



FORMES GALENIQUES ET ADAPTATIONS POSOLOGIQUES

DEUX EXEMPLES DE PRÉPARATIONS HOSPITALIÈRES

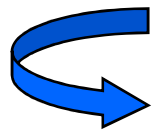
S. Graff de Faget

J.C. Chaumeil

Agence Générale des Équipements et Produits de Santé
Unité de Recherche et Développement Galénique

Voies d'administration en pédiatrie

- **Voie orale** (environ 40% des cas chez l'enfant) : formes sèches / formes liquides
- **Voie parentérale**
- **Voie cutanée**
- **Voie nasale**
- **Voie rectale**
- **Voie pulmonaire**



Classement des voies d'administration et des formes galéniques en fonction de l'âge

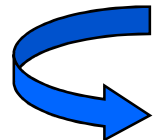
Récapitulatif

Préférence :



Route

Dosage Form	Preterm newborn infants	Term newborn infants (0d-28d)	Infants and Toddlers (1m-2y)	Children (pre school) (2-5y)	Children (school) (6-11y)	Adolescents (12-16/18y)
Peroral						
Solution/Drops	2	4	5	5	4	4
Emulsion/Suspension	2	3	4	5	4	4
Effervescent DF*	2	4	5	5	4	4
Powders/ Multiparticulates	1	2	2	4	4	5
Tablets	1	1	1	3	4	5
Capsules	1	1	1	2	4	5
Orodispersable DF	1	2	3	4	5	5
Chewable tablets	1	1	1	3	5	5



Développer des formes galéniques « originales »

Comprimés à désagrégation rapide

Comprimés à désagrégation rapide

Essai de désagrégation

t < 3 min (5 min), à T
ambiante

Comprimés effervescents

Comprimés solubles

Comprimés dispersibles

Finesse de dispersion



À disperser ou à dissoudre
dans l'eau avant administration

Essai de désagrégation

t < 3 min, à T = 37°C

Comprimés orodispersibles

Comprimés à utiliser dans
la cavité buccale

Lyophilisats

Non
recommandés
pour les enfants
(< 5 ans)

Avantages des comprimés

- **Facilité d'administration**
- **Bonne conservation**
- **Dosage précis du PA**
- **Absence de conservateurs**
- **Coût**



Amélioration de l'observance



Adaptation de la posologie

Applications thérapeutiques hospitalières

- **Décontamination digestive sélective**

**Essais de compression avec qté PA > 25%
dans le mélange**

**Influence des substances actives sur la
compression**

- **Anti-reflux gastro-oesophagien**

Essais de compression avec qté PA < 2%

Influence des excipients sur la compression

Décontamination digestive sélective

- Prévention d'infections endogènes
- Élimination sélective de micro-organismes potentiellement pathogènes du tube digestif tout en essayant de préserver la flore anaérobie
- Utilisation d'antibiotiques non absorbables

Consensus

Association Colistine et Gentamicine

Adulte : colistine (sulfate) : 100 à 200 mg / prise et gentamicine (sulfate) : 80 à 100 mg / prise

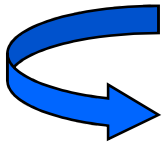
Enfant :

< 2 ans : colistine (sulfate) : 40 mg / prise et gentamicine (sulfate) : 50 mg / prise

> 2 ans : colistine (sulfate) : 80 mg / prise et gentamicine (sulfate) : 80 à 100 mg / prise

Objectifs

- **Préparer des comprimés pédiatriques à désintégration rapide (type dispersible) contenant un mélange de colistine et gentamicine (sulfates) par compression directe**



Préformulation

Etudier les caractéristiques mécaniques des actifs et des mélanges

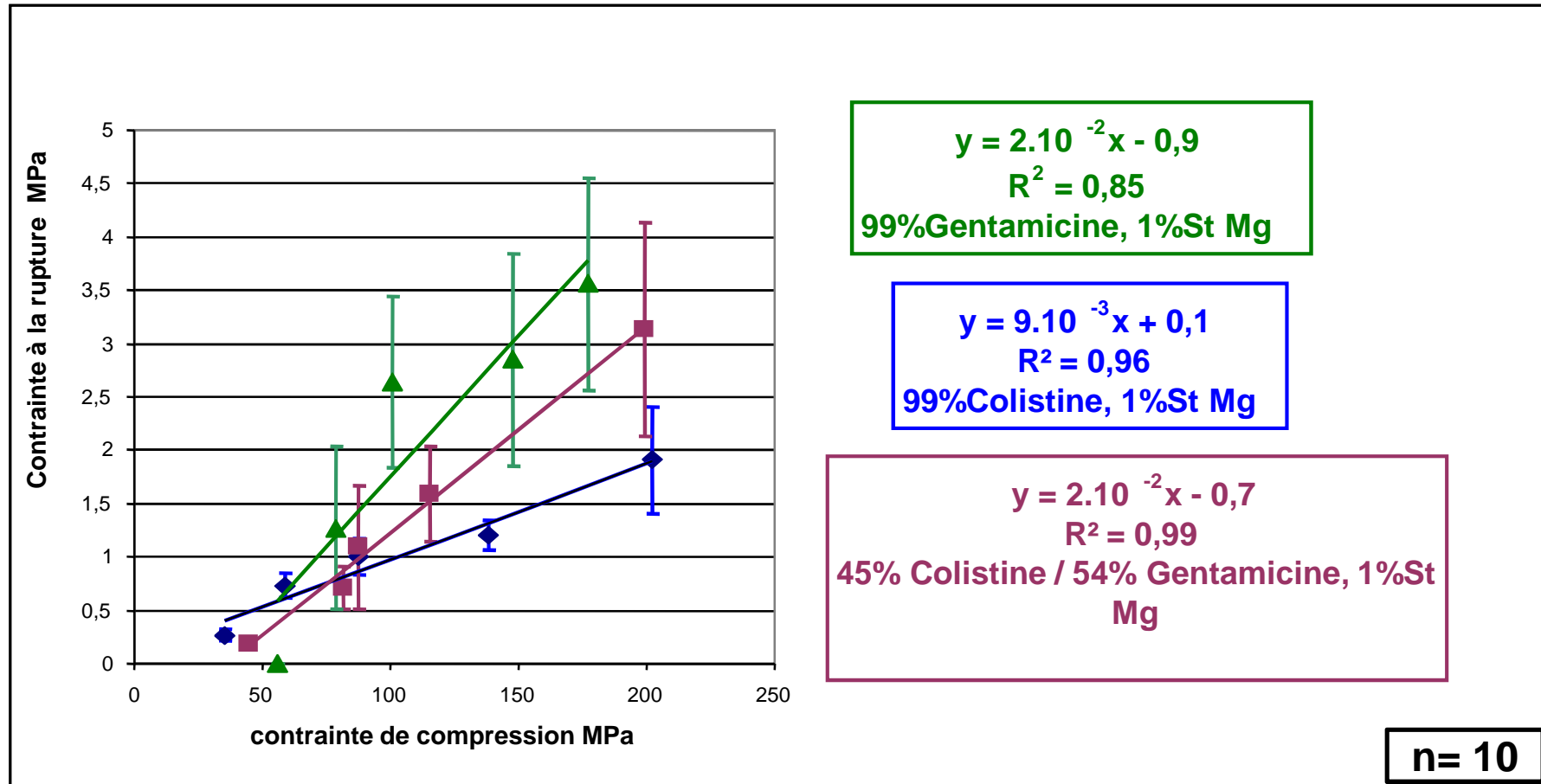
Formulation

Evaluer l'effet de délitants sur le temps de désagrégation

Préformulation (1)

Formules %	P1	P2	P3	P4	P5	P6
Colistine sulfate	99	-	45	22	22	22
Gentamicine sulfate	-	99	54	28	28	28
Cellulose microcristalline (Emcocel 90M®)	-	-	-	48	-	-
Amidon pré-gélatinisé (Lycatab C®)	-	-	-	-	48	-
Saccharose (Compressuc PS®)	-	-	-	-	-	48
Stéarate Mg	1	1	1	1	1	1
Silice colloïdale (Aerosil 200®)	-	-	-	1	1	1

Préformulation (2)

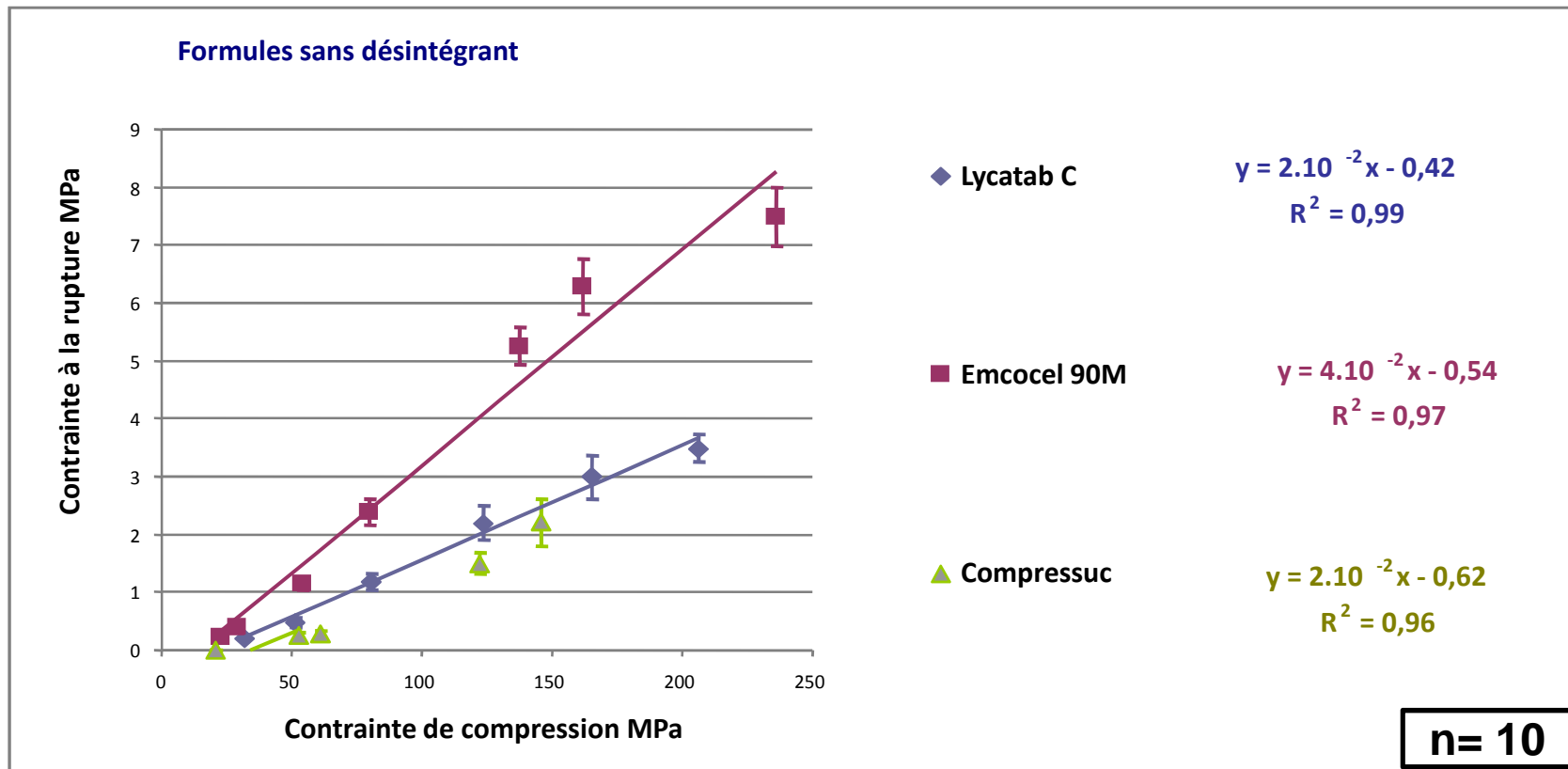


Cohésion de gentamicine > cohésion colistine

Mélange des actifs : comportement intermédiaire

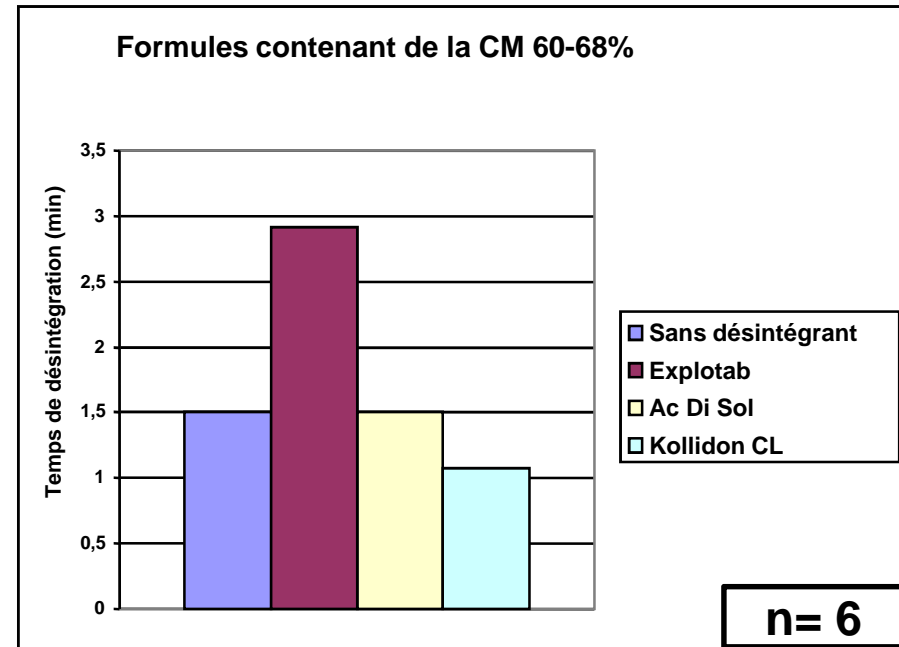
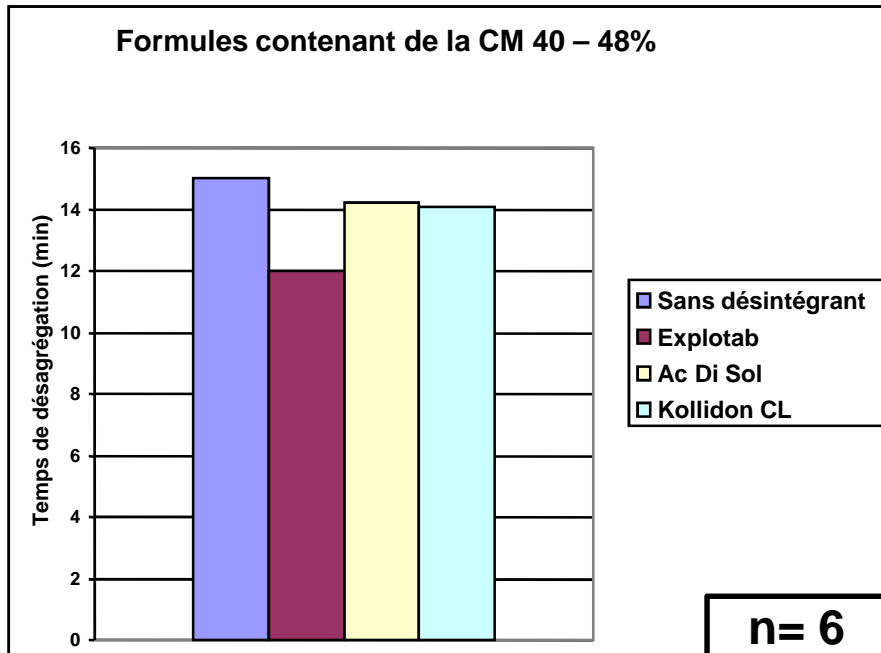
Préformulation (3)

22% Colistine / 28% Gentamicine, 48% Diluant,
1% St-Mg, 1% Aerosil200



➔ Cellulose Microcristalline (Emcocel 90M) :
meilleure cohésion à faible pression

Formulation (2)



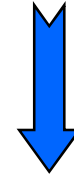
Désintégration >> 3 min pour les formules contenant \approx 40% de Cellulose Microcristalline

Désintégration < 3min pour les formules contenant \approx 60% de Cellulose Microcristalline, avec ou sans désintégrants

Bilan

- **Cellulose Microcristalline** excipient intéressant pour obtenir des comprimés à désagrégation rapide
- **Si forte quantité en excipient (> 60%)**

- **Hydrophile mais peu hydrosoluble**



Particules

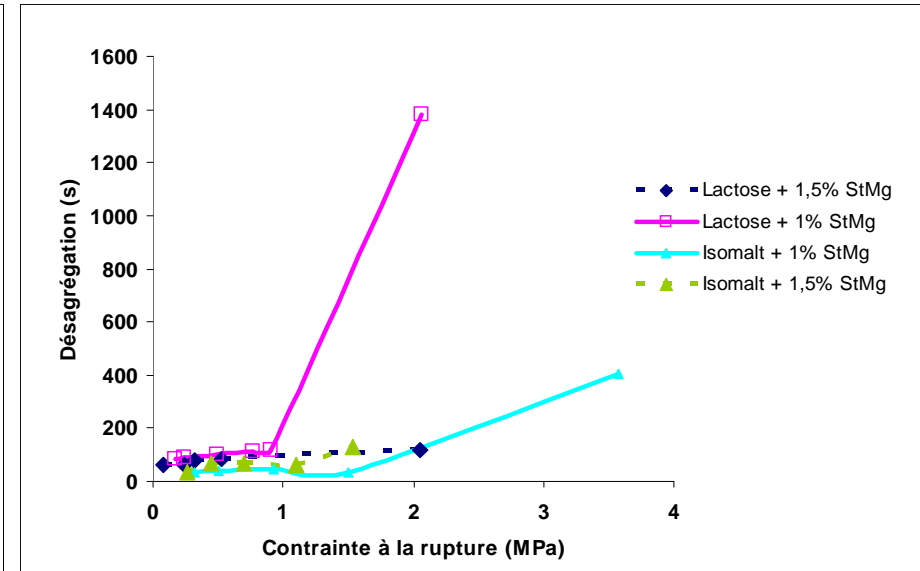
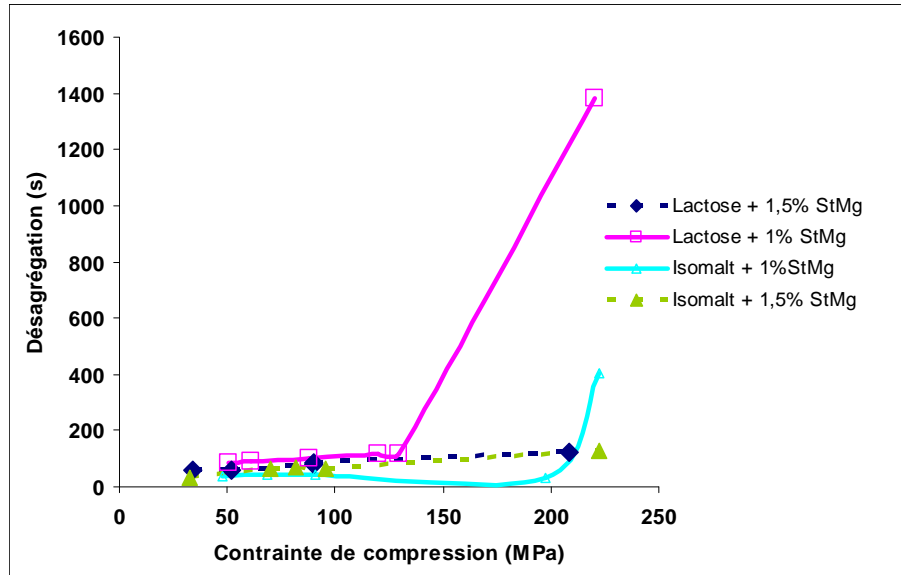
Anti-reflux gastro-oesophagien

- **Fréquence des reflux : RGO pathologique**
- **Population touchée : nourrissons, enfants (< 2 ans)**
- **Traitement antireflux :**
 - Dompéridone**
 - Antiacide**
 - Inhibiteurs de la Pompe à Protons**
- **Béthanéchol (parasymphomimétique): nouvelle alternative de traitement dans l'indication de RGO sévère**

Objectifs

- **Préparer des comprimés pédiatriques à désagrégation rapide (type soluble) contenant 2% de bétanéchol**
- **Excipients :**
 - Lactose Spray Dried**
 - Isomalt**
- **Evaluer :**
 - Temps de désagrégation**
 - Dissolution**

Désagrégation



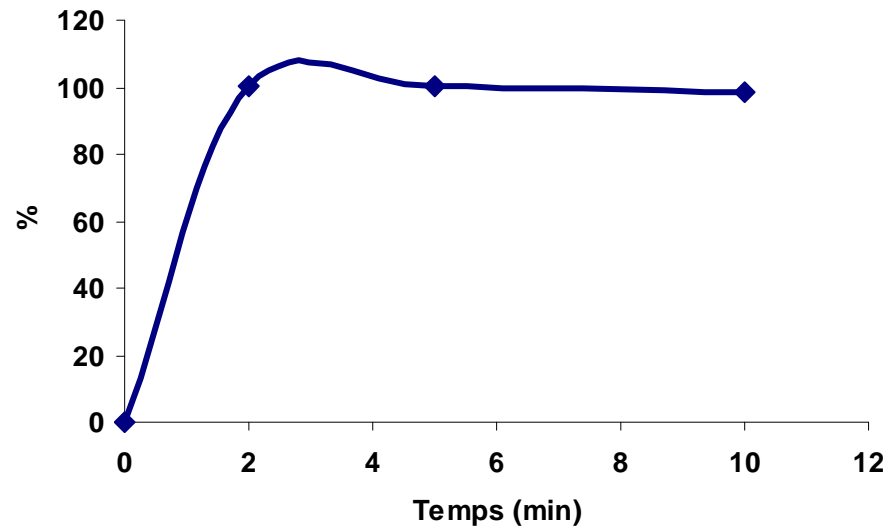
n = 6

Temps de désagrégation < 180 s

Faible contrainte d'application (25 à 100 MPa)

Faible contrainte à la rupture (0,5 à 2 MPa)

Dissolution essai préliminaire



n = 1

Libération totale en 2 minutes

Bilan

- Comprimés à désagrégation rapide
- Faible contrainte d'application et faible contrainte à la rupture permettant d'obtenir une friabilité $<1\%$
- Particules en suspension malgré des excipients solubles et opalescence importante



Perspectives

- Adaptation posologique
 - Diminution de la dose : 0,5 et 1 mg / cp
 - Diminution de la dimension du poinçon : 4 mm
 - Système de distribution
 - Dosable
 - Traçable

Conclusion (1)

- **Comprimés à désagrégation rapide (solubles et dispersibles) adaptés à la pédiatrie**
- **Adaptation de la posologie**
 - **Une dose par prise (décontamination digestive sélective)**
 - **Plusieurs doses par prise (anti-reflux gastro-oesophagien)**
- **Adaptation d'un conditionnement**
 - **Mode d'administration**
 - **Posologie**
 - **Traçabilité**

Conclusion (2)

- **Obtention d'une meilleure compliance**
 - Traitements souvent au long cours
 - Malades très jeunes et peu « compliants »



- **Adaptation aux préférences gustatives**
 - Aromatisation
 - Édulcoration
 - Varier les goûts
 - Incorporer les édulcorants et aromatisants dans la forme galénique? Ou laisser un choix au moment de l'administration?
- Indispensables dans
décontamination digestive

