

INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES
FACULTE DE PHARMACIE
LYON

ENSEIGNEMENT DIRIGE
DE
PHARMACIE GALENIQUE

1ère ANNEE

Laboratoire de Pharmacie Galénique Industrielle et Biogalénique

Professeur M. ROLLET

INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES
FACULTE DE PHARMACIE
LYON

Laboratoire de Pharmacie Galénique Industrielle et Biogalénique

Professeur M. ROLLET

ENSEIGNEMENT DIRIGE DE PHARMACIE GALENIQUE

1ère ANNEE

J. BARDON : Maître de Conférences

P. SEBERT : Maître de Conférences

C. CHAUMAT : Maître de Conférences

N. ROBELIN : Praticien Hospitalier

Universitaire

SOMMAIRE

| | PAGES |
|--|-------|
| - Bonnes Pratiques de préparation des médicaments | 2 |
| - Formes galéniques orales solides présentées en formes galéniques multidoses (poudres, granulés) | 4 |
| - Poudres réparties dans des contenants non ingérables (paquets, sachets) | 9 |
| et ingérables (cachets, capsules molles, gélules) | 10 |
| - Formes orales solides agglomérées en formes galéniques unitaires (comprimés et formes dérivées : dragées, comprimés pelliculés, comprimés multicouches etc..., lyophilisats oraux, pâtes officinales, pilules, sphéroïdes médicamenteux) | 15 |
| - Formes pharmaceutiques destinées aux muqueuses (collyres et formes ophtalmiques, aérosols, formes nasales, buccales et auriculaires) | 26 |
| - Préparations pour usage parentéral (solutions, émulsions, suspensions injectables) | 36 |
| - Quelques exemples de questions posées à l'épreuve de Pharmacie Galénique du concours de fin de 1ère Année | 43 |

BONNES PRATIQUES DE PREPARATION DES MEDICAMENTS

Un médicament est constitué par l'association dans une forme galénique d'un ou plusieurs principes actifs et d'une ou plusieurs substances auxiliaires.

La préparation des médicaments est obligatoirement effectuée sous la responsabilité d'un pharmacien. Elle peut avoir lieu :

- à l'officine

. préparations individuelles ou personnalisées répondant en général à une prescription médicale

. préparations "par lots" :

* préparations où il y a une simple division suivie d'un conditionnement et d'un étiquetage (exemples : alcool, plantes médicinales...)

* préparations de formules comportant la mise en forme pharmaceutique, le conditionnement et l'étiquetage

- dans l'industrie (spécialités pharmaceutiques : elles sont toujours fabriquées par lots)

- dans les pharmacies des établissements de soins.

Les conditions de préparation des médicaments doivent être très rigoureuses de façon à ce qu'aucune erreur ne puisse se produire, ce qui mettrait en danger la sécurité du malade (exemples d'erreurs potentielles : absence ou erreur de principe actif dans le médicament ; conditions de stérilisation inefficaces par suite d'un appareillage inadapté..).

Il est donc impératif de respecter les règles de bonnes pratiques de préparation des médicaments qui figurent dans des documents officiels :

- "Bonnes Pratiques de Fabrication et de Production Pharmaceutiques" ou guide "B.P.F. 1985" relatif aux médicaments préparés dans l'industrie et dans les pharmacies des établissements de soins.

- "Bonnes Pratiques de Préparations Officinales" (1988) relatif aux médicaments préparés à l'officine.

Ces documents indiquent, dans leurs grandes lignes, les moyens à employer pour éviter les erreurs lors de la préparation des médicaments.

Les règles énoncées s'appliquent principalement aux domaines suivants :

- matières premières (réception, stockage...)
- articles de conditionnement,
- matériel (de préparation, de stockage, d'analyse...)
- personnel (compétences, tenue de travail...)
- locaux (de stockage, de fabrication, de contrôle... : conception, nettoyage ...)
- méthodes de préparation (contrôle du bon déroulement des opérations pharmaceutiques...)
- conditionnement (vide de chaîne avant conditionnement...)
- documents de travail (documents écrits : mentions nécessaires, durée de conservation...).

A titre d'exemples, les règles suivantes peuvent être citées :

- Exemple 1 : les médicaments sont fabriqués par lots

La définition du lot est la suivante : "quantité définie de matière première, de produit, de médicament fabriquée au cours d'un cycle donné de fabrication. La qualité essentielle d'un lot est son homogénéité".

Pour chaque lot de médicament est constitué un dossier de lot.

Le dossier de lot est "l'ensemble des documents disponibles à tout moment constituant l'historique de la fabrication, du conditionnement, du contrôle et du devenir de chaque lot".

- Exemple 2 : pour éviter les "contaminations croisées" (contamination d'un médicament par un ou plusieurs constituants d'un autre médicament), il est nécessaire, entre autres, de travailler avec un matériel propre dans un local parfaitement nettoyé où est fabriqué, à cet instant, ce seul médicament.

- Exemple 3 : tout matériel, tout contenant, doit être porteur d'un étiquetage identifiant précisément le médicament fabriqué ou contenu

FORMES GALENIQUES ORALES SOLIDES

Présenté sous une forme orale solide, le médicament peut être destiné :

- à une action locale du principe actif
- à une action générale du principe actif (cas, de loin, le plus fréquent)

Le principe actif (P.A) devra donc se libérer de son excipient à un endroit déterminé du tube digestif (T.D) et se dissoudre dans le liquide gastro-intestinal. Il pourra, ainsi, être absorbé et traverser les membranes de l'organisme afin d'atteindre le sang (notion de biodisponibilité), ce qui lui permettra ultérieurement d'exercer son action thérapeutique.

Le P.A. contenu dans une forme orale solide peut être libéré au niveau de la bouche ou au niveau de l'estomac ou au niveau des différentes portions de l'intestin.

Les formes orales solides sont toutes dérivées des poudres.

Elles peuvent se présenter :

- en nature ou agglomérées (poudres, saccharures, granulés)
- réparties dans des contenants non ingérables (paquets, sachets)
- réparties dans des contenants ingérables (cachets, capsules)
- agglomérées en formes galéniques unitaires (comprimés et formes dérivées, lyophilisats oraux, pâtes officinales, pastilles, tablettes, pilules...).

FORMES GALENIQUES ORALES SOLIDES PRESENTEES EN FORMES GALENIQUES MULTIDOSES

Les formes galéniques orales solides présentées en formes multidoses sont représentées par :

- les poudres
- les granulés

1 - LES POUDRES

1.1 Définition

La Pharmacopée Française (Xème Edition) donne la définition suivante :

"Les poudres sont des préparations constituées par des particules solides, libres, sèches et plus ou moins fines. Les poudres contiennent un ou plusieurs principes actifs additionnés ou non de substances auxiliaires et, si nécessaire, de matières colorantes autorisées et d'aromatisants.

Plusieurs catégories de poudres peuvent être distinguées :

- les poudres pour administration orale,
- les poudres destinées à la préparation des liquides pour administration orale,
- les poudres pour usage parentéral,
- les poudres pour application locale

1.2 Obtention des poudres

Elle comporte un ensemble d'opérations :

- pulvérisation
- mélange
- tamisage

1.2.1 La pulvérisation

La pulvérisation consiste à diviser un produit solide en particules de taille réduite.

Cette opération aboutit à une forme pharmaceutique : une poudre.

Les procédés de pulvérisation dépendent de la consistance des solides à traiter.

1.2.2 Le mélange

Le mélange consiste à mêler ou associer intimement des produits entre eux. Le mélange se fait en agitant ensemble les substances jusqu'à l'obtention d'un produit homogène.

1.2.3 Le tamisage

Un des caractères essentiels d'une poudre pharmaceutique est son homogénéité qui est réalisée par tamisage.

C'est une opération qui consiste à trier les particules de poudre en fonction de leur taille par passage à travers des orifices plus ou moins larges.

Le tamisage est exécuté à l'aide d'instruments dénommés tamis. Un tamis est un réseau de fils croisés d'espacement ou maillage variable. Les tamis sont fabriqués avec des matières appropriées et comportent des mailles carrées. Il ne devrait se produire aucune réaction entre les produits à tamiser et le matériel pour tamisage. Le degré de division est désigné par le numéro du tamis qui indique la largeur des mailles en micromètres.

La finesse d'une poudre peut être exprimée par rapport aux tamis à l'aide

- soit d'un seul numéro
- soit de deux numéros de tamis

1.3 **Contrôle sur les poudres**

Les poudres sont soumises à différents essais :

- granulométrie :
 - . par tamisage
 - . par examen au microscope
- uniformité de teneur en principe actif
- uniformité de masse (poudres unidoses)

1.4 **Conservation des poudres**

L'état de division ne favorise pas la conservation. Les poudres ne se préparent donc que par petites quantités à la fois. Leur conservation s'effectue en récipients étanches à l'abri de la lumière et de l'humidité.

1.5 Administration des poudres

Les poudres peuvent être :

- simples ou composées
- titrées ou non : exemple Poudre titrée d'Ipéca Codex 1982

Les poudres sont utilisées :

- soit telles quelles, en nature sous forme de préparation multidoses :
 - . spécialisée
 - . officinale
 - . ou magistrale

- soit fractionnées à l'avance en prises unitaires sous des formes dérivées

Exemples : Poudre de réglisse composée Codex 1949 par cuillerées à café pour ses propriétés laxatives

Poudre alcaline composée Codex 1937 en solution dans l'eau tiède 1 cuillerée à café pour ses propriétés cholagogues.

2 - LES GRANULES

Les granulés font l'objet d'une monographie à la Pharmacopée Française (Xème Edition).

2.1 Définition

Les granulés sont des préparations constituées par des grains solides et secs, formant chacun un agglomérat de particules de poudre d'une solidité suffisante pour permettre les 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 l'administration. Les granulés contiennent un ou plusieurs principes actifs, additionnés ou non de substances auxiliaires et, si nécessaire, de matières colorantes autorisées et d'aromatisants.

Plusieurs catégories de granulés peuvent être distinguées, telles que :

- les granulés non enrobés,
- les granulés effervescents,
- les granulés destinés à la préparation de liquides pour administration orale
- les granulés enrobés,
- les granulés gastro-résistants,
- les granulés à libération modifiée

2.2 Essais

- Uniformité de teneur en principe actif
- Uniformité de masse

2.3 Administration

Les granulés se présentent soit sous forme de préparations unidoses, soit sous forme de préparations multidoses. Chaque dose d'une préparation multidose 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, un paquet en papier ou un flacon.

Exemples :

- saccharure granulé de charbon (Codex 1965) : emploi : absorbant et antiseptique intestinal
 - saccharure granulé de glycérophosphate de calcium (Codex 1965) : emploi: recalcifiant
- 10 grammes de granulé contiennent 1 g de P.A.

2.4 Conservation

En récipient étanche

POUDRES REPARTIES DANS DES CONTENANTS NON INGERABLES

Les paquets

Les sachets

I - PAQUETS

Un paquet est constitué par une feuille de papier convenablement pliée enveloppant une prise unitaire de poudre simple ou composée exactement pesée (de quelques décigrammes à 1 dizaine de grammes).

II - SACHETS

C'est une forme proche du paquet.

C'est un petit sac plat, se fermant par un rabat que l'on colle après remplissage.

Il est garni d'un poids de poudre supérieur à celui des paquets.

Exemple : 1 sachet d'une dose de sel purgatif

Sulfate de Na 25 g

La forme sachet est aussi une forme industrielle (sachets thermosoudables).

POUDRES REPARTIES DANS DES CONTENANTS INGERABLES

Les cachets
Les capsules

I - LES CACHETS

Les cachets sont l'objet d'une monographie à la Pharmacopée Française Xème Edition.

1.1 Définition

Les cachets sont des préparations, de consistance solide, constituées d'une enveloppe de forme cylindrique aplatie et de capacité variable, contenant une unité de prise d'un ou de plusieurs principes actifs. Ils sont destinés à la voie orale et à être absorbés avec un peu d'eau.

L'enveloppe est formée de deux cupules de pain azyme éventuellement additionné d'un colorant autorisé ; les cupules non colorées doivent être d'un blanc pur. Les cupules des cachets doivent n'avoir ni l'odeur ni le goût de moisi et n'être pas cassantes. L'enveloppe est fermée soit par emboîtement de deux cupules d'un diamètre légèrement différent soit par collage par humectation et, dans ce cas, les cupules ont le même diamètre et comportent une partie plate sur leurs bords.

Le contenu des cachets est de consistance solide ; il est constitué par un ou plusieurs principes actifs additionnés éventuellement d'une ou de plusieurs substances auxiliaires.

1.2 Fabrication des cachets

La fabrication des cachets comprend :

- la préparation de la poudre simple ou composée
- la répartition de la poudre dans les cupules
- la fermeture des cupules

Les cupules sont en pain azyme.

La répartition de la poudre dans les cachets se fait à l'aide d'un compresso-doseur.

Les cupules sont placées dans des appareils appelés cacheteurs.

1.3 Essais

- Uniformité de masse
- Essai de désagrégation

1.4 Avantages de la forme cachets

C'est une forme unitaire permettant d'absorber par voie buccale une dose de poudre assez importante dont l'odeur et la saveur éventuelles sont masquées.

Ils sont de préparation aisée.

Ils peuvent porter en impression sur leur surface externe leur dénomination, ce qui est une garantie pour le malade utilisateur.

1.5 Inconvénients

Ils proviennent souvent du pain azyme dont sont faites les cupules qui n'est ni une barrière à l'humidité, ni à l'air.

Un certain nombre de malades ont une appréhension contre les cachets à cause de la difficulté qu'ils ont à les avaler.

L'absorption simultanée d'eau facilite leur absorption.

II - LES CAPSULES

Les capsules sont l'objet d'une monographie à la Pharmacopée Française Xème Edition.

1. Définition

Les capsules sont des préparations de consistance solide constituées :

- d'une enveloppe de forme et de capacité variables
- d'un contenu médicamenteux qui représente l'unité de prise habituelle.

Elles sont destinées à la voie orale.

1.1 L'enveloppe

- est de consistance dure ou molle
- est le plus souvent à base de gélatine
- mais elle peut contenir aussi divers adjuvants
- est conçue pour libérer son contenu après ingestion

1.2 Le contenu de capsules

Il est constitué par un ou plusieurs principes actifs qui peuvent être de consistance solide, liquide ou pâteuse.

Les principes actifs éventuellement sont additionnés d'une ou plusieurs substances auxiliaires.

Il ne doit pas provoquer de détérioration de l'enveloppe.

2. **Types de capsules**

Suivant la consistance de l'enveloppe, deux types de capsules peuvent être distinguées :

- les capsules à enveloppe dure ou gélules
- les capsules à enveloppe molle.

2.1 Les gélules

L'enveloppe préfabriquée comporte deux parties de forme cylindrique à fond hémisphérique qui s'emboîtent l'une dans l'autre (capsules par emboîtement).

Le contenu est en général solide.

La sécurité de la fermeture peut être améliorée par un moyen approprié.

2.2 Les capsules molles

L'enveloppe, d'un seul tenant, est plus épaisse que celle des capsules dures et présente une certaine élasticité.

Elle affecte des formes variées :

- capsules proprement dites
- perles
- globules

Pour pallier ce risque, il existe différents procédés :

- le scellage par quelques points de soudure
- le banderolage (application à la jonction des deux demi-cupules d'une bande de gélatine)
- le verrouillage

3.5 Contrôle

A la Pharmacopée Française, les gélules doivent satisfaire à différents essais :

- Uniformité de masse
- Uniformité de teneur en principe actif
- Désagrégation

3.6 Avantages des gélules

Les principaux avantages sont les suivants :

- les gélules sont faciles à manier
- les médicaments ainsi conditionnés sont à l'abri de la lumière, de l'air et de l'humidité
- les gélules peuvent être ingérées telles quelles ce qui permet l'absorption des médicaments ayant un goût et une odeur désagréables.

3.7 Evolution de la forme gélule

Les gélules s'ouvrent entre 2 à 6 minutes dans l'estomac. Mais il est possible d'obtenir une action retardée si on le désire.

FORMES GALENIQUES SOLIDES AGGLOMEREES EN FORMES GALENIQUES UNITAIRES

Les formes orales solides agglomérées en formes galéniques unitaires sont variées et largement utilisées pour l'administration des principes actifs.

I - COMPRIMES ET FORMES DERIVEES

Comprimés et formes dérivées sont des formes galéniques préparées principalement en milieu industriel. Quantitativement, ce sont les formes pharmaceutiques les plus importantes.

1. Comprimés

Les comprimés sont fabriqués sur des "machines à comprimer" (ou "pastilleuses") dont les productions horaires sont élevées (plusieurs centaines de milliers de comprimés par heure).

1.1 Définition

D'après la Pharmacopée Française (Xème Edition) : "les comprimés sont des préparations, de consistance solide, contenant chacun une unité de prise d'un ou de plusieurs principes actifs et sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules... Les comprimés sont généralement sous forme d'un cylindre circulaire solide dont les extrémités sont plates ou convexes et les bords biseautés. Ils peuvent porter des barres de cassures, un sigle ou une autre marque. Ils peuvent être enrobés..."

Ils sont généralement destinés à la voie orale : ils peuvent être avalés tels quels, dissous ou désagregés dans l'eau avant administration ou séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active.

Toutefois, ils peuvent être destinés à d'autres voies d'administration :

Exemples

- comprimés pour implantation sous-cutanée (= "implants", = "pellets")
- comprimés pour la préparation de liquides médicamenteux
- comprimés vaginaux (ou comprimés gynécologiques) (forme de remplacement des ovules).

Les comprimés contiennent des principes actifs très variés entrant dans presque toutes les classes pharmacologiques (antibiotiques, anti-inflammatoires, antidiabétiques...).

1.2 Composition

La formule mentionnée sur le conditionnement de la spécialité comporte généralement les 2 indications suivantes :

- P.A... x mg
- excipient Q.S.P. 1 comprimé

Elle indique donc directement la teneur en principe actif par unité de prise médicamenteuse.

L'excipient est complexe et comporte les éléments suivants :

- un liant (exemple : sucre) : il assure la cohésion des particules solides pour obtenir le comprimé,
- un lubrifiant (exemple : talc, stéarate de magnésium) : il garantit que tous les comprimés d'une même spécialité ont la même masse et par conséquent la même teneur en principe actif,
- un désintégrant (exemple : amidon de maïs) : il assure dans le tube digestif l'éclatement (= la "désagrégation") du comprimé en petites particules à partir desquelles le principe actif est rapidement mis à la disposition de l'organisme,
- un diluant (ou charge) (exemple : lactose) : il sert à donner un certain volume au comprimé.

1.3 Fabrication

La fabrication des comprimés comporte deux étapes :

1.3.1 Préparation du mélange à comprimer

La préparation du mélange se fait :

- soit par le simple mélange du ou des principes actifs avec un excipient dit "excipient de compression directe"

Le mélange est ensuite comprimé (technique de "compression directe").

- soit par "granulation" : le mélange principe actif - excipients est soumis à une granulation par voie sèche ou, plus généralement, par voie humide. Il en résulte un "granulé" constitué de petits grains proches de la sphéricité et aptes à la compression (technique la plus utilisée).

1.3.2 Compression sur pastilleuse

Il existe deux types de pastilleuses :

- les pastilleuses alternatives : peu employées car elles ont un faible débit de production
- les pastilleuses rotatives, de loin les plus utilisées.

Les pastilleuses fonctionnent sur le principe suivant (Fig. 1) : un certain volume de granulé remplit la "chambre de compression" définie par l'évidement central de la "matrice" et le niveau du "poinçon inférieur" dans cet évidement. Ce volume de granulé est ensuite aggloméré par pression (jusqu'à plusieurs tonnes par centimètres carrés) entre le poinçon supérieur et le poinçon inférieur.

Pour garantir la qualité du lot produit tout au long de sa fabrication (4 heures, 8 heures...) des échantillons de comprimés sont prélevés à des intervalles de temps préalablement définis.

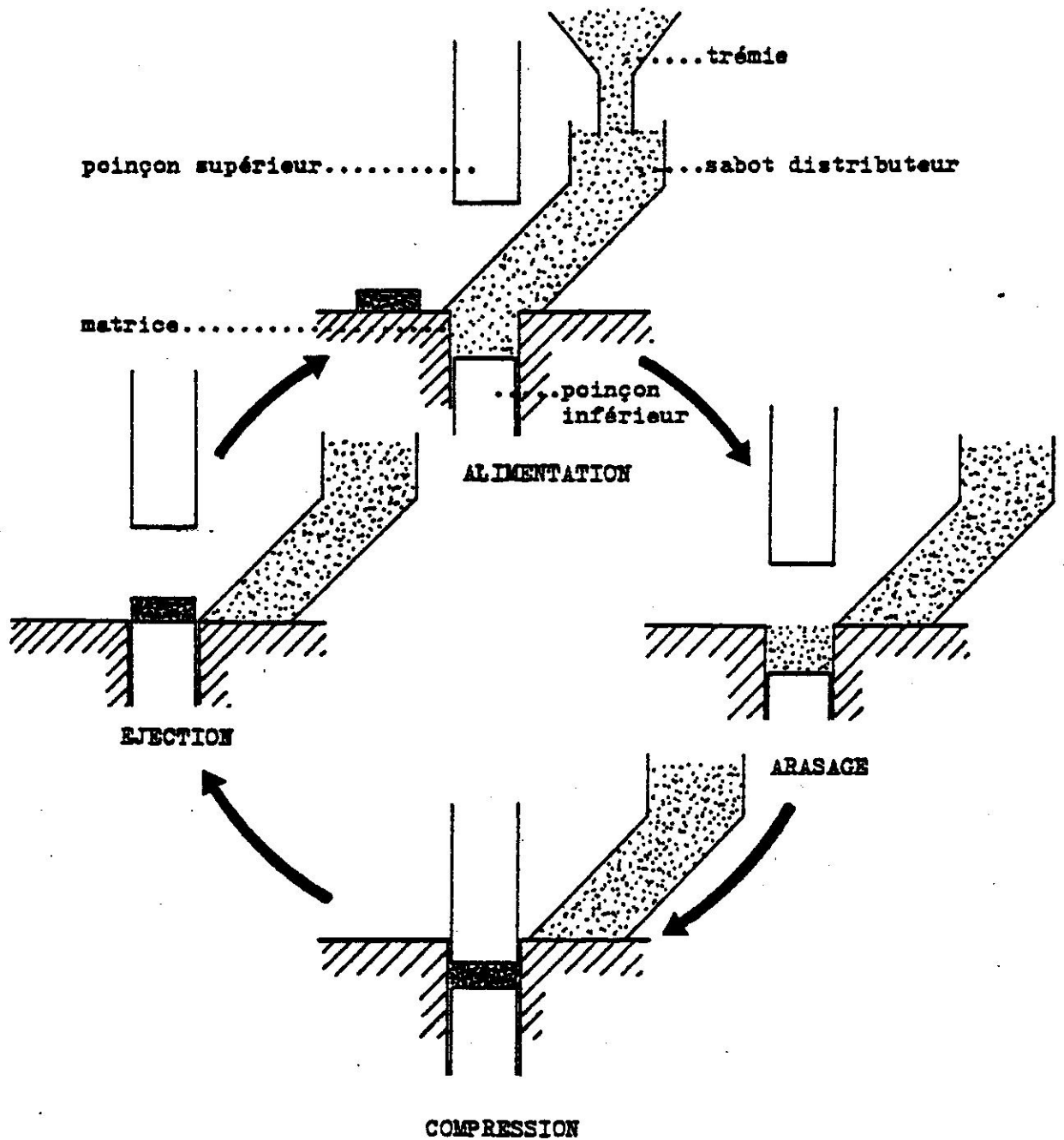
Chaque échantillon prélevé est immédiatement soumis à des contrôles. Les résultats obtenus conditionnent, en particulier, les conditions de poursuite de la fabrication du lot considéré.

Par exemple, toutes les 15 min de production, un échantillon de 10 comprimés est prélevé à la sortie de la pastilleuse et immédiatement pesé. Si la masse moyenne de cet échantillon reste comprise dans les limites autorisées (préalablement fixées), la fabrication se poursuit dans les mêmes conditions.

Dans le cas contraire, il est nécessaire de modifier le volume de la chambre de compression pour pouvoir poursuivre la fabrication et produire des comprimés conformes aux normes de masse moyenne requises.

Figure 1

Cycle des opérations lors de la fabrication des comprimés



D'après "L'abrégé de Pharmacie Galénique"

LE HIR A.

3ème édition MASSON 1981 PARIS

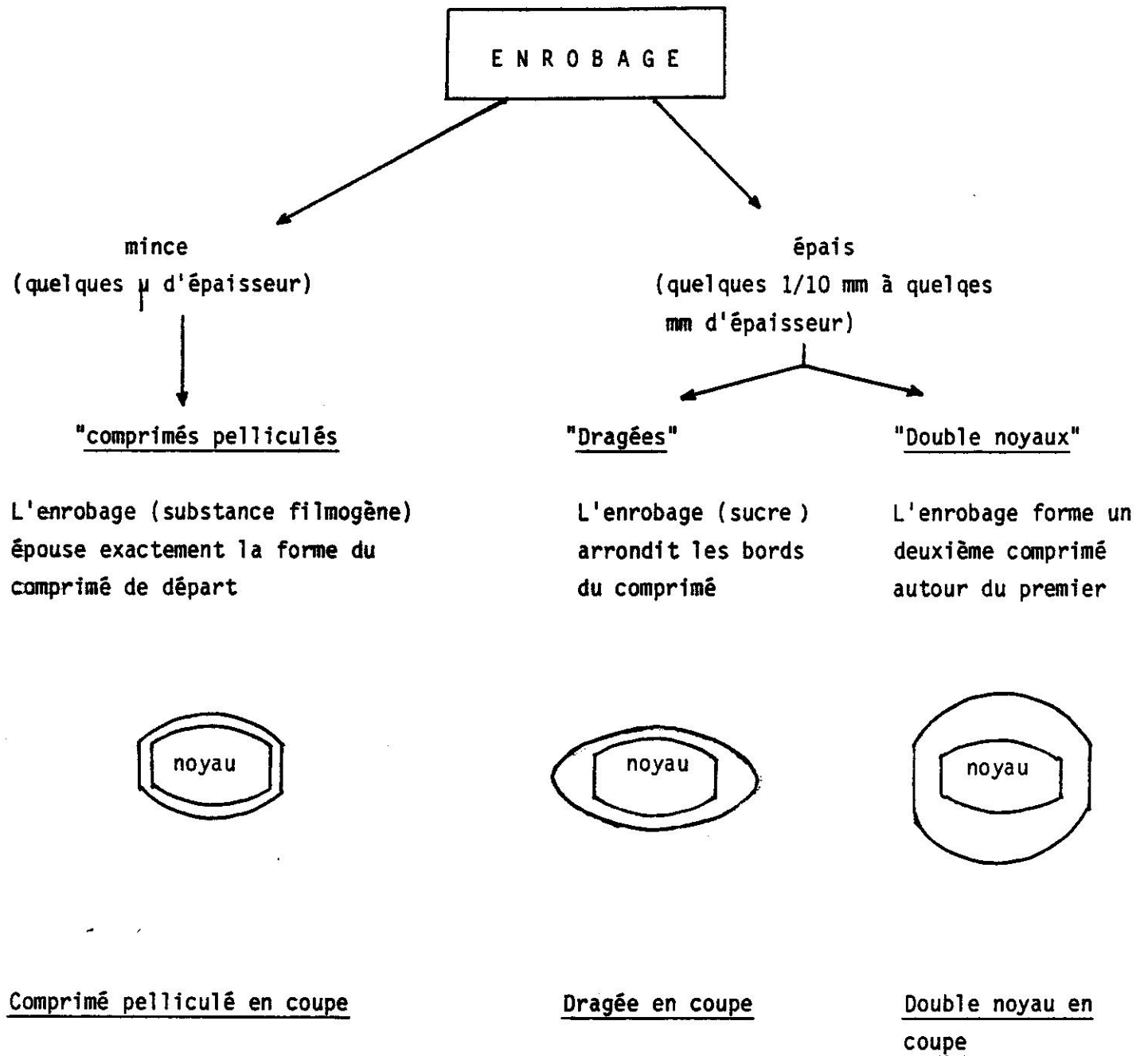


Figure 2 : Les différents types d'enrobage des comprimés

3.4 Comprimés à matrice

Ce sont des comprimés à libération modifiée du principe actif où le principe actif est inclus dans une "résine plastique" d'où il s'échappera lentement et régulièrement dans le liquide gastro-intestinal par un processus de "diffusion".

4. Contrôles sur les lots terminés de comprimés et formes dérivées

Indépendamment des contrôles faits en cours de fabrication, chaque lot de comprimés est soumis à un contrôle final.

Pour chaque lot, à l'issue de sa fabrication, un échantillon représentatif est prélevé et soumis à de nombreux essais :

- essai d'uniformité de masse
- essai d'uniformité de teneur en principe actif
- essai de désagrégation
- essai de dissolution du principe actif dans un liquide gastro-intestinal artificiel
- essai de dureté
- essai de friabilité...

La Pharmacopée Française (Xème Edition) indique, pour chaque type de comprimés, la liste des essais qu'il doit subir, ainsi que les modalités pratiques de ces essais.

II - LYOPHILISATS ORAUX ("Lyocs")

Les lyophilisats sont définis à la Pharmacopée Française (Xème Edition).

"Le terme "lyophilisat" est réservé aux préparations pharmaceutiques divisées en doses unitaires puis lyophilisées".

La préparation pharmaceutique est aqueuse, liquide ou pâteuse et contient un ou plusieurs principes actifs. La lyophilisation de cette préparation se déroule en 2 temps :

- 1) congélation de la préparation à basse température et à pression atmosphérique
- 2) sublimation de la glace formée, à basse température et sous vide poussé.

Le lyophilisat obtenu est de structure poreuse. Son humidité résiduelle est, en général, comprise entre 1 et 5 %.

La Pharmacopée Française distingue 2 types de lyophilisats :

- les lyophilisats pour usage parentéral
- les lyophilisats destinés à un autre usage que parentéral (voie orale en particulier).

Les lyophilisats oraux ou lyocs, sont des solides poreux contenant un ou plusieurs principes actifs dispersés au sein d'un support constitué de substances auxiliaires telles que tensio-actifs, produit lipophiles, polyéthylène glycols..

Leur forme est déterminée par le moule dans lequel ils ont été produits.

Les lyocs sont administrés soit, directement, par voie sublinguale, soit par voie orale après avoir été préalablement dissous ou dispersés dans l'eau.

Ils permettent, en général, une action plus rapide du principe actif dans l'organisme que les autres formes galéniques unitaires.

Les lyophilisats oraux doivent satisfaire à des essais définis à la Pharmacopée Française :

- humidité résiduelle
- uniformité de masse
- désagrégation

III - PÂTES OFFICINALES - PASTILLES - TABLETTES

Pâtes officinales, pastilles et tablettes sont des saccharolés définis à la Pharmacopée Française (Xème Edition).

1. Pâtes officinales

"Les pâtes officinales sont généralement des saccharolés de consistance semi-molle. Elles sont le plus souvent composées de saccharose et de gomme arabique, dont on prépare une solution aqueuse concentrée qu'on additionne d'un ou de plusieurs principes actifs et éventuellement de substances auxiliaires (telles que colorants, aromatisants...) et que l'on coule dans des moules ou dans des empreintes faites dans de l'amidon.

La solution est évaporée à une température ne dépassant pas 60°C jusqu'à obtention de la consistance convenable...

Chaque unité pèse généralement entre 1 g et 3 g".

Les pâtes sont surtout employées comme calmants de la toux (d'où leur autre nom de "pâtes pectorales") et comme antiseptiques pulmonaires : elles contiennent souvent des principes actifs - tels que la codéine - qui nécessitent des précautions d'emploi notamment vis à vis des enfants.

2. Pastilles - Tablettes

Les pastilles et les tablettes sont "des saccharolés de consistance solide destinés à se désagréger lentement dans la cavité buccale".

"Elles sont généralement composées de saccharose en forte proportion, d'une substance agglomérante telle que gomme arabique ou gomme adragante, d'un ou de plusieurs principes actifs et éventuellement de substances auxiliaires (telles que colorants, aromatisants...)."

"Les pastilles se présentent le plus souvent sous une forme hémisphérique et pèsent généralement entre 1 g et 3 g".

"Les tablettes se présentent le plus souvent sous forme de petits parallélépipèdes pesant environ 1 g".

"Les pastilles sont préparées en réalisant d'abord une pâte avec une partie du saccharose. Cette pâte est chauffée jusqu'à légère ébullition. Le reste du saccharose, le ou les principes actifs ainsi que les substances auxiliaires, aromatisantes ou colorantes, sont alors ajoutés. Après homogénéisation on fait tomber la masse ainsi préparée goutte à goutte sur une plaque froide ou on injecte dans un moule approprié".

"Les tablettes sont préparées en réalisant d'abord un mucilage avec le ou les principes actifs, la substance agglomérante, une partie du saccharose et une petite quantité d'eau. A la pâte obtenue, sont ajoutés en malaxant le reste du saccharose et les éventuelles substances auxiliaires. La masse finale est étendue en couche uniforme sur laquelle les tablettes sont découpées à l'emporte-pièce. Après découpage, les tablettes sont mises à sécher à l'air libre, pendant un temps variable selon les cas, généralement de 1 heure à 2 heures, puis à l'étuve à 40°C.

Certaines tablettes peuvent également être préparées par compression".

Pastilles et tablettes doivent satisfaire à des essais définis à la Pharmacopée Française :

- uniformité de masse
- désagrégation

III - PILULES

La Pharmacopée Française (Xème Edition) en donne la définition suivante : "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 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".

Les pilules peuvent être fabriquées à l'officine ou industriellement. Mais dans ce dernier cas, elles sont remplacées par des comprimés de dimensions équivalentes car plus faciles à produire que les pilules.

Exemples :

- pilules de Kola (stimulant nerveux)
- pilules de terpine et de codéine (expectorant et antitussif).

Liste I

Les pilules doivent subir 2 essais indiqués à la Pharmacopée Française :

- uniformité de masse
- désagrégation

Il existe des pilules pour usage vétérinaire. Spécialement réservées aux grands animaux, elles ont reçu le nom de "bols" et pèsent entre 30 et 60 g.

Il existe également de petites pilules connues sous le nom de "granules". Destinées à la voie orale, leur masse est comprise entre 0,05 et 0,06 g. Les excipients le plus souvent utilisés pour leur préparation sont : la gomme arabique, le lactose pulvérisé et le sirop simple (Pharmacopée Française IXème Edition).

Il est de tradition de les colorer en fonction de leur concentration en substance active :

- les granules de couleur blanche contiennent 1 mg de principe actif (exemple : granules de sulfate de strychnine à propriété psychotonique - Liste I)
- les granules de couleur rose contiennent 1/10 mg de principe actif (exemple : granules de digitaline à propriété cardiotonique - Liste I).

Les granules sont préparés de la même manière que les pilules.

IV - SPHEROÏDES MÉDICAMENTEUX

La Pharmacopée Française Xème Edition en donne la définition suivante :

"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".

Les sphéroïdes médicamenteux se divisent en deux catégories selon leur diamètre :

- minigranules de diamètre compris entre 1 mm et 2,8 mm.
- microgranules de diamètre inférieur à 1 mm. Si leur taille est inférieure à 1 μm , ils peuvent être appelés nanogranules. Les microgranules se divisent en deux groupes en fonction de leur structure :
 - microcapsules : microgranules constitués d'un contenant (enveloppe à base de polymères) et d'un contenu (principes actifs et substances auxiliaires)
 - microsphères : microgranules formés d'une matrice où sont dispersés les principes actifs éventuellement additionnés de substances auxiliaires.

Les sphéroïdes médicamenteux sont généralement destinés à la voie orale ou parentérale. Ils peuvent être délivrés au malade sous forme de "poudre médicamenteuse" (sachets pour voie orale par exemple), ou entrer dans la composition de différentes formes galéniques unitaires (comprimés, gélules...).

FORMES PHARMACEUTIQUES DESTINEES AUX MUQUEUSES

PREMIERE PARTIE : PREPARATION OCULAIRES

(Pharmacopée Française Xème Ed. Janvier 1989)

"Les préparations oculaires sont des préparations stériles, liquides ou semi-solides, destinées à être instillées ou appliquées au niveau de l'oeil en vue d'une action locale.

Les préparations oculaires sont dispensées dans des récipients compatibles avec le contenu, unidoses ou multidoses, conçus de façon à limiter la contamination microbienne lors de l'utilisation".

On distingue :

- les collyres,
- les pommades ophtalmiques,
- les solutions pour lavage oculaire.

I - COLLYRES

1. Définition

Selon la Pharmacopée Française, Xème Edition, 1983 : "Les collyres sont des solutions ou des suspensions stériles, aqueuses ou huileuses, contenant une ou plusieurs substances médicamenteuses destinées à l'instillation oculaire".

Les collyres doivent être délivrés stériles ; ils sont généralement conditionnés dans des récipients spéciaux : flacons compte-gouttes, ampoules collyres..., en verre ou en matière plastique.

2. Mode d'action

La pénétration des principes actifs dans l'oeil se fait essentiellement par la conjonctive qui est très vascularisée. Cependant de nombreux principes actifs n'ont qu'une action de surface et n'ont pas à être absorbés.

Les collyres sont instillés dans le cul-de-sac conjonctival.

L'application d'un collyre ne doit pas déclencher de réactions locales, en particulier de larmoiement qui entrainerait instantanément le principe actif. En raison du flux continu de larmes, le temps de persistance sur les membranes

de l'oeil est donc réduit à quelques minutes. D'où la nécessité, dans certaines affections, d'instillations répétées ou le remplacement du collyre par une pommade ophtalmique.

On administre par cette voie : anti-infectieux, anti-inflammatoires, anesthésiques locaux, myotiques ou mydriatiques, vitamines, enzymes...

3. Propriétés des collyres

Les qualités demandées pour les collyres sont assez voisines de celles présentées par les préparations injectables. Ils doivent être :

- limpides (sauf les suspensions)
- indolores
- neutres
- de même pression osmotique que les larmes
- stériles

4. Préparation

Sensiblement identique à celle des préparations injectables, elle comporte la dissolution ou la mise en suspension des différentes matières premières. A côté de principes actifs variés, on retrouve l'eau comme véhicule ainsi que divers adjuvants tels isotonisants, mélanges tampons, anti-oxydants conservateurs, mouillants, substances à effet retard...

La dissolution de matières premières dans le véhicule (cas des solutions) est suivie d'une filtration clarifiante.

La préparation est ensuite répartie dans des récipients en verre ou en matière plastique par une méthode de remplissage individuel. Les flacons renferment un volume maximum de 10 ml. On peut avoir recours à des doses unitaires de faible capacité (1 ml) qui ne servent qu'une fois. Le types de récipients sont divers :

- flacons compte-gouttes
- ampoules de verre de formes variées
- flacon normalisé en verre muni d'un embout doseur
- flacon et dispositif d'administration incorporé entièrement en matière plastique.

La stérilisation fait appel aux méthodes classiques : la chaleur si le principe actif est thermostable sinon filtration stérilisante de la solution suivie d'un conditionnement aseptique dans des récipients stériles.

II - POMMADES OPHTALMIQUES

(Pharmacopée Française Xème Ed. Janvier 1983)

"Les pommades ophtalmiques sont des préparations semi-solides, stériles, destinées à être appliquées sur les conjonctives. Elles contiennent une ou plusieurs substances médicamenteuses dissoutes ou dispersées dans un excipient approprié. Les pommades ophtalmiques présentent un aspect homogène".

Elles constituent des formes à action prolongée car elles s'éliminent lentement.

Elles doivent être préparées de façon aseptique car leur stérilisation finale est impossible.

"Les pommades ophtalmiques sont conditionnées en petits tubes flexibles, stérilisés, comportant une canule ou munis de celle-ci et contenant au plus 5 g de préparation. Les tubes doivent être bien fermés pour exclure toute contamination microbienne. Les pommades ophtalmiques peuvent également être conditionnées en récipients de forme appropriée et dont le contenu est destiné à être utilisé en une seule fois".

III - SOLUTIONS POUR LAVAGE OCULAIRE

(Pharmacopée Française Xème Ed. Janvier 1989)

"Les solutions pour lavage oculaire (improprement appelées bains oculaires) sont des solutions aqueuses destinées à être instillées ou appliquées au niveau de l'oeil en vue, le plus souvent, d'une hygiène oculaire".

Ce sont des solutions décongestives et antiseptiques, administrées soit en compresses soit en bain à l'aide d'ocillères.

IV - AUTRES PREPARATIONS OPHTALMIQUES

(Pharmacopée Française Xème Ed. Janvier 1990)

1. Inserts ophtalmiques

"Les inserts ophtalmiques sont des préparations stériles de consistance solide ou semi-solide, d'une taille et d'une forme appropriées, destinés à être insérés dans le cul de sac conjonctival en vue d'une action locale ou générale. Ils sont constitués d'un support à base de polymère, le ou les principe(s) actif(s)

étant incorporé(s) à l'insert ophtalmique sous forme de solution ou de dispersion. Les inserts ophtalmiques ne doivent pas provoquer d'irritation locale notable. Le principe actif plus ou moins soluble dans les liquides physiologiques est libéré pendant une période déterminée. La cinétique de dissolution doit faire l'objet d'un contrôle approprié. Ils sont conditionnés individuellement dans des récipients stériles".

2. Préparations pour lentilles de contact

(Pharmacopée Française Xème Ed. Janvier 1990)

Les préparations pour lentilles de contact sont des solutions aqueuses généralement stériles destinées à l'entretien ou à l'application des lentilles de contact. Leur formulation est fonction de leur utilisation et du type de lentille.

Les substances auxiliaires ajoutées telles que isotonisants, substances tampons et conservateurs ne doivent pas nuire à l'action recherchée ni, aux concentrations choisies, provoquer des phénomènes de toxicité ou d'irritation.

Chaque solution peut avoir plusieurs utilisations mais on distingue le plus souvent :

- les solutions de nettoyage,
- les solutions de décontamination,
- les solutions de neutralisation,
- les solutions de trempage,
- les solutions de rinçage,
- les solutions de lubrification.

DEUXIEME PARTIE : AEROSOLS

Selon la Pharmacopée Française IXème Edition 1976 : "Les aérosols sont des dispersions dans l'air de très fines gouttelettes liquides de diamètre moyen inférieur à 5 microns et contenant un ou plusieurs principes actifs".

On différencie :

- les aérosols vrais : dispersions très fines, obtenues au moyen d'appareils générateurs d'aérosols et de certains conditionnements pressurisés.
- les pseudo-aérosols : dispersions plus grossières, obtenues à partir de conditionnements pressurisés.

I - APPAREILS GENERATEURS D'AEROSOLS

Les appareils générateurs d'aérosols transforment extemporanément le liquide médicamenteux en fines particules, de l'ordre du micron, qui sont dirigées vers les alvéoles pulmonaires sans être arrêtées de manière appréciable, au niveau des voies respiratoires supérieures.

Un générateur d'aérosols comprend :

- une source d'air comprimé
- un dispositif de dispersion
- un dispositif de rétention des plus grosses particules
- un embout d'utilisation de forme appropriée muni d'un réchauffeur.

La pénétration d'un aérosol dans les voies pulmonaires dépend de la taille des particules et des différentes forces qui entraînent ces particules (vitesse de l'air, pesanteur, mouvements browniens).

II - PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES PRESSURISEES

(Pharmacopée Française Xème Ed., Juillet 1987)

"Les préparations pharmaceutiques pressurisées sont des préparations délivrées dans des récipients spéciaux sous la pression d'un gaz. Elles contiennent un ou plusieurs principes actifs. Elles sont libérées du récipient à l'aide d'une valve appropriée, sous forme d'un aérosol (dispersion de particules solides ou liquides dans un gaz, la taille des particules étant adaptée à l'usage prévu) ou d'un jet liquide ou semi solide, par exemple une mousse. La pression nécessaire pour assurer la projection de la préparation est produite par des propulseurs appropriés.

La préparation est constituée par une solution, une émulsion ou une suspension. Ces préparations sont destinées à l'application locale sur la peau, sur les muqueuses des divers orifices du corps ou à l'inhalation. Des substances auxiliaires appropriées peuvent être utilisées, par exemple des solvants, des solubilisants, des émulsifiants, des agents de suspension ou encore des lubrifiants destinés à éviter le blocage de la valve".

1. Description de cette forme

Les éléments essentiels sont les suivants :

- un récipient qui contient :
 - * une phase liquide à disperser qui est une solution, une émulsion ou une suspension
 - * une phase gazeuse constituée par le propulseur comprimé ou par l'émanation de vapeur du gaz liquéfié
- une valve qui assure l'étanchéité et qui comprend un gicleur
- un tube plongeur solidaire de la valve dont l'extrémité baigne dans le liquide médicamenteux
- un diffuseur qui permet l'ouverture de la valve

2. Gaz propulseurs

Il s'agit de gaz comprimés tels l'azote, le protoxyde d'azote ou le gaz carbonique. L'azote présente l'avantage d'être inerte et de ne fournir que de faibles variations de pression interne en fonction de la température.

Ce peut être aussi un gaz liquéfié tels les hydrocarbures chloro-fluorés du méthane et de l'éthane (connus sous les noms de FREONS, FORANES ou FLUGENES), les hydrocarbures fluorés ou les hydrocarbures paraffiniques (butane, propane). Ils fournissent une dispersion plus fine, une pression constante pendant toute la durée d'utilisation et offrent un volume plus important à la solution médicamenteuse.

3. Récipients

On utilise des récipients pouvant résister à une certaine pression interne et munis d'une ouverture permettant l'adaptation d'une valve. Ces récipients sont soit en verre revêtu d'une gaine de matière plastique anti-éclats, soit en aluminium verni intérieurement.

4. Valves

Elles assurent l'étanchéité et la distribution sous forme divisée du contenu pressurisé.

Il existe plusieurs types de valves qui diffèrent selon la viscosité des produits à vaporiser, le débit souhaité, le degré de finesse et la forme de la dispersion et selon qu'on désire assurer un débit continu ou la délivrance d'une dose déterminée (valve doseuse).

Un bouton-poussoir permet d'obtenir l'ouverture de la valve et conditionne les caractéristiques de l'émission.

5. Répartition du propulseur

Elle s'effectue sous pression (introduction à travers la valve) ou par la technique dite "au froid".

6. Essais

A côté des contrôles classiques deux essais particuliers sont importants :

- contrôle de l'étanchéité
- étude granulométrique de la dispersion

TROISIEME PARTIE : AUTRES FORMES DESTINEES A L'ADMINISTRATION SUR LES MUQUEUSES BUCCALES, NASALES, RESPIRATOIRES et AURICULAIRES

I - PREPARATIONS BUCCALES

1. Collutoires

(Pharmacopée Française Xème Ed. Janvier 1990)

"Les collutoires sont des préparations liquides destinées à être appliquées sur les muqueuses de la cavité buccale et de l'arrière-gorge, afin d'exercer une action locale.

Ils sont obtenus par dissolution ou dispersion d'un ou de plusieurs principes actifs dans un excipient approprié constitué d'eau additionnée, par exemple, de glycérol ou de propylène glycol, afin d'obtenir la consistance convenable pour l'application. La préparation peut contenir d'autres substances auxiliaires telles que édulcorants, aromatisants, conservateurs, etc...

Les collutoires sont conditionnés dans des récipients permettant l'administration en applications ou en pulvérisations locales".

2. Gargarismes

(Pharmacopée Française Xème Ed. Janvier 1990)

"Les gargarismes sont des préparations liquides destinées au lavage de la gorge. Ils sont obtenus par dissolution ou dispersion d'un ou de plusieurs principes actifs dans de l'eau.

Les gargarismes peuvent être préparés avant l'emploi à partir, par exemple, de solutions concentrées, de poudres ou de comprimés en utilisant un liquide approprié. Les gargarismes ne doivent pas être avalés".

II - PREPARATIONS NASALES

(Pharmacopée Française Xème Ed. Janvier 1991)

"Les préparations nasales sont des préparations liquides, semi-solides ou solides, contenant un ou plusieurs principes actifs. Elles sont destinées à l'administration dans les cavités nasales en vue d'une action locale ou systémique. Les préparations nasales devraient être, dans la mesure du possible, non irritantes et ne devraient exercer aucun effet indésirable sur les fonctions de la muqueuse nasale et de ses cils. Les préparations nasales aqueuses sont habituellement isotoniques.

Les préparations nasales sont conditionnées en récipients multidoses ou unidoses, éventuellement munis d'un dispositif de dispensation approprié.

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

Plusieurs catégories de préparations nasales peuvent être distinguées, telles que :

- les préparations liquides pour instillation ou pulvérisation nasales,
- les poudres nasales,
- les pommades nasales,
- les solutions pour lavage nasal".

III - PREPARATIONS RESPIRATOIRES - PREPARATIONS POUR INHALATION

(Pharmacopée Française Xème Ed. Janvier 1991)

"Les préparations pour inhalation sont des préparations liquides ou solides contenant un ou plusieurs principes actifs. Elles sont destinées à l'administration dans la partie inférieure du tractus respiratoire en vue d'une action locale ou systémique. Les préparations pour inhalation ne devraient exercer aucun effet indésirable sur les fonctions de la muqueuse du tractus respiratoire et de ses cils.

La taille des particules destinées à être inhalées devrait être ajustée pour localiser leur dépôt dans la partie inférieure du tractus respiratoire et vérifiée par des procédés appropriés de détermination de la taille des particules.

Les préparations pour inhalation sont conditionnées soit en récipients multidoses soit en récipients unidoses, éventuellement munis d'un dispositif de dispensation approprié.

Les doses unitaires délivrées par le dispositif sont soumises à l'essai d'uniformité de volume, de masse ou de teneur.

Les suspensions pour inhalation, conditionnées en récipients multidoses pressurisées, sont vérifiées quant à la teneur de l'unité de prise, en utilisant pour le dosage un nombre approprié de prélèvements.

Deux catégories de préparations pour inhalation peuvent être distinguées

- les préparations liquides pour inhalation,
- les préparations solides pour inhalation, telles que poudres, comprimés, capsules".

IV - PREPARATIONS POUR USAGE AURICULAIRE

(Pharmacopée Française Xème Ed. Juillet 1987)

"Les préparations pour usage auriculaire sont des préparations liquides ou semi-solides destinées à être instillées, pulvérisées ou appliquées dans le conduit auditif.

Les préparations pour usage auriculaire sont dispensées dans des récipients conçus de façon à limiter la contamination microbienne lors de l'utilisation et compatibles avec le contenu.

On distingue :

- les préparations pour instillation et pulvérisation auriculaires,
- les préparations pour lavage auriculaire,
- les pommades pour usage auriculaire.

Les substances auxiliaires ne doivent pas nuire à l'action médicamenteuse recherchée ni, aux concentrations choisies, provoquer des phénomènes de toxicité ou d'irritation".

PREPARATIONS POUR USAGE PARENTERAL

1 - GENERALITES

1.1 Définition (Pharmacopée Française Xème Edition)

"Les préparations pour usage parentéral sont des préparations stériles destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps humain ou animal".

Il ressort de cette définition que les préparations pour usage parentéral :

- sont introduites **DIRECTEMENT** dans l'organisme
- ne peuvent être administrées qu'avec des **ACCESSOIRES**
- nécessitent l'**INTERVENTION D'UN MANIPULATEUR**

1.2 Propriétés des préparations pour usage parentéral

Les préparations pour usage parentéral, compte tenu de ces contraintes d'utilisation, doivent présenter un certain nombre de propriétés :

- 1) être indolores
- 2) avoir un pH voisin de la neutralité
- 3) respecter certaines limites de tonicité :
 - soit être isotoniques par rapport au plasma sanguin, dans ce cas les préparations peuvent être administrées par toutes les voies parentérales,
 - soit être hypertoniques par rapport au plasma sanguin ; dans ce cas, les préparations ne seront administrées que par voie veineuse, avec un débit lent.
- 4) être stériles, c'est-à-dire ne pas renfermer de microorganismes vivants
- 5) être apyrogènes c'est-à-dire ne pas renfermer de substances (telles des endotoxines bactériennes) susceptibles de déclencher lors de leur injection à un malade, un choc hyperthermique grave.
- 6) Quant aux solutés, ils doivent être limpides, c'est-à-dire dépourvus de particules en suspension.

De même que les médicaments, les accessoires utilisés pour l'administration des préparations injectables doivent présenter un certain nombre de propriétés :

- être transparents
- être compatibles avec les préparations avec lesquelles ils sont en contact. En particulier les seringues en matières plastiques ne doivent être utilisées que pour les médicaments dont le solvant est de l'eau.
- être stériles
- être apyrogènes (cas des perfuseurs)

Enfin le manipulateur doit respecter les règles rigoureuses de l'asepsie.

1.3 Classification des préparations pour usage parentéral (Pharmacopée Française Xème Edition)

Les préparations se présentent sous cinq formes pharmaceutiques :

1.3.1 Les préparations injectables

Ce sont des solutions, des émulsions ou des suspensions stériles. Elles sont préparées en dissolvant, émulsionnant ou dispersant les principes actifs et les substances auxiliaires éventuelles dans l'eau pour préparations injectables, dans un liquide non aqueux approprié ou dans un mélange de ces deux véhicules s'ils sont miscibles l'un à l'autre.

Les solutions injectables, examinées dans des conditions appropriées de visibilité, sont limpides et pratiquement exemptes de particules.

Les émulsions injectables ne présentent pas de signe de séparations des phases.

Les suspensions injectables peuvent présenter un sédiment : dans ce cas, celui-ci doit être facilement dispersible par agitation et la suspension reste suffisamment stable pour permettre un prélèvement homogène.

1.3.2 Les préparations injectables pour perfusion

Ce sont des solutions aqueuses ou des émulsions en phase externe aqueuse, exemptes de pyrogènes, stériles et normalement rendues isotoniques au sang. Elles sont principalement destinées à être administrées en grand volume.

Les préparations injectables pour perfusion ne sont pas additionnées de conservateur anti-microbien.

Les solutions injectables pour perfusion examinées dans des conditions appropriées de visibilité, sont limpides, et pratiquement exemptes de particules.

Les émulsions pour perfusion ne présentent pas de signe de séparation de phases.

Le diamètre des globules de la phase dispersés est contrôlé en fonction de l'utilisation de la préparation.

1.3.3 Préparations à diluer pour usage parentéral

Les préparations à diluer pour usage parentéral sont des solutions concentrées et stériles destinées à être injectées ou administrées par perfusion après dilution.

Elles sont diluées dans un liquide approprié avant l'administration.

Après dilution, elles satisfont aux exigences des préparations injectables ou des préparations injectables pour perfusion.

1.3.4 Les poudres pour usage parentéral

Ce sont des substances solides et stériles, réparties dans leurs récipients définitifs ; elles donnent rapidement, après agitation, avec le volume prescrit d'un liquide stérile approprié, soit une solution limpide et pratiquement exempte de particules, soit une suspension uniforme.

Les substances cryodesséchées pour usage parentéral sont classées dans cette catégorie.

Après dissolution ou dispersion la préparation satisfait aux exigences des préparations injectables ou des préparations injectables pour perfusion.

1.3.5 Implants

Les implants sont des préparations solides, stériles d'une taille et d'une forme appropriée à l'implantation parentérale.

Ils assurent la libération des principes actifs sur une période étendue.

Ils sont conditionnés individuellement dans des récipients stériles.

2 - FORMULATION D'UNE PREPARATION POUR USAGE PARENTERAL

2.1 Les composants de la formule sont :

- Les principes actifs retenus en fonction du but thérapeutique recherché
- les solvants ou véhicules choisis en fonction des caractéristiques physico-chimiques des principes actifs, de la voie d'administration et de la biodisponibilité souhaitée pour les principes actifs
- les substances auxiliaires qui peuvent avoir des rôles très divers tels que :
 - diminuer la douleur à l'injection
 - faciliter la solubilisation des principes actifs
 - modifier le pH ou la tonicité
 - aider au maintien de la stérilité en cours de conservation
 - modifier la résorption des principes actifs, par exemple lors de la réalisation d'une préparation injectable à effet retard.
 - ces composés ne doivent pas nuire à l'action médicamenteuse recherchée ni, aux concentrations choisies, provoquer des phénomènes de toxicité ou d'irritation locale notable.

2.2 Les solvants ou véhicules

Parmi les solvants ou véhicules les plus utilisés, on trouve :

2.2.1 L'eau pour préparations injectables en vrac (Pharmacopée Française Xème Edition) obtenue à partir d'eau potable ou d'eau purifiée qui est distillée dans un appareil dont les surfaces en contact avec l'eau sont de verre neutre, de quartz ou de métal approprié. Cet appareil est muni d'un dispositif efficace pour empêcher le primage.

Correctement entretenu il fournit une eau exempte de substances pyrogènes. Cette eau en vrac est ensuite recueillie dans des récipients préalablement rincés avec la même eau récemment obtenue dans des conditions identiques, et fermés pour empêcher toute contamination.

Cette eau doit satisfaire aux essais de la Pharmacopée Française.

2.2.2 Les véhicules ou solvants non aqueux parmi lesquels :

- l'éthanol à faible concentration
- les polyols : éthylène glycol, propylène glycol, polyoxyéthylène glycol (PM : 200, 300 et 400)
- les esters d'alcools : surtout l'oléate d'éthyle et les esters de polyols tels le diacétate de glycol ou le propionate de propylène glycol.
- les huiles végétales convenablement neutralisées, parmi lesquelles : les huiles d'arachide, d'olive, d'oaillette, de maïs, de sésame.

2.3 Les contenants

Avant de procéder à la fabrication d'une préparation pour usage parentéral, il est nécessaire de choisir son contenant.

Selon la Pharmacopée Française, les récipients destinés aux préparations pour usage parentéral sont fabriqués dans une matière :

- suffisamment transparente pour permettre à tout moment la vérification visuelle de l'aspect de la préparation
- inactive sur la préparation avec laquelle elle est en contact,
- dont la nature ne permet pas la diffusion dans ou à travers la matière du récipient et l'introduction de matières étrangères dans la préparation.

Les matériaux utilisés sont dans la majorité des cas : le verre et dans quelques cas particuliers : les matières plastiques.

2.3.1 Le verre utilisé pour la fabrication des récipients pour préparations injectables appartient à l'une des qualités suivantes déterminées en fonction de leur résistance hydrolytique :

- verre de type I : habituellement dénommé verre neutre et ayant une grande résistance hydrolytique. Les flacons pour perfusion en verre de type I sont éventuellement réutilisables pour contenir à nouveau des préparations injectables.
- verre de type II : dont la résistance hydrolytique n'a été acquise que par un traitement de surface. Les contenants pour préparation injectable appartenant à cette qualité de verre ne sont pas réutilisables
- verre de type III : à faible résistance hydrolytique et surtout réservé au conditionnement des poudres pour préparations injectables, dans certaines conditions.

2.3.2 Les matières plastiques sont actuellement réservées au conditionnement de certains solutés aqueux pour perfusion ; isotoniques et peu agressifs. Egalement pour certains produits sanguins tels que concentrés globulaires, plasma, etc...

3 - FABRICATION DES PREPARATIONS POUR USAGE PARENTERAL

Sauf cas très rares, ces formes galéniques ne sont pas préparées en officine mais uniquement dans l'industrie ou dans quelques pharmacies hospitalières.

Deux cas peuvent se présenter :

A - La préparation est stérilisable dans son contenant définitif, ce sont les solutés renfermant des principes actifs thermostables.

B - La préparation n'est pas stérilisable dans son contenant définitif, ce sont :

- . les solutés renfermant des principes actifs thermolabiles
- . les suspensions
- . les émulsions
- . les poudres pour préparations injectables.

Le schéma général de la fabrication est :

1) Les contrôles portant sur les matières premières

Les contrôles portant sur les contenants

2) La réalisation de la forme galénique

Son contrôle

3) La répartition dans les contenants

- de petit volume (de 1 ml à 20 ml)
ampoules "2 pointes" en verre, ampoules "bouteille" en verre, flacons, "seringues auto-injectables"
- de grand volume (de 100 ml à 2 litres)
Flacons en verre de type I ou II avec leurs bouchons de caoutchouc
Flacons en matières plastiques. Poches en matières plastiques.

- 4) Stérilisation puis contrôles de stérilité
Recherche de substances pyrogènes
- 5) Contrôles terminaux permettant de garantir les qualités des préparations pour usage parentéral
- 6) Etiquetage selon la législation

Cas particulier des préparations hypertoniques qui doivent comporter en plus une contre étiquette bleue portant la mention : "attention, préparation hypertonique, à injecter lentement".

4 - DISPOSITIFS PERMETTANT L'ADMINISTRATION DES PREPARATIONS POUR USAGE PARENTERAL

Les aiguilles hypodermiques caractérisées par leur embase (cone PRAVAZ ou cone LUER), leur canule en acier inoxydable (longueur exprimée en mm ; diamètre en dixième de mm), leur biseau (court, long, triangulaire).
Actuellement presque exclusivement livrées stériles à usage unique.

Les seringues en verre, réutilisables un grand nombre de fois et stérilisables, en cas d'urgence, par ébullition dans l'eau pendant au moins 20 minutes, mais plus sûrement en chaleur sèche à 180° pendant 1 heure.

Les seringues en matières plastiques livrées stériles et à usage unique.
Elles sont stérilisées industriellement soit par les radiations ionisantes soit par l'oxyde d'éthylène.

Les dispositifs pour perfusion ou transfusion (cathéters - microperfuseurs - perfuseurs - transfuseurs) en matières plastiques, livrés stériles et à usage unique.

Ils sont stérilisés par les mêmes procédés que les seringues en matières plastiques.

EPREUVE DE PHARMACIE GALENIQUE (Pr ROLLET)

Quelques exemples de questions posées

1 - Le séchage en lit fluidisé

Place dans les méthodes de dessiccation

Principe général

Exemples d'application

2 - Soit un antibiotique thermolabile de structure polypeptidique obtenu en solution aqueuse :

Citer un procédé permettant de rendre stérile cette solution

On veut obtenir l'antibiotique sous forme de poudre sèche, citer un procédé utilisable

3 - Citer deux opérations permettant d'obtenir la forme galénique TEINTURE

Définir comparativement ces deux opérations

Solvants utilisés:

4 - Il est possible de stériliser des objets en les soumettant à l'action d'un gaz antiseptique. Quels sont les gaz les plus couramment employés dans ce but ? (à encadrer dans la liste suivante) :

azote

formol

oxyde d'éthylène

chlore

ozone

Avantages et inconvénients de cette méthode de stérilisation.

5 - Soit le DIAGRAMME D'ETAT ci-après :

Quelle est l'unité utilisée pour l'expression des pressions

Donner le nom des états physiques compris entre les courbes 1, 2 et 3

Indiquer le nom des changements d'état . passage 2 à 1

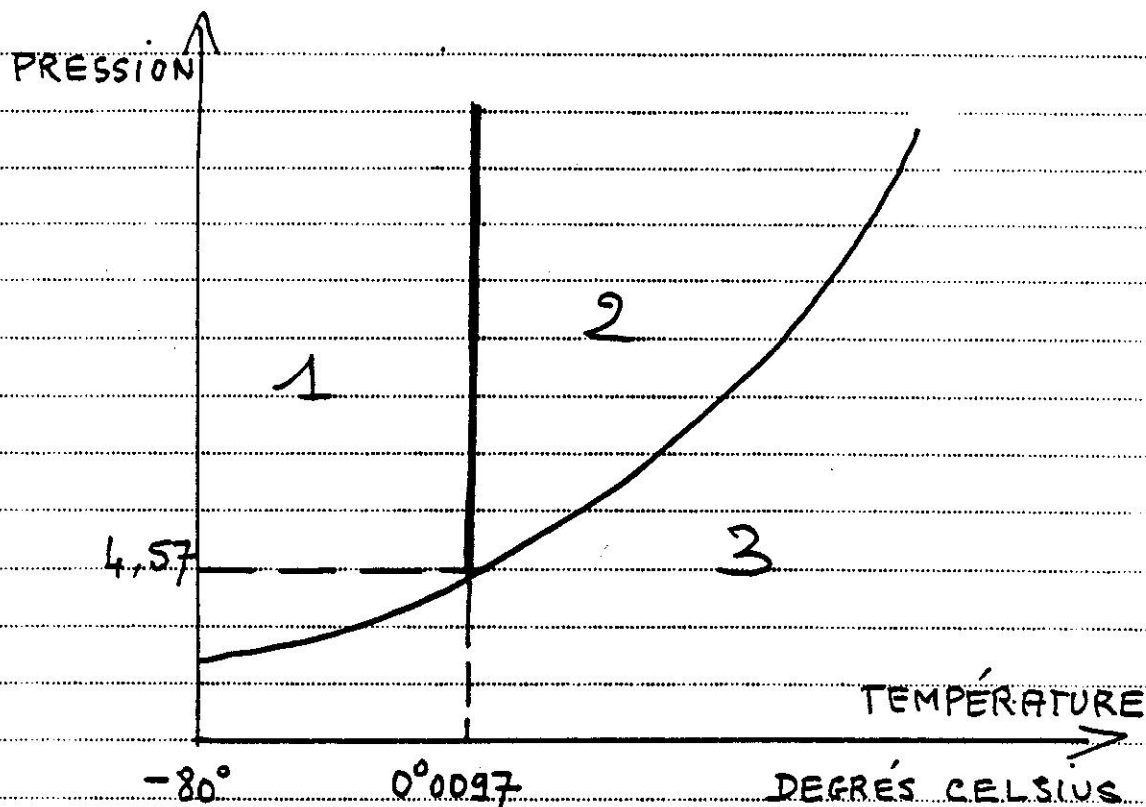
passage 2 à 3

passage 1 à 3

Citer deux synonymes de l'opération pharmaceutique concernée par ce graphique

A partir du graphique donner le principe de cette opération

Exemples d'application de cette technique en pharmacie



6 - AUTOCLAVE

Opérations pharmaceutiques concernées . principalement
secondairement

Dans le cas de l'opération principale :

matériaux constitutifs :

nature de la phase liquide contenue :

les produits traités sont-ils ou non immergés dans ce liquide :

température de fonctionnement (encadrer la valeur proposée) :

60° - 100° - 120° - 150° C

durée de l'opération (encadrer la valeur proposée) :

5 min, 20 min, 60 min, 180 min

pression interne par rapport à la pression atmosphérique (entourer la réponse proposée) : supérieure, égale, inférieure

domaines d'application de l'opération :

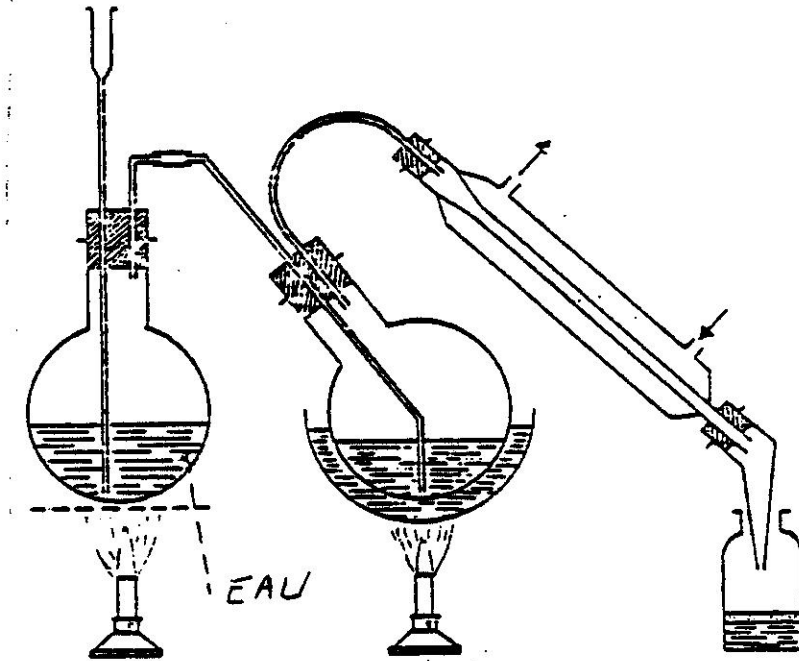
7 - L'eau purifiée à l'aide de résines échangeuses d'ions est-elle STERILE ?.

Choisir une réponse : OUI pourquoi ?

NON pourquoi ?

8 - Citer en les classant les formes galéniques multidoses utilisables par voie orale

9 - Citer en les classant les formes galéniques unitaires utilisables par voie orale



- 10 - Quelle est l'opération pharmaceutique représentée ci-dessus ?
Rappeler les lois physiques mises en jeu
Quelles sont les formes galéniques ainsi obtenues
- 11 - Citer et décrire brièvement les étapes principales d'une opération de lixiviation
- 12 - Citer et définir les deux grandes catégories de filtration
- 13 - Quels sont les deux paramètres importants à choisir pour effectuer une stérilisation par la chaleur :
1er paramètre
2ème paramètre
- 14 - La préparation d'une solution pharmaceutique fait appel à la notion de solubilité :
Décrire les différentes étapes physiques de la dissolution d'une substance solide dans un solvant
A partir d'exemples précis (corps à dissoudre donné - solvant donné)
expliquer le rôle des interactions corps à dissoudre - solvant.

15 - L'huile de jusquiame composée (baume tranquille) correspond à la formule

| | |
|------------------------------|-------|
| Feuilles sèches de Belladone | 50 g |
| Feuilles sèches de Jusquiame | 50 g |
| Feuilles sèches de Morelle | 50 g |
| Feuilles sèches de Pavot | 50 g |
| Feuilles sèches de Stramoine | 50 g |
| Essence de Lavande | 1 g |
| Essence de Menthe poivrée | 1 g |
| Essence de Romarin | 1 g |
| Essence de Thym | 1 g |
| Ethanol à 95° | 200 g |
| Huile d'oeillette | 500 g |

La préparation s'effectue comme suit : réduire les feuilles en poudre grossière (1). Mélanger et introduire dans un récipient approprié , humecter avec l'alcool, fermer le récipient et laisser en contact pendant 24 heures (2) ; ajouter l'huile d'oeillette ; maintenir au bain marie à température comprise entre 60 et 80° en remuant de temps en temps (3). Passer avec expression, laisser reposer (4), séparer la couche supérieure, ajouter les essences ..

On demande le nom des opérations numérotées :

Essences de lavande, menthe . etc : donner un synonyme du mot essence

citer une méthode générale de préparation

16 - Citer deux formes pharmaceutiques qui doivent être délivrées obligatoirement stériles

17 - Séchage par nébulisation .

Place dans le classement des méthodes de dessiccation

Principe de réalisation

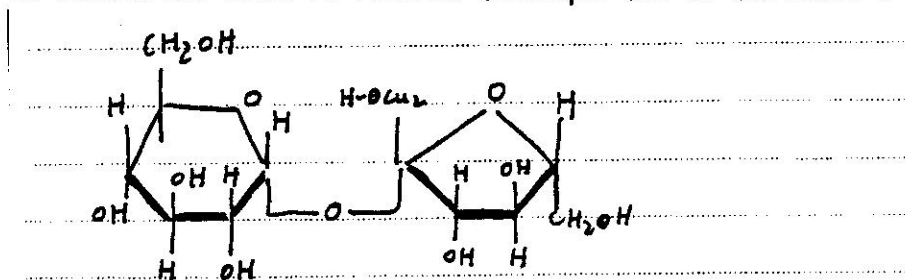
Applications et intérêt

18 - EAU PURIFIEE PAR LES RESINES ECHANGEUSES D'IONS

L'eau matière première à traiter contient différents sels dissous :
chlorure de sodium, phosphate disodique, phosphate trisodique, chlorure
de calcium

1. Donner la formule chimique de ces sels
2. Indiquer le principe général de fonctionnement et les réactions
chimiques impliquées dans la purification de cette eau à l'aide des
résines échangeuses d'ions
(un schéma avec légendes peut remplacer de longs discours)
3. L'eau purifiée obtenue est-elle stérile ?
Oui, Non, pourquoi ?
4. Peut-on l'utiliser telle que pour préparer une solution injectable de
chlorure de sodium
Oui, Non, pourquoi ?

19 - Soit le saccharose dont la formule chimique est la suivante :



1. Ce corps est-il soluble dans l'eau ?
Oui, Non, pourquoi ?
2. Ce corps est-il soluble dans l'hexane ?
Oui, Non, pourquoi ?
3. Ce corps est-il utilisé en Pharmacie Galénique ?
Oui, Non, sous quelles formes ?

- 20 - Citer et définir les deux grandes catégories de filtration ; donner deux exemples de réseaux filtrants pour chaque catégorie
- 21 - Quels sont les deux paramètres importants à choisir pour effectuer une stérilisation par la chaleur
1er paramètre :
2ème paramètre :
- 22 - Méthodes de dessiccation utilisées en pharmacie galénique :
1) On demande un tableau de classement logique des principales méthodes
2) Décrire une méthode appropriée au cas de la dessiccation du fibrinogène humain (protéine thermosensible utilisée dans le traitement des hémorragies)
- 23 - La radiostérilisation
1) Principe général et place dans les méthodes de stérilisation
2) Avantages
3) Inconvénients
4) Exemples précis d'application
- 24 - Soit une hormone thermolabile de structure polypeptidique obtenue en solution aqueuse, à administrer par voie parentérale
1) Définir l'expression VOIE PARENTERALE
2) Citer un procédé technologique adapté permettant de rendre stérile la solution aqueuse de ce principe actif
3) L'hormone est assez rapidement dégradée en milieu aqueux. Citer un procédé utilisable pour l'isoler à l'état sec :
Nom du procédé
Justification du choix de ce procédé