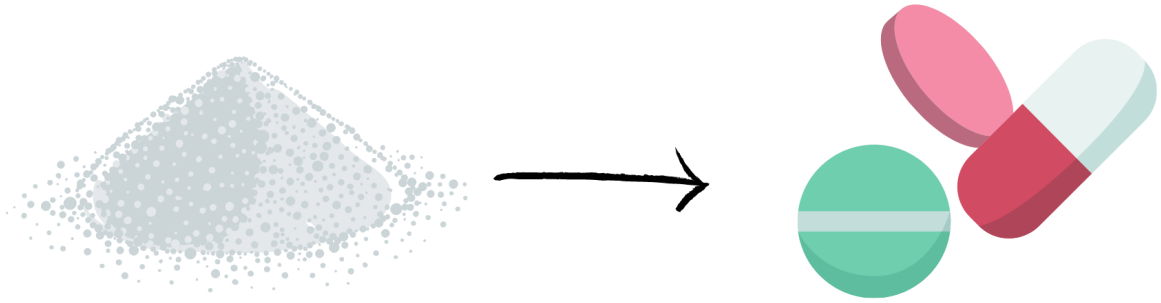
Formulation galénique : comment sont formulés les médicaments

La galénique est le processus qui transforme une substance active en médicament prêt à l'emploi qui peut être utilisé à la posologie requise. La formulation galénique concerne les méthodes de préparation et de mélange qui permettentd'optimiser l'absorption des médicaments et fait partie des sciences pharmaceutiques qui est la discipline qui conçoit les formes d'administration.



An **active ingredient** has to be **incorporated into a suitable form of administration** so that it can be **transported** to the part ot the **body** where is needed

Medicines are required to:

- Contain an accurate dose
- Make active substance available for absorption
- Be stable
- Be conveninent to administer and easy to take
- Be produced economically according to Good Manufacturing Practice (GMP)

Pour le développement d'une formulation, il faut une substance active, des études de tolérance et des études cliniques. Une quantité suffisante de substance active de qualité est produite selon un processus de développement chimique pour être utilisée ensuite dans des études de tolérance et les études de formulation du médicament.

Le médicament sera composé de la formulation de la substance active (comprimé, crème, suspension,solution), d'excipients

(ingrédients inactifs, comme le lactose) et du conditionnement/système d'administration (blister, bouteille, inhalateur, flacon, seringue préremplie).

Formulation galénique pour études non cliniques

Les études de tolérance non cliniques visent à :

- Explorer la réponse jusqu'à la dose maximum tolérée
- Détecter les risques
- Produire suffisamment de données pour permettre une évaluation des risques
- Contribuer au choix de la posologie pour les études cliniques initiales
- Proposer des marqueurs pour le suivi de la tolérance chez l'homme
- Fournir une base pour des recherches spécialisées ciblées

Cependant, ces études de tolérance ne peuvent pas nécessairement garantir la sécurité de l'usage chez l'homme ou anticiper les réponses des sujets. Les tests de tolérance évaluent les marges de sécurité des données sur l'animal et l'homme. Les considérations pour ces types de tests sont :

- La dose administrée
- L'ampleur et la durée de l'exposition systémique
- L'exposition systémique quotidienne
- L'exposition et l'identité des métabolites
- L'exposition dans les organes ciblés

Des tests de tolérance sont effectués sur la substance active, ainsi que sur toutes les substances associées, solvants, produits de dégradation, excipients et autres matières actives et extractibles faisant partie de la formulation finale.

Formulation galénique pour études cliniques

Les facteurs à prendre en compte dans le développement d'une forme d'administration adaptée sont l'acceptabilité par les patients et les conditions d'usage spécifiques de la substance active. Les ingrédients inactifs ou excipients peuvent constituer la majeure partie du volume d'un médicament et servent de vecteurs à la substance active. L'amidon de maïs ou le lactose, par exemple, sont utilisés dans les comprimés, tandis que les émulsions eau-huile sont utilisées dans les pommades.

La forme d'administration influence également l'absorption, la disponibilité de la substance active et par conséquent, l'effet thérapeutique du médicament. Elle détermine la façon dont la substance active pénètre dans l'organisme, à quel endroit et en quelle quantité elle est libérée, ainsi que le délai d'absorption. En outre, le mode d'administration doit permettre au patient de doser le médicament en toute sécurité et de le manipuler sans difficulté.

Les chercheurs en formulation vérifient que la substance peut être absorbée par l'organisme et que la dose thérapeutique atteint bien l'organe à traiter. Certaines substances actives ne conviennent pas à l'ingestion sous forme de comprimés et des demandes spéciales concernant le mode d'administration (injection dans l'œil, produits pour inhalation ou comprimés qui se dissolvent dans la bouche) constituent régulièrement de nouveaux challenges pour les chercheurs en galénique.

Bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Tous les médicaments, y compris les médicaments génériques et les biosimilaires, doivent être produits selon les bonnes

pratiques de fabrication (BPF) avant de pouvoir être administrés à l'homme.

Les BPF précisent les modalités de fabrication, de tests et d'assurance qualité qui doivent être respectées pour garantir la sécurité d'un médicament à usage humain. De nombreux pays ont des lois et réglementations spécifiques exigeant que les fabricants de produits pharmaceutiques et de dispositifs médicaux suivent les procédures BPF. La plupart des réglementations reposent sur des directives s qui sont reconnues internationalement.

Les BPF s'appuie sur quelques principes de base :

- **Hygiène :** les sites de fabrication de produits pharmaceutiques doivent respecter des règles d'hygiène strictes.
- **Un environnement contrôlé :** afin de prévenir les contaminations croisées par un autre composé ou par des particules en suspension présentes dans l'environnement, qui pourraient rendre le médicament dangereux pour la consommation humaine.
- **Des processus de fabrication clairement définis et contrôlés :**
  - tous les processus critiques sont validés pour garantir cohérence et respect des spécifications.
  - Toute modification du procédé doit être évaluée.
  - Les changements qui ont un impact sur la qualité du médicament doivent être validés selon les obligations.
  - Les instructions et les procédures sont rédigées dans un langage clair et non ambigu (Bonnes pratiques de documentation – BPD).
  - Le personnel est formé pour être en mesure d'exécuter les procédures et de les consigner comme il se doit.
- **Des rapports sont créés :** manuellement ou automatiquement pendant la fabrication, afin de prouver

que toutes les étapes définies dans les procédures et les instructions ont été suivies, et que la quantité et la qualité du médicament sont telles que prévu.
- **Tous les écarts sont analysés et consignés en détail.**
- **Les rapports de fabrication** (distribution comprise) qui permettent de retracer l'historique complet d'un lot, sont conservés sous forme intelligible et accessible.
- **Les modalités de distribution** des médicaments minimisent tout risque vis-à-vis de leur qualité.
- Un système est en place pour le **rappel de lots** de médicaments chez les revendeurs ou les intermédiaires.
- **Les réclamations concernant les médicaments commercialisés sont examinées**, les causes des défauts de qualité sont analysées et les mesures adéquates sont mises en œuvre pour les médicaments défectueux et pour prévenir toute réapparition du problème identifié.

Ressources complémentaires

- Directives de bonnes pratiques de fabrication de l'Union Européenne
- Directives de bonnes pratiques de fabrication de l'OMS

A2-2.06-V1.4