

FORMES GALENIQUES PARENTERALES PARTICULIERES

La formulation de médicaments parentéraux peut poser des problèmes de nature physique (ex. substance insoluble dans l'eau) ou de nature clinique (ex. effet ne dure pas suffisamment longtemps). Certains médicaments parentéraux sont ainsi de nature galénique particulière. De par leur formulation, **la plupart de ces médicaments ne peuvent pas être administrés par voie IV.**

Ce document présente quelques abréviations et/ou appellations rencontrées parmi les formes parentérales indiquant une galénique particulière.

I. Abréviations et appellations particulières

Abréviation / Appellation	Produit (exemples)	Forme galénique et voie d'administration*	Effet
Acutard	Clopixol® Acutard® (acétate de zuclopenthixol)	Sel peu soluble dans une solution huileuse / IM	Résorption prolongée sur quelques jours
Chrono	Celestone® Chronodose® (bétaméthasone)	Mélange d'un sel très soluble et d'une forme peu soluble dans une suspension aqueuse / IM, intra-articulaire	Délai d'action courte (sel bien soluble) suivi d'une action prolongée (sel peu soluble)
Consta	Risperdal Consta® (rispéridone)	Microsphères biodégradables / IM	Réservoir avec libération régulière continue
Dépôt, Depo	Fluanxol® Depot (flupentixol decanoate)	Solution huileuse / IM	Résorption prolongée sur quelques jours voire quelques semaines
	Vitarubine® Dépôt (hydroxocobalamine)	Solution aqueuse / IM (IV lent possible mais non recommandé)	
	Depo-Medrol® (méthyprednisolone acétate)	Sel peu soluble dans une suspension aqueuse / IM, intrarectal, intrasynovial	
	Synacthen® Depot (tétracosactide (ACTH))	Principe actif complexé par l'hydroxyde de zinc dans une suspension aqueuse / IM	
	Clopixol® Depot (decanoate de zuclopenthixol)	Sel peu soluble dans une solution huileuse / IM	
	DepoCyte® (cytarabine liposomale)	Suspension liposomale / IT	
LA (= long-acting)	Zoladex® LA (goséréline)	Matrice dégradabile composée d'un copolymère d'acide lactique et d'acide glycolique / SC	Réservoir avec libération régulière continue
LAR (= long-acting repeatable)	Sandostatin® LAR (octréotide)	Microsphères biodégradables / IM	Réservoir avec libération régulière continue
MM (= micelles mixtes)	Konakion® MM (phytoménadione, vitamine K ₁)	Micelles mixtes / IV ou PO	Solubilisation
NXT	Implanon NXT® (etonogestrel)	Matrice non dégradabile composée d'un copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyl et de sulfate de barium / SC	Réservoir avec libération régulière continue
Retard	Decapeptyl® Retard (triptoréline)	Microcapsules biodégradables / IM ou SC	Réservoir avec libération régulière continue

* IM : intramusculaire / IV : intraveineux / SC : sous-cutané / IT : intrathécal

II. Formes galéniques particulières

1. Solution vraie, solution colloïdale ou suspension

Très schématiquement, le mélange d'un médicament dans un liquide peut conduire à différentes formes galéniques, qui se distinguent par la taille des particules dispersées et leurs propriétés physiques.

- **Solution** (dispersion au niveau moléculaire) : on parle de solution vraie ou cristalline lorsque les molécules du soluté ont une taille de l'ordre de 1 nm. Elles sont invisibles et la solution apparaît limpide et homogène.
- **Solution colloïdale** (dispersion colloïdale) : les molécules du soluté ont une taille de l'ordre de 1 nm à 1 µm. La solution semble limpide à l'œil nu, les particules sont visibles au microscope. Les micelles (agrégats sphériques de particules) sont une forme particulière de solution colloïdale.
- **Suspension** (dispersion grossière) : on parle de suspension lorsqu'un produit solide est dispersé dans un produit liquide. Les molécules solides ont une taille de l'ordre de 1 µm. Elles sont visibles à l'œil nu.
- **Emulsion** (dispersion grossière) : on parle d'émulsion lorsqu'un liquide est dispersé dans un autre, les deux étant non miscibles (eau dans huile ou huile dans eau). La cohésion entre les deux phases est assurée à l'aide de tensioactifs (émulgateurs). Selon la taille des globules de la phase dispersée, l'aspect peut être laiteux à translucide. Les micelles peuvent également être considérées comme une forme particulière de microémulsions.

Des **solutions** aqueuses retardées peuvent être obtenues en ajoutant des excipients augmentant la viscosité du produit ou en choisissant une molécule avec une structure chimique différente qui est retenue dans le tissu (ex. hydroxocobalamine dans Vitarubine[®]-Dépôt qui représente la forme dépôt naturelle de la cyanocobalamine (vitamine B12) ou insuline détémir dans Levemir[®]).

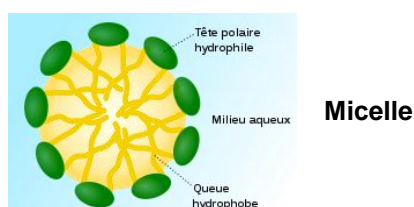
Une rétention au site d'injection et donc une prolongation de la libération et de la durée d'action d'un produit peut être obtenue en choisissant des sels peu solubles dans l'eau (acétate de médroxyprogestérone dans le Depo-Provera[®]) ou en ajoutant des excipients complexant le principe actif (ex. hydroxyde de zinc dans le Synacthen[®] Depot ou le protamine-zinc dans l'Insulatard[®]HM). Les **suspensions** obtenues, soit huileuses soit aqueuses, ont une durée d'action qui est prolongée de quelques heures à quelques jours, voire des semaines dans certains cas comme avec les dérivés des hormones stéroïdiennes (l'énantate de testostérone dans le Testoviron[®] Dépôt).

Les **suspensions** injectables et les solutions huileuses sont réservées exclusivement à la voie sous-cutanée ou intramusculaire et ne doivent pas être injectées par voie intraveineuse. Certaines de ces solutions aqueuses peuvent, dans de rares situations, être administrées par voie intraveineuse, mais cela n'est pas recommandé sachant que cela changera le délai, la durée et éventuellement l'étendue de l'effet (ex. Vitarubine[®] Dépôt).

- Exemples de produits appartenant à ce groupe (liste non exhaustive):
Clopixol-Acutard[®] (acétate de zuclopenthixol), Haldol[®] decanoas (décanoate d'halopéridol), Androcur[®] Dépôt (acétate de cyprotérone), Fluanxol[®] Depot (décanoate de flupentixol), Gynodian[®] Dépôt (valérate d'estradiol et énantate de prastérone), Testoviron[®] Dépôt (énantate de testostérone), Depo-Provera[®] (acétate de médroxyprogestérone), Triamcort[®] Dépôt (acétonide de triamcinolone).

Certains médicaments sont disponibles sur le marché sous forme de **solution colloïdale** (ex. Fungizone[®], solubilisation de l'amphotéricine B à l'aide de sodium déoxycholate) ou de **micelles**. L'administration de ce type de solution par voie intraveineuse ne pose pas de problèmes en soit, si ce n'est lors de l'utilisation de certain matériel de perfusion (ex filtres en ligne).

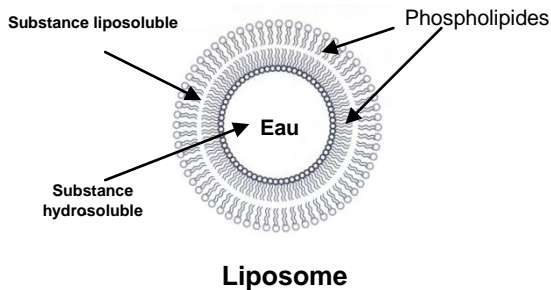
La formation de **micelles** est utilisée notamment pour la solubilisation de molécules lipophiles dans l'eau. Une solution micellaire est formée de plusieurs agrégats sphéroïdaux de molécules possédant une tête hydrophile dirigée vers l'extérieur (milieu aqueux) et une chaîne lipophile dirigée vers l'intérieur. L'hydrophobie des chaînes entraîne le regroupement des molécules et la mise en place de structures sphériques ou cylindriques faiblement liées grâce à des agents tensioactifs (émulgateurs) qui les stabilisent.



Les **micelles mixtes** existent de manière physiologique. Ils se forment lors de la digestion des graisses dans le tractus gastro-intestinal et sont formés d'un acide biliaire, d'un phospholipide et d'un acide gras. De manière identique, des micelles mixtes à base d'un acide biliaire (acide glycocholique) et de lécithine sont utilisés dans la formulation du Konakion[®] MM pour permettre la solubilisation de la phytoménadione liposoluble (vitamine K₁). Le même procédé est utilisé dans le cas du Cernevit[®] pour la solubilisation des vitamines A, D₃, E.

2. Formulations liposomales

Comme pour les micelles, l'utilisation de liposomes permet de solubiliser des molécules lipophiles dans l'eau. De plus, une formulation liposomale permet aussi de retarder l'effet d'un médicament hydrophile, d'atteindre de manière plus ciblée certains tissus et de diminuer la toxicité du principe actif. Un liposome est une vésicule sphérique dont la paroi est constituée par une double couche de phospholipides, par exemple de lécithine. Entre les deux couches de phospholipides, le liposome peut transporter des substances lipophiles. Au centre de la sphère, le liposome peut transporter une substance hydrophile. Les liposomes sont classés en fonction de leur taille, du nombre de compartiments - unilamellaires (env. 25 nm) ou multilamellaires (1 µm à 25 µm) - ou en fonction du procédé de fabrication. Cette technique est utilisée surtout pour l'administration de cytostatiques, d'antibiotiques et de vaccins.



Exemples:

DepoCyte[®] (cytarabine) :
Caelyx[®] (doxorubicine) :

Prolongation de l'effet
Diminution de la toxicité cardiaque
et élimination retardée par rapport
à la doxorubicine normale

AmBisome[®] (amphotéricine B liposomale) : Diminution de la néphrotoxicité par rapport à l'amphotéricine B en solution colloïdale (Fungizone[®])

3. PEGylation

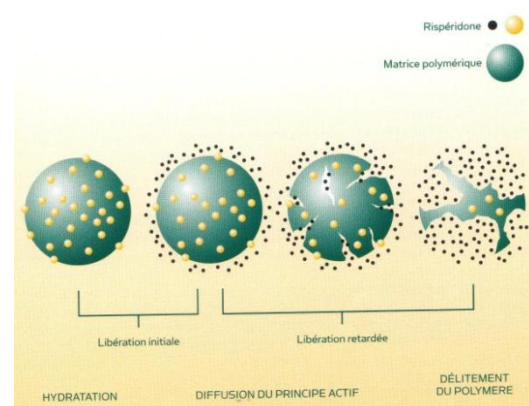
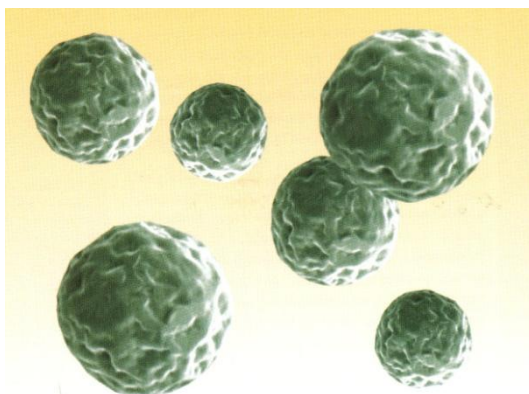
Par le procédé de pégylation, une chaîne de polyéthylène glycol (PEG) est attachée à une molécule active, souvent une protéine ou un peptide. Ceci permet d'augmenter leur masse moléculaire, leur solubilité et ainsi de mieux les "protéger" d'une dégradation par des enzymes protéolytiques. La pégylation d'une protéine peut aussi diminuer ses propriétés allergènes ou allonger la durée de présence dans l'organisme.

Parmi les médicaments pegylés, on compte le Mircera[®] (méthoxy-polyéthylène glycol-époétine bêta), le Neulasta[®] (pegfilgrastim), le Pegasys[®] (Peginterféron alfa-2a), ou encore la PEG-asparaginase.

4. Microsphères et microcapsules

Elles sont fabriquées sur la base d'un polymère biodégradable. Leur diamètre est de 0.1 à 200 µm (passage à travers une aiguille) et elles forment un réservoir qui libère le principe actif d'une façon régulière sur quelques semaines. Dans le cas des microsphères, la sphère forme une matrice dans laquelle le principe actif est distribué. Avec une capsule, le polymère forme une « balle » dont le noyau contient le principe actif. Les sphères et les capsules sont dégradées en quelques mois maximum.

Il s'agit d'une formulation galénique très délicate, d'où la nécessité de suivre les instructions concernant le stockage, la manipulation et la conservation après reconstitution de ces produits.



Microsphères vues au microscope électronique
(source d'image: Risperdal Consta®)

Mécanisme de libération du principe actif à partir d'une microsphère
(source d'image : Risperdal Consta®)

La phase de libération initiale se traduit par un pic plasmatique maximal peu après l'injection. Par la suite, la concentration plasmatique diminue et reste très basse. Dans cette phase, la microsphère s'hydrate et ne libère que très peu de principe actif. Dans une troisième phase, les taux plasmatiques s'élèvent jusqu'à un plateau plus ou moins constant et persistant jusqu'à l'épuisement des microsphères et leur dégradation. La durée de la 1^{ère} phase et de la troisième diffère selon les produits ; les taux plasmatiques faibles obtenus dans la deuxième phase peuvent nécessiter l'administration supplémentaire d'une forme à courte durée d'action.

5. Adsorbats

Ce type de formulation est utilisé exclusivement pour les vaccins. Une solution d'antigène ne provoque en général qu'une faible réponse immunitaire. Une adsorption des antigènes aux sels d'aluminium (phosphate d'aluminium ou hydroxyde d'aluminium) augmente la réponse immunitaire et retarde l'élimination des antigènes. D'autres alternatives pour obtenir cet effet sont la formulation en émulsion, la formulation liposomale, l'utilisation des nano- ou microcapsules, etc.

6. Implants injectables

Une formulation dépôt injectable particulière est, par exemple, le système Atrigel® utilisée dans le produit Eligard® (leuproréline acétate). Il s'agit d'un polymère biodégradable (idem microsphères et microcapsules) mais dissous dans un solvant. En fonction de la concentration du solvant et du poids moléculaire du polymère, le dépôt libère le principe actif sur 1, 3 ou 6 mois. Le principe actif sous forme de poudre est ajouté au polymère dissous avant l'injection sous-cutanée. Une fois injecté, le polymère se distribue dans le tissu sous-cutané et forme un implant *in situ*. D'autres implants sont décrits en page 1.

Références :

- Information sur le médicament, Swissmedic info, <http://www.swissmedicinfo.ch> (consulté le 11.10.17)
- Bauer, Frömming, Führer. Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie. 7.Auflage. WVG Stuttgart 2002
- Le Hir A, Chaumeil JC, Brossard D. Pharmacie galénique. 9e Ed, Masson: 2009
- Voigt R. Pharmazeutische technologie. 9^e Ed, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart 2000
- Neubert RH. Pharmazeutische Zeitung online, 2000, http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=titel_44_2000 (consulté le 11.10.17)
- Merkle HP, Gander B. Vorlesungsunterlagen Galenische Pharmazie IV. Studiengang Pharmazie. ETH Zürich 2000.
- Lucrin Depot. Monographie. Abbot 1991
- Risperdal Consta. Monographie du produit. Janssen-Cilag 2002
- Caelyx. Product Monograph. Oncology Biotech 2000.
- Sartor O. Eligard® 6: A new form of treatment for prostate cancer. Eur Urology Suppl.2006;5:905-10