

# Formes pharmaceutique à usage parentéral

**Préparations parentérales** : en milieu hospitalier, environ 40% des médicaments sont administrés par voie parentérale

## 1. Définition

Préparations **stériles**, destinées à être **injectées**, **perfusées** ou **implantées** dans le corps **humain** ou **animal**.

Les préparations parentérales peuvent nécessiter l'emploi d'excipients, par exemple pour assurer l'isotonie au sang, ajuster le pH, augmenter la solubilité, permettre la conservation des PA, assurer une action antimicrobienne. Ces excipients n'affectent pas l'action médicamenteuse recherchée et, aux concentrations choisies ne provoquent pas de phénomènes de toxicité ou d'irritation locale notable.

## 2. Généralités

Principales voies d'administration :

- **Voie sous-cutanée (SC)**
- **Voie intra musculaire (IM)**
- **Voie intra veineuse (IV)**

### Avantages

- Absence de 1<sup>er</sup> passage hépatique
- Biodisponibilité = 100% si IV
- Posologie précise et contrôlable
- Effet rapide voire immédiat
  - ✓ Grande utilisation en milieu hospitalier
  - ✓ Urgence : choc anaphylactique, ...
- Effet retard possible selon la voie d'administration (ex : implants en SC)
- Volume injecté variable
- PA inactivés par sucs digestifs (insuline, héparine)
- PA non absorbés par TGI
- Voie privilégiée si patients inconscients, déglutition impossible, non coopérants

### Inconvénients

- Risques techniques : difficultés d'administration (personnel spécialisé et appareillage approprié)
- Risques de douleur ou d'irritation
- Stérilité, sinon risques infectieux (locaux ou généraux)
- Surdosage incontrôlable
- Coûts

## 3. Propriétés

### Limpidité

Concerne les solutions injectables et les solutions pour perfusion qui doivent satisfaire à l'essai :  
**contamination particulaire : particules non visibles**

Limpidité assurée par filtration clarifiante

Le contrôle optique comprend :

- ✓ L'aspect
- ✓ La coloration
- ✓ La limpidité

Utilisation du verre incolore

Modification de l'aspect initial : signe d'altération

### Neutralité

Le pH de la préparation conditionne la **tolérance** par l'organisme, la **stabilité** donc la conservation et **parfois l'activité** des préparations injectables.

Le pH du sang est de l'ordre de 7,35 / 7,4.

**pH et stabilité** des PA (compromis entre tolérance et stabilité).

**Tolérance** de l'organisme aux variations du pH : le sang possède un pouvoir tampon permettant l'injection de préparations ayant un pH de 4 à 10.

Il existe :

- ⇒ Des préparations injectables non tamponnées
- ⇒ Des préparations injectables tamponnées

Ajustement du pH : à l'aide d'un acide ou d'une base ou de mélanges tampons (phosphates mono et di sodiques)

## Isotonie

*Définition* : Etat des liquides ou des solutions qui ont la même pression osmotique (force exercée, de chaque côté de la membrane à demi perméable qui les sépare, par deux liquides inégalement concentrées en molécules dissoutes).

Très importante pour les préparations IV qui doivent avoir la même pression osmotique que le plasma sanguin.

*Hématies en présence de solutions de NaCl à différentes concentrations :*

- **Cas des solutés isotoniques**

= Solution de NaCl à 9 ‰ (sérum physiologique) soit 300 mosm/l

Les hématies ne sont pas modifiées. Cette solution a la même pression osmotique que le plasma, elle est **isotonique**

- **Cas des solutés hypertoniques**

Solution plus concentrée : NaCl à 50 ‰

Les hématies s'aplatissent (réversible)

Les solutions hypertoniques peuvent être injectées en IV : injection lente (médecine d'urgence)

Ex : solution saline hypertonique (NaCl à 7.5%)

- **Cas des solutés hypotoniques**

Solution de NaCl à 4 ‰

Les hématies gonflent (turgescence) et éclatent (hémolyse irréversible)

**Ne jamais injecter en IV des solutions hypotoniques**

## Endotoxines bactériennes - pyrogènes

**Essai des endotoxines bactériennes** (référencé à la pharmacopée)

- ⇒ Utilise un lysat de cellules de la limule (*Limulus polyphemus*), crabe d'Amérique
- ⇒ Adapté aux endotoxines des bactéries à Gram négatif

**Essai des pyrogènes** (référencé à la pharmacopée) qui consiste à mesurer l'élévation de T° provoquée chez le lapin par injection IV d'une solution stérile du produit à tester = *test in vivo*

- ⇒ Non éthique, coûteuse et peu adaptée aux formes nouvelles
- ⇒ Remplacement par tests *in vitro* : en cours

## Stérilité

La stérilité est l'absence de micro-organismes **viables**.

Le choix de la méthode est fonction de la préparation, les différents procédés sont étudiés dans les Méthodes de préparation des produits stériles (pharmacopée).

Les préparations parentérales doivent satisfaire à l'Essai de stérilité (pharmacopée).

## 4. Les préparations parentérales

### Préparations injectables

*Définition* : Solutions, émulsions ou suspensions stériles. Elles sont préparées par mise en solution, émulsion ou dispersion des PA et éventuellement des excipients dans de l'eau pour préparations injectables, dans un liquide stérile non aqueux approprié, ou dans un mélange de ces 2 liquides.

- ⇒ Solutions limpides et émulsions ne présentant pas de signe de séparation de phases
- ⇒ Suspensions pouvant présenter un sédiment facile à disperser par agitation
- ⇒ Les préparations aqueuses multidoses contiennent un conservateur antimicrobien approprié à une concentration convenable

### Préparations pour perfusion

Solutions aqueuses ou émulsions en phase externe aqueuse (= huile dans eau), stériles et normalement isotoniques au sang.

- Préparations à diluer pour injection ou pour perfusion
  - Solutions stériles destinées à être injectées ou administrées par perfusion après dilution. Elles sont diluées au volume prescrit avec un liquide spécifié avant l'administration
- 
- ⇒ Principalement destinées à être administrées en **grand volume**
  - ⇒ Ne sont pas additionnées de conservateur
  - ⇒ Solutions limpides et émulsions ne présentant pas de signe de séparation de phases

### Poudres pour injection ou pour perfusion

Substances solides stériles, réparties dans leurs récipients définitifs ; elles donnent rapidement, après agitation avec le volume prescrit d'un liquide spécifié, soit une solution limpide soit une suspension uniforme.

Les substances lyophilisées (= procédé par sublimation de l'eau) pour usage parentéral sont classées dans cette catégorie.

### Gels injectables

Gels stériles dont la viscosité permet de garantir une libération modifiée du (ou des) PA au site d'injection.

### Implants

Préparations solides stériles, de taille et de forme appropriées à l'implantation parentérale. Ils assurent la libération du ou des PA sur une longue durée. Chaque dose est conditionnée en récipient stérile.

## 5. Formulation et fabrication

### Véhicule

Eau pour préparations injectables (EPPI = eau pour préparation injectable)

Utilisation de solvants non aqueux (rare) : huiles végétales, propylèneglycols ...

### Préparation

- **Solutions** : PA(s) + adjuvants : solubilisation (caféine + benzoate), neutralisation, isotonie, conservateur antimicrobien ....
- **Emulsions** : extrêmement fines
- **Suspensions** : aqueuses ou huileuses

### Stérilisation

- Vapeur d'eau
- Chaleur sèche
- Gaz (oxyde d'éthylène)
- Filtration stérilisante
- Rayonnement (radiostérilisation)

### Conditionnement

- Unidose
- Multidose
- Matériaux divers dont le verre (classification pharmacopée)
- Notion de dispositifs médicaux (seringue, ...)