



**Sandrine Bourgeois**  
[sandrine.bourgeois@univ-lyon1.fr](mailto:sandrine.bourgeois@univ-lyon1.fr)

**Giovanna Lollo**  
[Giovanna.lollo@univ-lyon1.fr](mailto:Giovanna.lollo@univ-lyon1.fr)

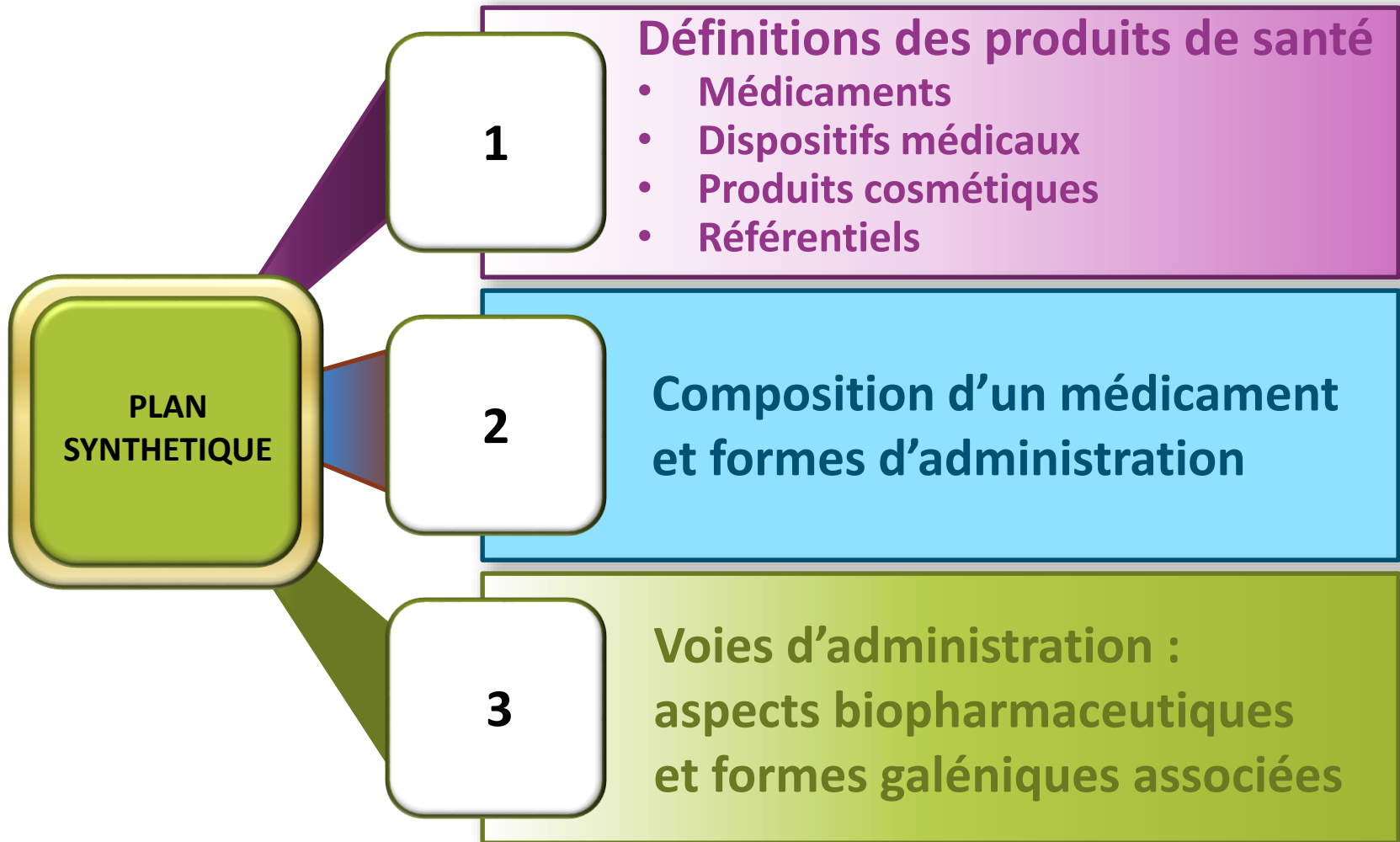
Stéphanie Briançon  
[stephanie.briançon@univ-lyon1.fr](mailto:stephanie.briançon@univ-lyon1.fr)

Fabrice Pirot  
[fabrice.pirot@univ-lyon1.fr](mailto:fabrice.pirot@univ-lyon1.fr)

**Département pédagogique des Sciences Physico-Chimiques  
et Pharmacie Galénique**

**ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon**

# Définitions produits de santé- Biopharmacie-Voies et formes d'administration



1

## Définitions des produits de santé et Référentiels

- Médicaments
- Dispositifs médicaux
- Produits cosmétiques
- Référentiels



RÉPUBLIQUE  
FRANÇAISE

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*

Légifrance

Le service public de la diffusion du droit

**CODE DE LA SANTE PUBLIQUE (CSP) (dernière modification 22 février 2019)**

Cinquième partie (partie réglementaire) : Produits de santé

1

## Définitions des produits de santé

- Médicaments
- Dispositifs médicaux
- Produits cosmétiques
- Référentiels



## QU'EST-CE QU'UN PRODUIT DE SANTÉ ?

Les produits de santé regroupent plusieurs catégories de produit dont :

- Les médicaments
- Les produits sanguins labiles
- Les dispositifs médicaux (DM)
- Les produits cosmétiques
- Les organes, tissus, cellules d'origine et produits d'origine humaine ou animale
- Etc.

En France, ces produits sont placés sous le contrôle de **l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et autres produits de santé (ANSM)**.

1

## Définitions des produits de santé

- Médicaments
- Dispositifs médicaux
- Produits cosmétiques
- Référentiels



## QU'EST-CE QU'UN MÉDICAMENT ?

Le médicament est défini au code de la Santé publique (CSP - [Article L5111-1](#)) comme suit :

*On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.*

1

## Définitions des produits de santé

- Médicaments
- Dispositifs médicaux
- Produits cosmétiques
- Référentiels



## DIFFÉRENTES CATÉGORIES DE MÉDICAMENT À USAGE HUMAIN

- Spécialité pharmaceutique
- Médicament (ou spécialité) générique
- Préparations magistrales
- Préparations officinales
- Préparations hospitalières
- Médicament immunologique (vaccins, toxines ou sérum, allergènes...)
- Médicament radiopharmaceutique
- Médicament homéopathique
- Préparations de thérapie génique
- Médicament biologique
- Médicaments à base de plantes...



1

## Définitions des produits de santé

- Médicaments
- Dispositifs médicaux
- Produits cosmétiques
- Référentiels



## SPÉCIALITÉ PHARMACEUTIQUE

*Article L.5111-2 du CSP*

On entend par spécialité pharmaceutique, tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale.

Cette définition sous entend donc un médicament :

- ***Préparé à l'avance*** : en milieu industriel sous le contrôle de l'administration qui délivre l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché)
- ***Présenté sous un conditionnement particulier*** : identique pour toutes les unités de vente
- ***Caractérisé par une dénomination spéciale*** : soit un nom de fantaisie, soit une dénomination commune ou scientifique assortie d'une marque ou du nom du fabricant

1

## Définitions des produits de santé

- Médicaments
- Dispositifs médicaux
- Produits cosmétiques
- Référentiels



## SPÉCIALITÉ GÉNÉRIQUE

Article L.5121-1 du CSP - 5°

On entend par **Spécialité Générique** d'une spécialité de référence, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence que si son autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un dossier comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation.

On entend par **Groupe Générique**, le regroupement d'une spécialité de référence et des spécialités qui en sont génériques.





1

## Définitions des produits de santé

- Médicaments
- Dispositifs médicaux
- Produits cosmétiques
- Référentiels



## PRÉPARATIONS MAGISTRALES

*Selon article L.5121-1 du CSP – 1°*



Préparation magistrale, tout **médicament préparé, selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé** en raison de **l'absence de spécialité pharmaceutique disponible** (disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations mentionnées aux articles L. 5121-9-1 et L. 5121-12, d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament), **soit extemporanément en pharmacie, soit dans les conditions prévues à l'article L. 5125-1 ou à l'article L. 5126-6 (ex. sous-traitance).**

## PRÉPARATIONS OFFICINALES

*Article L.5121-1 du CSP - 3°*



Tout **médicament préparé en pharmacie inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national** et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie.

1

## Définitions des produits de santé

- Médicaments
- Dispositifs médicaux
- Produits cosmétiques
- Référentiels



## PRÉPARATIONS HOSPITALIÈRES

*Article L.5121-1 du CSP - 2°*

Tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, **préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques** mentionnées à l'article L. 5121-5 du CSP, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L. 5124-9 du CSP. Les préparations hospitalières sont **dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur** dudit établissement. Elles font l'objet d'une **déclaration auprès de ANSM**, dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé (2° de l'article L.5121-1 du CSP et arrêté du 29 décembre 2003, fixant le contenu du dossier de déclaration des préparations hospitalières).



1

## Définitions des produits de santé

- Médicaments
- Dispositifs médicaux
- Produits cosmétiques
- Référentiels



## MÉDICAMENT IMMUNOLOGIQUE

Article L.5121-1 du CSP - 6°



Tout médicament consistant en :

- **Allergène**, défini comme tout produit destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un agent allergisant ;
- **Vaccin, toxine** ou **sérum**, définis comme tous agents utilisés en vue de provoquer une immunité active ou passive ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité ;



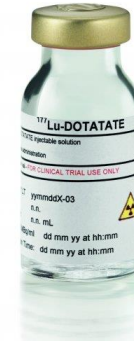
GRIPPE : LE VACCIN NOUVEAU EST ARRIVÉ !



1

## Définitions des produits de santé

- Médicaments
- Dispositifs médicaux
- Produits cosmétiques
- Référentiels



## MÉDICAMENT RADIOPHARMACEUTIQUE

*Article L.5121-1 du CSP - 7°*

Tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales.

## MÉDICAMENT HOMÉOPATHIQUE

*Article L.5121-1 du CSP - 11°*

Tout médicament obtenu à partir de substances appelées souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne, la pharmacopée française ou, à défaut, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre Etat membre de l'Union européenne. Un médicament homéopathique peut aussi contenir plusieurs principes.



1

## Définitions des produits de santé

- Médicaments
- Dispositifs médicaux
- Produits cosmétiques
- Référentiels



## MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

*Article L.5141-1 du CSP*



**On entend par médicament vétérinaire, tout médicament destiné à l'animal tel que défini à l'article L. 5111-1.**

**On entend par spécialité pharmaceutique vétérinaire, toute spécialité pharmaceutique telle que définie à l'article L. 5111-2 et destinée à l'animal.**



1

## Définitions des produits de santé

- Médicaments
- **Dispositifs médicaux**
- Produits cosmétiques
- Référentiels



## DISPOSITIFS MÉDICAUX

### *Article L5211-1 CSP*

On entend par dispositif médical tout **instrument, appareil, équipement, matière, produit**, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, **destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme**, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

Les dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés **dispositifs médicaux implantables actifs**.

1

## Définitions des produits de santé

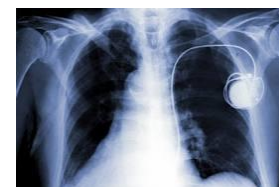
- Médicaments
- **Dispositifs médicaux**
- Produits cosmétiques
- Référentiels



## DISPOSITIFS MÉDICAUX

Les dispositifs médicaux sont utilisés à des fins:

- Diagnostic, prévention, contrôle, traitement ou atténuation d'une **maladie**  
✓ *Exemples : thermomètre médical, hémodialyseur, stéthoscope,...*
- Diagnostic, prévention, contrôle, traitement, atténuation ou compensation d'une **blessure ou d'un handicap**  
✓ *Exemples : pansements, lentilles intra-oculaires, sutures résorbables ou non, fauteuil roulant....*
- Etude, remplacement ou modification de l'**anatomie ou d'un processus physiologique**  
✓ *Exemples : pace-maker, prothèse articulaire, colles biologiques, produit de comblements dentaires (amalgame dentaire)...*
- Maîtrise de la **conception**  
✓ *Exemples : préservatif, diaphragme...*



1

## Définitions des produits de santé

- Médicaments
- Dispositifs médicaux
- **Produits cosmétiques**
- Référentiels



## PRODUITS COSMÉTIQUES

*Article L5131-1 du CSP* [En savoir plus sur cet article...](#)

On entend par produit cosmétique toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes, ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles.

Les produits cosmétiques sont des produits de santé.





1

## Définitions des produits de santé

- Médicaments
- Dispositifs médicaux
- **Produits cosmétiques**
- Référentiels

## PRODUITS COSMÉTIQUES

### Catégories des produits cosmétiques :

- Crèmes, émulsions, lotions, gels et huiles pour la peau (mains, visage, pieds, notamment) ;
- Savons de toilette, Préparations pour le bain et la douche;
- Produits de maquillage ;
- Parfums, eaux de toilette et eaux de Cologne ;
- Produits de soins capillaires
- Produits solaires
- Produits pour les soins dentaires et buccaux



1

## Définitions des produits de santé

- Médicaments
- Dispositifs médicaux
- Produits cosmétiques
- Référentiels



## PHARMACOPÉE

*Article L5112-1 du CSP*

*La pharmacopée comprend les textes de la pharmacopée européenne et ceux de la pharmacopée française. Elle est élaborée et rendue obligatoire par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Elle est publiée dans les conditions fixées par décret en Conseil d'Etat.*

La Pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné :

- aux professionnels de santé utilisateurs de matières premières ou en charge des préparations pharmaceutiques
- aux laboratoires (publics ou privés) chargés des contrôles de qualité et services d'évaluation des médicaments

La Pharmacopée définit :

- les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire)
- les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle.

1

## Définitions des produits de santé

- Médicaments
- Dispositifs médicaux
- Produits cosmétiques
- Référentiels



## PHARMACOPÉE

La Pharmacopée est constituée de différentes **monographies**. Chaque monographie est un **ensemble de spécifications qui définissent les caractéristiques qualitatives et quantitatives d'une substance** en vue d'assurer une qualité optimale compatible avec les exigences de santé publique.

Les normes de ce référentiel scientifique font autorité pour toute substance ou monographie figurant dans la Pharmacopée. La Pharmacopée est régulièrement mise à jour.

La Pharmacopée comprend les textes :

- de la **Pharmacopée européenne** directement applicables en France
- et de la **Pharmacopée française**

1

## Définitions des produits de santé

- Médicaments
- Dispositifs médicaux
- Produits cosmétiques
- Référentiels



## PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

La Pharmacopée Européenne est élaborée par la DEQM (Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des soins de santé).

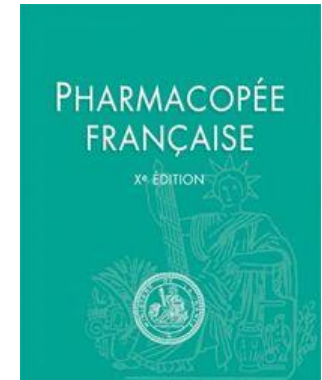
Les normes de la Pharmacopée européenne s'appliquent réglementairement à l'ensemble des états membres signataires de la Convention pour l'élaboration de la Pharmacopée européenne (36 états). La Pharmacopée européenne est complétée, pour certains états, par des Pharmacopées nationales.

Edition en vigueur depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2020 est la 10<sup>ème</sup> Edition (supplément 10.2 en application à partir du 1<sup>er</sup> avril 2020)

1

## Définitions des produits de santé

- Médicaments
- Dispositifs médicaux
- Produits cosmétiques
- Référentiels



## PHARMACOPÉE FRANÇAISE

La Pharmacopée française actuellement en vigueur est la 11<sup>e</sup> édition.

Elle est désormais constituée des seuls textes strictement nationaux applicables par voie d'arrêtés ministériels publiés au Journal Officiel de la République française

Elle comprend des textes et des monographies qui ne sont pas publiés dans la Pharmacopée européenne.

La Pharmacopée française n'est plus disponible sous un format papier. Elle est accessible gratuitement en ligne sur le site de l'ANSM.

La Pharmacopée française couvre des sujets variés :

- les principes actifs de synthèse (substances d'origine chimique ou biologique)
- les plantes et préparations à base de plantes (extraits, huiles essentielles, teintures)
- les excipients et souches pour préparations homéopathiques publiés sous forme de monographies

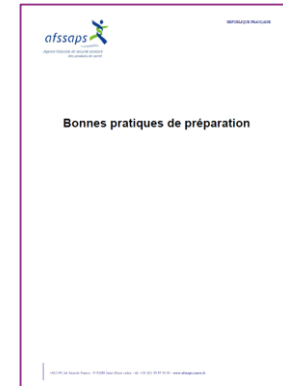
Ces textes sont en français à l'exception de certaines monographies de souches pour préparations homéopathiques qui sont publiées en français et en anglais (les textes en version anglaise ne sont pas opposables).

Liste monographies Pharmacopée française en vigueur (à titre informatif uniquement)

1

## Définitions des produits de santé

- Médicaments
- Dispositifs médicaux
- Produits cosmétiques
- Référentiels



## BONNES PRATIQUES DE PRÉPARATION (BPP)

Ce texte de référence opposable, publié en 2007, est destiné aux pharmaciens de ville et aux pharmacies intérieures des établissements de santé, pour garantir la qualité de leurs **préparations pharmaceutiques\*** (préparations réalisées dans les pharmacies hospitalières et de ville).

\* *Art. L. 5121-5 du CSP.*

[Télécharger le guide des BPP ici \(à titre informatif uniquement\)](#)

1

## Définitions des produits de santé

- Médicaments
- Dispositifs médicaux
- Produits cosmétiques
- Référentiels



## BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (BPF)

- Selon la *Directive Européenne 2001/83/EC (art.46)*, le titulaire de l'autorisation de fabrication est tenu au moins de respecter les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments et d'utiliser seulement des substances actives fabriquées conformément aux bonnes pratiques de fabrication des substances actives et distribuées conformément aux bonnes pratiques de distribution des substances actives. À cette fin, le titulaire de l'autorisation de fabrication vérifie que le fabricant et les distributeurs des substances actives respectent les bonnes pratiques de fabrication et de distribution.
- Les BPF concernent tout établissement pharmaceutique ayant reçu une autorisation d'ouverture.
- Le respect des BPF est obligatoire pour la fabrication des médicaments à usage humain (article L.5121-5 du CSP) et des médicaments à usage vétérinaire (article L.5142-3 du CSP ).
- Les BPF font partie des éléments de l'assurance de la qualité qui garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon des normes de qualité adaptées à leur emploi. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.

## Composition d'un médicament et classification des formes galéniques

2

- Composition d'un médicament
- Notions de matières premières pharmaceutiques
- Conditionnement des médicaments
- Classification des formes galéniques
- Généralités sur les voies d'administration



2

## Composition d'un médicament et classification des formes galéniques

- Composition d'un médicament
- Notions de matières premières pharmaceutiques
- Conditionnement des médicaments
- Classification des formes galéniques
- Généralités sur les voies d'administration

## COMPOSITION D'UN MÉDICAMENT

### Exemple d'une préparation orale solide

*Mentions légales : n° lot, date péremption, datamatrix (avec n° série, code fabricant, etc.)*

*Mentions légales : nom et adresse du titulaire de l'AMM*

**Conditionnement secondaire** avec mentions légales (nom dont DCI\*, dosage, forme galénique, nombre d'unités, voie d'administration, pictogrammes éventuels conduite, femme enceinte...) + *autres mentions légales de traçabilité, conservation...*

Notice



**Conditionnement primaire** (ici blister)

**Forme galénique**  
(ici comprimé)  
renfermant PA + excipients

\*DCI : dénomination commune internationale (nom chimique du principe actif selon dénomination internationale de l'OMS)

## Composition d'un médicament et classification des formes galéniques

2

- Composition d'un médicament
- Notions de matières premières pharmaceutiques
- Conditionnement des médicaments
- Classification des formes galéniques
- Généralités sur les voies d'administration

## COMPOSITION D'UN MÉDICAMENT

### Exemple d'une préparation injectable

#### Notice



Conditionnement  
primaire (ici  
ampoule en verre)



Forme galénique  
(ici solution injectable)  
renfermant PA +  
excipients

Conditionnement  
secondaire avec mentions  
légales (nom dont DCI,  
dosage, forme galénique,  
nombre d'unités, voie  
d'administration, n° lot,  
date péremption,  
datamatrix (avec n° série,  
code fabricant, etc.), nom  
et adresse du titulaire de  
l'AMM,  
pictogrammes éventuels  
conduite, femme  
enceinte...)

## Composition d'un médicament et classification des formes galéniques

2

- Composition d'un médicament
- Notions de matières premières pharmaceutiques
- Conditionnement des médicaments
- Classification des formes galéniques
- Généralités sur les voies d'administration

## COMPOSITION D'UN MEDICAMENT

Un médicament est composé :

- **D'un ou plusieurs principes actifs** (ou substances actives) : d'origine naturelle (végétale, animale ou minérale), chimique ou biotechnologique, le principe actif est la substance à l'origine de l'action thérapeutique du médicament
- **D'excipients** : substances d'origine naturelle ou synthétique, ils facilitent l'administration du ou des principes actifs et aident à la mise en forme du médicament et à sa conservation. Les excipients n'ont aucune action thérapeutique et doivent être inertes vis-à-vis de l'organisme et du principe actif



## Composition d'un médicament et classification des formes galéniques

2

- Composition d'un médicament
- Notions de matières premières pharmaceutiques
- Conditionnement des médicaments
- Classification des formes galéniques
- Généralités sur les voies d'administration

## COMPOSITION D'UN MEDICAMENT

- L'association du ou des principes actifs et des excipients constitue **la forme galénique ou forme pharmaceutique** (comprimé, gélules, solution buvable, pommade, crème, solutions injectables, collyre, etc.).
- La **forme galénique est adaptée à une voie d'administration** donnée et doit garantir la conservation et l'efficacité du principe actif
- La forme galénique est conditionnée dans un **conditionnement** adaptée permettant de garantir sa bonne **conservation** et sa **sécurité d'utilisation**
- L'ensemble des **matières premières entrant dans la composition d'un médicament** doivent avoir le grade de **matières premières à usage pharmaceutique** répondant aux spécifications de la pharmacopée

## Composition d'un médicament et classification des formes galéniques

2

- Composition d'un médicament
- Notions de matières premières pharmaceutiques
- Conditionnement des médicaments
- Classification des formes galéniques
- Généralités sur les voies d'administration

## NOTION DE MATIÈRES PREMIÈRES À USAGE PHARMACEUTIQUE

Tous les éléments entrant dans la composition ou la réalisation d'un médicament doivent avoir le grade de matières premières pharmaceutiques. Ils sont soumis à ce titre à des contrôles drastiques permettant de garantir la qualité optimale des matières premières. Ces éléments sont les substances actives, excipients, éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être utilisés chez l'homme ou à leur être administrés, articles de conditionnement...

## Composition d'un médicament et classification des formes galéniques

2

- Composition d'un médicament
- Notions de matières premières pharmaceutiques
- Conditionnement des médicaments
- Classification des formes galéniques
- Généralités sur les voies d'administration

## CONDITIONNEMENT DES MÉDICAMENTS

- Le conditionnement donne au médicament son aspect définitif
- Il consiste à enfermer la forme galénique dans un contenant, de forme et de matériaux très variés
- On distingue :
  - **Le conditionnement primaire**, celui qui est en contact direct avec la forme galénique (ex: flacons pour sirop, ampoule pour solution injectable, blister pour les comprimés, moule-emballage pour suppositoires...)
  - **Le conditionnement secondaire**, en complément du conditionnement primaire. Généralement un **étui carton** dans lequel se trouve aussi **la notice** du médicament et les **articles permettant l'administration du médicament** comme des cuillères, des pipettes-doseuses, etc.

## Composition d'un médicament et classification des formes galéniques

2

- Composition d'un médicament
- Notions de matières premières pharmaceutiques
- Conditionnement des médicaments
- Classification des formes galéniques
- Généralités sur les voies d'administration

## CONDITIONNEMENT DES MÉDICAMENTS

- **Rôles du conditionnement**
  - **Protection** du médicament **contre les chocs**
  - **Protection** du médicament **contre les dégradations** : il doit être imperméable aux agents extérieurs (contaminants, oxygène, vapeur d'eau, lumière dans certains cas) ET imperméable aux constituants du médicaments (doit rester hermétique et ne pas interagir avec le médicament)
  - **Rôle fonctionnel** : Il doit faciliter la distribution et le stockage du médicament et faciliter l'utilisation du médicament par le patient
  - C'est un élément de **sécurité avec son rôle d'identification et d'information**. Le conditionnement comporte un étiquetage permettant l'identification (nom et dosage), la traçabilité (n° de lot, n° de série), une notice avec identification, mode d'emploi, précautions, risques...

## Composition d'un médicament et classification des formes galéniques

2

- Composition d'un médicament
- Notions de matières premières pharmaceutiques
- Conditionnement des médicaments
- Classification des formes galéniques
- Généralités sur les voies d'administration

## CONDITIONNEMENT DES MÉDICAMENTS

- **Propriétés des matériaux de conditionnement**
  - **Résistance** mécanique et physique (contre les chocs, les dégradations)
  - **Imperméabilité – étanchéité** totales
  - **Inertie vis-à-vis du médicament**
  - **Innocuité**
  - **Facilité d'emploi**
  - Et des exigences spécifiques des formes galéniques (par ex transparence pour les solutions injectables, formes adaptées pour les comprimés...)



## Composition d'un médicament et classification des formes galéniques

2

- Composition d'un médicament
- Notions de matières premières pharmaceutiques
- Conditionnement des médicaments
- Classification des formes galéniques
- Généralités sur les voies d'administration

## CLASSIFICATION DES FORMES GALÉNIQUES OU FORMES PHARMACEUTIQUES

2 types de classification sont envisageables :

- **Par aspect physique :**
  - **Formes solides** : poudres, granulés, comprimés, gélules (ou capsules dures), capsules molles, lyophilisats, suppositoires, dispositifs transdermiques...
  - **Formes liquides** : solutions, suspensions, émulsions, lotions...
  - **Formes semi-solides ou « pâteuses »** : crèmes, pommades, gels...
  - **Formes gazeuses** : aérosols
- **Par voie d'administration** : orale, parentérale, cutanée...

## Composition d'un médicament et classification des formes galéniques

2

- Composition d'un médicament
- Notions de matières premières pharmaceutiques
- Conditionnement des médicaments
- Classification des formes galéniques
- Généralités sur les voies d'administration

## CLASSIFICATION DES FORMES GALÉNIQUES OU FORMES PHARMACEUTIQUES

Une classification rationnelle des formes galéniques est difficile. **L'idéal serait de classer par voie d'administration puis par aspect physique...** Mais dans la réalité classification des formes galéniques n'est pas aussi simple car de nombreux critères se recoupent. La Pharmacopée européenne classe les formes pharmaceutiques en monographies selon différents critères:

- **Monographies regroupant les formes pharmaceutiques par voie d'administration** : ex. préparations parentérales, auriculaires, nasales, ophtalmiques, etc...
- **Pour la voie orale des monographies par formes** : comprimés, capsules, granulés, liquides pour la voie orale...
- **Monographies pour les différentes formes destinées à l'application locale** : liquides pour application cutanée, préparations semi-solides pour application locale, etc.

Ici nous avons choisi de **présenter les formes pharmaceutiques selon les voies d'administration** pouvant entraîner certains recouvrements entre les formes...

## Composition d'un médicament et classification des formes galéniques

2

- Composition d'un médicament
- Notions de matières premières pharmaceutiques
- Conditionnement des médicaments
- Classification des formes galéniques
- Généralités sur les voies d'administration

## GÉNÉRALITÉS SUR LES VOIES D'ADMINISTRATION

Les **principales voies d'administration** sont :

- La voie orale
- La voie parentérale
- Les voies transmuqueuses : buccale, perlinguale, buccopharyngée, oculaire, auriculaire, nasale, pulmonaire, rectale, vaginale, urétrale...
- La voie cutanée

## Composition d'un médicament et classification des formes galéniques

2

- Composition d'un médicament
- Notions de matières premières pharmaceutiques
- Conditionnement des médicaments
- Classification des formes galéniques
- Généralités sur les voies d'administration

## GÉNÉRALITÉS SUR LES VOIES D'ADMINISTRATION

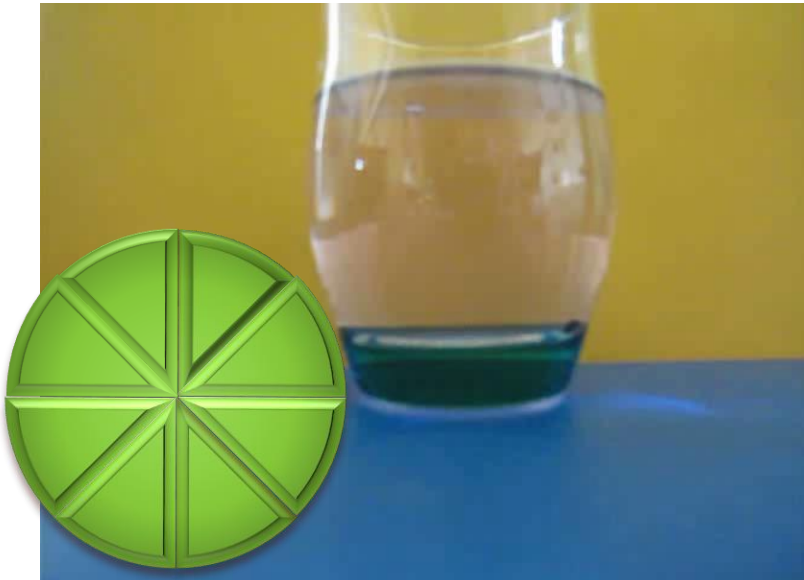
Selon les voies d'administration et la forme deux types d'action thérapeutique peuvent être attendus :

- **Action systémique** : le médicament est administrée par voie générale (orale, parentérale, sublinguale...); une fois le principe actif absorbé (passage à travers les muqueuses de l'organisme), il est transporté dans le sang par la circulation générale dans tout l'organisme pour atteindre l'organe cible à traiter
- **Action locale** : le principe actif agit directement au lieu d'administration (ex. anesthésiques locaux....); il y a très peu de diffusion du PA dans le reste de l'organisme

Chaque voie d'administration présente des avantages et des inconvénients et selon la voie d'administration le PA n'aura pas le même devenir dans l'organisme et subira des modifications métaboliques plus ou moins importantes pouvant altérer son activité pharmacologique (début, intensité ou durée de l'action par ex.)

# 3

## Voies d'administration des médicaments et formes galéniques associées



3.1. Voie orale

3.2. Voie parentérale

3.3. Voie cutanée

3.4. Voie ophtalmique

3.5. Voies nasale et pulmonaire

3.6. Voie rectale

3.7. Voie vaginale

## 3.1 Voie Orale



**VOIE ORALE**

**Aspects biopharmaceutiques de la voie orale**

**Formes galéniques pour la voie orale**

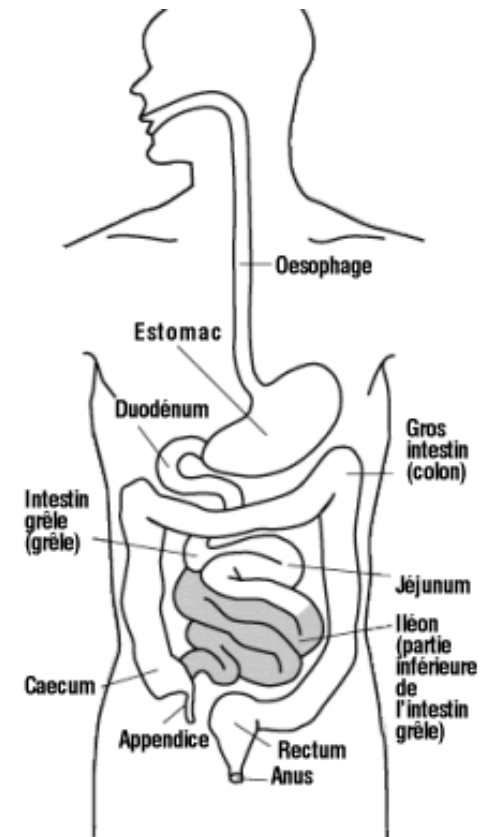
## 3.1

### Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques

La voie orale consiste en l'administration d'un médicament par la bouche. Après déglutition le médicament transite le long de l'œsophage pour rejoindre l'estomac. Il restera dans l'estomac jusqu'à ce que la vidange gastrique l'entraîne via le pylore dans l'intestin grêle (duodénum, jéjunum et iléon...). C'est dans l'intestin grêle que se situe la zone d'absorption privilégiée de la majorité des principes actifs. Toutefois, l'absorption peut avoir lieu ou débiter dès l'estomac. La fraction de principe actif non absorbée au niveau de l'intestin grêle rejoindra enfin le côlon où une absorption pourra aussi avoir lieu. La partie non absorbée de PA sera éliminée dans les selles.

Remarque : ne pas confondre voie orale et voie buccale. Lors d'une administration par voie orale le principe actif est absorbé au niveau du tube digestif. Dans le cas d'une administration par voie buccale celui-ci est absorbé majoritairement au niveau des muqueuses de la cavité buccale.



## 3.1

### Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques

## Avantages et Inconvénients de la voie orale

### Avantages

- Voie d'administration la plus utilisée du fait de la facilité d'administration
- Possibilité d'administrer de fortes doses de principes actifs dans un volume restreint

### Inconvénients

- Altération possible de certains principes actifs par contact avec les sécrétions digestives de pH variable (pH 1,2 à 8) et dotées d'une forte activité enzymatique
- Nature irritante de certains principes actifs vis-à-vis du tractus digestif (ex. AINS...) nécessitant des formulations galéniques adaptées (comprimés gastro-résistants par ex.)
- Problème de variabilité de l'absorption des principes actifs selon leur nature, la forme pharmaceutique, leur métabolisme hépatique, l'heure de la prise, la présence de substances alimentaires...
- Problème lié à l'aromatisation des médicaments, souvent délicate à mettre au point dans le cas de principes actifs ayant un goût ou une odeur désagréable (amertume par ex...)

TGI	Estomac	Duodenum	Jejunum	Ileon	Colon
pH	1-2 à 4	5-6,5	6-7	7-8	5,5-7



### 3.1

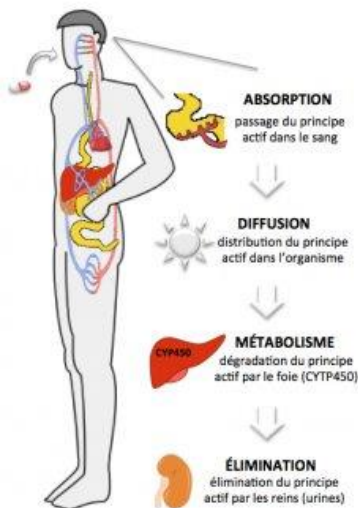
## Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques

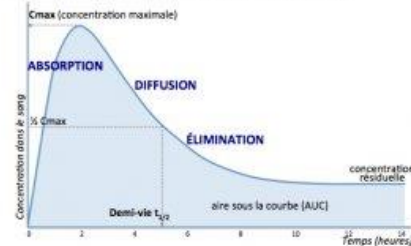
Dans le cas d'une forme orale solide (cas le plus complexe), l'évolution du principe actif après administration orale peut être schématisée de la façon suivante:

- **Dissolution** du principe actif dans le tube digestif : passage du principe actif de l'état particulaire (cas forme solide) à l'état moléculaire (on parle aussi de libération du principe actif à partir de la forme galénique)
- **Absorption** : les molécules de principe actif traversent la paroi du tube digestif et passent dans la circulation entéro-hépatique
- **Distribution** dans l'organisme du principe actif par la circulation générale (diffusion)
- **Élimination** : par excrétion en particulier urinaire ou biliaire et par dégradation ou biotransformation

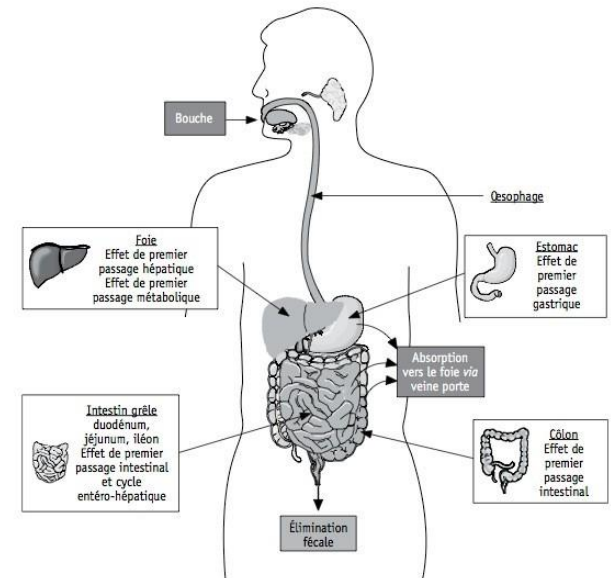
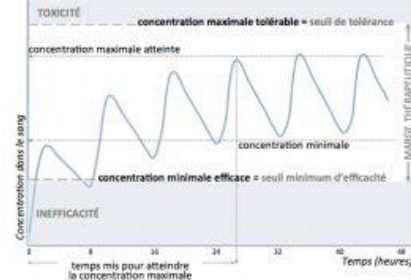
#### PHARMACOCINÉTIQUE : PARCOURS D'ASSIMILATION DU MÉDICAMENT



#### ÉVOLUTION DE LA CONCENTRATION DANS LE SANG (voie orale)



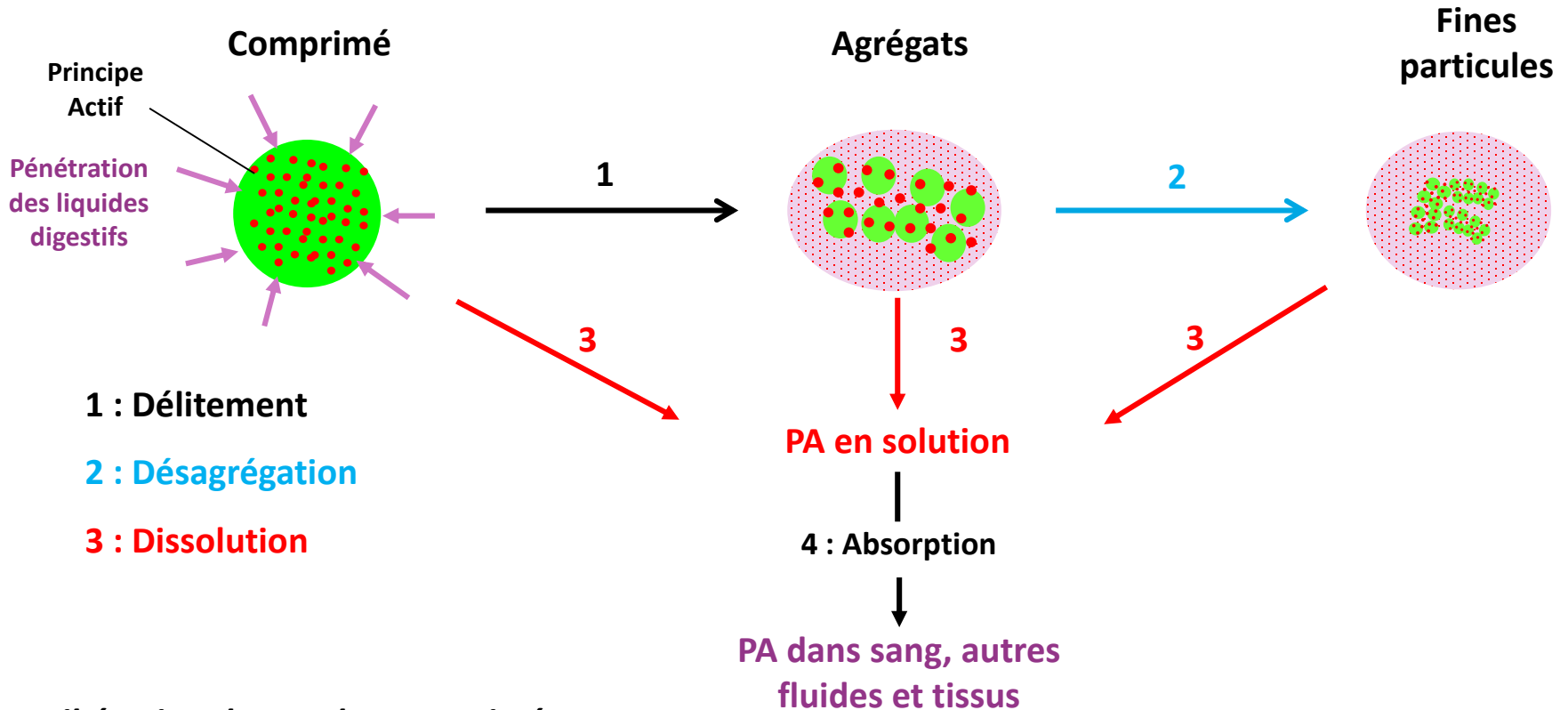
#### COURBE DE CONCENTRATION DANS LE SANG (traitement continu)



### 3.1

## Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



Libération des PA des comprimés ou capsules selon le schéma de Wagner

## 3.1

### Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- *Formes galéniques*

## NOTION DE BIODISPONIBILITÉ

- La biodisponibilité (F) est une caractéristique d'un médicament exprimant simultanément la vitesse et l'intensité de mise à disposition dans l'organisme du principe actif qu'il contient. Autrement dit elle est assimilable à la quantité de médicament qui atteint la circulation sanguine;
- La référence est l'administration IV : lors d'une administration IV,  $F=100\%$
- Par voie orale de nombreux facteurs physiologiques (activité enzymatique du TGI, temps transit, alimentation...) et physico-chimiques (solubilité du PA, tailles des particules...) vont influencer la biodisponibilité d'un principe actif

## 3.1

### Voie Orale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**

Dans les formes galéniques (ou pharmaceutiques) destinées à une administration par voie orale seront distinguées :

- **Les préparations liquides pour usage oral** (solutions, sirops, suspensions, émulsions...)
- **Les préparations solides pour usage oral** (poudres, granulés, gélules, comprimés...)

## 3.1

### Voie Orale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**

## LES PRÉPARATIONS LIQUIDES POUR USAGE ORAL (Ph.Eur. 10<sup>ème</sup> Edition)

Les préparations liquides pour usage oral sont habituellement des **solutions, émulsions ou suspensions** contenant une ou plusieurs substances actives dans un excipient approprié ; certaines préparations liquides pour usage oral (liquides buvables) sont constituées de substances actives liquides utilisées telles quelles.

Certaines préparations liquides pour usage oral sont préparées par dilution de préparations liquides concentrées, ou à partir de poudres ou granulés destinés à la préparation de solutions ou suspensions buvables, de gouttes buvables ou de sirops, au moyen d'un excipient approprié.

## 3.1

### Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- *Formes galéniques*

## LES PRÉPARATIONS LIQUIDES POUR USAGE ORAL

### ❖ Avantages

- ✓ Administration facile
- ✓ Action rapide : absorption rapide, pas de problème de délitement et/ou dissolution
- ✓ Concentration principe actif précise
- ✓ Bonne tolérance
- ✓ Préparations relativement homogènes (totalement pour les solutions)

### ❖ Inconvénients

- ✓ Mauvaise conservation
- ✓ Conditionnement encombrant, lourd et fragile

## 3.1

### Voie Orale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**

## LES PRÉPARATIONS LIQUIDES POUR USAGE ORAL (*Ph. Eur. 10<sup>ème</sup> Edition*)

Plusieurs catégories de préparations liquides pour usage oral peuvent être distinguées :

- les solutions, émulsions et suspensions buvables,
- les poudres et granulés pour solutions ou suspensions buvables,
- les gouttes buvables,
- les poudres pour gouttes buvables,
- les sirops,
- les poudres et granulés pour sirops,

## 3.1

### Voie Orale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**

## CLASSIFICATION DES LIQUIDES POUR VOIE ORALE

### ❖ Présentation sous formes multi-doses

- ✓ Sirops et Solutions buvables
- ✓ Emulsions
- ✓ Poudres ou Granulés présentés en vrac (flacon, boîte...) pour Solutions ou Suspensions à reconstituer
- ✓ Gouttes buvables
- ✓ Suspensions

Fractionnement des doses à l'aide de : **cuillère à café (5mL), cuillère à dessert (10mL), cuillère à soupe (15 mL), compte-goutte, godet, seringue-doseuse**

### ❖ Présentation sous formes unitaires

- ✓ Ampoules pour solutions buvables
- ✓ Sachets de poudres et granulés pour solution ou suspension buvables



## 3.1

### Voie Orale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**

## SOLUTIONS, ÉMULSIONS ET SUSPENSIONS BUVABLES

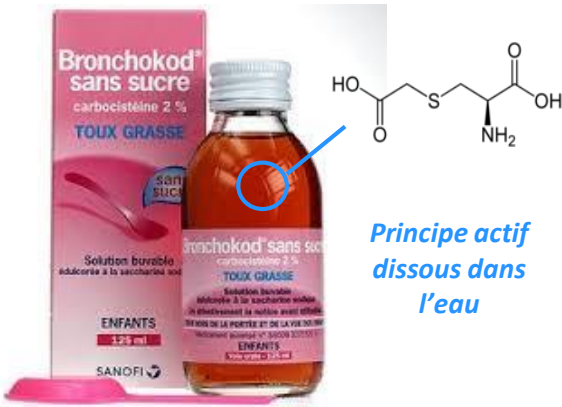
*Ph. Eur. Edition 10*

Les solutions, émulsions et suspensions buvables sont conditionnées **en récipients unidose ou multidoses**. Chaque dose d'une **préparation multidoses est administrée à l'aide d'un dispositif permettant de mesurer la quantité prescrite**. Ce dispositif est généralement une cuillère ou un godet, pour les volumes de 5 mL ou multiples de 5 mL, ou une seringue pour administration orale pour les autres volumes.

# LES FORMES LIQUIDES POUR USAGE ORAL

## SOLUTIONS BUVABLES

- Préparation liquide monophasique
- Principe actif entièrement dissous dans le solvant (véhicule généralement aqueux) = PA à l'état moléculaire
- Homogène
- Limpide



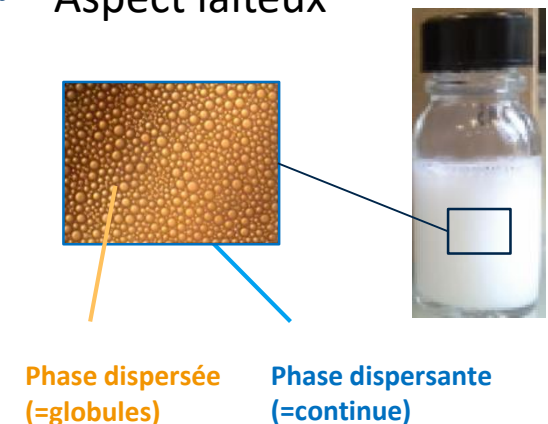
## SUSPENSIONS BUVABLES

- Dispersion solide/liquide
- Principe actif non dissous mais dispersé dans le véhicule (généralement aqueux) sous forme de fines particules solides
- Hétérogène
- Trouble / Opaque



## EMULSIONS

- Dispersion liquide/liquide (huile/eau ou eau/huile)
- Dispersion de 2 liquides non miscibles sous forme de globules (phase dispersée) dans une phase dispersante
- Principe actif dissous dans la phase dispersée
- Apparence homogène
- Aspect laiteux



## 3.1

### Voie Orale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**

## ÉMULSIONS

*Ph. Française 11<sup>ème</sup> édition*

Les émulsions ne font pas l'objet d'une monographie particulière à la Ph. Européenne et dans ce cas c'est la Pharmacopée française qui fait référence.

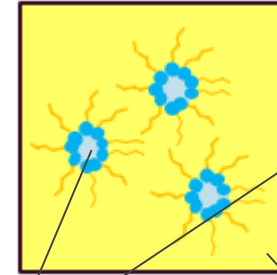
Les émulsions sont définies à la Ph. française comme des « préparations généralement liquides, destinées à être administrées telles quelles ou à être utilisées comme excipient. Elles sont constituées par la **dispersion d'un liquide sous forme de globules dans un autre liquide non miscible.** »

La dispersion est généralement assurée grâce à la présence d'un ou de plusieurs **émulsifiants** (agents émulsionnants) qui sont le plus souvent des **agents de surface (surfactifs ou tensioactifs)** ou des **polymères hydrophiles**. Chacune des deux phases peut renfermer un ou plusieurs principes actifs et divers adjuvants tels que des substances antimicrobiennes, des conservateurs, des épaississants, des colorants... Les préparations destinées à la voie orale peuvent contenir aussi des édulcorants et des aromatisants.

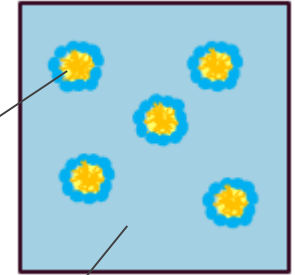
## 3.1

### Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



Phase dispersée



Phase dispersante

## ÉMULSIONS

Ph. Fr. 11<sup>ème</sup> édition

Le **liquide dispersé en globules** est appelé **phase dispersée** ou **interne** ou **discontinue**.

L'autre liquide est appelé **milieu de dispersion** ou **encore phase dispersante** ou **externe** ou **continue**.

- Les émulsions dans lesquelles la phase dispersée est lipophile (L), huile végétale ou minérale par exemple, et la phase dispersante hydrophile (H), eau par exemple, sont dites de **type aqueux L/H** (anciennement H/E : huile dans eau).
- Les émulsions dans lesquelles la phase dispersée est hydrophile et la phase dispersante lipophile sont dites de **type huileux H/L** (anciennement E/H : eau dans huile).
- Il existe aussi des **émulsions dites multiples** par exemple H/L/H (anciennement E/H/E : eau dans huile dans eau).

**Rq** : Les émulsions destinées à la voie orale sont en fait très peu utilisées en l'état. Elles sont généralement administrées sous forme de capsules molles (voir formes solides). En revanche, les émulsions sont très utilisées par voie cutanée pour des applications dermo-cosmétiques (cf formes pour la voie cutanée).

## 3.1

### Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



## SUSPENSIONS

*Ph. Fr. 11<sup>ème</sup> édition*

Comme les émulsions, les suspensions ne font pas l'objet d'une monographie particulière à la Ph. Européenne et dans ce cas c'est la Pharmacopée française qui fait référence.

Les suspensions sont définies à la Ph. française comme des « **préparations généralement liquides constituées par un ou plusieurs solides dispersés sous forme de fines particules dans un milieu de dispersion encore appelé phase dispersante ou externe ou continue.** »

Les suspensions renferment généralement des adjuvants tels que : mouillants, épaississants, agents floculants, substances tampons, colorants, substances antimicrobiennes, conservateurs... Les préparations destinées à la voie orale peuvent contenir aussi des édulcorants et des aromatisants.

## 3.1

### Voie Orale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**

## SUSPENSIONS

Les suspensions sont utilisées dans le cas où :

- ✓ Le **principe actif insoluble dans l'eau**
- ✓ Un **dérivé insoluble est choisi pour sa saveur moins désagréable** par exemple

### Propriétés des suspensions

Les **particules** d'une suspension ont **une taille sensiblement identique**, généralement **inférieure à 50  $\mu\text{m}$** . Au cours de la conservation, leur taille doit rester pratiquement constante et la **suspension homogène** ; toutefois, **en cas de sédimentation, le dépôt doit être tel que les particules puissent être aisément remises en suspension au moment de l'emploi par agitation manuelle.**

Problème d'instabilité des suspensions : formation **sédiments floculés (réversible)** ou **défloculés (irréversibles)**.

## 3.1

### Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



# POUDRES ET GRANULÉS POUR SOLUTIONS OU SUSPENSIONS BUVABLES

*Ph. Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*

Les poudres et les granulés destinés à la préparation des solutions ou suspensions buvables répondent sur le plan général à la définition donnée, selon le cas, dans la monographie « Poudres orales » ou la monographie « Granulés ». Ils peuvent contenir des excipients, notamment pour faciliter la dispersion ou la formation d'une solution et empêcher l'agrégation des particules.

Après dissolution ou mise en suspension, la préparation satisfait, selon le cas, aux exigences concernant les solutions ou les suspensions buvables.

### ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- le mode de préparation de la solution ou de la suspension,
- les conditions et la durée de conservation après reconstitution.



## 3.1

### Voie Orale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**



## GOUTTES BUVABLES

Les gouttes buvables sont des solutions, des émulsions ou des suspensions administrées en petits volumes au moyen d'un dispositif approprié.

### ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique lorsque la dose est mesurée en gouttes, le nombre de gouttes par millilitre ou par gramme de préparation.



## POUDRES POUR GOUTTES BUVABLES

Les poudres pour gouttes buvables répondent sur le plan général à la définition des Poudres orales. Elles peuvent contenir des excipients destinés à faciliter la dissolution ou la dispersion ou empêcher l'agrégation des particules.

Après dissolution ou mise en suspension, la préparation satisfait aux exigences concernant les gouttes buvables.



### 3.1

## Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



## AMPOULES DE SOLUTION BUVABLE

Les ampoules buvables constituent des **doses unitaires liquides**. Sont généralement mis en ampoules des **liquides altérables** comme par exemple des vitamines... qui sont **sensibles à l'oxydation**.

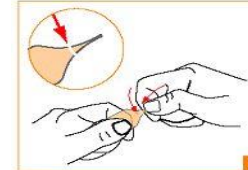
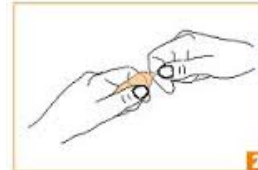
### ❖ Avantages

- Dosage précis du ou des PA (dose unitaire)
- Meilleure conservation des produits fragiles
- Bonne protection vis-à-vis des agents extérieurs
- Bon rendement de production (remplissage collectif sous vide)



### ❖ Inconvénients

- Coût plus élevé
- Ouverture délicate



### 3.1

#### Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



## AMPOULES DE SOLUTION BUVABLE

### ❖ Conditionnement

Généralement utilisation **d'ampoules à 2 pointes**

**LES SOLUTIONS BUVABLES CONDITIONNÉES EN AMPOULE NE DOIVENT EN AUCUN CAS ÊTRE INJECTÉES !**

Ainsi, pour éviter tout risque d'injection 2 précautions sont à prendre :

- Le **verre de l'ampoule doit être toujours coloré en jaune**
- **L'étiquetage doit comporter les mentions suivantes :**

**« Soluté buvable »**

**« Ne doit pas être injecté »**



## 3.1

### Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



## SIROPS

### Ph. Européenne 10<sup>ème</sup> Edition

Les sirops sont des préparations aqueuses caractérisées par leur **saveur sucrée** et leur **consistance visqueuse**. Ils peuvent contenir du **saccharose**, à **concentration au moins égale à 45 pour cent  $m/m$** . La saveur sucrée peut également leur être conférée par d'autres **polyols ou édulcorants**. Ils contiennent généralement des **aromatisants** ou autres agents de sapidité. Chaque dose d'une préparation multidose est administrée à l'aide d'un dispositif permettant de mesurer la quantité prescrite. Ce dispositif est généralement une cuillère ou un godet, pour les volumes de 5 mL ou multiples de 5 mL.

### ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique **le nom et la concentration du polyol ou de l'édulcorant utilisé**.

## 3.1

### Voie Orale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**

## POUDRES ET GRANULÉS POUR SIROPS

*Ph. Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*

Les poudres et granulés pour sirops répondent sur le plan général à la définition donnée, selon le cas, dans la monographie « Poudres orales » ou la monographie « Granulés ». Ils peuvent contenir des excipients destinés à faciliter la dissolution.

Après dissolution, la préparation satisfait aux exigences concernant les sirops.

## 3.1

### Voie Orale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**

## LES PRÉPARATIONS SOLIDES POUR USAGE ORAL

Différentes formes galéniques décrites à la Ph. Eur. entrent dans cette catégorie :

- **Poudres orales**
- **Granulés**
- **Capsules**
- **Comprimés**

*Rq : les sphéroides médicamenteux (minigranules et microgranules) sont aussi des formes solides pour usage oral mais ne sont pas décrits à la Pharmacopée européenne, uniquement définis dans la Ph. Française.*

# LES FORMES SOLIDES POUR USAGE ORAL

## POUDRES ET GRANULÉS ORALES

- **Poudres** : particules solides sèches, libres et plus ou moins fines
- **Granulés** : grains solides secs, formant chacun un agrégat de particules de poudre



- Formes multidoses présentées en boîte ou en flacon
- Formes unidoses présentées en sachet
- Administrés généralement dans ou avec de l'eau ou avalés tels quels
- Peuvent servir à reconstituer des sirops, solutions ou suspensions buvables



Forme multidoses



Forme unidose

## CAPSULES

- **Capsules à enveloppe dure ou Gélules** : forme unidose, composée d'une enveloppe préfabriquée de gélatine en 2 parties et renfermant des poudres ou des granulés



- **Capsules à enveloppe molle** : Forme unidose composées d'une enveloppe épaisse à base de gélatine et glycérine en une seule partie renfermant un contenu liquide généralement huileux ou une émulsion



- Les capsules peuvent aussi être à libération modifiée (retardée ou prolongée)

## COMPRIMÉS

- Forme unidose obtenue en agglomérant par compression un volume constant de particules de poudre ou granulés
- Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans de l'eau avant administration, certains, enfin, doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active.
- Les comprimés peuvent être non enrobés, enrobés, à libération modifiée (retardée ou prolongée), effervescents, dispersibles, orodispersibles ...



### 3.1

## Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques

## POUDRES ORALES

*Ph. Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*

Les poudres orales sont des préparations constituées de **particules solides sèches, libres et plus ou moins fines**. Elles contiennent une ou plusieurs substances actives additionnées ou non d'excipients et, si nécessaire, de colorants autorisés par l'Autorité compétente et d'aromatisants. Elles sont **généralement administrées dans ou avec de l'eau** ou un autre liquide approprié. Dans certains cas, **elles peuvent être avalées telles quelles**.

Elles se présentent soit sous forme de préparations **unidoses**, soit sous forme de préparations **multidoses**.

Les **poudres orales multidoses** nécessitent l'emploi d'une mesure permettant de délivrer la quantité prescrite. Chaque dose des poudres orales unidoses est présentée en récipient individuel, par exemple un sachet.



## 3.1

### Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



## POUDRES ORALES

*Ph. Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*

### Cas particulier des Poudres effervescentes

Les poudres effervescentes se présentent soit sous forme de préparations unidoses soit sous forme de préparations multidoses et contiennent généralement des substances acides et des carbonates ou bicarbonates qui réagissent rapidement en présence d'eau en libérant du dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>). Elles sont destinées à être dissoutes ou dispersées dans l'eau avant administration.





## 3.1

### Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques

## GRANULÉS

Ph. Européenne 10<sup>ème</sup> Edition

Les granulés sont des préparations constituées de **grains solides secs**, formant chacun un **agrégat de particules de poudre** d'une solidité suffisante pour permettre diverses manipulations. Les granulés sont destinés à la voie orale. Certains granulés sont **avalés tels quels**, d'autres sont **croqués** ou **dissous ou désagrégés dans de l'eau** ou d'autres liquides appropriés avant administration.

Les granulés contiennent une ou plusieurs substances actives, additionnées ou non d'excipients et, si nécessaire, de colorants autorisés par l'Autorité compétente et d'aromatisants.

Les granulés se présentent soit sous forme de préparations **unidoses**, soit sous forme de préparations **multidoses**. Chaque dose d'une préparation multidoses est administrée au moyen d'un dispositif permettant de mesurer la quantité prescrite. Chaque dose de granulés conditionnés sous forme unitaire est présentée en récipient individuel, par exemple un **sachet ou un flacon**.

Plusieurs catégories de granulés peuvent être distinguées :

- les granulés effervescents,
- les granulés enrobés,
- les granulés gastrorésistants,
- les granulés à libération modifiée



## 3.1

### Voie Orale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**

## SPHÉROÏDES MÉDICAMENTEUX

*Ph. Française 11<sup>ème</sup> Edition*

Les sphéroïdes médicamenteux sont des produits solides dont le diamètre ne dépasse pas 2,8 mm.

Ils contiennent un ou plusieurs principes actifs qui peuvent être soit fixés sur un support solide ou dispersés dans sa masse, soit enfermés dans une enveloppe, soit simultanément dispersés dans un support et enfermés dans une enveloppe.

La forme pharmaceutique sous laquelle les sphéroïdes médicamenteux sont présentés satisfait aux prescriptions de la monographie générale correspondante.

Le choix du mode de détermination du diamètre des sphéroïdes et des limites tolérées doit être fixé dans chaque cas en fonction de leur utilisation.

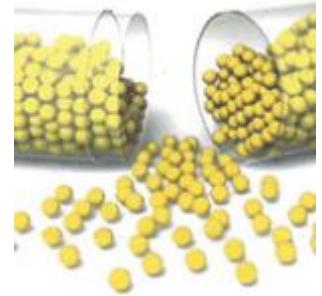
Selon le diamètre on distingue deux sortes de sphéroïdes médicamenteux :

- **Les minigranules**
- **Les microgranules**

## 3.1

### Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



## SPHÉROIDES MÉDICAMENTEUX

Ph. Française 11<sup>ème</sup> Edition

### LES MINIGRANULES

Les minigranules sont des sphéroïdes de **diamètre compris entre 1,0 mm et 2,8 mm**, et **généralement enrobés**. Les minigranules peuvent être **obtenus par agglomération accompagnée ou suivie d'une opération destinée à les rendre sphériques**, à l'aide de divers procédés tels que le montage en turbine ou l'extrusion. Les minigranules obtenus sont constitués de substances auxiliaires et d'un ou de plusieurs principes actifs soit dispersés dans la masse soit fixés par imprégnation.

Les substances auxiliaires utilisées doivent être dépourvues de toxicité dans les conditions d'utilisation prévues; ce sont notamment : polymères naturels ou synthétiques, sucres, polyols, substances plastifiantes, cires, matières colorantes autorisées, et parfois substances aromatisantes.

Les minigranules, généralement destinés à la voie orale, **sont le plus souvent incorporées dans des gélules** pour permettre leur administration.



## 3.1

### Voie Orale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**

## SPHÉROIDES MÉDICAMENTEUX

*Ph. Française 11<sup>ème</sup> Edition*

### **LES MICROGRANULES (OU MICROPARTICULES)**

Les microgranules sont des sphéroïdes de **diamètre inférieur à 1 mm**. Ils sont généralement obtenus par un procédé tel qu'ils s'individualisent au sein d'un liquide à une ou plusieurs phases, renfermant initialement tous les composés nécessaires à leur formation (par exemple : procédés de coacervation ou de séparation de phases ou procédés utilisant les réactions interfaciales).

Les microgranules, généralement destinés à la voie orale ou parentérale, sont utilisés soit en qualité de constituants d'une forme pharmaceutique telle que comprimé, soit tels quels sous forme de poudre médicamenteuse, répartie ou non en doses unitaires (paquets, sachets, gélules, poudres pour préparations injectables ...).

**Les microgranules de taille inférieure à 1  $\mu\text{m}$  peuvent être appelés nanogranules ou nanoparticules.**

### 3.1

## Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



*Chlorure de potassium  
microencapsulé*

## SPHÉROIDES MÉDICAMENTEUX

*Ph. Française 11<sup>ème</sup> Edition*

### *LES MICROGRANULES (suite)*

Selon leur structure, on peut distinguer :

#### *- Les microcapsules*

Les microcapsules sont des microgranules formés d'un contenant et d'un contenu. Le contenant est une enveloppe formée généralement d'un ou plusieurs polymères et d'épaisseur variable. Le contenu, solide, liquide ou pâteux est constitué par un ou plusieurs principes actifs, additionnés ou non de substances auxiliaires.

#### *- Les microsphères*

Les microsphères sont des microgranules formés d'un matériau support constituant une matrice où sont dispersés le ou les principes actifs éventuellement additionnés de substances auxiliaires.

Les matériaux utilisés comme constituants de l'enveloppe ou des matrices des microgranules sont le plus souvent des polymères, naturels ou synthétiques. Ils doivent être dépourvus de toxicité dans les conditions d'utilisation prévues et doivent être résorbables s'ils sont destinés à la voie parentérale.

## 3.1

### Voie Orale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**

## CAPSULES

*Ph. Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*

Les capsules sont des **préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle**, de forme et de capacité variables, contenant généralement **une dose unitaire de substance(s) active(s)**. Les capsules sont destinées à l'administration par voie orale.

L'enveloppe est à base de gélatine ou d'autres substances dont la consistance peut être adaptée par addition, par exemple, de glycérol ou de sorbitol. Les capsules peuvent porter des indications imprimées. Le contenu des capsules peut être solide, liquide ou de consistance pâteuse.

Plusieurs catégories de capsules peuvent être distinguées :

- **les capsules à enveloppe dure ou gélules,**
- **les capsules à enveloppe molle,**
- **les capsules gastrorésistantes,**
- **les capsules à libération modifiée,**
- **les cachets.**

### 3.1

## Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



## CAPSULES À ENVELOPPE DURE OU GÉLULES

Ph. Européenne 10<sup>ème</sup> Edition

Les capsules à enveloppe dure ou gélules comportent une **enveloppe préfabriquée constituée de 2 parties cylindriques ouvertes à une extrémité et dont le fond est hémisphérique.**

La ou les substances actives, généralement sous forme solide (poudre ou granulés), sont introduites dans l'une des 2 parties (**corps de la gélule**), puis la seconde (**coiffe**) est emboîtée sur la première. La fermeture peut être renforcée par des moyens appropriés.

Les 2 parties de l'enveloppe sont très fines et parfaitement calibrées. Pour garantir leur reproductibilité, les enveloppes sont fabriquées industriellement par des fabricants spécialisés qui fournissent aux pharmaciens les enveloppes vides.

**8 tailles de gélules peuvent être répertoriées selon le volume de l'enveloppe.** Ces tailles sont numérotées, des plus grosses aux plus petites, de triple zéro à 5 (000, 00, 0, 1, 2, 3, 4 et 5) avec des volumes variant de 1,40 mL à 0,12 mL par gélule.



## 3.1

### Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



## CAPSULES À ENVELOPPE MOLLE

Ph. Européenne 10<sup>ème</sup> Edition

Les capsules à enveloppe molle comportent une **enveloppe plus épaisse** que celles des capsules à enveloppe dure. **L'enveloppe ne comporte qu'une partie** et présente **des formes variées**.

Les capsules à enveloppe molle sont généralement **formées, remplies et fermées au cours d'un même cycle de fabrication**. Les liquides peuvent être inclus directement dans la capsule; les solides sont normalement dissous ou dispersés dans un excipient approprié pour obtenir une solution ou une dispersion de consistance pâteuse.

Forme galénique permettant de préparer des formulations dont la **biodisponibilité de la substance active est améliorée** par la présence d'excipients liquides dans lesquels elle est dissoute.

Il existe des capsules molles de forme adaptée pour d'autres voies d'administration (rectale, vaginale...) ou des capsules molles contenant une dose unitaire de pommade destinée aux voies cutanée, rectale ou oculaire par exemple.





## 3.1

### Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



## CAPSULES À LIBÉRATION MODIFIÉE

*Ph. Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*

Les capsules à libération modifiée sont des capsules à enveloppe dure ou molle, dont le contenu ou l'enveloppe sont préparés avec des excipients spéciaux ou par des procédés particuliers visant à modifier la vitesse, le lieu ou le moment de la libération de la ou des substances actives.

Les capsules à libération modifiée comprennent les capsules à libération prolongée et à libération retardée (capsules gastro-résistantes).

Le contenu des capsules à libération modifiée peut être la ou les substances actives additionnées d'excipients spécifiques ou des formes à libération modifiée tels des sphéroïdes, des petits comprimés ou même des petites gélules.

Il est aussi possible d'associer au sein d'une même capsule des profils de libération différents (une poudre classique avec une libération conventionnelle) et une forme à libération modifiée comme par exemple des microgranules gastro-résistantes ou à libération prolongée...

## 3.1

### Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques

## CAPSULES GASTRORÉSISTANTES

*Ph. Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*

Les capsules gastrorésistantes sont des capsules à **libération retardée** destinées à **résister au suc gastrique** et à **libérer la ou les substances actives dans le suc intestinal**. Elles sont généralement préparées en remplissant des capsules avec des granulés ou des particules déjà recouverts d'un **enrobage gastrorésistant**, ou dans certains cas en recouvrant des capsules dures ou molles d'une **enveloppe gastrorésistante** (capsules entériques).



## 3.1

### Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



## COMPRIMÉS

*Ph. Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*

Les comprimés sont des préparations solides contenant 1 unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation). Les comprimés sont destinés à la voie orale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagregés dans de l'eau avant administration, certains, enfin, doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active.

Les comprimés se présentent généralement sous la forme d'un cylindre droit dont les faces inférieures et supérieures peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Ils peuvent porter des barres de cassures, un sigle ou une autre marque. Ils peuvent être enrobés.



- *Aspects biopharmaceutiques*
- Formes galéniques

## LES PRÉPARATIONS SOLIDES POUR USAGE ORAL

### ❖ Avantages

- Forme sèche donc **bonne conservation**
- **Dosage précis** du principe actif **grâce aux formes unidoses** (comprimés, capsules, sachets...)
- **Emploi facile** : volume réduit, suffisamment solide pour la manipulation, le transport...
- Forme intéressante pour les principes actifs peu solubles
- Fabrication industrielle à grande échelle donc un coût de production peu élevé
- La saveur désagréable d'un principe actif, déjà moins perceptible que dans une forme liquide, peut être davantage masquée par enrobage du comprimé
- Possibilité d'avoir des formes contenant plusieurs principes actifs incompatibles entre eux : comprimés multicouches
- Possibilité de modifier la libération des principes actifs : libération accélérée, libération retardée, libération prolongée...

### ❖ Inconvénients

- Forme concentrée en principe actif potentiellement nuisible pour les muqueuses digestives
- Les principes actifs liquides et déliquescents ne peuvent pas être mis sous forme de comprimés (sauf en quantité réduite)

## Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques

## DIFFÉRENTS TYPES DE COMPRIMÉS

(Ph. Européenne 10<sup>ème</sup> Edition)

Plusieurs catégories de comprimés pour administration par voie orale peuvent être distinguées :

- les comprimés **non enrobés**,
- les comprimés **enrobés** (pelliculés et dragéifiés),
- les comprimés **gastro-résistants**,
- les comprimés à **libération modifiée**,
- les comprimés **effervescents**,
- les comprimés **solubles**,
- les comprimés **dispersibles**,
- les comprimés **orodispersibles**,
- les comprimés **à croquer**,
- les comprimés **à utiliser dans la cavité buccale**,
- **les lyophilisats oraux.**



*Comprimés non enrobés*



*Comprimés enrobés (dragéifiés)*



*Comprimés pelliculés*

*Comprimé effervescent*



*Comprimé dispersible*

*Comprimé orodispersible*



## 3.1

### Voie Orale

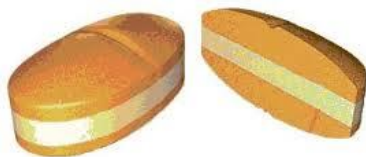
- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



## COMPRIMÉS NON ENROBÉS

*Ph. Européenne Edition 10<sup>ème</sup>*

Les comprimés non enrobés 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 exercées sur des ensembles différents de particules. Les excipients ne sont pas spécifiquement destinés à modifier la libération des substances actives dans les sucs digestifs. Les comprimés non enrobés répondent à la définition générale des comprimés. Examinée à la loupe, leur section présente suivant les cas une texture relativement homogène (comprimés à couche unique) ou stratifiée (comprimés à couches multiples), sans apparence d'enrobage.



## 3.1

### Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques

## COMPRIMÉS ENROBÉS

*Ph. Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*

Les comprimés enrobés sont des comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, gommes, gélatine, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, colorants autorisés par l'Autorité compétente et, parfois, aromatisants et substances actives. Les substances employées pour l'enrobage sont généralement appliquées sous forme de solution ou de suspension dans des conditions qui favorisent l'évaporation du solvant. **Quand l'enrobage est constitué d'un film polymère très mince, le comprimé est dit pelliculé.**

Le revêtement des comprimés enrobés est lisse, souvent coloré et il peut être poli ; examinée à la loupe, leur section présente un noyau entouré d'une ou de plusieurs couches continues de texture différente.



*Comprimés enrobés  
(dragéifiés)*



*Comprimés  
pelliculés*

## 3.1

### Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques

## COMPRIMÉS EFFERVESCENTS

*Ph. Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*

Les comprimés effervescents sont des comprimés non enrobés contenant généralement des substances acides et des carbonates ou bicarbonates qui réagissent rapidement en présence d'eau en libérant du dioxyde de carbone. Ils sont destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant administration.





## 3.1

### Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



## COMPRIMÉS SOLUBLES

*Ph. Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*

Les comprimés solubles sont des **comprimés non enrobés** ou des **comprimés pelliculés**. Ils sont destinés à être **dissous** dans de l'eau avant l'administration. La **solution obtenue** peut être **légèrement opalescente** en raison de la présence d'excipients ajoutés lors de la fabrication des comprimés.

## 3.1

### Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



## COMPRIMÉS DISPERSIBLES

*Ph. Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*

Les comprimés dispersibles sont des **comprimés non enrobés** ou des **comprimés pelliculés** destinés à être **dispersés** dans de l'eau avant l'administration, en donnant une **dispersion homogène** (ou suspension).



### 3.1

## Voie Orale

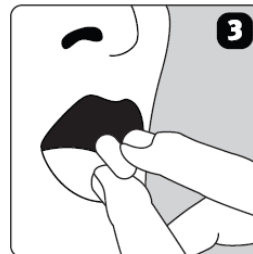
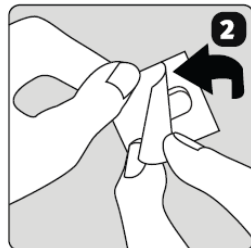
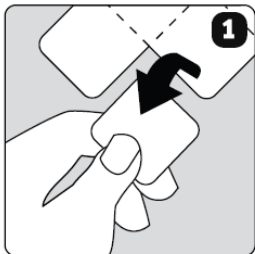
- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



## COMPRIMÉS ORODISPERSIBLES

Ph. Européenne 10<sup>ème</sup> Edition

Les comprimés orodispersibles sont des comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés.



### 3.1

## Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques

# COMPRIMÉS À LIBÉRATION MODIFIÉE

*Ph. Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*

Les comprimés à libération modifiée sont des comprimés, **enrobés ou non**, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, ou les deux, **visant à modifier la vitesse, le lieu ou le moment de la libération de la ou des substances actives.**

Les comprimés à libération modifiée **comprennent les comprimés à libération prolongée, à libération retardée et à libération séquentielle.**



### 3.1

#### Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



## COMPRIMÉS GASTRO-RÉSISTANTS

*Ph. Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*

Les comprimés gastro-résistants sont des comprimés à libération modifiée destinés à résister au suc gastrique et à libérer la ou les substances actives dans le suc intestinal. Ils sont généralement préparés à partir de granulés ou de particules déjà recouverts d'un enrobage gastro-résistant, ou dans certains cas en recouvrant les comprimés d'une enveloppe gastro-résistante (comprimés entériques).

Les comprimés recouverts d'un enrobage gastro-résistant répondent à la définition des comprimés enrobés.

### 3.1

## Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques

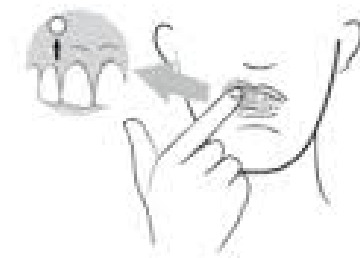


## COMPRIMÉS À UTILISER DANS LA CAVITÉ BUCCALE

*Ph. Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*

Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale sont **le plus souvent des comprimés non enrobés**. Leur formule est établie de façon à permettre une **libération lente et une action locale de la ou des substances actives, ou la libération et l'absorption de la ou des substances actives dans une partie définie de la cavité buccale**. Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale satisfont aux exigences de la monographie « Préparations buccales » .

*Exemple Comprimé  
buccogingival muco-adhésif*



## 3.1

### Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



## LYOPHILISATS ORAUX

Ph. Européenne 10<sup>ème</sup> Edition

Les lyophilisats oraux sont des préparations solides destinées soit à être placées dans la bouche, soit à être dispersées (ou dissoutes) dans de l'eau avant administration.

Les lyophilisats oraux sont obtenus par cryodessiccation (lyophilisation). Ce procédé comprend des étapes de division en dosage unitaire, de congélation, de sublimation et de dessiccation de préparations généralement aqueuses, liquides ou semi-solides.



## 3.1

### Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques

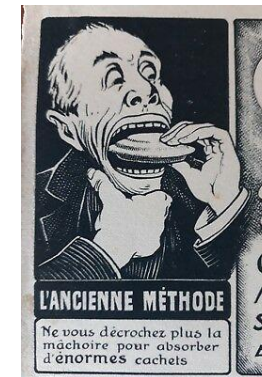
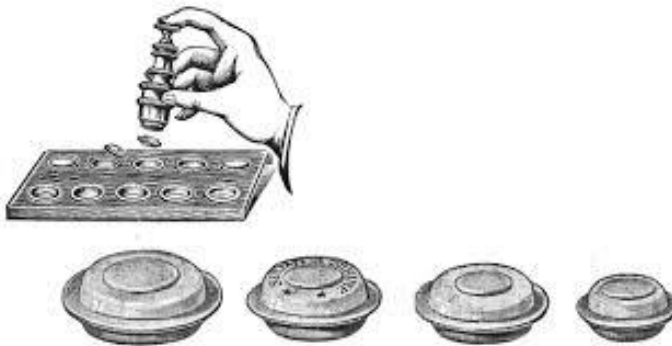


## FORMES ANCIENNES

### CACHETS (Ph. Européenne 10<sup>ème</sup> Edition)

Les cachets sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. L'enveloppe est composée de 2 demi-cylindres préfabriqués et de forme aplatie, constitués de pain azyme généralement obtenu à partir de farine de riz. Avant administration, les cachets sont trempés dans l'eau pendant quelques secondes, placés sur la langue, puis avalés avec une gorgée d'eau.

Ne pas confondre cachets et comprimés ! Le cachet est une forme ancienne qui n'existe plus.





## 3.1

### Voie Orale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



## FORMES ANCIENNES

### PILULES (Ph. Fr 11<sup>ème</sup> Edition, 2012)

Les pilules sont des préparations, de consistance solide, de forme habituellement sphérique et de masse généralement comprise entre 0,10 g et 0,50 g contenant chacune une unité de prise d'un ou de plusieurs principes actifs, qui peuvent être solides, liquides ou pâteux ou le plus souvent additionnés de substances auxiliaires choisies pour amener le mélange à la consistance voulue. Les substances auxiliaires peuvent être également solides, liquides ou pâteuses. Les pilules sont destinées à la voie orale.

Les pilules sont obtenues à partir d'une masse, dite *pilulaire*, homogène et de consistance de pâte ferme; cette masse est partagée en cylindres de diamètre régulier ou *magdaléons*, qui sont ensuite divisés au pilulier.

L'adhérence des pilules entre elles peut être évitée par addition d'une poudre appropriée. Si nécessaire, les pilules sont enrobées.



Boite à argenter les pilules

## 3.2 Voie Parentérale



**VOIE  
PARENTÉRALE**

**Aspects biopharmaceutiques de la  
voie parentérale**

**Formes galéniques pour la voie  
parentérale**

## 3.2

### Voie Parentérale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



## DÉFINITION DES PRÉPARATIONS PARENTÉRALES

(Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition)

Les préparations parentérales sont des préparations **stériles** destinées à être **injectées, perfusées ou implantées** dans le corps humain ou animal.

L'administration par la voie parentérale consiste à faire pénétrer le médicament par effraction à travers la peau, en vue d'une action locale ou systémique

L'administration nécessite une aiguille métallique en acier inoxydable de diamètre et longueur variables

3.2

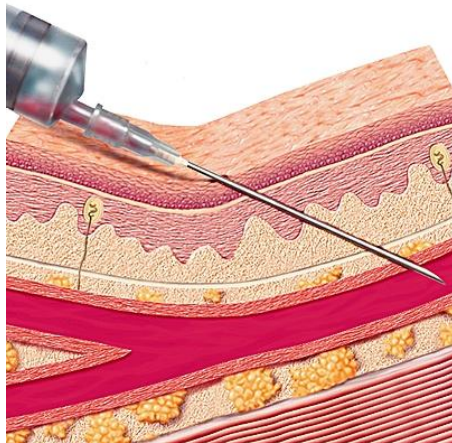
## Voie Parentérale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques

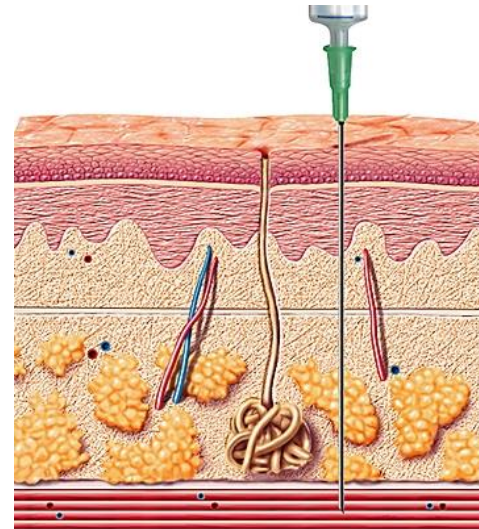


## VOIES D'ADMINISTRATION PARENTÉRALE

> Les plus souvent utilisées : IV, IM, SC, ID



**Intraveineuse IV** : dans la veine du pli du coude, du dos de la main, du poignet



**Intramusculaire IM** : dans le tissu musculaire profond (fessier)

3.2

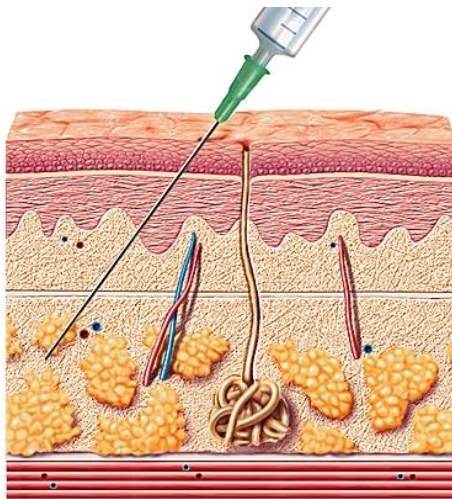
## Voie Parentérale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques

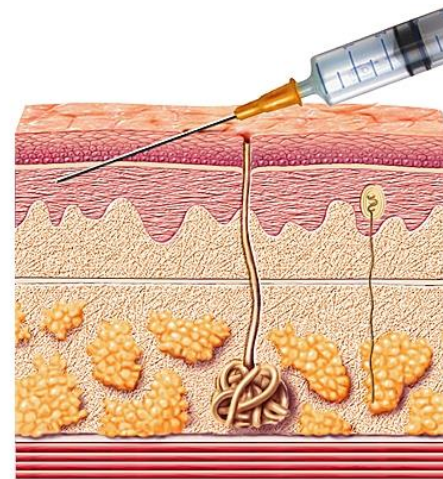


## VOIES D'ADMINISTRATION PARENTÉRALE

> Les plus souvent utilisées : IV, IM, SC, ID



**Sous-cutanée SC (ou hypodermique) :** sous la peau, dans le tissu conjonctif (ventre, épaule, cuisse)



**Intradermique ID :** sous la surface de la peau, à la limite épiderme-derme

3.2

## Voie Parentérale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



## VOIES D'ADMINISTRATION PARENTÉRALE

### > Autres voies moins fréquentes

- **Intra-artérielle IA** : dans une artère (par exemple fémorale)
- **Intra-rachidienne IR** : entre moelle épinière et colonne vertébrale
- **Intra-articulaire** : dans une articulation (par exemple genou) – traitement local
- **Intracardiaque IC** : dans le muscle cardiaque ou le myocarde
- **Epidurale**: dans la dure-mère

## 3.2

### Voie Parentérale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



## VOIES D'ADMINISTRATION PARENTÉRALE

### > Absorption

- ▶ **Voie IV** : le principe actif est directement dans la circulation
- ▶ **Voies SC et IM** : dilution dans les tissus et formation d'un dépôt de principe actif au niveau de l'injection, puis diffusion du principe actif – permet une action prolongée du principe actif mais action moins rapide que l'administration IV - la vascularisation du tissu musculaire est plus importante que celle du tissu sous cutané
- ▶ **Voie ID** : formation d'un dépôt de principe actif au niveau de l'injection, puis diffusion du principe actif – action locale possible

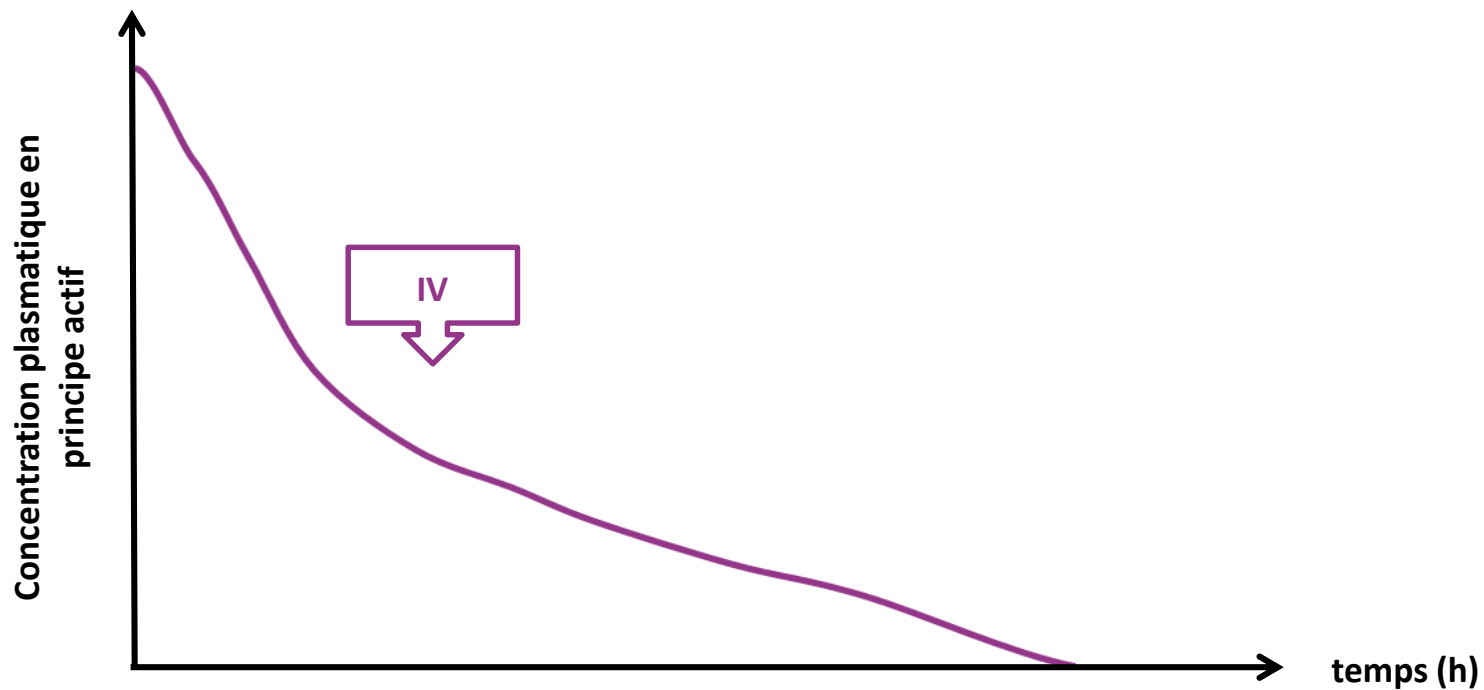
## 3.2

### Voie Parentérale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques

## BIOPHARMACIE

**Voie IV** : le principe actif est directement dans la circulation  
= Référence de biodisponibilité -  $F = 100\%$





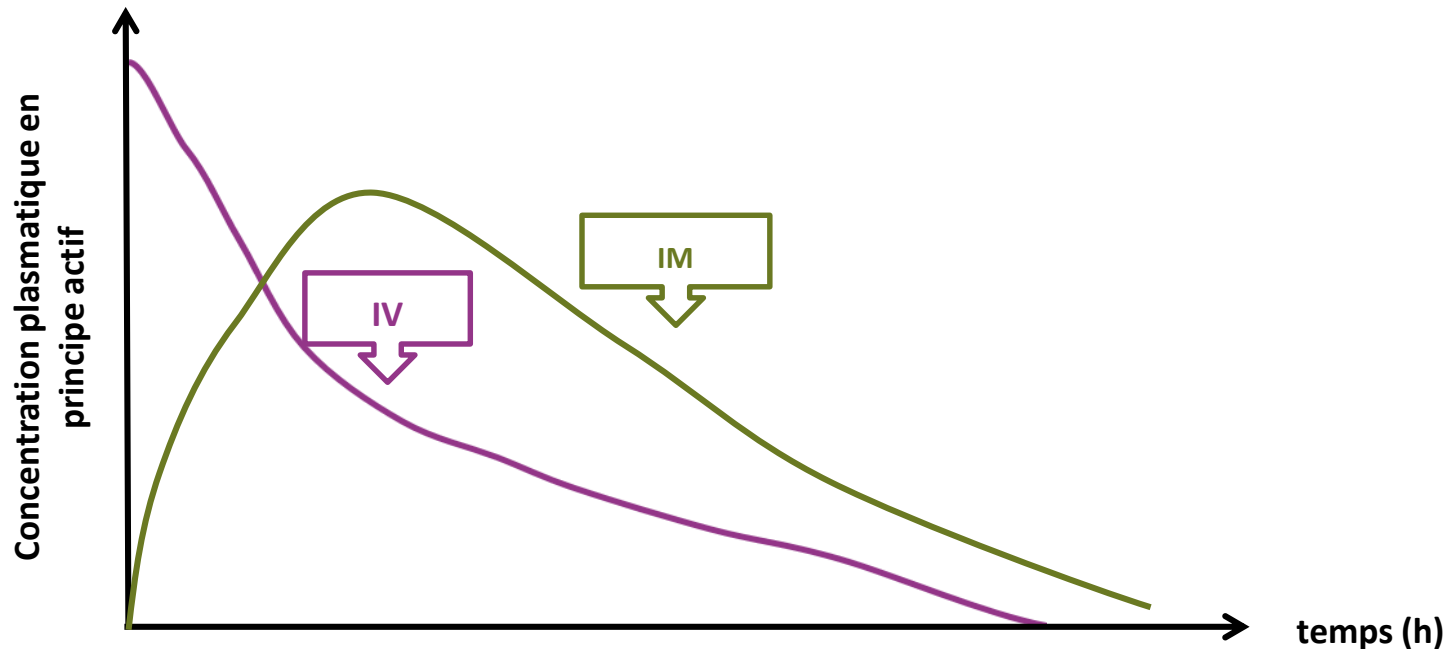
## 3.2

### Voie Parentérale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques

## BIOPHARMACIE

**Voies SC et IM** : dilution dans les tissus et formation d'un dépôt de principe actif au niveau de l'injection, puis diffusion du principe actif – permet une action prolongée du principe actif - la vascularisation du tissu musculaire est plus importante que celle du tissu sous-cutané



## 3.2

### Voie Parentérale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



## AVANTAGES DE LA VOIE PARENTÉRALE

- ▶ Action thérapeutique rapide, instantanée lors d'administration en IV ou IA
- ▶ Pas de dégradation ou d'altération des principes actifs après administration
- ▶ Administration de principes actifs non absorbables par les autres voies
- ▶ Obtention d'une biodisponibilité maximale
- ▶ Possibilité d'administrer un principe actif au lieu d'action visé, en cas d'urgence (par exemple administration intra cardiaque)
- ▶ Action prolongée possible (pour administration IM ou SC)
- ▶ Action locale possible
- ▶ Evite les problèmes liés à l'odeur ou la saveur des médicaments

## 3.2

### Voie Parentérale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



## INCONVÉNIENTS DE LA VOIE PARENTÉRALE

- ▶ Nécessité d'un personnel qualifié et d'un dispositif approprié pour l'injection
- ▶ Exigences pour les préparations à administrer: stériles, apyrogènes, de faible viscosité... (cf. § suivant: conditions de formulation et de fabrication)
- ▶ Exigences sur les principes actifs: non irritant, de faible toxicité
- ▶ Risque de douleur au lieu d'injection (c'est une voie invasive)
- ▶ Risque de contamination microbienne source d'infection
- ▶ Risque de surdosage incontrôlable (en cas d'erreur de posologie, de dose ou de volume de préparation administrée)
- ▶ Difficulté lors d'administrations répétées: le nombre de points d'injections peut être limité

## 3.2

### Voie Parentérale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**



## LES FORMES GALÉNIQUES ADMINISTRÉES PAR VOIE PARENTÉRALE

### ▶ Liquides

- **Préparations injectables : Solutions, émulsions, suspensions**
- **Préparations pour perfusion: solutions, émulsions**
- **Préparations à diluer pour injection ou perfusion: solutions**

### ▶ Semi solides : Gels injectables

### ▶ Solides

- **Poudres pour injection ou perfusion**
- **Implants**

# LES FORMES LIQUIDES POUR ADMINISTRATION PARENTÉRALE

## SOLUTIONS

- Préparation liquide **stérile**, **monophasique** - PA entièrement dissous dans le solvant (véhicule de préférence aqueux) = PA à l'état moléculaire
- Homogène et **Limpide**
- On retrouve des solutions injectables et les solutions pour perfusion



*Solution injectable*



*Solution pour perfusion*

## SUSPENSIONS

- Dispersion solide/liquide, **stérile** (2 phases une solide et une liquide)
- Principe actif non dissous mais dispersé dans le véhicule (généralement aqueux) sous forme de fines particules solides
- Parfois hétérogène doivent être impérativement homogénéisées au moment de l'administration
- Trouble / Opaque



*Suspension injectable*

## EMULSIONS

- Dispersion liquide/liquide (huile/eau ou eau/huile) **stérile**
- Dispersion de 2 phases liquides non miscibles sous forme de globules (phase dispersée) dans une phase dispersante
- Principe actif dissous dans la phase dispersée
- Aspect homogène et laiteux



*Emulsion injectable*



*Emulsion pour perfusion*

## 3.2

### Voie Parentérale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



## LES FORMES GALÉNIQUES ADMINISTRÉES PAR VOIE PARENTÉRALE

### ■ Préparations injectables (*Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*)

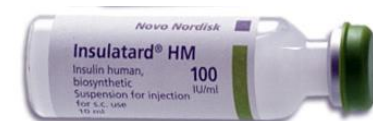
Les préparations injectables sont des **solutions, émulsions ou suspensions stériles**. Elles sont préparées par mise en solution, émulsion ou dispersion de la (ou des) substance(s) active(s) et éventuellement des excipients dans de l'eau, dans un liquide non aqueux approprié, pouvant ne pas être stérile dans les cas justifiés, ou dans un mélange de ces 2 liquides.



*Solution injectable*



*Emulsion injectable*



*Suspension injectable*

## 3.2

### Voie Parentérale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**



## LES FORMES GALÉNIQUES ADMINISTRÉES PAR VOIE PARENTÉRALE

- **Préparations injectables** (*Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*)
  - ✓ **Préparations unidoses** : le volume de la dose à injecter en une seule fois est inférieur à 15mL – le conditionnement doit renfermer un volume suffisant pour le prélèvement et l'administration de la dose nominale - **pas de conservateur antimicrobien** (ex: ADRENALINE AGUETTANT 0,25 MG/ML, SOLUTION INJECTABLE EN AMPOULE)
  - ✓ **Préparations multidoses** : **contiennent un conservateur antimicrobien** approprié à concentration convenable, sauf si la préparation elle-même possède des propriétés antimicrobiennes adéquates. Les précautions à prendre pour l'administration et tout particulièrement pour la conservation entre les prélèvements successifs sont indiquées. (ex: DEXAMETHASONE MYLAN 20 MG/5 ML, SOLUTION INJECTABLE EN AMPOULE)

3.2

## Voie Parentérale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**



## LES FORMES GALÉNIQUES ADMINISTRÉES PAR VOIE PARENTÉRALE

### ■ Préparations injectables (*Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*)

Les **solutions** injectables sont **limpides** et pratiquement exemptes de particules  
(ex: ADRENALINE AGUETTANT 0,25 MG/ML, SOLUTION INJECTABLE EN AMPOULE)

Les **émulsions** injectables ne présentent **pas de signe de séparation de phase** (ex: DIPRIVAN 10 MG/ML, EMULSION INJECTABLE EN SERINGUE PRE-REPLIE)

Les **suspensions** injectables peuvent présenter un sédiment qui doit être **facile à disperser par agitation avant administration** (ex: DEPO-PROVERA, SUSPENSION INJECTABLE (INTRAMUSCULAIRE PROFONDE))



## 3.2

### Voie Parentérale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**



## LES FORMES GALÉNIQUES ADMINISTRÉES PAR VOIE PARENTÉRALE

### ■ Préparations pour perfusion (*Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*)

Les préparations pour perfusion sont des solutions aqueuses ou des émulsions en phase externe aqueuse, stériles et normalement rendues isotoniques au sang. Elles sont principalement destinées à être administrées en grand volume. Elles ne sont pas additionnées de conservateur antimicrobien.

Les solutions pour perfusion sont limpides et pratiquement exemptes de particules (ex BACTRIM SOLUTIN INJECTABLE POUR PERFUSION)

Les émulsions pour perfusion ne présentent pas de signe de séparation des phases (ex: INTRALIPIDE 10% EMULSION INJECTABLE POUR PERFUSION)

## 3.2

### Voie Parentérale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**



## LES FORMES GALÉNIQUES ADMINISTRÉES PAR VOIE PARENTÉRALE

- **Préparations à diluer pour injection ou pour perfusion** (Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition)

Les préparations à diluer pour injection ou pour perfusion sont des **solutions stériles** destinées à être injectées ou administrées par perfusion après dilution. Elles sont diluées au volume prescrit avec un liquide spécifié, avant l'administration. **Après dilution, elles satisfont aux exigences spécifiées pour les préparations injectables ou pour les préparations pour perfusion.**

Ex: CHLORURE DE SODIUM HYPERTONIQUE COOPER 10 POUR CENT, SOLUTION INJECTABLE I.V. A DILUER

# LES FORMES SOLIDES & FORMES SEMI-SOLIDES POUR ADMINISTRATION PARENTÉRALE

## POUDRES

- Poudres pour injection ou **Lyophilisats injectables**
- Poudres **stériles** qui sont mélangées avec un solvant pour reconstituer une solution ou une suspension avant administration

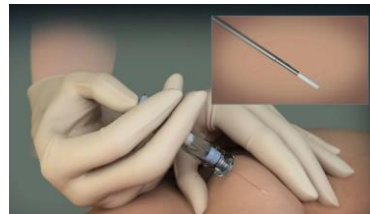
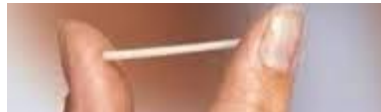


Solvant stérile

Poudre stérile

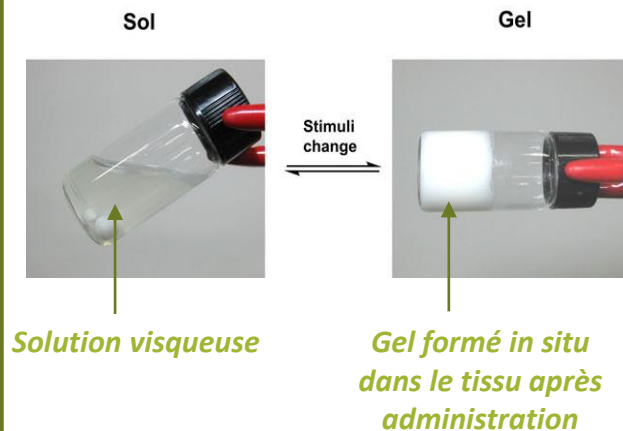
## IMPLANTS

- Préparations **solides stériles**, de taille et de forme appropriées à l'implantation parentérale (**sous-cutanée**). Ils assurent la libération de la (ou des) substance(s) active(s) sur une longue durée



## GELS

- Préparation **semi-solide gélifiée**
- **Gel stérile** dont la viscosité permet i/ l'injection et ii/une libération modifiée de la (ou des) substance(s) active(s) au site d'injection
- Gélification *in situ* après administration sous l'effet d'un stimuli comme la chaleur



## 3.2

### Voie Parentérale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**



## LES FORMES GALÉNIQUES ADMINISTRÉES PAR VOIE PARENTÉRALE

- **Poudres pour injection ou pour perfusion** (*Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*)

Les poudres pour injection ou pour perfusion sont des **substances solides stériles**, réparties dans leurs récipients définitifs ; **elles donnent rapidement, après agitation avec le volume prescrit d'un liquide stérile spécifié, soit une solution limpide et pratiquement exempte de particules, soit une suspension uniforme.** Après dissolution ou dispersion, la préparation satisfait aux exigences spécifiées pour les préparations injectables ou pour les préparations pour perfusion.

Remarque: on les appelle aussi lyophilisats injectables

Ex: SOMATOSTATINE EUMEDICA 6 MG, LYOPHILISAT ET SOLUTION POUR SOLUTION INJECTABLE



## 3.2

### Voie Parentérale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**



## LES FORMES GALÉNIQUES ADMINISTRÉES PAR VOIE PARENTÉRALE

### ▪ **Gels injectables** (*Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*)

Les gels injectables sont des gels stériles dont la viscosité permet de garantir une libération modifiée de la (ou des) substance(s) active(s) au site d'injection.

### ▪ **Implants** (*Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition, 2016*)

Les implants sont des **préparations solides stériles**, de taille et de forme appropriées à l'implantation parentérale. Ils assurent la libération de la (ou des) substance(s) active(s) sur une longue durée. Chaque dose est conditionnée en récipient stérile.

Ex: Nexplanon 68mg, implant pour usage sous cutané



## 3.2

### Voie Parentérale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**



## PROPRIÉTÉS DES FORMES GALÉNIQUES ADMINISTRÉES PAR VOIE PARENTÉRALE

- ▶ Exigences des préparations parentérales: encore plus d'exigences que les formes administrées par d'autres voies car plus de risques. Les préparations ne doivent provoquer aucun dommage à l'organisme, elles doivent être bien tolérées et non toxiques.
- ▶ Deux critères impératifs: **INNOCUITE** et **TOLERANCE**
- ▶ **Innocuité** = le médicament ne doit pas nuire
  - ▶ Principe(s) actif(s): administration d'une dose précise dans un volume précis, le principe actif doit être stable et compatible avec les excipients et le matériau de conditionnement
  - ▶ **Stérilité** de la préparation: absences de **microorganismes viables**, qu'ils soient pathogènes (risque d'infection pour le patient) ou non pathogènes (risque d'altération de la préparation)
  - ▶ Absence de **substances pyrogènes**: les substances pyrogènes, aussi appelés endotoxines bactériennes, sont des corps bactériens plus ou moins désintégrés provenant des bactéries mortes ou des métabolites des microorganismes. Ils provoquent, surtout après injection IV, une brusque élévation de température associée à des symptômes plus ou moins graves. Cet état fébrile est temporaire, et le retour à l'état normal se fait après 4 à 12h.
- ▶ Attention: **stérilité ne signifie pas absence de substances pyrogènes**. Une préparation peut être stérile et contenir des substances pyrogènes qui ne sont pas éliminées lors des opérations de stérilisation.

## 3.2

### Voie Parentérale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**

## PROPRIÉTÉS DES PRÉPARATIONS PARENTÉRALES

**Les préparations parentérales doivent répondre aux propriétés suivantes :**

- **STÉRILITÉ** : absence de microorganismes viables, qu'ils soient pathogènes ou non
- **APYROGÉNICITÉ** : les substances pyrogènes, aussi appelés endotoxines bactériennes, sont des corps bactériens plus ou moins désintégrés provenant des bactéries mortes ou des métabolites des microorganismes. Ils provoquent, surtout après injection IV, une brusque élévation de température associée à des symptômes plus ou moins graves. Cet état fébrile est temporaire, et le retour à l'état normal se fait après 4 à 12h. **Les préparations parentérales ne doivent pas contenir de substances pyrogènes.**
- **NEUTRALITÉ** : dans la mesure du possible  $\text{pH} = 7,4$  – compromis entre stabilité du PA et neutralité
- **ISOTONIE** : les préparations parentérales doivent avoir dans la mesure du possible la même pression osmotique que les fluides tissulaires. La pression osmotique dépend de la nature et de la concentration des éléments dissous (ions, molécules) dans la préparation. **Une solution de chlorure de sodium NaCl à 9g/L est isotonique.** On ajuste la pression osmotique des préparations en ajoutant du NaCl ou du glucose.

## 3.2

### Voie Parentérale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**



## LES FORMES GALÉNIQUES ADMINISTRÉES PAR VOIE PARENTÉRALE : QUELLE FORME POUR QUELLE VOIE ?

- **Voie intraveineuse IV**
  - **Solutions injectables aqueuses**, solutions pour perfusion
  - **Emulsions injectables aqueuses**, émulsions pour perfusion
  - **PAS de SUSPENSIONS**
- **Voie intramusculaire IM**
  - Solutions , émulsions ou suspensions injectables aqueuses ou huileuses
  - Gels
- **Voie sous cutanée SC**
  - Solutions injectables aqueuses de faible volume
  - Suspensions injectables aqueuses
  - Implants, gels
- **Voie intradermique ID**
  - Solutions injectables (vaccins)
  - Implants, gels



**3.3**

## **Voie Cutanée**

**VOIE CUTANEE**

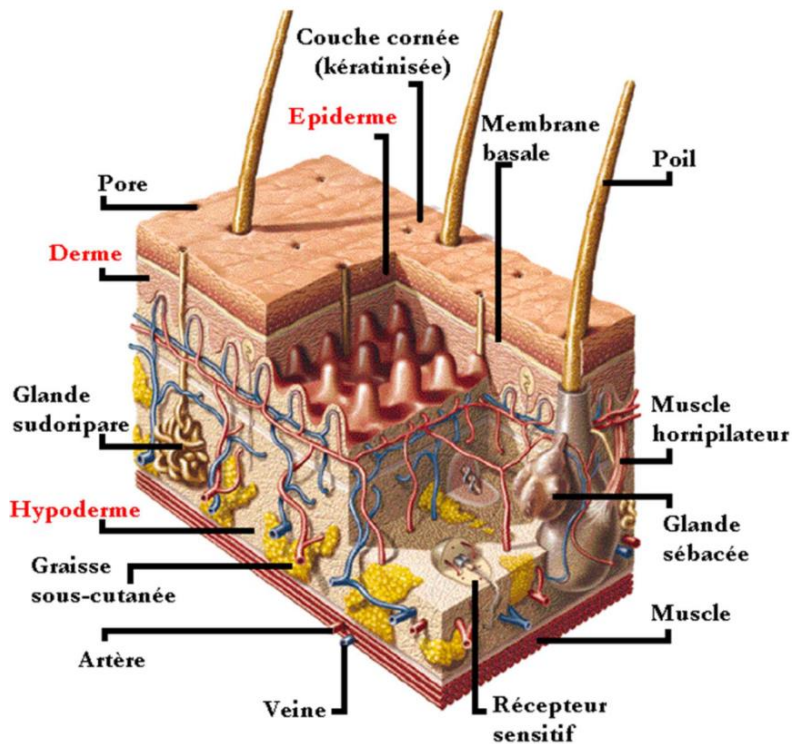
**Aspects biopharmaceutiques de la  
voie cutanée**

**Formes galéniques pour administration  
cutanée et transcutanée**

### 3.3

## Voie Cutanée

- **Aspects biopharmaceutiques**
- *Formes galéniques pour administration cutanée et transcutanée*



What is skin?

Clinuvel

Vidéo pour information uniquement

## Voie Cutanée

- **Aspects biopharmaceutiques**
- *Formes galéniques pour administration cutanée et transcutanée*



**La peau** : 13% du poids du corps pour une surface  $\sim 2 \text{ m}^2$

**Epiderme** : tissu pluricellulaire et pluristratifié. La couche externe ou couche cornée assure, par sa structure cellulaire et son contenu en lipides, la fonction barrière cutanée

**Derme** : Tissu conjonctif dont la composante extracellulaire plus importante que la structure cellulaire est composée de collagène, de glycosaminoglycannes et de glycoprotéines. Les fibroblastes sont les cellules principales du derme. Les glandes sudorales et sébacées sont situées dans le derme.

**Hypoderme**: Tissu adipeux composé d'adipocytes assurant une fonction de protection thermique et mécanique.

### 3.3

## Voie Cutanée

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration cutanée et transcutanée**

## PRÉPARATIONS SEMI-SOLIDES POUR ADMINISTRATION CUTANÉE

(Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition)

### DÉFINITION

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

Les préparations semi-solides pour administration cutanée sont constituées d'un excipient, simple ou composé, dans lequel sont habituellement dissous ou dispersés 1 ou plusieurs substances actives. Selon sa composition, cet excipient peut avoir une influence sur l'activité de la préparation.

### 3.3

## Voie Cutanée

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration cutanée et transcutanée**

## POMMADES

(Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition)

### DÉFINITION

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

### *Pommades hydrophobes*

Les pommades hydrophobes ne peuvent absorber que de petites quantités d'eau. Les excipients les plus communément employés pour la formulation de telles pommades sont **la paraffine solide**, la paraffine liquide, la paraffine liquide légère, les huiles végétales, les graisses animales, les glycérides synthétiques, les cires et les polyalkylsiloxanes liquides.

### 3.3

## Voie Cutanée

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration cutanée et transcutanée**

## POMMADES

*Exemple de pommade hydrophobe*

**APSOR 4 µg/g**

### COMPOSITION

p tube	de 15 g	de 60 g
Tacalcitol (DCI)	60 µg	240 µg

**Excipients : vaseline, paraffine liquide, adipate d'isopropyle.**

### INDICATIONS

Traitement du psoriasis



### 3.3

## Voie Cutanée

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration cutanée et transcutanée**

## POMMADES

(Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition)

### DÉFINITION

#### *Pommades absorbant l'eau*

Ces pommades **peuvent absorber des quantités plus importantes d'eau** et conduire par conséquent à l'obtention **d'émulsions eau-dans-huile ou huile-dans-eau**, après homogénéisation, selon la nature des agents émulsifiants. Des agents émulsifiants eau-dans-huile tels que des alcools de graisse de laine, des esters de sorbitan, des monoglycérides, des alcools gras, ou des agents émulsifiants huile-dans-eau tels que des alcools gras sulfatés, des polysorbates, l'éther cétostéarylique de macrogol ou des esters d'acides gras et de macrogols peuvent être utilisés dans ce but. Les excipients utilisés sont ceux d'une pommade hydrophobe.

### 3.3

## Voie Cutanée

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration cutanée et transcutanée**

## POMMADES

### EXEMPLE DE FORMULATION

#### POMMADE LELONG

#### COMPOSITION p 100 g

Baume du Pérou 1,6 g

Rétinol (DCI) ou vitamine A synthétique, concentrat sous forme huileuse 25 000 UI

**Excipients : lanoline, vaseline.**

#### INDICATIONS

Traitement d'appoint des dermatites irritatives.





### 3.3

## Voie Cutanée

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques pour administration cutanée et transcutanée

## POMMADES

DÉFINITION (*Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*)

### *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** (polyéthylèneglycols) liquides et solides. Il peut contenir des quantités appropriées d'eau.

### Exemple de formulation

Pommade A 313      200 000 UI/100 g

### COMPOSITION p 100 g

Rétinol (DCI) ou vitamine A synthétique, concentrat huileux 200 000 UI

Excipients : macrogol 400, macrogol 4000, polysorbate 80.

### INDICATION

Traitement d'appoint des dermatites irritatives.



3.3

## Voie Cutanée

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration cutanée et transcutanée**



## CRÈMES

DÉFINITION (*Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*)

Les crèmes sont des **émulsions** c'ad des **préparations multiphases composées d'une phase lipophile et d'une phase hydrophile (aqueuse)**.

### *Crèmes lipophiles*

Dans les crèmes lipophiles, la **phase externe est la phase lipophile (émulsion H/L)**. Ces préparations contiennent généralement des agents émulsifiants eau-dans-huile tels que des alcools de graisse de laine, des esters de sorbitan et des monoglycérides.

### *Crèmes hydrophiles*

Dans les crèmes hydrophiles, la **phase externe est la phase aqueuse (émulsion L/H)**. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants huile-dans-eau tels que des savons de sodium ou de trolamine, des alcools gras sulfatés, des polysorbates et des esters d'acides et d'alcools gras polyoxyéthylénés, éventuellement en combinaison avec des agents émulsifiants eau-dans-huile.

### 3.3

## Voie Cutanée

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration cutanée et transcutanée**

## CRÈMES

### Exemples de formulation

#### EFFICORT

##### Composition

**Crème hydrophile :** p tube

Hydrocortisone (DCI) acéponate\* 38 mg

Excipients : cire auto-émulsionnable, alcool stéarylique, vaseline blanche, alcool benzylique, eau purifiée.

**Crème lipophile :** p tube

Hydrocortisone (DCI) acéponate\* 38 mg

Excipients : vaseline blanche, bi, tri-stéarate d'aluminium, paraffine liquide, Protegin WX (HLB = 3), Dub BW, sulfate de magnésium, eau purifiée.

- 17-alpha-propionate-21-acétate d'hydrocortisone.

#### INDICATIONS

Eczéma de contact,  
Dermatite atopique,  
Lichénification.



### 3.3

## Voie Cutanée

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration cutanée et transcutanée**



## GELS

DÉFINITION (*Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*)

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

### *Gels lipophiles*

Les gels lipophiles (**oléogels**) sont des préparations dont l'excipient est habituellement de la paraffine liquide additionnée de polyéthylène, ou des huiles grasses gélifiées par de la silice colloïdale ou des savons d'aluminium ou de zinc.

### *Gels hydrophiles*

Les gels hydrophiles (hydrogels) sont des préparations dont l'excipient est habituellement de l'eau, du glycérol ou du propylèneglycol gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés tels que des poloxamères, de l'amidon, des dérivés de la cellulose, des carbomères ou des silicates de magnésium-aluminium.

3.3

## Voie Cutanée

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration cutanée et transcutanée**

## GELS

### Exemple de formulation de gel

### ZINDACLINE 1% gel

### COMPOSITION p tube

Clindamycine (DCI) 0,3 g  
(sous forme de phosphate : 1,188 g/100 g)

Excipients : éthanol à 96 %, acétate de zinc dihydraté, hydroxyde de sodium à 30 % (p/p), hydroxyéthylcellulose, propylèneglycol, eau purifiée.

### INDICATIONS

Traitement de l'acné vulgaire légère à modérée.



### 3.3

## Voie Cutanée

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques pour administration cutanée et transcutanée



## PÂTES ET POUDRES

DÉFINITION (*Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*)

Les pâtes sont des préparations semi-solides pour application cutanée contenant de fortes proportions de poudres finement dispersées dans l'excipient.

### Exemple de Pâte hydrophobe

- Oxyde de zinc 25 %
- Amidon de blé 25 %
- Lanoline 25 %
- Vaseline 25 %

### Exemple de Poudre

**DAKTARIN 2% poudre pour application locale**

COMPOSITION p 100 g

Miconazole (DCI) nitrate 2 g

Excipients : silice hydrophobe (Aérosil R 972), oxyde de zinc, talc.



3.3

## Voie Cutanée

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration cutanée et transcutanée**



## CATAPLASMES

**DÉFINITION** (*Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*)

Les cataplasmes se composent d'un excipient hydrophile rétenteur de chaleur, dans lequel sont dispersées des substances actives solides ou liquides. Ils sont généralement étalés en couche épaisse sur un pansement approprié et chauffés avant application sur la peau.

### 3.3

## Voie Cutanée

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration cutanée et transcutanée**



## EMPLÂTRES MÉDICAMENTEUX

### DÉFINITION (*Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*)

Les emplâtres médicamenteux sont des préparations souples contenant 1 ou plusieurs substances actives. Ils sont destinés à être placés sur la peau en vue de maintenir un contact étroit entre la peau et la ou les substances actives, de telle sorte que ceux-ci puissent être absorbés lentement ou agir comme agents protecteurs ou kératolytiques.

Ils consistent en une base adhésive, colorée ou non, contenant 1 ou plusieurs substances actives, étalée en une couche uniforme sur un support approprié constitué d'un matériau naturel ou synthétique. Les emplâtres médicamenteux ne sont pas responsables d'irritations ou de sensibilisation de la peau. Les bases adhésives sont recouvertes d'une bande de protection appropriée qui est retirée avant application sur la peau. Lorsqu'elle est retirée, la bande protectrice n'entraîne pas la préparation avec elle.

Les emplâtres médicamenteux sont soit présentés sous des dimensions permettant un usage direct, soit sous forme de bandes destinées à être coupées avant utilisation. Ils adhèrent fermement à la peau par simple pression et peuvent être retirés facilement sans causer de blessure notable de la peau ni de séparation de la préparation et du support.



3.3

## Voie Cutanée

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration cutanée et transcutanée**



## EMPLÂTRES MÉDICAMENTEUX

### Exemples de formulation

### COMPOSITION p emplâtre

Diclofénac (DCI) épolamine exprimé en diclofénac de sodium 140 mg  
Héparine sodique (DCI) 5600 UI

Excipients : gélatine, povidone K 90, sorbitol liquide non cristallisable, kaolin lourd, dioxyde de titane (E 171), propylène glycol, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216), édétate disodique (E 385), acide tartrique, glycinate d'aluminium, carmellose sodique, polyacrylate de sodium, 1,3-butylène glycol, polysorbate 80, parfum Dalin PH, eau purifiée.

Support non tissé polyester.

Film de protection en polypropylène.

**INDICATIONS:** Traitement local symptomatique des entorses bénignes de la cheville.

### 3.3

## Voie Cutanée

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration cutanée et transcutanée**

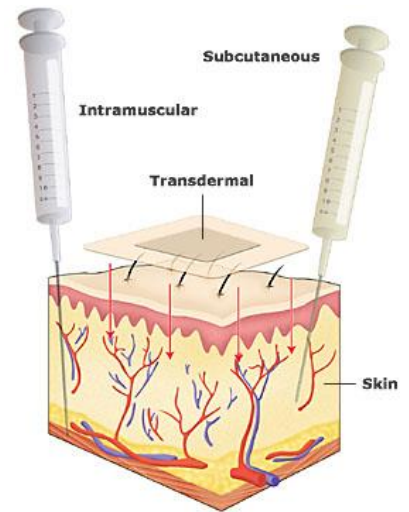
## DISPOSITIFS CUTANÉS

**DÉFINITION** (*Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*)

Les dispositifs cutanés sont des **préparations souples contenant 1 ou plusieurs substances actives**. Ils sont destinés à être **placés sur la peau en vue de maintenir un contact étroit entre la peau et la (les) substance(s) active(s), de telle sorte qu'ils puissent agir localement**.

Ils consistent en une base adhésive, colorée ou non, contenant 1 ou plusieurs substances actives, étalée en une couche uniforme sur un support approprié constitué d'un matériau naturel ou synthétique. La base adhésive n'est pas responsable d'irritations ou de sensibilisation de la peau. Les bases adhésives sont recouvertes d'une bande de protection appropriée qui est retirée avant application sur la peau. Lorsqu'elle est retirée, la bande protectrice n'entraîne pas la préparation avec elle.

Les dispositifs cutanés sont présentés sous des dimensions adaptées à leur usage. Ils adhèrent fermement à la peau par simple pression et peuvent être retirés facilement sans causer de blessure notable de la peau ni de séparation de la préparation et du support.



### 3.3

## Voie Cutanée

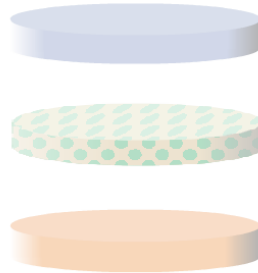
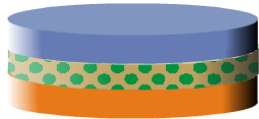
- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration cutanée et transcutanée**

## DISPOSITIFS CUTANÉS

### Single-layer Drug-in-Adhesive

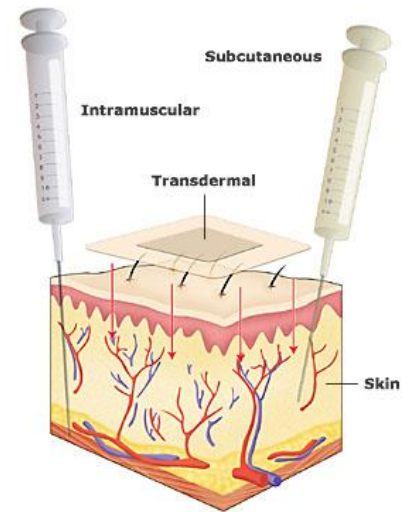
- Backing
- Drug-in-Adhesive
- Liner

Select a patch layer to learn more



Single-layer Drug in adhesive:  
Dispositif matriciel mono-couche:

Backing: couche imperméable  
Drug-in-adhésive: couche  
matricielle polymérique adhésive  
contenant le PA  
Liner: couche protectrice retirée  
avant application cutanée



Animation pour information uniquement

### 3.3

## Voie Cutanée

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration cutanée et transcutanée**

## DISPOSITIFS CUTANÉS

### Drug Reservoir-in-Adhesive : Dispositif réservoir

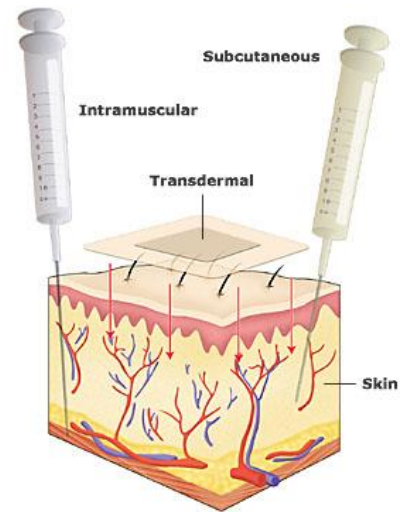
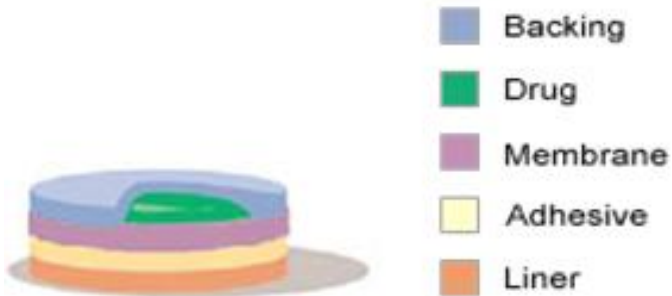
**Backing:** couche imperméable

**Drug :** PA

**Membrane :** membrane

**Adhesive :** adhésif

**Liner:** couche protectrice retirée avant application cutanée



3.4

## Voie Ophtalmique



**VOIE  
OPHTALMIQUE**

**Aspects biopharmaceutiques de la  
voie cutanée**

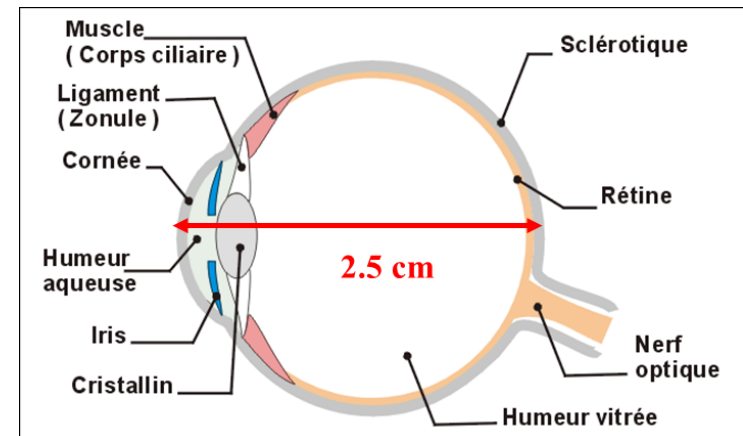
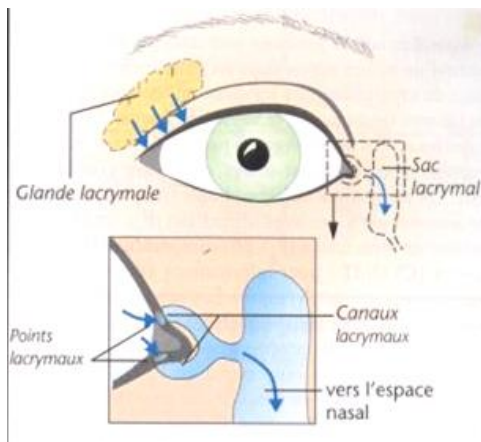
**Formes galéniques pour administration  
cutanée et transcutanée**

### 3.4

## Voie Ophtalmique

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques pour administration ophtalmique

## STRUCTURES ANATOMIQUES



### 3.4

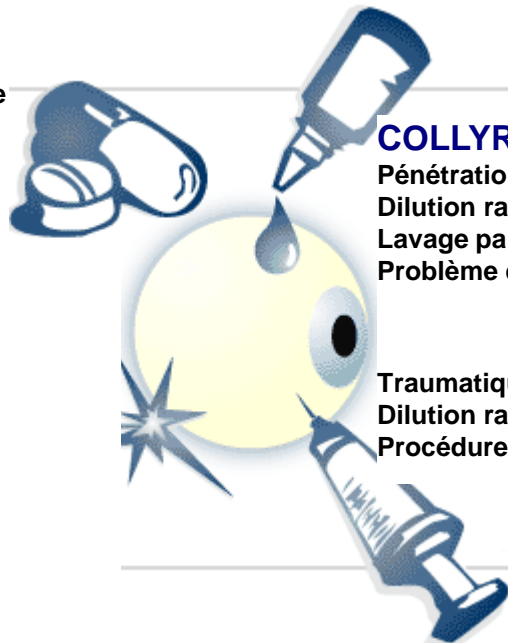
## Voie Ophtalmique

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques pour administration ophtalmique

# STRATEGIES THERAPEUTIQUES POUR TRAITER LES AFFECTIONS OCULAIRES

### SYSTEMIQUE

Pénétration limitée  
Toxicité systémique



### COLLYRE

Pénétration limitée  
Dilution rapide  
Lavage par les larmes  
Problème de compliance

### INJECTION

Traumatique  
Dilution rapide  
Procédure répétée

3.4

## Voie Ophtalmique

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques pour administration ophtalmique



Source : Société Française du Glaucome –  
2011 Allergie aux collyres

## EXIGENCES REQUISES POUR PREPARATIONS OPHTALMIQUES

### 1. TOLERANCE ET EFFICACITÉ

1. Volume instillé : max. 25-30  $\mu\text{L}$
2. Isotonie
3. Viscosité
4. Taille des particules (le plus souvent inférieure à 25  $\mu\text{m}$ ; jamais supérieure à 90  $\mu\text{m}$ )

### 2. STABILITE

1. pH : 7,4. Ajustement du pH avec des solutions tampons (phosphate, borate et citrate).
2. Le choix du pH est un compromis entre solubilité, stabilité et tolérance oculaire.

### 3. STERILITE: OBLIGATOIRE

1. Sécurité microbiologique et stabilité du principe actif
2. Conservateurs antimicrobiens (multidoses); conditionnement monodose.



### 3.4

## Voie Ophtalmique

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration ophtalmique**

## COLLYRES

### Définition (*Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*)

Les collyres sont des **solutions, des émulsions ou des suspensions stériles, aqueuses ou huileuses**, contenant une ou plusieurs substances actives et destinées à l'instillation oculaire.

Les collyres peuvent contenir des excipients destinés, par exemple, à ajuster le pouvoir osmotique ou la viscosité de la préparation, à adapter ou stabiliser le pH, à augmenter la solubilité de la substance active ou à stabiliser la préparation. Ces excipients ne nuisent pas à l'action médicamenteuse recherchée et, aux concentrations choisies, ne provoquent pas d'irritation locale notable.

### 3.4

## Voie Ophtalmique

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration ophtalmique**

## COLLYRES

Les **préparations aqueuses conditionnées en récipients multidoses contiennent un conservateur antimicrobien** approprié à concentration convenable, sauf si la préparation présente elle-même des propriétés antimicrobiennes adéquates. Le conservateur antimicrobien choisi doit être compatible avec les composants de la préparation et garder son efficacité jusqu'à la fin de la durée d'utilisation du collyre.

**Si les collyres ne contiennent pas de conservateur antimicrobien, ils sont conditionnés en récipients unidoses ou en récipients multidoses empêchant la contamination microbienne du contenu après ouverture.**

Les collyres utilisés au cours d'opérations chirurgicales ne contiennent pas de conservateur antimicrobien.

3.4

## Voie Ophtalmique

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration ophtalmique**



## COLLYRES

### PROPRIÉTÉS

#### Solutions limpides STERILES

Solvant: eau pour préparation injectable + si nécessaire co-solvant miscible à l'eau (propylène glycol et glycérol)

#### Emulsions STERILES

Phase continue : aqueuse ou huileuse

Phase dispersée : aqueuse ou huileuse

#### Suspensions aqueuses ou huileuse STERILES

Solvant: eau pour préparation injectable; huiles végétales

### 3.4

## Voie Ophtalmique

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques pour administration ophtalmique



## COLLYRES

### Exemple 1 de formulation d'un collyre solution

#### TIMOPTOL 0,25 % COLLYRE SOL

#### COMPOSITION P FLACON

Timolol (DCI) 7,5 mg

ou 15 mg

(sous forme de maléate : 10,26 mg/fl à 0,25 % ; 20,49 mg/fl à 0,50 %)

**Excipients** (communs) : phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dodécahydraté, hydroxyde de sodium, eau purifiée. Conservateur : chlorure de benzalkonium (solution à 50 %).

#### INDICATIONS

Hypertonie intra-oculaire.

Glaucome chronique à angle ouvert.

3.4

## Voie Ophtalmique

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration ophtalmique**

## SOLUTION POUR LAVAGE OPHTALMIQUE

### **Définition** (*Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*)

Les solutions pour lavage ophtalmique sont des **solutions aqueuses stériles destinées à rincer ou à laver les yeux ou à imbiber des compresses oculaires.**

Les solutions pour lavage ophtalmique peuvent contenir des excipients destinés, par exemple, à ajuster le pouvoir osmotique ou la viscosité de la préparation ou à adapter ou stabiliser le pH. Ces excipients ne nuisent pas à l'action recherchée et, aux concentrations choisies, ne provoquent pas d'irritation locale notable.

## Voie Ophtalmique

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration ophtalmique**

### SOLUTION POUR LAVAGE OPHTALMIQUE

**Les solutions pour lavage ophtalmique conditionnées en récipients multidoses contiennent un conservateur antimicrobien** approprié à concentration convenable, sauf si la préparation elle-même possède des propriétés antimicrobiennes adéquates. Le conservateur antimicrobien choisi est compatible avec les autres composants de la préparation et garde son efficacité jusqu'à la fin de la durée d'utilisation de la solution.

Lorsque les solutions pour lavage ophtalmique ne contiennent **pas de conservateur antimicrobien**, elles sont conditionnées en récipients unidoses.

Les solutions pour lavage ophtalmique utilisées au cours d'interventions chirurgicales ou en traitement de premier secours ne contiennent pas de conservateur antimicrobien et sont conditionnées en récipients unidoses.

3.4

## Voie Ophtalmique

- *Aspects biopharmaceutiques*
- Formes galéniques pour administration ophtalmique

## SOLUTION POUR LAVAGE OPHTALMIQUE

### Exemple de formulation

#### COMPOSITION P RÉCIPIENT

Acide borique	180 mg
Borate de sodium	120 mg

**Excipients** : concentré de rose turque (citronellol, nérol, géraniol, alcool benzylique, linalol, acétate de linalyle, éthyldiglycol, nérolidol, alcool phényléthylique, eugénol), chlorure de sodium, eau purifiée.

#### INDICATION

Lavage oculaire en cas d'irritation conjonctivale.



## Voie Ophtalmique

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration ophtalmique**

# POUDRES POUR COLLYRES ET POUDDRES POUR SOLUTIONS POUR LAVAGE OPHTALMIQUE

## Définition (*Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*)

Les poudres pour collyres et poudres pour solutions pour lavage ophtalmique sont des **préparations sèches stériles à dissoudre ou disperser dans un liquide approprié au moment de l'administration.**

Elles peuvent contenir des excipients destinés à faciliter la dissolution ou la dispersion, à empêcher l'agrégation des particules, à ajuster le pouvoir osmotique, à adapter ou stabiliser le pH ou à stabiliser la préparation.

Après dissolution ou mise en suspension, la préparation satisfait, selon le cas, aux exigences concernant les collyres ou les solutions pour lavage ophtalmique.



3.4

## Voie Ophtalmique

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration ophtalmique**

# POUDRES POUR COLLYRES ET POUDRES POUR SOLUTIONS POUR LAVAGE OPHTALMIQUE

## Exemple de formulation

### BACICOLINE A LA BACITRACINE PDRE/SOLV P COLLYRE

#### COMPOSITION

Poudre : p 100 ml\*

Colistiméthate sodique (DCI) 25 000 000 UI

Hydrocortisone (DCI) acétate 1 g

Bacitracine (DCI) 50 000 UI

**Excipients** : borate de sodium, acide borique, **polysorbate 80 (tensio-actif non ionique)**, chlorure de sodium.

**Solvant** : eau ppi.

\* Après reconstitution



## Voie Opthalmique

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration ophtalmique**

# PRÉPARATIONS OPHTALMIQUES SEMI-SOLIDES

## Définition (*Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*)

Les préparations ophtalmiques semi-solides sont des **pommades, crèmes ou gels stériles destinés à être appliqués sur les conjonctives ou les paupières**. Elles contiennent une ou plusieurs substances actives dissoutes ou dispersées dans un excipient approprié. Elles présentent un aspect homogène.

L'excipient utilisé est exempt de propriétés irritantes pour les conjonctives.

Les préparations ophtalmiques semi-solides sont conditionnées en petits tubes collabables, stérilisés, munis ou accompagnés d'une canule stérilisée.

Les récipients contiennent au maximum 10 g de préparation, sauf exception justifiée et autorisée. Les tubes doivent être bien fermés pour exclure toute contamination microbienne.

Les préparations ophtalmiques semi-solides peuvent également être conditionnées en récipients unidoses appropriés. Les récipients, ou les embouts des tubes, sont conçus de façon à faciliter l'administration sans risque de contamination.

### 3.4

## Voie Ophtalmique

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques pour administration ophtalmique

## PRÉPARATIONS OPHTALMIQUES SEMI-SOLIDES

### Exemple de formulation d'une pommade ophtalmique

#### ATEBEMYXINE pom ophtalm

#### COMPOSITION

Pommade : p tube

Néomycine (DCI) sulfate 17 000 UI

Polymyxine B (DCI) sulfate 50 000 UI

**Excipients** : vaseline, paraffine liquide.

#### INDICATIONS

Traitement antibactérien local des conjonctivites sévères, des kératites et des ulcères cornéens dus à des germes sensibles à la néomycine et à la polymyxine B.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.



## Voie Ophtalmique

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration ophtalmique**

## INSERTS OPHTALMIQUES

### **Définition** (*Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*)

Les inserts ophtalmiques sont des **préparations solides ou semi-solides stériles**, d'une taille et d'une forme appropriées, **destinées à être insérées dans le sac conjonctival en vue d'une action sur l'oeil**. Ils sont en général constitués d'un réservoir de substance active incorporé dans une matrice ou entouré de membranes de contrôle du débit.

La substance active, plus ou moins soluble dans le liquide lacrymal, est libérée pendant une durée déterminée.

Les inserts ophtalmiques sont conditionnés individuellement en récipients stériles.

### 3.4

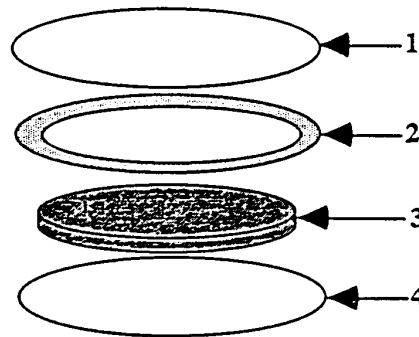
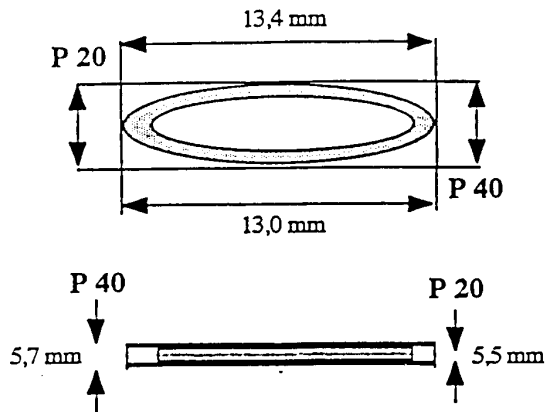
## Voie Ophtalmique

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques pour administration ophtalmique

## INSERTS OPHTALMIQUES

### Inserts insolubles

Les inserts insolubles sont retirés de leur site d'application après un temps variable, puisqu'ils ne sont pas éliminés naturellement ni par solubilisation ni par biodégradation.



1. Membrane polymérique
2. Dioxyde de titane
3. Réservoir de pilocarpine
4. Membrane polymérique



3.5

## Voies Nasale et Pulmonaire

VOIES NASALE  
ET  
PULMONAIRE

Aspects biopharmaceutiques des  
voies nasale et pulmonaire

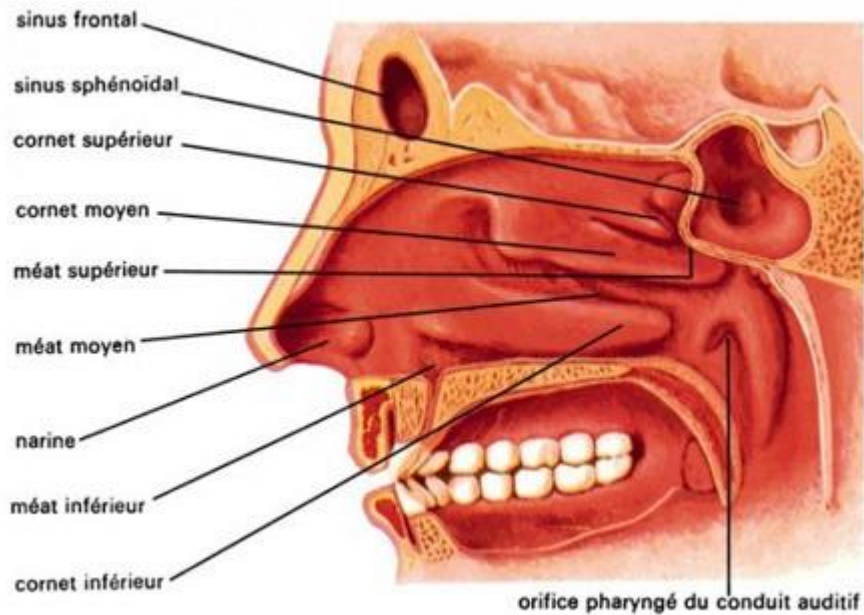
Formes galéniques pour administration  
nasale et pulmonaire

3.5

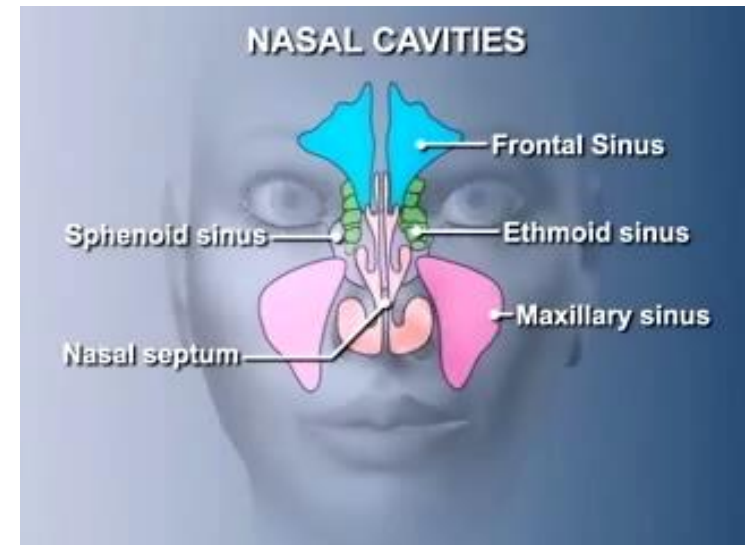
## Voie Nasale et Pulmonaire

- **Aspects biopharmaceutiques**
- *Formes galéniques pour administration nasale et pulmonaire*

## STRUCTURES ANATOMIQUES



<http://www.institut-nez.fr/>



Vidéo pour information uniquement

## Voie Nasale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration nasale**

# PRÉPARATIONS NASALES

## Définition (*Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*)

Les préparations nasales sont des **préparations liquides, semi-solides ou solides destinées à l'administration dans les cavités nasales en vue d'une action locale ou systémique**. Elles contiennent une ou plusieurs substances actives. Les préparations nasales sont, dans la mesure du possible, non irritantes et n'exercent aucun effet notable sur les fonctions de la muqueuse nasale et de ses cils. Les préparations nasales aqueuses sont habituellement isotoniques et peuvent contenir des excipients destinés, par exemple, à ajuster la viscosité de la préparation, à adapter ou stabiliser le pH, à augmenter la solubilité de la ou des substances actives ou à stabiliser la préparation.

Les préparations nasales **sont conditionnées en récipients multidoses ou unidoses**, éventuellement munis d'un dispositif d'administration approprié qui peut être conçu pour empêcher la pénétration de tout agent de contamination.

Sauf exception justifiée et autorisée, les préparations nasales aqueuses conditionnées en récipients multidoses contiennent un conservateur antimicrobien approprié à concentration convenable, sauf si la préparation elle-même possède des propriétés antimicrobiennes adéquates.



## Voie Nasale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration nasale**

# PRÉPARATIONS LIQUIDES POUR INSTILLATION OU PULVÉRISATION

## Définition (*Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*)

Les préparations liquides pour instillation ou pulvérisation nasale sont des solutions, des émulsions ou des suspensions destinées à être instillées ou pulvérisées dans les cavités nasales.

Les émulsions peuvent présenter des signes de séparation des phases, mais sont facilement redispersées par agitation. Les suspensions peuvent présenter un sédiment, qu'il est facile de disperser par agitation de façon à obtenir une suspension suffisamment stable pour permettre l'administration de la dose voulue.

Les préparations liquides pour instillation nasale sont habituellement conditionnées en récipients multidoses comportant un dispositif d'administration approprié.

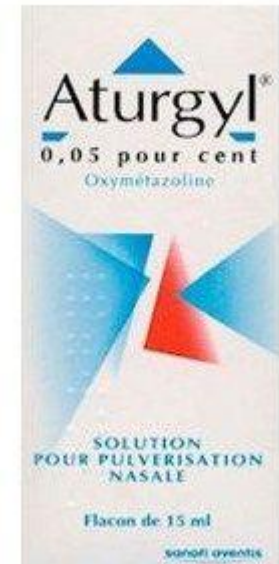
Les préparations liquides pour pulvérisation nasale sont conditionnées en récipients avec nébuliseur, ou en récipients pressurisés munis d'un système d'administration approprié, avec ou sans valve doseuse, satisfaisant aux exigences de la monographie Préparations pharmaceutiques pressurisées.

La taille des gouttelettes pulvérisées est telle que leur dépôt se localise dans la cavité nasale.

3.5

## Voie Nasale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration nasale**



## PRÉPARATIONS LIQUIDES POUR INSTILLATION OU PULVÉRISATION

### *Exemple de formulation*

### **ATURGYL 0,05 % SOL P PULV NASAL**

#### **COMPOSITION p flacon**

**Oxymétazoline (DCI) chlorhydrate 7,5 mg**

**Excipients** : chlorure de benzalkonium, chlorure de sodium, eau purifiée.

#### **INDICATIONS**

**Traitement local de courte durée des états congestifs aigus au cours des rhinites et des sinusites de l'adulte et des adolescents de plus de 15 ans.**

3.5

## Voie Nasale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration nasale**

# POUDRES NASALES

## Définition (*Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition*)

Les poudres nasales sont des **poudres destinées à être insufflées dans la cavité nasale à l'aide d'un dispositif approprié.**

Elles satisfont aux exigences de la monographie Poudres pour application cutanée.

**La taille des particules des poudres nasales est telle que leur dépôt soit localisé dans la cavité nasale ; elle est vérifiée par des méthodes adéquates de détermination de la taille des particules.**

3.5

## Voie Nasale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration nasale**

# PRÉPARATIONS NASALES SEMI-SOLIDES

## Définition

*(Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition)*

Les préparations nasales semi-solides satisfont aux exigences de la monographie Préparations semi-solides pour application cutanée.

Les récipients sont adaptés à la délivrance du produit au site d'application.

3.5

## Voie Nasale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration nasale**

## PRÉPARATIONS NASALES SEMI-SOLIDES

### *Exemple de formulation d'une pommade nasale*

#### BACTROBAN 2 % POM NASAL

#### COMPOSITION P TUBE

Mupirocine (DCI) 60 mg

(sous forme de mupirocine calcique : 2,15 g/100 g)

Excipients : vaseline, esters de glycérol (Softisan 649).

#### INDICATIONS

L'éradication du portage nasal de *Staphylococcus aureus* dans les staphylococcies cutanées récidivantes chez le porteur chronique de staphylocoques, en administration discontinue ;  
la prévention des auto-infections à *Staphylococcus aureus* chez les hémodialysés.



3.5

## Voie Nasale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques pour administration nasale**

## SOLUTIONS POUR LAVAGE NASAL

### Définition

*(Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition)*

Les solutions pour lavage nasal sont en général des solutions aqueuses isotoniques destinées au nettoyage des fosses nasales.

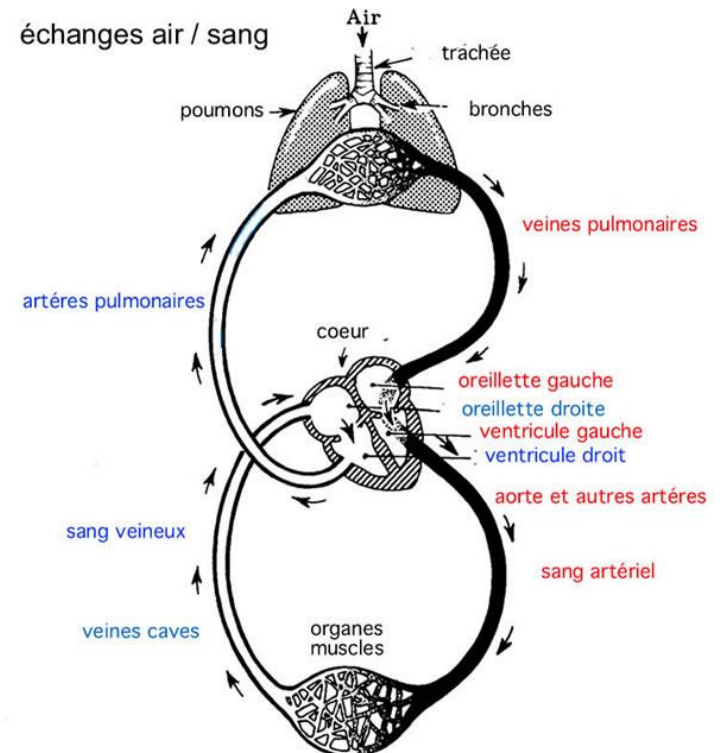
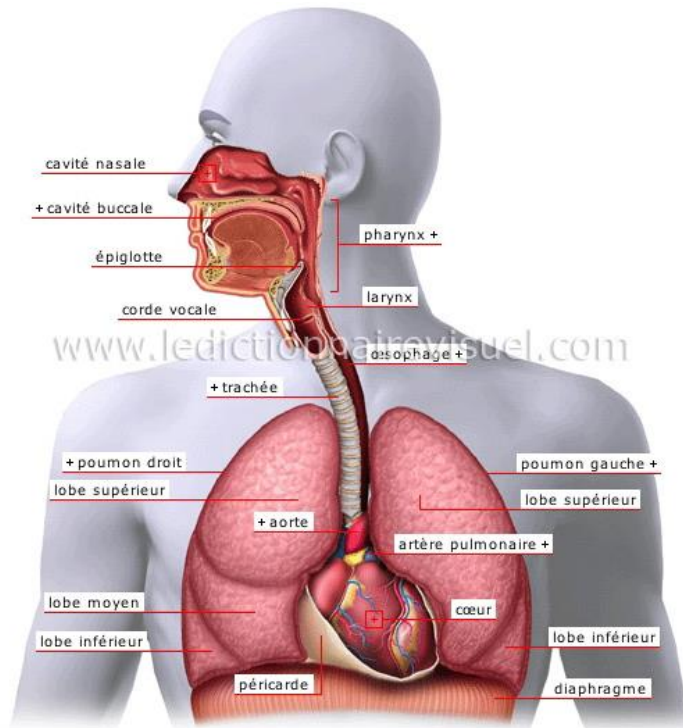
Les solutions pour lavage nasal destinées à être appliquées sur une partie lésée ou à être utilisées avant une intervention chirurgicale sont stériles.

## Voie Nasale et Pulmonaire

3.5

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques pour administration pulmonaire

## PHYSIOLOGIE DE LA VOIE PULMONAIRE

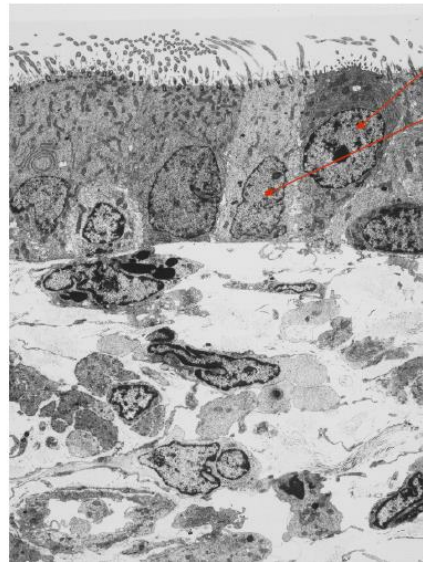
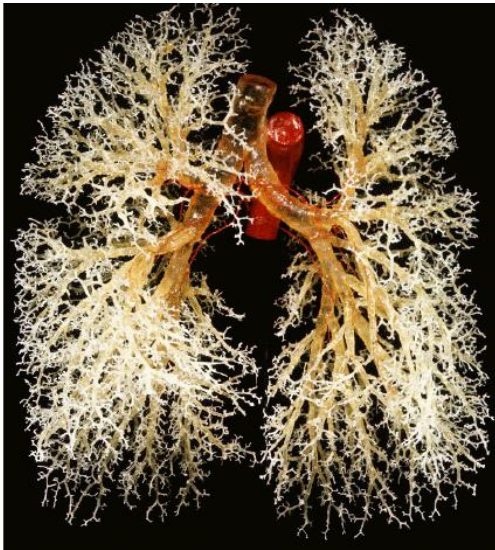


3.5

## Voie Nasale et Pulmonaire

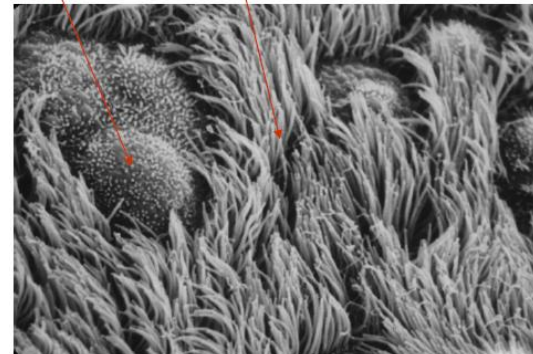
- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques pour administration pulmonaire

### PHYSIOLOGIE DE LA VOIE PULMONAIRE



Cellules à mucus (calciformes)

Cellules ciliées



Epithélium bronchiolaire

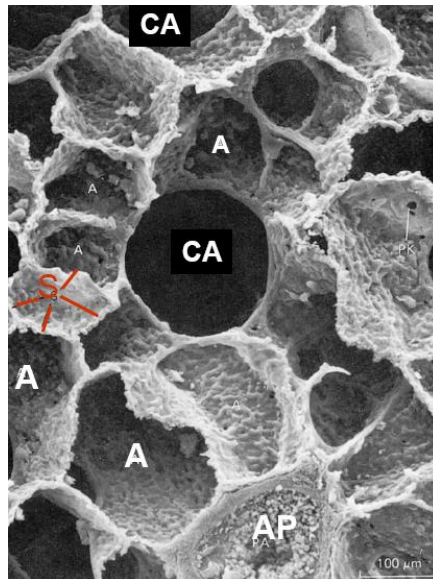
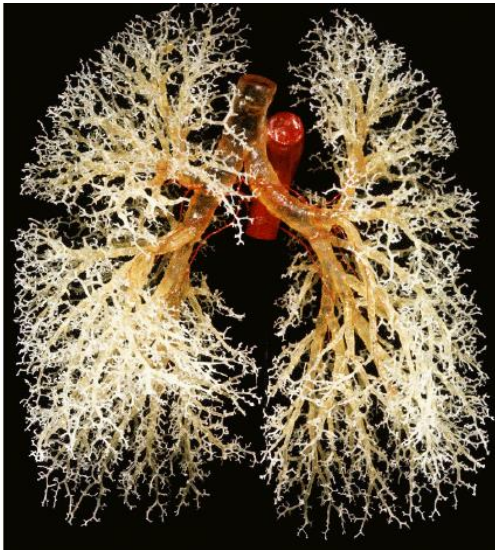


3.5

## Voie Nasale et Pulmonaire

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques pour administration pulmonaire

## PHYSIOLOGIE DE LA VOIE PULMONAIRE



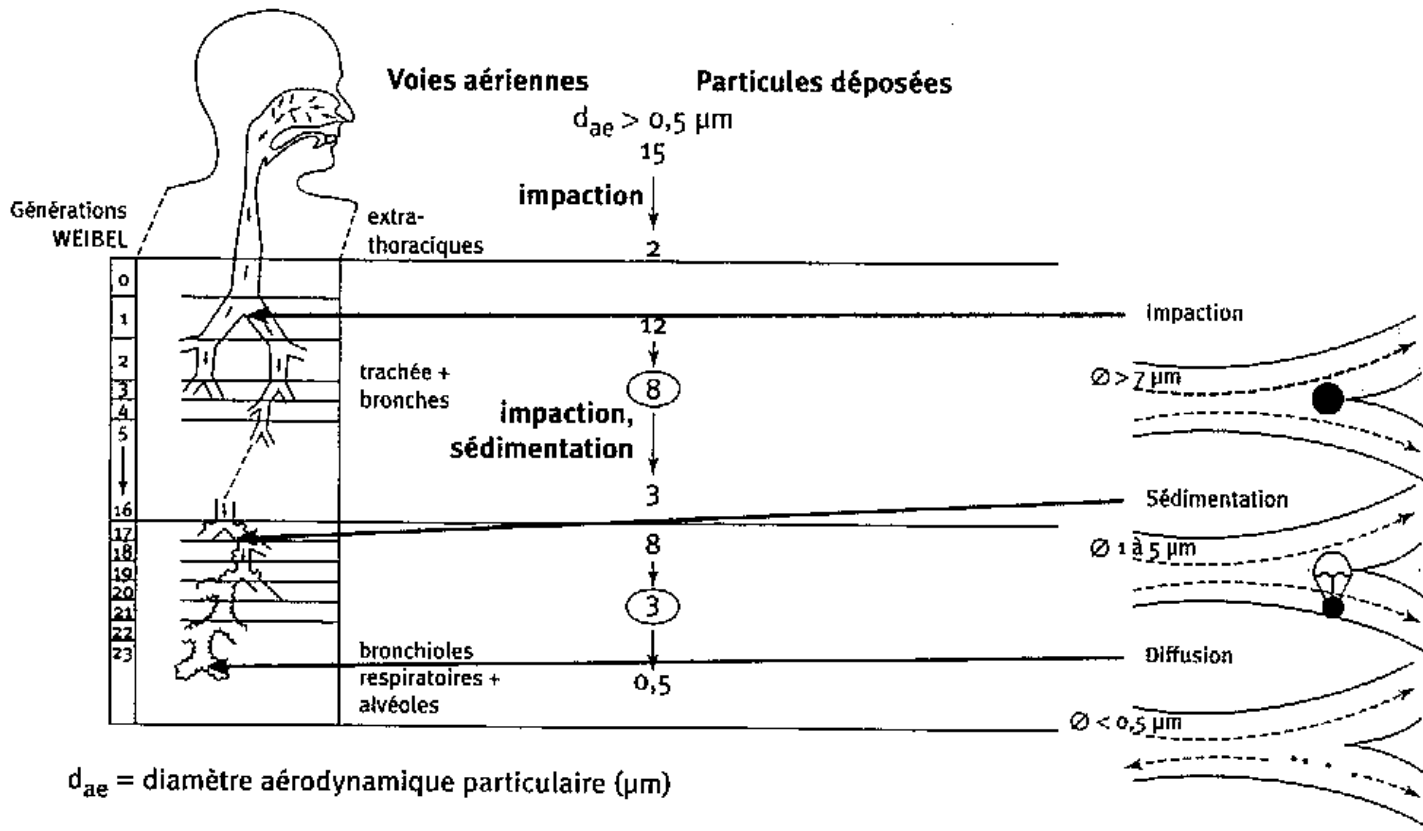
**300 -500 millions d'alvéoles**  
**Ø 300 μm**  
**Surface alvéolaire: 80-100 m<sup>2</sup>**  
**Pneumocytes de type I et II**  
**(surfactant)**  
**Macrophages**

3.5

## Voie Nasale et Pulmonaire

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques pour administration pulmonaire

### PHYSIOLOGIE DE LA VOIE PULMONAIRE



## Voie Nasale et Pulmonaire

- *Aspects biopharmaceutiques*
- *Formes galéniques pour administration pulmonaire*

# PRÉPARATIONS POUR INHALATION

## Définition (Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition)

Les préparations pour inhalation sont des **préparations liquides ou solides** destinées à être **administrées dans les poumons sous forme de vapeurs ou d'aérosols**, en vue d'une **action locale ou systémique**. Elles contiennent une ou plusieurs substances actives qui peuvent être dissoutes ou dispersées dans un excipient approprié.

Les préparations pour inhalation peuvent, suivant leur type, contenir des gaz propulseurs, des cosolvants, des diluants, des conservateurs antimicrobiens, des solubilisants, des stabilisants, etc. Ces excipients n'exercent aucun effet notable sur les fonctions de la muqueuse du tractus respiratoire et de ses cils.

Les suspensions et émulsions sont facilement dispersibles par agitation et demeurent suffisamment stables pour que la dose correcte soit délivrée.

Les préparations pour inhalation sont conditionnées en récipients multidoses ou unidoses.

3.5

## Voie Nasale et Pulmonaire

- *Aspects biopharmaceutiques*
- *Formes galéniques pour administration pulmonaire*

## LES PRÉPARATIONS DESTINÉES À ÊTRE CONVERTIES EN VAPEUR

### Définition (Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition)

Les préparations destinées à être converties en vapeur sont des solutions, des suspensions, des émulsions ou des préparations solides. Elles sont généralement ajoutées à de l'eau chaude et la vapeur générée est inhalée.

### Exemple de formulation

#### BALSOFUMINE 1 % sol p inhal p fumig mentholée

##### COMPOSITION

Solution (p 100 g) :	simple	mentholée
Baume du Pérou	1 g	1 g
Benjoin, teinture	10 g	10 g
Eucalyptus, teinture	60 g	60 g
Lavande, huile essentielle	1 g	1 g
Thym, huile essentielle	1 g	1 g
Lévomenthol (DCI)	-	1 g

Excipients : alcool, eau purifiée.



3.5

## Voie Nasale et Pulmonaire

- *Aspects biopharmaceutiques*
- *Formes galéniques pour administration pulmonaire*

# PRÉPARATIONS LIQUIDES POUR NÉBULISATION

## Définition (1) (Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition)

Les préparations liquides pour nébulisation sont **des solutions, suspensions ou émulsions destinées à être converties en aérosols au moyen de nébuliseurs.**

Les préparations liquides pour nébulisation présentées sous forme concentrée sont diluées au volume prescrit avec le liquide indiqué, avant emploi. Les préparations liquides pour nébulisation peuvent également être préparées à partir de poudres.



Vidéo pour information uniquement

## Voie Nasale et Pulmonaire

- *Aspects biopharmaceutiques*
- *Formes galéniques pour administration pulmonaire*

# PRÉPARATIONS LIQUIDES POUR NÉBULISATION

## Définition (2) (Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition)

Le pH des préparations liquides pour nébulisation n'est ni inférieur à 3 ni supérieur à 10.

Les préparations liquides pour nébulisation présentées en récipients multidoses peuvent contenir un conservateur antimicrobien approprié à concentration convenable, à moins que la préparation elle-même ne possède des propriétés antimicrobiennes adéquates.

Lorsqu'elles sont présentées en récipients multidoses mais ne contiennent pas de conservateur antimicrobien et ne possèdent pas des propriétés antimicrobiennes adéquates, les préparations liquides pour nébulisation sont stériles et conditionnées dans des récipients empêchant la contamination microbienne du contenu pendant la conservation et l'utilisation.

Sauf exception justifiée et autorisée, les préparations liquides pour nébulisation présentées en récipients unidoses sont stériles et ne contiennent pas de conservateur antimicrobien.

Les nébuliseurs sont des dispositifs qui convertissent les liquides en aérosols sous l'effet de gaz sous haute pression ou de vibrations ultrasoniques, ou par d'autres méthodes. Ils permettent l'inhalation de la dose à un débit de délivrance de la substance active approprié pendant une certaine durée, couvrant plusieurs inspirations consécutives, et avec une taille de particules assurant le dépôt de la préparation dans les poumons.

Les nébuliseurs peuvent être autodéclenchés par l'inspiration ou mettre en œuvre d'autres techniques de synchronisation ou de modification du fonctionnement du nébuliseur avec la respiration du patient.

## Voie Nasale et Pulmonaire

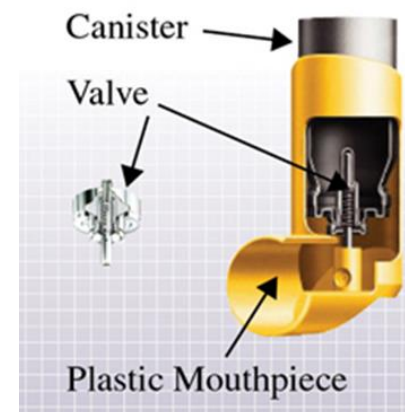
- *Aspects biopharmaceutiques*
- *Formes galéniques pour administration pulmonaire*

# PRÉPARATIONS POUR INHALATION DISPENSÉES AU MOYEN D'INHALATEURS-DOSEURS PRESSURISÉS

## Définition (Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition)

Les préparations pour inhalation dispensées au moyen d'**inhalateurs-doseurs pressurisés** sont des **solutions, suspensions ou émulsions** conditionnées en **réipients comportant une valve doseuse** et maintenues sous pression avec (un) des gaz propulseur(s) approprié(s), qui peuvent également servir de solvants.

La dose délivrée est la dose délivrée à la sortie de l'inhalateur. Pour certaines préparations, la dose est établie en termes de dose prémesurée. Celle-ci est déterminée par addition de la dose délivrée et de la quantité de préparation qui s'est déposée dans l'inhalateur. Elle peut également être déterminée directement.



3.5

## Voie Nasale et Pulmonaire

- *Aspects biopharmaceutiques*
- *Formes galéniques pour administration pulmonaire*

# PRÉPARATIONS POUR INHALATION DISPENSÉES AU MOYEN D'INHALATEURS-DOSEURS NON PRESSURISÉS

## Définition (1)

(Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition)

Les préparations pour inhalation dispensées au moyen d'**inhalateurs-doseurs non pressurisés** sont des **solutions, suspensions ou émulsions** administrées avec des **inhalateurs** qui convertissent les liquides en aérosols par l'action de **jets liquides (simples ou multiples), de vibrations ultrasoniques ou d'autres dispositifs**. Le volume de liquide converti en aérosol est soit prémesuré soit mesuré par l'inhalateur de telle sorte que la dose délivrée puisse être inhalée en 1 ou plusieurs inspirations.





## Voie Nasale et Pulmonaire

- *Aspects biopharmaceutiques*
- *Formes galéniques pour administration pulmonaire*

# PRÉPARATIONS POUR INHALATION DISPENSÉES AU MOYEN D'INHALATEURS-DOSEURS NON PRESSURISÉS

## Définition (2) (Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition)

Les préparations dispensées au moyen d'inhalateurs-doseurs non pressurisés qui sont présentées en récipients multidoses peuvent contenir un conservateur antimicrobien approprié à concentration convenable, à moins que la préparation elle-même ne possède des propriétés antimicrobiennes adéquates.

Lorsqu'elles sont présentées en récipients multidoses mais ne contiennent pas de conservateur antimicrobien et ne possèdent pas de propriétés antimicrobiennes adéquates, les préparations pour inhalation dispensées au moyen d'inhalateurs-doseurs non pressurisés sont stériles et conditionnées en récipients empêchant la contamination microbienne du contenu pendant la conservation et l'utilisation.

Sauf exception justifiée et autorisée, les préparations dispensées au moyen d'inhalateurs-doseurs non pressurisés qui sont présentées en récipients unidoses sont stériles et ne contiennent pas de conservateur antimicrobien.

## Voie Nasale et Pulmonaire

- *Aspects biopharmaceutiques*
- *Formes galéniques pour administration pulmonaire*

## POUDRES POUR INHALATION

### Définition (Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition)

Les **poudres** pour inhalation sont conditionnées en récipients **unidoses** ou **multidoses**. Leurs substances actives peuvent être combinées à un excipient approprié destiné à en faciliter l'utilisation. Elles sont administrées au moyen d'**inhalateurs à poudre**. Dans le cas des inhalateurs à doses prémesurées, l'inhalateur est chargé avec des unités de prise telles que des capsules ou autres formes pharmaceutiques appropriées. Dans le cas des inhalateurs comportant un réservoir de poudre, la délivrance des doses unitaires s'effectue grâce à un mécanisme doseur intégré à l'inhalateur.

La dose délivrée est la dose délivrée à la sortie de l'inhalateur. Pour certaines préparations, la dose indiquée sur l'étiquette est établie en termes de dose prémesurée ou de dose préconditionnée. La dose prémesurée est déterminée par addition de la dose délivrée et de la quantité de préparation qui s'est déposée dans l'inhalateur. Elle peut également être déterminée directement.



**3.6**

## **Voie Rectale**

3.6

## Voie Rectale

- Aspects biopharmaceutiques
- *Formes galéniques*



## VOIE RECTALE

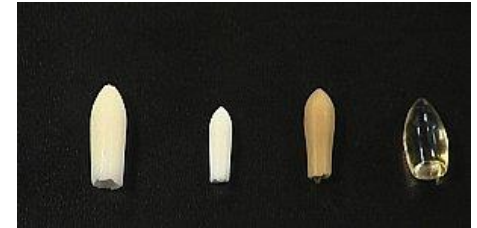
Définition Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition

- ▶ Les préparations rectales sont des préparations destinées à être administrées par voie rectale en vue d'une **action locale** ou  **systémique** ou à des fins de **diagnostic**.
- ▶ Plusieurs catégories de préparations rectales peuvent être distinguées :
  - les **suppositoires**,
  - les capsules rectales,
  - les solutions, émulsions et suspensions rectales,
  - les poudres et comprimés pour solutions ou suspensions rectales,
  - les préparations rectales semi-solides,
  - les mousses rectales,
  - les tampons rectaux.

3.6

## Voie Rectale

- **Aspects biopharmaceutiques**
- *Formes galéniques*



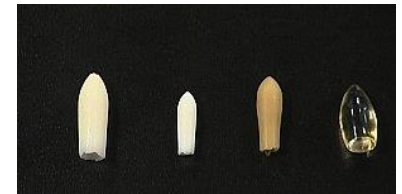
## VOIE RECTALE

- ▶ **Action locale** : suppositoires antihémorroïdaires, antiparasitaires, anesthésiques locaux...
- ▶ **Action locale mécanique** : suppositoires laxatifs à base de gélatine et de glycérine
- ▶ **Action systémique** : suppositoires contenant des principes actifs antiinflammatoires, analgésiques, sédatifs...
  - ▶ L'action systémique est obtenue après absorption des substances actives au niveau de l'ampoule rectale qui est très vascularisée par les veines hémorroïdaires inférieures, moyennes et supérieures (cf schéma page suivante)
  - ▶ L'effet de premier passage hépatique est évité lors de l'absorption au niveau des veines proches du rectum (hémorroïdaires inférieures et moyennes)

3.6

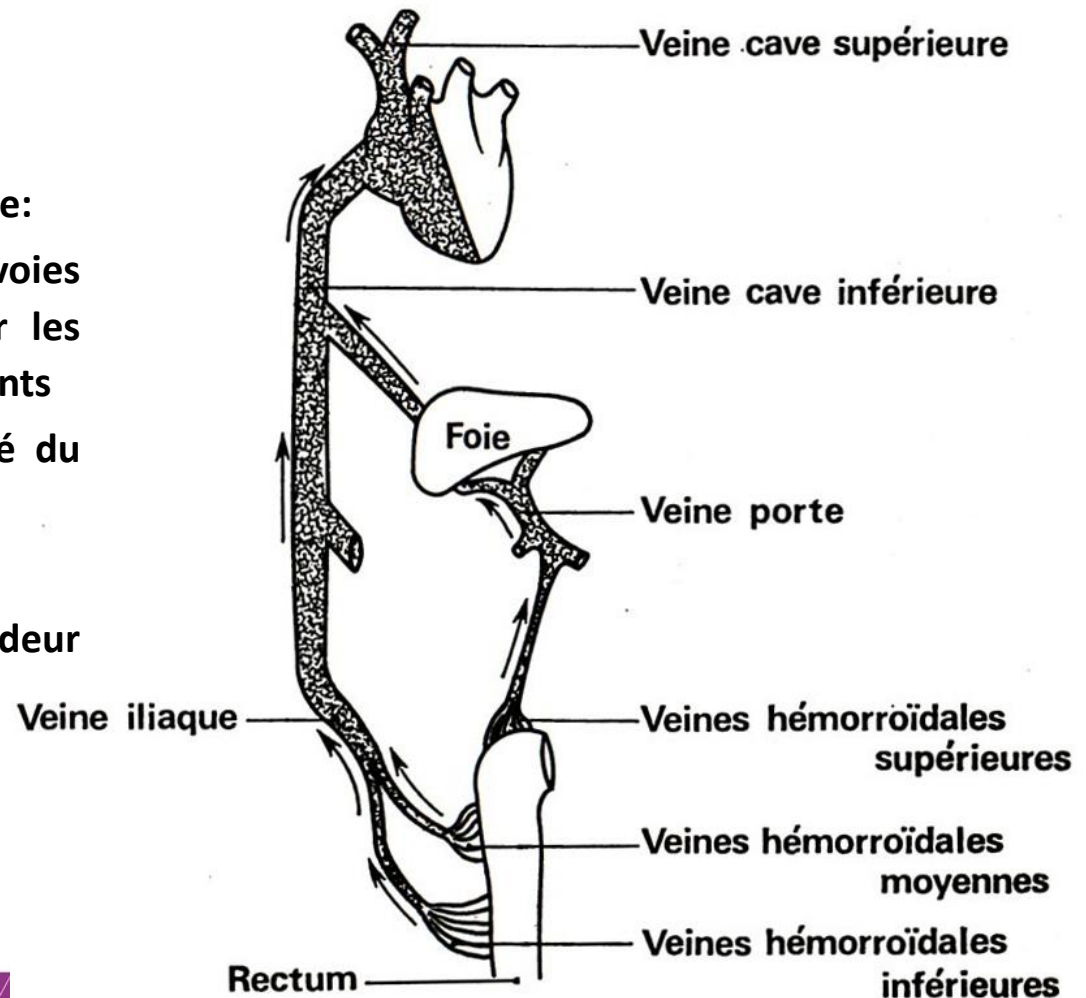
## Voie Rectale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



## VOIE RECTALE

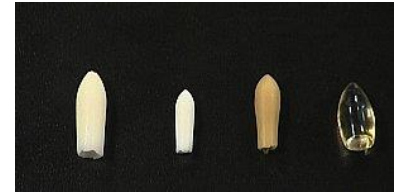
- ▶ La voie rectale est généralement utilisée:
- ▶ En cas d'impossibilité d'autres voies d'administration : en pédiatrie, pour les personnes âgées, en cas de vomissements
- ▶ Pour des problèmes liés à l'instabilité du principe actif en milieu gastrique
- ▶ Pour éviter des intolérances gastriques
- ▶ Pour administrer des médicaments d'odeur et/ou de saveur désagréable



3.6

## Voie Rectale

- Aspects biopharmaceutiques
- *Formes galéniques*



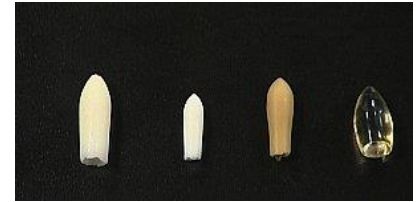
## VOIE RECTALE

- ▶ **Absorption:** l'absorption se fait après libération des principes actifs par fusion ou dissolution de la base des suppositoires ou capsules, diffusion des principes actifs dans l'ampoule rectale
- ▶ La muqueuse rectale possède une forte capacité d'absorption mais sa surface est faible
- ▶ Il existe de grandes variabilités interindividuelles d'absorption
- ▶ Il existe de grandes variabilités d'absorption selon les principes actifs: absorption rapide et intense de certains principes actifs, retardée pour d'autres

3.6

## Voie Rectale

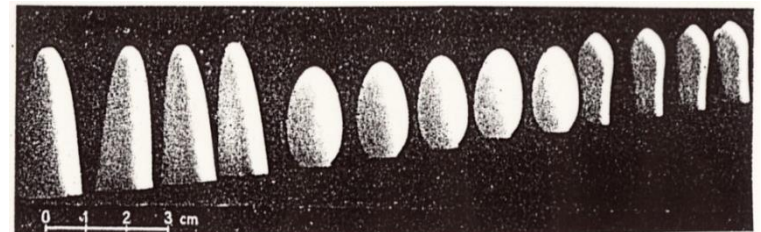
- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**



## FORMES GALÉNIQUES POUR LA VOIE RECTALE

### ▷ Suppositoires (Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition)

- ▷ Les suppositoires sont des **préparations unidoses solides**. Leur forme, volume et consistance sont adaptés à l'administration par voie rectale.
- ▷ Ils contiennent 1 ou plusieurs substances actives dispersées ou dissoutes dans une base appropriée qui est, suivant le cas, soluble ou dispersible dans l'eau ou fond à la température du corps. Ils peuvent également contenir, si nécessaire, d'autres excipients tels que des agents diluants, absorbants, tensioactifs, lubrifiants, des conservateurs antimicrobiens et des colorants autorisés par l'Autorité compétente.
- ▷ **Formes** conique, ogivale, sphéro-cylindrique, sécable
- ▷ Masses 1g (nourrissons), 2g (enfants), 3g (adultes)

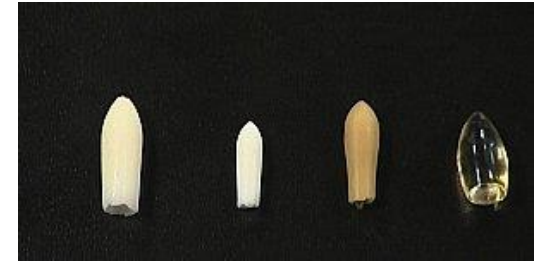




3.6

## Voie Rectale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**



## FORMES GALÉNIQUES POUR LA VOIE RECTALE

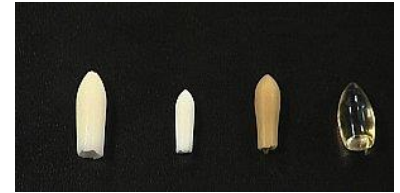
### ▷ Capsules rectales (Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition)

- ▷ Les capsules rectales sont des préparations unidoses solides se présentant sur le plan général comme les **capsules à enveloppe molle**, mais pouvant être recouvertes d'un enrobage lubrifiant. Les capsules rectales sont allongées, elles sont lisses et leur aspect extérieur est uniforme.

3.6

## Voie Rectale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**



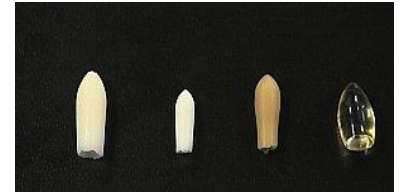
## FORMES GALÉNIQUES POUR LA VOIE RECTALE

- ◊ **Solutions, émulsions et suspensions rectales (Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition)**
- ◊ Les solutions, émulsions et suspensions rectales sont des **préparations liquides** destinées à l'administration rectale. Les solutions, émulsions et suspensions rectales sont conditionnées en **réipients unidoses** et contiennent 1 ou plusieurs substances actives dissoutes ou dispersées dans de l'eau, du glycérol, des macrogols (polyéthylèneglycol) ou d'autres solvants appropriés. Les émulsions peuvent présenter des signes de séparation des phases, mais sont facilement redispersées par agitation. Les suspensions peuvent présenter un sédiment, qu'il est facile de disperser par agitation de façon à obtenir une suspension suffisamment stable pour permettre l'administration de la dose voulue.
- ◊ Les solutions, émulsions et suspensions rectales sont présentées en réipients d'une contenance de **2,5 mL à 2000 mL**. Le réipient est de forme adaptée à l'application de la préparation dans le rectum ou est muni d'un dispositif approprié

3.6

## Voie Rectale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**

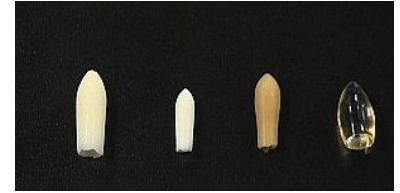


## FORMES GALÉNIQUES POUR LA VOIE RECTALE

- ▶ **Poudres et comprimés pour solutions ou suspensions rectales (Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition)**
- ▶ Les poudres et comprimés destinés à la préparation de solutions ou suspensions rectales sont des **préparations unidoses** qui sont dissoutes ou dispersées dans l'eau ou d'autres solvants appropriés au moment de l'administration. Ils peuvent contenir des excipients destinés à faciliter la dissolution ou la dispersion ou à empêcher l'agrégation des particules.
- ▶ **Préparations rectales semi solides (Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> Edition)**
- ▶ Les préparations rectales semi-solides sont des **pommades, crèmes ou gels**. Elles se présentent souvent sous la forme de préparations **unidoses** dispensées au moyen de récipients munis d'un dispositif approprié. (cf. préparation semi solides pour application cutanée)

## Voie Rectale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**



## FORMES GALÉNIQUES POUR LA VOIE RECTALE

### ▷ Mousses rectales (Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition)

- ▷ Les mousses rectales satisfont aux exigences de la monographie Mousses médicamenteuses :
- ▷ Les mousses médicamenteuses sont des préparations constituées par la dispersion d'un volume important de gaz dans une préparation liquide contenant généralement une ou plusieurs substances actives, un agent tensioactif assurant leur formation, et divers autres excipients. Les mousses médicamenteuses sont le plus souvent destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses.

### ▷ Tampons rectaux (Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition)

- ▷ Les tampons rectaux sont des préparations unidoses solides destinées à être introduites dans la partie inférieure du rectum pour une durée limitée. Ils satisfont aux exigences de la monographie Tampons médicamenteux: Les tampons médicamenteux sont des préparations solides unidoses destinées à être introduites dans les cavités corporelles pour une durée limitée. Ils sont constitués d'un matériau approprié, tel que cellulose, collagène ou silicone, imprégné d'une ou plusieurs substance(s) active(s).

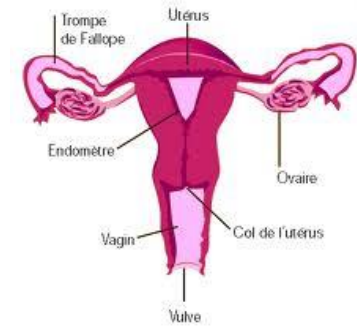
**3.7**

## **Voie Vaginale**

## 3.7

### Voie Vaginale

- Aspects biopharmaceutiques
- Formes galéniques



## DESCRIPTION ANATOMIQUE ET CONTRAINTES

- Conduit de 8 cm de long qui va du col de l'utérus à la vulve.
- Pas de sécrétions mais une transsudation séreuse qui se fait à travers l'épithélium.
- pH=5 à cause de la flore : production d'acide lactique par le Bacille de Döderlein assurant le pH acide de 5.
- Vagin irrigué par des artères et des veines qui ne mènent pas au foie : pas d'effet de 1<sup>er</sup> passage hépatique.

### Contraintes de la voie vaginale

- Milieu peu confiné avec beaucoup de replis de la muqueuse
- Écoulement (menstruel) et naturel qui ne doit pas gêner l'administration du médicament qui doit exercer son effet
- Voie peu appréciée : en fondant le médicament génère du liquide
- Les médicaments sont administrés le soir au coucher pour les formes solides

## 3.7

### Voie Vaginale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**

## DÉFINITION DES PRÉPARATIONS VAGINALES

*Pharmacopée européenne 10<sup>ème</sup> Edition*

- ▶ Les préparations vaginales sont des préparations liquides, semi-solides ou solides destinées à être administrées par voie vaginale, généralement en vue d'une action locale. Elles contiennent 1 ou plusieurs substances actives dans un excipient approprié.
- ▶ Plusieurs catégories de préparations vaginales peuvent être distinguées :
  - les ovules,
  - les comprimés vaginaux,
  - les capsules vaginales,
  - les solutions, émulsions et suspensions vaginales,
  - les comprimés pour solutions ou suspensions vaginales,
  - les préparations vaginales semi-solides,
  - les mousses vaginales,
  - les tampons vaginaux médicamenteux.

## 3.7

### Voie Vaginale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**

## LES OVULES

### *Pharmacopée européenne 10<sup>ème</sup> Edition*

- ▶ Les ovules sont des préparations unidoses solides, de forme généralement ovoïdes.
- ▶ Leur volume et leur consistance sont adaptés à l'administration par voie vaginale.
- ▶ Ils contiennent une ou plusieurs substances actives dispersées ou dissoutes dans une base appropriée qui est suivant les cas soluble ou dispersible dans l'eau ou fond à la température du corps.
- ▶ Ils peuvent contenir si nécessaire d'autres excipients tels que des agents diluants, absorbants, tensioactifs, lubrifiants, des conservateurs et des colorants autorisés par l'Autorité compétente.





## 3.7

### Voie Vaginale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**

## LES COMPRIMÉS VAGINAUX

Pharmacopée européenne 10<sup>ème</sup> Edition

Les comprimés vaginaux sont des préparations unidoses solides. Ils répondent sur le plan général à la définition donnée pour les comprimés non enrobés ou les comprimés pelliculés dans la **monographie Comprimés** de la Ph. Européenne.

### Caractéristiques des comprimés vaginaux

Les comprimés vaginaux doivent pouvoir se déliter d'une très petite quantité de liquide

Ils ne doivent pas modifier le pH normal vaginal qui participe à l'autodéfense contre l'implantation de germes exogènes éventuellement pathogènes. Au contraire, les comprimés vaginaux pourront dans certains cas contribuer au rétablissement du pH acide.

Ils ont fréquemment une forme allongée pour faciliter leur administration. Leur épaisseur doit être faible pour faciliter le délitement du comprimé. Leur masse varie de 0,5g à 3g.



### 3.7

## Voie Vaginale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**



## LES CAPSULES VAGINALES

### Pharmacopée européenne 10<sup>ème</sup> Edition

Les capsules vaginales sont des préparations unidoses solides. Elles se présentent en général comme des **capsules à enveloppe molle** comme définies dans la **monographie Capsules**, dont elles diffèrent simplement par la forme et la taille. Les capsules vaginales sont de forme variable, mais le plus souvent ovoïde ; elles sont lisses et leur aspect extérieur est uniforme.

Ces capsules ont tendance à remplacer les ovules.

Elles répondent aux mêmes caractéristiques de formulation et de fabrication que les capsules molles pour la voie orale ⇒ cf paragraphe 2 (formes orales solides)

### 3.7

## Voie Vaginale

- *Aspects biopharmaceutiques*
- **Formes galéniques**

## AUTRES FORMES VAGINALES D'INTÉRÊT

Les autres formes galéniques pour l'administration vaginale décrites à la Pharmacopée européenne sont peu répandues; On peut noter toutefois l'utilisation de

- ▶ Crèmes vaginales (cf. partie 2.3 sur les formes cutanées pour la définition et la formulation des crèmes).

- ▶ Systèmes de diffusion vaginal = anneau

Ex. Nuvaring



- ▶ Capsules dures

Ex. Trophigyl (gélules de lyophilisat de lactobacillus casei)



## CONCLUSION

### Médicaments et autres Produits de santé

- Produits de santé ne se limitent pas aux médicaments mais il existe une grande diversité de produits de santé (DM...)
- Cadre réglementaire (CSP, ANSM, Pharmacopées, BPF, BPP...)
- Composition d'un médicament ne se limite pas aux principes actifs : + excipients → une forme galénique, pour une voie d'administration donnée, et un conditionnement adaptés

### Voies d'administration des médicaments et formes galéniques associées

- Il existe de nombreuses voies d'administration : orale, parentérale, cutanée, trans-muqueuses...
- Chaque voie présente des contraintes biopharmaceutiques particulières et permet soit une action locale soit une action systémique ou les 2
- Chaque voie d'administration présente des avantages et des inconvénients, le devenir du principe actif dans l'organisme sera différent selon la voie d'administration et selon la forme galénique