

CAPP-INFO

Bulletin d'information du CAPP
(Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique)

N°36, Septembre 2005

Bips : Pharmacie : 68 593 58
Gérontopharmacologie: 68 565 60

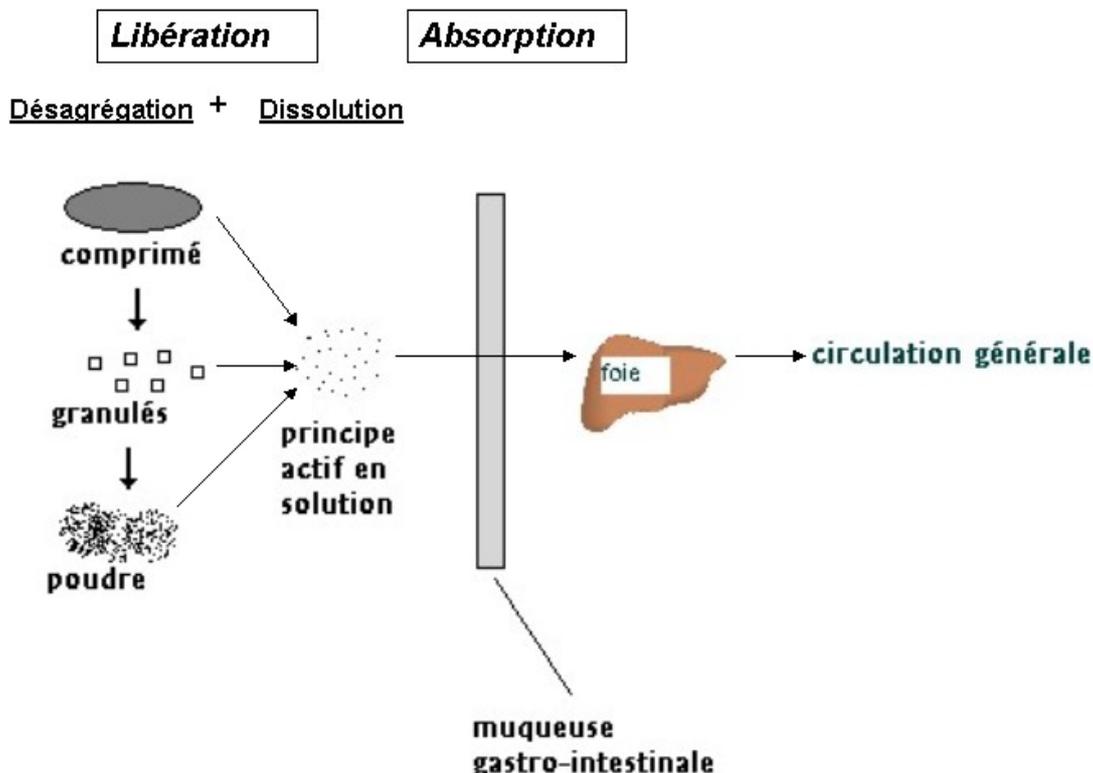
FORMES GALENIQUES SPECIALES

I- Introduction

La pharmacie galénique est l'art de préparer, conserver et présenter les médicaments. Chaque forme galénique se compose du principe actif et des excipients. Les formes orales, en particulier les comprimés sont les plus fréquemment utilisées. Pour certains médicaments, il existe des formes orales dites à **libération modifiée**, dont la vitesse de libération du principe actif est différente de celle d'une forme pharmaceutique conventionnelle destinée à la même voie d'administration. On distingue ainsi les formes à **libération accélérée, différée, et ralentie ou prolongée**. La présence d'une abréviation après le nom de spécialité, par exemple Adalat® CR, Belok® ZOK, indique l'existence d'une forme à libération modifiée pour le médicament concerné.

II- Notions de biopharmacie

La phase biopharmaceutique d'un médicament précède l'absorption du principe actif à travers les membranes biologiques (muqueuse gastro-intestinale par exemple) qui permet à celui-ci de pénétrer dans la circulation systémique après passage dans le foie. La phase biopharmaceutique constitue la mise à disposition de l'organisme des principes actifs. Elle comprend une étape de **libération**, qui a généralement lieu par **désagrégation** de la forme solide en particules de petite taille, suivie d'une étape de **dissolution**, qui consiste en une dispersion d'un principe actif à l'état moléculaire en milieu aqueux, au site d'absorption. Le **temps de désagrégation** constitue l'un des essais à effectuer après la fabrication de comprimés ou de capsules.



III- Formes galéniques simples

Les formes galéniques orales les plus fréquemment utilisées sont les comprimés et les capsules simples.

o Comprimés

Les comprimés sont fabriqués par compression d'un mélange de poudre constitué du principe actif et d'excipients. Ils peuvent être enrobés ou non. Les comprimés non enrobés doivent se désagréger en moins de 15 minutes. Pour les comprimés enrobés, le temps de désagrégation dépend de la nature de l'enrobage. Ce dernier peut être constitué de substances diverses : résines, gommages, sucres, colorants, etc. En fonction du type d'enrobage, on distingue :

Type de comprimé	Enrobage	Temps de désagrégation	Exemples
Pelliculé	Film polymère très mince	≤ 30 minutes	Bactrim® 
Filmé	Enrobage plus épais, souvent coloré	≤ 60 minutes	Brufen® 
Dragée	A base de sucre	≤ 60 minutes	Becozym® 

Les objectifs d'un enrobage peuvent être :

- masquage d'une odeur ou d'un goût désagréable
- protection du principe actif, contre la lumière ou l'humidité par exemple
- faciliter l'identification (Valium® : 2 mg = blanc, 5 mg = jaune, 10 mg = bleu clair)

o Capsules

Les capsules sont des formes galéniques solides constituées d'une enveloppe dure ou molle. Cette enveloppe est à base de gélatine et peut contenir un mélange solide, liquide ou pâteux. Le temps de désagrégation des capsules doit être inférieur à 30 minutes, excepté pour les capsules à libération modifiée (Cf. paragraphe IV).

Type de capsule	Enveloppe	Contenu	Exemples
Dure (= gélule)	Dure, en 2 parties emboîtables	Solide (poudre)	Tramal® 
Molle	Molle et épaisse, en une seule partie	Visqueux ou pâteux	Rocaltrol® 

En cas de difficultés de déglutition ou d'administration par sonde, seules les capsules dures peuvent être ouvertes, et leur contenu dispersé dans un peu d'eau.

IV- Formes galéniques à libération modifiée

o Formes à libération accélérée

Les comprimés à libération accélérée sont formulés de façon à obtenir un temps de désagrégation court. Ils comprennent :

- comprimés effervescents
- comprimés orodispersibles

Leur but est essentiellement de faciliter la prise du médicament, en cas de problème de déglutition par exemple. Pour l'administration par sonde, les comprimés orodispersibles peuvent être dissous dans un peu de liquide.

Type de comprimé	Utilisation	Particularité	Temps de désagréation	Exemples
Effervescent	A dissoudre dans l'eau avant administration	Libération de gaz carbonique en milieu aqueux	≤ 5 minutes	Potassium Hausmann® 
Orodispersible	A faire « fondre » sur la langue	Comprimés lyophilisés	Quelques secondes	Séresta® Expidet 

Les comprimés orodispersibles peuvent prendre plusieurs appellations selon la spécialité :

Nom de la technologie pharmaceutique	Spécialité
Expidet	Séresta®, Témesta®
Lingual	Imodium®, Motilium®
Odis	Dafalgan®
Oro	Zomig®
Quicklet	Risperdal®
Velotab	Zyprexa®
Zaptabs	Zyrtec®
Zydis	Zofran®

Compte tenu de leur procédé de fabrication (lyophilisation), les comprimés orodispersibles sont très friables. Ils ne doivent généralement pas être déconditionnés du blister par pression comme les comprimés conventionnels, mais en retirant d'abord la feuille d'aluminium :



Attention, une certaine confusion règne parfois entre les comprimés orodispersibles et les comprimés sublinguaux. Le tableau suivant récapitule leurs différences :

Type de comprimé	But	Utilisation	Lieu d'absorption du principe actif	Exemples
Orodispersible	Difficulté de déglutition	A placer SUR la langue	Muqueuse gastro-intestinale	Séresta® Expidet
Sublingual	Eviter le métabolisme pré-systémique	A placer SOUS la langue	Muqueuse sublinguale	Temgesic®

Les comprimés **sublinguaux** sont destinés à être placés **sous la langue**. Après dissolution, le principe actif est absorbé à travers la muqueuse sublinguale, de façon plus ou moins rapide, et ne subit ainsi pas de métabolisme pré-systémique (« first pass effect ») dans le tractus gastro-intestinal ou le foie. Le

métabolisme pré-systémique réduit la biodisponibilité du principe actif, c'est-à-dire le pourcentage de médicament qui atteint la circulation générale sous forme inchangée. Dans le cas du Nitrolingual® (nitroglycérine), les comprimés peuvent également être croqués et maintenus dans la bouche, mais l'administration sublinguale permet une absorption plus rapide et plus importante.

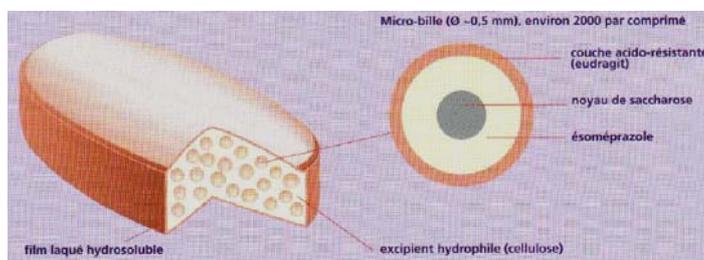
o Formes à libération différée

Ces formes galéniques sont destinées à libérer le principe actif à un moment différent par rapport à une forme conventionnelle. Ce sont par exemple les comprimés gastro-résistants, formulés de façon à résister aux sucs gastriques puis à se désagréger dans l'intestin. Ils **ne doivent pas être écrasés**. Leur but est :

- protection du principe actif contre une dégradation par les acides de l'estomac (Nexium®)
- protection de la muqueuse gastrique contre une irritation par le principe actif (Aspirine® Cardio)

Une libération différée du principe actif dans l'intestin peut être obtenue soit en **enrobant** le comprimé d'un film gastro-résistant (Aspirine® Cardio), soit par des technologies pharmaceutiques plus sophistiquées, telles que les MUPS et les capsules contenant des granules gastro-résistants.

Les comprimés **MUPS** (Multiple Unit Pellet System) de Nexium® contiennent de nombreux pellets (synonymes : microgranules, microsphères, microbilles) de 0.5 mm de diamètre recouverts d'une couche protectrice acido-résistante. Les pellets sont rapidement libérés dans l'estomac et transportés jusqu'à l'intestin où le principe actif est absorbé.



Dans certains cas, ces **pellets** à enrobage gastro-résistant sont contenus **dans une capsule**. Celle-ci se désagrège dans l'estomac, libérant les pellets qui sont transportés dans l'intestin, lieu d'absorption du principe actif. Ces **capsules peuvent être ouvertes**, mais les **pellets ne doivent pas être écrasés**. Les pellets peuvent être dispersés dans un peu de liquide pour une administration par sonde, mais ils risquent de boucher la sonde en raison du diamètre souvent faible de celle-ci.

Ex. : Créon®, Videx® EC (enteric coated).



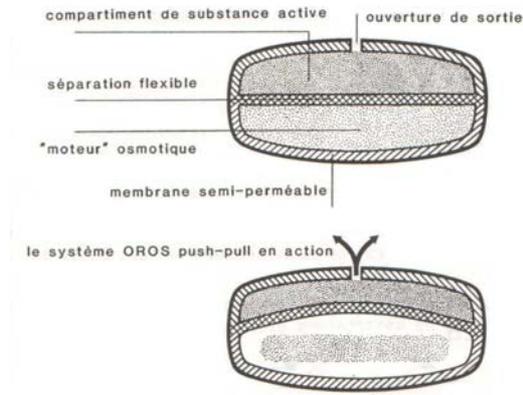
o Formes à libération ralentie ou prolongée

Plusieurs technologies pharmaceutiques permettent de prolonger la libération d'un principe actif et ainsi de réduire la fréquence d'administration en comparaison aux médicaments conventionnels. Ces formes galéniques **ne doivent pas être écrasées**.

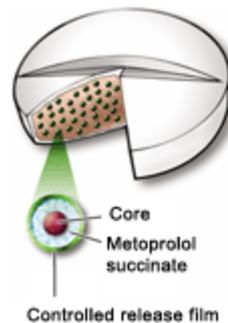
La vitesse de libération du principe actif peut simplement être prolongée par la présence d'un **enrobage**. Exemple : Adalat® retard comprimé filmé :



Le système **Oros®** (Oral Osmotic System) est basé sur la pression osmotique. Les comprimés sont constitués d'un noyau à deux compartiments (un compartiment avec le principe actif + un compartiment faisant office de « moteur osmotique »). Le noyau est entouré d'une membrane semi-perméable percée d'un orifice. La pénétration d'eau dans le noyau génère une pression osmotique permettant l'expulsion du principe actif à travers l'orifice de sortie à vitesse constante.



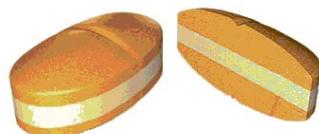
Les **comprimés avec pellets** permettent également une libération à vitesse constante du principe actif. C'est la technologie utilisée dans les comprimés de Beloc® ZOK. Les comprimés sont constitués d'une multitude de pellets entourés d'un film contrôlant la libération du principe actif. Après l'administration, le comprimé se désintègre en nombreux pellets qui libèrent le métoprolol de façon continue durant 20 heures :



Comme pour les capsules à pellets gastro-résistants, il existe des **capsules avec pellets à libération prolongée**. Les pellets sont dans ce cas enrobés par un film contrôlant la vitesse et/ou le lieu de libération du principe actif. Ces **capsules peuvent être ouvertes**, mais les **pellets ne doivent pas être écrasés**. Les pellets peuvent être dispersés dans un peu de liquide pour une administration par sonde, mais ils risquent de boucher la sonde en raison du diamètre souvent faible de celle-ci.

Exemple : Entocort® CIR (Controlled Ileal Release), qui libère de façon prolongée le principe actif au niveau de l'iléon et de la première partie du gros intestin. L'indication de ces capsules étant la maladie de Crohn, ce contrôle de la libération permet de cibler le lieu de l'inflammation.

Les **comprimés multicouches** sont la technologie utilisée dans le Madopar® DR (Dual Release). Les comprimés de Madopar® DR sont constitués de 3 couches et leur but est une libération biphasique de levodopa. La première couche libère rapidement une partie de la levodopa (50 mg) et la totalité du bensérazide. La deuxième couche est uniquement protectrice, elle ne contient pas de principe actif. La troisième couche libère de façon prolongée le reste de levodopa (150 mg).



Une importante diversité existe dans l'appellation des formes à libération différée et à libération prolongée :

Libération différée

Appellation	Signification de l'abréviation	Forme galénique	Exemples	Particularité
EC	Enteric Coated	Caps avec pellets gastro-résistants	Videx®	But : protection contre une dégradation du principe actif à pH acide
EN	Enteric-coated	Dragées gastro-résistantes	Salazopyrin®	Existe en comprimés non gastro-résistants. Forme EN destinée à protéger l'estomac, en cas d'intolérance aux comprimés ou traitement au long cours (arthrite rhumatoïde)
MUPS	Multiple Unit Pellet System	Cpr avec pellets gastro-résistants	Nexium®	But : protection contre une dégradation du principe actif à pH acide

Libération prolongée

Appellation	Signification de l'abréviation	Forme galénique	Exemples	Particularité
Chrono	-	Cpr pelliculé	Depakine®	Prise 1x/j
CIR	Controlled Ileal Release	Caps avec pellets gastro-résistants et retard	Entocort®	Libération retardée du budésonide dans l'iléon et le côlon ascendant.
CR	Controlled-Release	Cpr osmotique	Adalat®	Prise 1x/j
DR	Dual Release	Cpr triple couche	Madopar®	Libération biphasique de levodopa
ER	Extended Release	Caps avec pellets retard	Efexor®	Prise 1x/j
FAS	Facilitated Absorption System	Cpr enrobé gastro-résistant	Hydergin®	Augmentation de la biodisponibilité, maintien de concentrations plasmatiques élevées
LA	Long-Acting	Caps avec pellets retard	Inderal®	Inderal® LA = 80 mg Inderal® retard = 160 mg
MR	Modified-Release	Cpr	Diamicron®	Libération sur 24 heures en plusieurs phases pour répondre aux variations circadiennes de la glycémie
OROS	Oral Osmotic System	Cpr osmotique	Lopresor®	Libération à vitesse constante
Perlonguette	-	Capsule avec 5 cpr, dont 1 à libération immédiate et 4 à libération prolongée	Effortil®	Prise 1 à 2x/j
PR	Prolonged Release	Caps avec pellets retard	Reminyl®	Prise 1x/j
Retard	-	Cpr filmé	Adalat®	Prise 2x/j (Adalat® CR = 1x/j)
RR	Retard Release	Cpr filmé	Isoptin®	Prise 1x/j
SR	Slow Release	Caps avec pellets retard	Sorbidilat®	Prise 1x/j
SRO	Slow Release Oral	Caps avec poudre formant un gel par hydratation	Lomir®	Prise 1x/j
Uno	-	Caps avec pellets retard	Dilzem® 240	Prise 1x/j (Dilzem® RR = cpr pelliculé 180 mg, aussi 1x/j)
ZOK	Zero Order Kinetic	Cpr avec pellets retard	Beloc®	Libération à vitesse

				constante
--	--	--	--	-----------

VI- Que retenir ?

- La vitesse de libération d'un principe actif à partir de sa forme galénique peut être modifiée par des procédés technologiques ou de formulation.
- Les formes à **libération accélérée** comprennent les comprimés effervescents et les comprimés orodispersibles qui se désagrègent rapidement dans la bouche.
- Les comprimés orodispersibles ne sont pas des formes sublinguales ! L'absorption du principe actif a lieu dans le tractus gastro-intestinal, comme pour les formes galéniques simples, et non pas à travers la muqueuse buccale.
- Les formes à **libération différée** sont fréquemment des comprimés ou capsules gastro-résistants, libérant le principe actif dans l'intestin au lieu de l'estomac, afin de protéger le médicament de l'acidité de l'estomac, ou de protéger l'estomac contre un effet irritant du médicament.
- Plusieurs formes galéniques permettent une **libération prolongée** du principe actif : système osmotique (Oros), comprimés ou capsules à pellets, comprimés multicouches.
- Les formes à libération différée et prolongée ne doivent pas être écrasées.

VII- Références

1. A Le Hir. Pharmacie galénique. 7^{ème} édition. Paris: Masson 1997.
2. JM Aiache et al. Traité de biopharmacie et pharmacocinétique. 2^{ème} édition. Montréal : éditions Vigot 1990.
3. AM Sautter. Journée de formation continue 19.11.05. Médicament : de la commande à l'administration (http://w3.hcuge.ch/Pharmacie/ens/conferences/ams_cours_sondes_hug_2005.pdf).
4. Base de données Questions-Réponses de l'assistance pharmaceutique.
5. Documentation de l'assistance pharmaceutique.

Correspondance :Laure.Z.Kaestli@hcuge.ch **Responsables de rédaction** : Mmes Roseline Ing, Laure-Zoé Kaestli, Dr Nicole Vogt **Pour toute question ou renseignement complémentaire** : **Assistance pharmaceutique bip 68 59 358**

Remerciements : Nous remercions les infirmier(e)s et les médecins du Département de gériatrie, ainsi que les pharmaciennes de l'unité d'Assistance pharmaceutique de la Pharmacie des HUG, pour leur participation au processus de consultation qui a précédé la publication du document original.