

LES FORMES MUQUEUSES

INTRODUCTION

- Les principales voies muqueuses sont la voie buccale, la voie nasale, la voie pulmonaire, la voie oculaire, la voie rectales et la voie vaginale.
- Sur le marché, ils existent des médicaments qui utilisent ces différentes voies d'administration.
- Trois paramètres vont jouer un rôle essentiel dans l'efficacité du médicament : la vascularisation de la muqueuse ; la surface de contact et l'épaisseur de la muqueuse et le temps de résidence du médicament en contact avec la muqueuse.
- Ces trois paramètres permettent de déterminer la quantité absorbée de médicament, et font sujet de discussions lors d'utilisation des voies muqueuses.

I-LA VOIE BUCCALE

La voie perlinguale

- ❑ **Les préparations sublinguales** sont des préparations liquides ou solides destinées à être administrées dans la bouche par la voie perlinguale pour une action systémique :
 - Les **glossettes ou comprimés sublinguaux** sont destinés à être placés sous la langue, lieu avec une très forte vascularisation, et où ils vont se dissoudre.

Exemple : Temgésic[®], (comprimé sublingual, Buprénorphine, Antalgique)

- **Liquides présentés en ampoules ou en spray.** Ces formes de médicament ne doivent pas être avalées car l'absorption est réalisée au niveau de la muqueuse de la bouche.

Exemple : NaOspray[®], (solution pour pulvérisation buccale, Trinitrine, crises d'angine de poitrine).

Avantages

- ✓ **Action très rapide** (muqueuse très vascularisée) : le pic de concentration plasmatique à un temps très court. (voie est utilisée notamment pour les crises d'angino-poitrine grâce à sa rapidité d'action).
- ✓ **Évite la dégradation des SA** par les sucs digestifs et la **métabolisation hépatique**
- ✓ Utilisées en allopathie et homéopathie

La voie bucco pharyngée

- ❑ Les préparations pour la voie bucco- pharyngée sont des préparations liquides destinées à être administrées sur les muqueuses de la cavité buccale et de l'arrière gorge pour une action locale:
 - Les médicament **collutoires** sont destinés à être appliquées, pulvérisés ou vaporisés sur les muqueuses. Ils sont préparés par dissolution ou dispersion d'une ou plusieurs SA dans un excipient approprié pour obtenir une consistance convenable : souvent mélange eau-glycérine ou eau-propylène glycol. L'ajout d'édulcorants, d'aromatisants et conservateurs permet de donner un arrière-gout. Ils sont conditionnés dans un récipient adapté à la pulvérisation locale.

Exemple : Hexaspray[®] (Collutoire antiseptique, Biclotymol)

- Les **gargarismes** et **bains de bouche** sont destinés au lavage de la gorge et de la bouche. Ils sont préparés par dissolution ou dispersion d'une ou plusieurs SA dans de l'eau. Ils ne doivent pas être avalés et sont parfois préparés extemporanément à partir de solutions concentrées.

Exemple : Eludril solution[®] (Bain de bouche antiseptique, Chlorhexidine gluconate + Chlorobutanol hémihydrate)

⚠ Il faut bien retenir que la différence entre la voie bucco pharyngée et la voie perlinguale est que la voie perlinguale cherche à avoir une action locale sans attendre que le médicament soit absorbé dans la circulation alors que la voie bucco pharyngée cherche à avoir une action systémique.

II-VOIE NASALE

Anatomie

- ⇒ Les cavités nasales sont des voies aériennes supérieures. Ce sont des structures ostéo cartilagineuse recouvertes de la lame horizontale et de la voute palatine.
- ⇒ Les **cornets** permettent des perturbations pour **empêcher les particules d'aller plus loin**, ils sont abattus dans le mucus, cela créer un effet de protection.

Muqueuse nasale

Composition

- ❑ **Vestibule narinaire** : revêtement de type cutané avec glandes sébacées et sudoripares et follicules pileux qui permet la filtration des grosses particules en suspension dans l'air inspiré
 - ❑ **Zone prétrabinaire** (appelé aussi atrium) : épithélium de transition avec des courtes villosités
 - ❑ **Zone turbinale** : composé de deux zones
 - ❑ **La zone turbinale**
 - **Respiratoire** : Elle possède un revêtement cilié, elle est très vascularisée, et constitue 98% de la zone. Les paramètres importants de cette zone sont l'**épaisseur** et la **surface totale**. L'épaisseur de cette zone est de 25µm et la surface totale est entre 120 et 150 cm². Cette surface est importante et permet l'absorption de certains médicaments. L'épaisseur faible permet un contact direct de la SA avec la vascularisation de la muqueuse nasale, le trajet est court et rapide pour atteindre la circulation.
 - **Olfactif** : c'est une zone qui est très difficile d'accès. Elle est très intéressante car elle est en contact direct avec le cerveau. Elle possède un revêtement cilié court avec cellules olfactives, situé au cornet supérieur. C'est une zone avec une épaisseur importante (65 µm) et une faible surface totale (2-2,5 cm²). Cette zone est très intéressante car elle permet d'interagir directement avec le cerveau mais son usage reste difficile à cause de son épaisseur.
- ⇒ La muqueuse nasale possède des caractéristiques ultra structurales de l'épithélium respiratoire. Elle est composée de cellule cylindrique non ciliée, de cellule caliciforme, de cellule basale et de cellule cylindrique ciliée.
 - ⇒ Les muqueuses nasales sont composées de **barrière**, notamment des **jonctions serrées** entre les cellules. Au niveau de ces barrières, il y a présence d'une couche de mucus entre 5 et 10 µm avec cils. Cette couche permet la **projection du mucus** vers le pharynx, barrière enzymatique.
 - ⇒ Les préparations nasales doivent respecter un intervalle de pH entre 5,5 et 6,5 chez l'adulte et entre 5,0 et 6,7 chez l'enfant.
 - ✓ Ces zones de pH sont à respecter car dans le cas contraire elle entraîne des irritations.
 - ⇒ Les muqueuses nasales possèdent une **vascularisation importante**. Le médicament est transporté par les veines puis la veine jugulaire interne pour aller dans le cœur.
 - ✓ Cela permet **d'échapper à la dégradation gastro-intestinale** et **d'éviter l'effet de premier passage hépatique**.

Fonctions

- **Respiratoire, olfactive et immunitaire.**
- La réponse immunitaire peut être locale et générale. Le médicament doit avoir une bonne tolérance et un respect de la réponse immunitaire.
- La muqueuse nasale a une bonne **perméabilité intrinsèque**, les médicaments sont bien absorbés : la quantité d'absorption est proche de la voie injectable pour des SA de faible poids moléculaires. La quantité absorbée peut être supérieure à celle absorbée par les muqueuses buccale et rectale.
- **L'effet local et systémique** est possible

Formes nasales

- 3 formes nasales :
 - ① **Préparations liquides,**
 - ② **Semi-solides**
 - ③ **Solides destinées** à l'administration dans les cavités nasales en vue d'une action locale ou systémique.
- Elles sont conditionnées en récipients uni ou multi doses, ces dernières nécessitant la présence d'un conservateur antimicrobien dans la préparation.

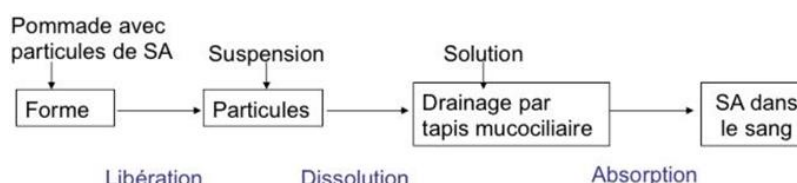
Caractéristiques nécessaires pour les préparations nasales

- Préparations doivent être **non irritantes** : innocuité pour la muqueuse et l'activité ciliaire. La **nature de la SA et des excipients** doit avoir une bonne tolérance avec la cavité nasale (ex : mauvaise tolérance des promoteurs d'absorption). Les promoteurs d'absorption sont parfois utilisés pour augmenter l'absorption du médicament mais ils ont parfois une mauvaise tolérance.
- **Respect du pH** : L'administration nasale doit avoir un ajustement du pH entre 3 et 9
- Tampon : **faible pouvoir tampon**, autrement perturbation du mouvement ciliaire
- **Isotoniques** : car si hypertonie : perturbation du mouvement ciliaire / cellules
- Ajustement **avec NaCl ou glucose** jusqu'à la tonicité du sang
- **Bonne conservation** : attention à la tolérance (concentration limitée)
- Ajout de **conservateurs antimicrobiens** pour multi doses (Ex : *parabens*)
- Ajout d'**antioxydants** (pour solution huileuses, (Ex : *métabisulfite de sodium*))
- Ajout d'**adjuvants** : solubilisant (tensioactifs, cosolvants), stabilisants (tensioactifs), viscosifiants (maintien mais irritant)

Biopharmacie - Formes Nasales

⇒ Les pommades doivent suivre les étapes de libération, dissolution et absorption.

⇒ Les suspensions subissent une dissolution et une absorption alors que les solutions passent seulement par l'étape d'absorption.



⇒ L'absorption dans les voies nasales est meilleure pour des molécules hydrophobes non ionisées au pH nasal.

⇒ Pour certains médicaments, elle est améliorée par l'ajout de prodrogues hydrophobes pour les SA hydrophiles et aussi par l'ajout de promoteurs d'absorption : **↑perméabilité**.

⇒ Dans les voies nasales, l'absorption donne la possibilité d'atteindre le système nerveux central par le bulbe olfactif.

AVANTAGES	INCONVENIENTS
✓ Améliore l'observance ✓ Ne nécessite pas de personnel spécialisé ✓ Évitement du premier passage hépatique et intestinal ✓ Efficacité très rapidement obtenue : muqueuse nasale très vascularisée ✓ Peu d'effets secondaires car faible volume d'administration	✗ Faible volume d'administration (25- 200µl) ✗ Temps de résidence court en raison de la clairance muco-ciliaire (environ 20min) ✗ Faible absorption dans la cavité nasale (petite surface) : plus favorable aux molécules lipophiles et affectée par l'état pathologique ✗ Reproductibilité de l'administration ✗ Muqueuse nasale sensible à l'irritation et inflammation

✎ La voie nasale est peu exploitée pour son application systémique malgré ses bonnes capacités d'absorption en raison d'une faible surface et d'une très grande sensibilité et capacité d'irritation.

Préparations liquides nasales

- Il existe différentes formes nasales. Les formes majeures sont les formes liquides, les pommades nasales et les poudres nasales. Les autres formes sont les solutions pour lavage nasal et les bâtons (très rares).
- Ils existent des **solutions**, des **émulsions** et des **suspensions**.
- Le solvant principal utilisé est généralement eau, mais les huiles comme les glycérides polyglycolysés (Labrasol) ou huile d'olive peuvent être utilisés. Des excipients sont utilisés pour ajuster le pH, la viscosité, la tonicité et ils permettent d'augmenter la stabilité, et la solubilité.
- Pour le conditionnement, des récipients uni et multi doses sont employés. Les dispositifs d'administration adoptés sont soit un **flacon pulvérisateur** (spray nasal) ou soit un **flacon inhalateur pressurisé**.
- L'administration des liquides nasales peut être par **instillation ou pulvérisation nasale** : la taille des gouttelettes administré doit être supérieur à 30µm, permettant la localisation dans la cavité nasale.

Dispositifs d'administration					
Spray nasal			Inhalateur nasal		
- Spray nasal volume de 15 à 30 ml - En verre ou en matières plastiques - Peut être constitué de manière à éviter les conservateurs			- Solutions très volatiles - Inhalateurs pressurisés (voir inhalation)		
Les poudres nasales					
- Les poudres nasales sont destinées à être insufflées dans les cavités nasales à l'aide d'un dispositif approprié. - La taille des particules sont adaptées (>30µm), et elles sont utilisées pour une action locale ou systémique.					
AVANTAGES			INCONVENIENTS		
✓ Stabilité de la forme solide/formes liquides = éviter l'ajout d'antimicrobiens irritants			- x Étapes de libération, dissolution nécessaire - x Gêne du patient		
Préparations nasales semi-solides					
➤ Ce sont des pommades destinées à être appliquées sur la paroi des cavités nasales. Elles sont utilisées pour une action locale (traitement de plaie) ou systémique					
AVANTAGES			INCONVENIENTS		
✓ ↑temps de résidence/formes liquides = meilleure absorption pour effet systémique ✓ ↓irritation par agent émollient			- x Etapes de libération nécessaire/solution - x Gêne possible		
Solutions pour lavage nasal					
➤ Les solutions pour lavages nasal sont des solutions généralement aqueuses destinées au lavage des cavités nasales, isotoniques et parfois stériles en cas d'application sur une zone lésée ou après chirurgie.					
Usages comparés des formes nasales			Choix de la forme nasale en fonction de la durée d'action		
	Action locale	Action systémique	Avantages/inconvénients par rapport / liquides		
Préparations liquides	+++	+			
Poudres nasales	+	+	Plus stable Besoin de dissolution et gêne		
Préparations semi-solides	++	+	Temps de résidence augmenté/ gêne		
Solutions pour lavage	+	-	Stériles pour lavage des plaies		
	Action locale	Action systémique	Avantages/inconvénients par rapport / liquides		
Préparations liquides	+++	+			
Poudres nasales	+	+	Plus stable Besoin de dissolution et gêne		
Préparations semi-solides	++	+	Temps de résidence augmenté/ gêne		
			↑Durée d'action ↑Gêne		
Contrôles des formes nasales					
❑ Contrôles des matières premières et articles de conditionnement ❑ Contrôles en cours ou en fin de production : à adapter à chaque forme. ❑ pH (pH mètre) ❑ Isotonie (abaissement cryoscopique) ❑ Capacité à assurer l'absence de contamination bactérienne (multi doses) ❑ Viscosité (viscosimètre, pénétromètre pour pommades) ❑ Homogénéité (aspect, remise en suspension par agitation) ❑ Essai d'uniformité de masse/teneur ❑ Stabilité (suspensions, émulsions, pommades)					

III-VOIE PULMONAIRE

Définitions

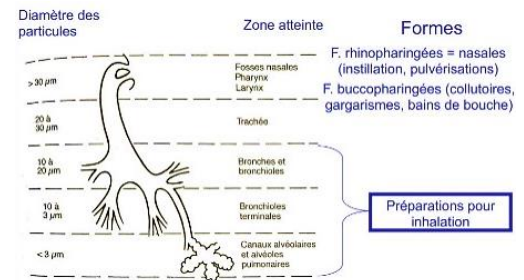
Préparations pour inhalation :

- ❑ Préparations liquides ou solides destinées à être administrées dans la partie intérieure des voies respiratoire, elle se fait sous forme de vapeurs, d'aérosols ou de poudre (action locale ou systémique).
- ❑ Il faut convertir cette préparation en vapeur ou aérosol, par dispersion de particule solides ou liquides dans un gaz par un dispositif. Le dispositif d'administration fait partie de la préparation pour inhalation.
- ❑ Si le dispositif est sous forme d'aérosol :
 - ⇒ Dispersion constituée de 2 phases :
 - une **phase dispersante** : mélange d'air ou de divers gaz
 - une **phase dispersée** : liquide généralement aqueux ou poudre de granulométrie fine.

Tractus respiratoire

Anatomie

- Afin d'administrer dans la partie haute (Pharynx, Larynx...) il faut faire des particules de poudre ou des gouttelettes de liquide qui ont une taille > à 30µm.
- Pour l'administration pulmonaire, selon leur diamètre, les particules auront un niveau de pénétration spécifique.
- Donc quand on fait une préparation pour une inhalation on cible les parties en question où il y aura l'absorption



Trachée : 20µm à 30µm

-Bronches et bronchioles : 10µm à 20µm

-Bronchioles terminales : 10µm à 3µm

-Canaux alvéolaires et alvéoles pulmonaires : < 3µm

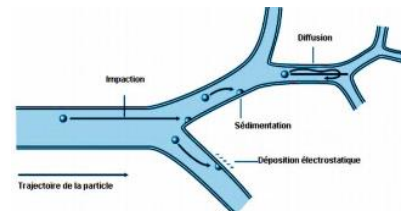
❖ Les alvéoles pulmonaires :

- forment des grappes aux extrémités des bronchioles terminales
- Diamètre : 100µm lors de l'expiration et 300µm lors de l'inspiration
- Épaisseur de paroi : environ 0,2 µm
- Cellules épithéliales : Les pneumocytes de type I et de type II
- Surface totale 120-150 m² : la surface est aussi grande car on a dans chaque poumon autour de 300 millions d'alvéoles

Mécanisme de déposition

- Il y a plusieurs mécanismes de déposition des particules dans les voies respiratoires :

- ⇒ **Impaction par inertie** : particules en mouvement contre les ramifications (> 5 µm)
- ⇒ **Sédimentation par gravité** : déposition dans les dernières divisions bronchiques par gravité selon densité et taille des particules (1-8 µm)
- ⇒ **Diffusion** : mouvement brownien des particules submicroniques (< 0,5 µm)



- Tous ces mécanismes nous montrent qu'en général ces particules ou gouttelettes vont avoir une déposition différente dépendant de la façon d'administrer, de leur taille, de leur densité. Il faut également prendre en compte la rétention/clairance :

- ⇒ dépôt +/- long : le temps de résidence va dépendre du renouvellement du mucus.
- ⇒ dissolution dans le surfactant pulmonaire et diffusion à travers le mucus
- ⇒ mouvements ciliaires : remontée du mucus vers le nez
- ⇒ clairance : 30 à 40% des particules sont épurées en 24h

- Tous ces paramètres (temps de résidence, surface, épaisseurs) jouent sur la quantité absorbée, donc la quantité qui va arriver dans la circulation. Donc en général on peut aussi avoir une absorption dans les bronchioles, mais le plus important c'est dans les alvéoles.

- Selon la taille ou selon le diamètre aérodynamique on va voir le lieu de dépôt des particules.

- Il faut également savoir que si les particules ont une taille vraiment minime, il peut y avoir un effet négatif, elles vont être exhalées (elles vont sortir lors de l'expiration).

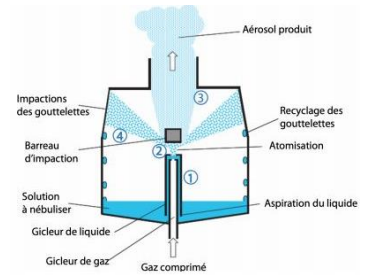
	d_{aer} - diamètre aérodynamique
Région oropharyngée	10-30 µm
Trachée	3-10 µm
Bronches	3-10 µm
Bronchioles	3-10 µm
Alvéoles	< 3 µm

$d_{aer} = d \sqrt{\rho}$			
d - diamètre géométrique			
ρ - densité/eau			
Diamètre Aerodynamique	Densité	Diamètre Géométrique	
3 µm	1 g/ml	3 µm	
2,4 µm	0,03 g/ml	14 µm	

	♣ La taille idéale pour cibler les alvéoles serait entre 0,5 et 3µm. ❖ Pour résumer, on a besoin d'une préparation pharmaceutique qui nous permet de générer des particules (si on fait des administrations de solides) ou des gouttelettes (si on fait une administration de liquide) qui ont une taille autour de 3µm pour avoir une absorption dans la circulation sanguine après une administration pulmonaire.	
	AVANTAGES	INCONVENIENTS
	✓ Action locale : traitement direct des affections respiratoires. ✓ Action systémique ✓ Pas de dégradation des SA dans le tractus gastro-intestinal ✓ Évitement du premier passage hépatique ✓ Efficacité très rapidement obtenue : mince couche de cellules à traverser	✗ Barrière limitant la pénétration des SA jusqu'aux alvéoles (bronchioles très étroites) ✗ Beaucoup de pertes par dépôt dans et clairance dans les parties supérieures ✗ Instabilité des dispersions on fait de la granulométrie fine et des procédés de désagrégation ✗ Reproductibilité de l'administration : Dépend du dispositif, du patient. ✗ Il n'y a pas la même déposition de particules pour tous les patients. ⚠ En raison de tous ces inconvénients, cette voie d'administration est peu exploitée pour une application systémique.
Préparations pour inhalation	<u>Préparations liquides pour inhalation</u> : ☐ Préparations destinées à être <u>converties en vapeur</u> : les formes anciennes sont encore utilisées ☐ Solutions, dispersions ou préparations solides auxquelles on ajoute de l'eau chaude : formations de vapeurs à inhaler. ☐ Il faut cependant faire attention car on ne peut pas contrôler la dose à inhaler. <u>Formes les plus utilisées</u> : Préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs Préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateur pressurisé à valve doseuse ➤ Préparations sous forme de poudre pour inhalation	
Les différents dispositifs	Nébuliseurs ➤ Les nébuliseurs sont principalement utilisés en milieu hospitalier. ➤ Ils ont souvent un mode d'administration en continu d'un médicament ou d'un produit pour l'anesthésie. <u>Composition</u> : • Liquide à diluer au volume prescrit ou une poudre à reconstituer • La préparation peut être sous forme de solutions, émulsions ou suspensions • On utilisera des solvants ; en général solvant aqueux (on évite d'utiliser de l'huile afin de ne pas former de bouchons muqueux dans le tractus respiratoire.) donc émulsion huile dans eau (H/E) ou lipophile dans hydrophile (L/H) • On peut également utiliser des co-solvants ou des solubilisants pour améliorer la solubilisation des SA. La plupart des SA ont une solubilité limitée dans l'eau. • Il faut contrôler l'osmolarité du mucus = préparation isotonique au sang (ajout isotonisant : NaCl) • Il faut également ajuster le pH entre 3 et 8,5 (ajout HCl ou NaOH) • Il faut ajouter des conservateurs si on utilise un récipient multidose	

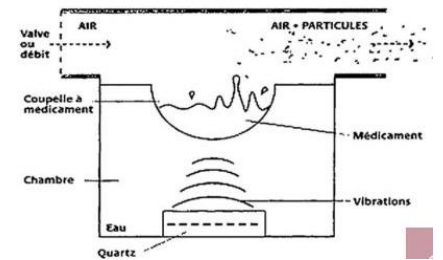
Nébuliseur à air pneumatique

- ⇒ Source de gaz sous pression : air comprimé (débit = ventilation pulmonaire) afin de générer un aérosol.
- ⇒ On a le gaz comprimé qui rentre. Le liquide monte par des systèmes capillaires.
- ⇒ La pression de l'air avec l'impact sur une barrière va générer les gouttelettes.
- ⇒ Les gouttelettes fines vont aller dans les poumons avec le flux d'air, et les plus grosses particules sont recyclées pour un nouveau cycle.
 - Refroidissement durant l'opération
 - Moins coûteux
 - Plus bruyant



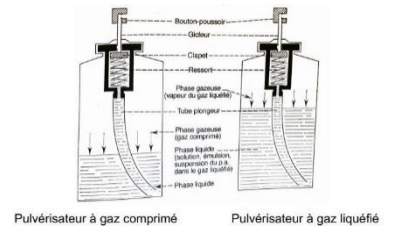
Nébuliseur à ultrasons

- ⇒ Appareil électrique = vibration d'un quartz piézo-électrique qui permet la nébulisation.
- ⇒ On génère l'aérosol par des ultrasons.
 - Gaz : air
 - Dégagement de chaleur
 - Plus coûteux
 - Moins bruyant



Inhalateurs

- ☐ Ce sont les **formes les plus utilisées**.
- ☐ Ils produisent un aérosol où les gouttelettes de liquide vont rapidement se vaporiser grâce à un gaz ou un solvant (type alcool).
- ☐ Ils libèrent des particules qui vont se poursuivre dans le tractus respiratoire.
- ☐ Les avantages de ce système sont :
 - ✓ La facilité de transport, contrairement au nébuliseur qui a une taille assez importante
 - ✓ Pas d'influence de flux d'air inspiré
 - ✓ Pas d'influence de l'atmosphère (humidité)



Composition : SA (liquide ou solide) qui sont dissoutes ou dispersées ,

- Dans un **gaz liquéfié**
- Dans un **co-solvant**
- **Ajout d'adjuvants** : agent de surface pour solubilisation/dispersion de la SA et lubrification de la valve (acide oléique, trioléate de sorbitane)
- **Gaz** = agent propulseur

Ce type d'inhalateur peut être différent selon le gaz utilisé :

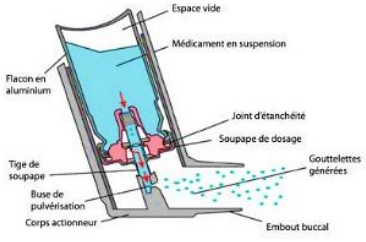
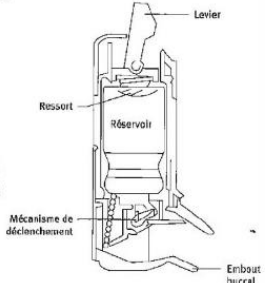
❄ Gaz comprimé (azote) :

- On a dans la partie inférieure la phase liquide qui va pouvoir être dispersée grâce à la pression du gaz dans la partie supérieure.
- L'inconvénient avec ce type d'inhalateur c'est qu'il y a une perte de pression avec l'utilisation.
- La différence de pression entre le début et la fin de l'utilisation peut jouer sur la qualité de l'aérosol produit.

❄ Gaz liquéfié (hydrofluoroalcanes = HFAs) :

- Maintien d'une pression constante dans le récipient (équilibre gaz/liquide pour une T°C donnée).
- Le pulvérisateur à gaz liquéfié est donc un dispositif intéressant en termes de reproductibilité, car il n'y a pas de variation de pression.

⚠ **Mais attention car l'utilisation peut devenir dangereuse si on atteint une température supérieure à 50°C. (explosion)**

Inhalateur à valve doseuse	
♣ Le dispositif est conçu afin de libérer un volume défini du contenu quelle que soit la pression du bouton poussoir, cela permet une posologie rigoureuse. ♣ On peut utiliser un récipient en métal ou en verre qui résiste à la pression et qui a une fermeture hermétique (ouverture commandée par bouton poussoir). ➢ Avec ce type d'inhalateur le patient aura des consignes d'utilisation. Besoin d'une inspiration profonde suivie d'une apnée de 10s afin que les gouttelettes atteignent les alvéoles. ➢ Ce type d'inhalateur nécessite une bonne coordination main/poumons, il faut qu'il fasse sa respiration au moment où il fait la pression. ♣ Dans certains cas, l'utilisation peut être difficile, notamment pour les enfants car il n'y a pas de coordination main/poumons, dans ce cas on peut utiliser une chambre d'inhalation. ♣ On fait la pression puis on a toutes les gouttelettes qui sont générées dans la chambre d'inhalation comme ça l'enfant prend le temps qu'il faut pour inspirer ces gouttelettes. ❄ Dans le cas de l'utilisation de la chambre d'inhalation, on va avoir une diminution de la vitesse des particules de l'aérosol (100km/h) : moins de perte par impaction	 
Aérosol doseur auto déclenché	
• L'aérosol doseur auto déclenché ne nécessite pas de coordination main/poumons. • Il est cependant <u>plus complexe et plus coûteux</u>. • Il suffit de placer sa bouche sur l'embout et lors de l'inspiration cela va déclencher l'administration de la dose. • Conditionnement pour ces systèmes : 2 possibilités , ⇒ Sous pression : il y a une poudre ou une solution dans le récipient (stérile), puis remplissage d'un peu de gaz, sertissage de la valve et remplissage du gaz par la valve. ⇒ À froid : pour les gaz liquéfiés, le remplissage a lieu avant sertissage de la valve = vérification étanchéité (immersion eau à 50°C)	

Poudres pour inhalation	AVANTAGES	INCONVENIENTS
	✓ Pas de gaz propulseur ✓ Pas besoin de coordination main-poumon ✓ Plus stable que formes liquides	✗ Il y a besoin d'une forte inspiration ce qui peut être difficile pour les enfants, les personnes âgées ou des personnes ayant certaines pathologies. ✗ Besoin d'une adéquation de la formulation, on doit produire une poudre avec une distribution de taille aux alentours de 10µm ce qui peut être difficile. ✗ Le système d'administration
	Composition	
	▪ SA en poudre de granulométrie fine (2-4µm) => ingénierie particulaire : → Concept de particules isolées → Risque de particules agglomérées ▪ Ou alors ajout d'excipients avec une taille de particules un peu plus grande : → La SA sera absorbée par ces particules vecteurs. → Le vecteur sert de support à la SA. (ex : lactose, glucose, mannitol, saccharose, ...)	
	Conditionnement	
	• Récipient unidose ou multidose • Isolement de la poudre vis-à-vis de l'humidité : environnement et air inspiré. • Il faut éviter des agglomérations de poudre sinon on va avoir des pertes. • Inhalateurs de deux types utilisant : ⇒ Soit <u>capsule à percer</u> ⇒ Soit <u>réservoir de poudre + doseur</u>	

	Inhalateur à doses préconditionnées ▪ Capsules ou gélules percées par une pointe pour que le courant d'air inspiré entraîne la poudre ce qui est intéressant c'est qu'on peut avoir une posologie très rigoureuse. ▪ Système de filtration pour améliorer la désagrégation des poudres Il y a une grille qui permet pendant l'inspiration de casser l'agglomération.	Inhalateur à réservoir de poudre ▪ Réservoir de poudre ▪ Doseur intégré précis où la poudre est entraînée par tourbillon d'air inspiré = permet une posologie rigoureuse ▪ Possibilité d'avoir un système de désagrégation des poudres grâce à une grille ▪ Il faut un peu d'entraînement pour que le patient puisse utiliser ce dispositif correctement.
Contrôles des préparations pour inhalation		
	→ Faire des essais particuliers → Capacité à assurer l'absence de contamination bactérienne (multidoses, F. liquides) → Contrôle du nombre de décharges d'un dispositif multidoses (nombre de décharges noté sur la boîte du dispositif) → Essai d'uniformité de dose délivrée par inhalateur multidoses (inter et intra inhalateur) → Pour les systèmes à fonctionnement continu : contrôle de la pression et du débit de libération, s'il y a une différence de pression, on peut avoir différents aérosols générés. → Évaluation aérodynamique des particules fines <5µm (car la taille aérodynamique peut jouer sur la disposition des particules dans le tractus respiratoire et sur l'absorption), pour cela on utilise : • Un impacteur avec différentes chambres de dépôt où les poudres sont séparées selon leur granulométrie • Impacteur à cascade d'Andersen : appareil de référence	
Applications de formes pour inhalation	Effet local : presque exclusivement aujourd'hui ⇒ Traitement de l'asthme ou on a une action de bronchodilatateur : ▪ β_2 agonistes (salbutamol, terbutaline, formotérol,...) ▪ Anticholinergiques (bromure d'ipratropium, épinéphrine...) ▪ Antiallergiques (cromoglycate de sodium...) ▪ Anti-inflammatoires (béclométhasone, dexaméthasone...) <i>Ventoline utilisé pour l'asthme, c'est un Inhalateur à valve doseuse, le nombre de doses est précisé sur l'emballage</i> Effet systémique : ⇒ Passage systémique au niveau des alvéoles pulmonaires (intérêt pour des substances fragiles (insuline)) ⇒ Il y a eu plusieurs essais pour administrer l'insuline par voie pulmonaire : ▪ Exubera : commercialisé en 2006, puis retiré du marché en 2007. Le dispositif d'administration n'était pas portable, il était difficile à utiliser. L'observance n'était pas bonne et mauvais marketing. ▪ Afrezza : le dispositif d'administration est plus travaillé. Il y a des cartouches à insérer. Ce système est maintenant utilisé mais comme traitement en plus de l'insuline sous cutanée car il y a une biodisponibilité aux alentours de 30%. Exubera® Retirer du marché en 2007 Afrezza® Mise sur le marché en 2014	

IV-VOIES OCULAIRES	
Généralités	Définition : ❑ Les préparations à usage ophtalmique sont des préparations liquides, semi-solides ou solides, stériles, destinées à être appliquées sur le globe oculaire et/ou les conjonctives (correspond à l'intérieur de la paupière) ou à être introduites dans le sac conjonctival. (D'après la Pharmacopée européenne) ❑ Ces préparations à usage ophtalmique permettent le traitement du segment antérieur de l'œil uniquement. ❑ On exclut les préparations administrées par voie intra-vitréale ainsi que celles administrées par voies systémiques (orale et IV) qui permettent de traiter le segment postérieur de l'œil Formes pour traiter l'œil Rappels anatomiques : Il existe des systèmes permettant de traiter les différentes parties du segment antérieur de l'œil : → Les <u>instillations</u> (pour une action sur la cornée ou la conjonctive), il s'agit des : • Collyres (en solution ou en suspension) • Pommades • Hydrogels -La différence entre les pommades et les gels réside dans la consistance du véhicule utilisée lors de leur fabrication : véhicule visqueux pour les pommades, véhicule liquide pour les gels auquel on ajoute par la suite un agent gélifiant. -De plus les gels présentent une structure tridimensionnelle. → Les inserts (placés dans le sac conjonctival). Ces formes solides se présentent sous forme de système matriciel ou de réservoir
Les Collyres	Définition : ❑ Ce sont des solutions ou des suspensions stériles, aqueuses ou huileuses, contenant un ou plusieurs principes actifs et destinées à l'instillation oculaire Administration ➤ Instillation dans le cul de sac conjonctival par <u>volume maximal de 25-30 µL</u> sinon on provoque des larmes qui vont tout de suite éliminer le produit. ➤ La substance se dilue dans le liquide lacrymal ➤ L'action voulue est souvent <u>anti-infectieuse ou anti-inflammatoire</u> au niveau de la cornée, la conjonctive et la paupière. ➤ Rapidement éliminée par les larmes, il va falloir répéter à plusieurs reprises l'application, avec un temps d'attente de 5 à 10 minutes entre chaque instillation Biodisponibilité L'objectif est de traiter les affections du segment antérieur de l'œil, or moins de 5% de la substance active est absorbée et pénètre dans les tissus notamment à cause de la présence d'un certain nombre de <u>barrières</u> : ▪ La cornée et la conjonctive sont des barrières difficiles à franchir. ▪ La clairance précornéenne forte avec l'action des larmes et le clignement des paupières. ▪ L'absorption systémique faible mais tout de même possible par les muqueuses conjonctivale et nasale. ▪ Le métabolisme in situ : en effet la muqueuse conjonctivale contient un certain nombre de protéases Exigences ❑ Stérilité et éviter les contaminations pendant l'usage : on ajoute des conservateurs antimicrobiens dans les formes multidoses et il est nécessaire de faire attention à la date de péremption limitée (max 1 mois après ouverture) ❑ Neutralité : le pH lacrymal se trouve entre 7,4 et 7,7, de plus les larmes ont un faible pouvoir tampon il va falloir faire attention au pH de la substance qui peut générer une gêne voire une douleur et ainsi mener à une baisse de l'observance de la prise du collyre. Il faut trouver un <u>compromis entre douleur et la solubilité/stabilité du produit</u>. ❑ Indolore : certains excipients et substances actives peuvent être irritants, notamment les conservateurs antimicrobiens. Le pH peut également être source de douleur. ❑ Isotonique : par rapport aux larmes (même isotonicité que le sang, NaCl 0,9%). L'œil sain est néanmoins capable de supporter une osmolarité de solutions située entre 0,7 à 1,5% de NaCl. Pour ajuster l'isotonicité on peut ajouter du NaCl ou bien utiliser des tampons qui vont avoir un double effet sur l'isotonicité et le pH. ❑ Limpidité : concerne les solutions. Pour les suspensions la limite de taille des particules doit toujours être < à 90 µm, mais souvent on va même faire en sorte que les particules soient < à 25 µm. ❑ Viscosité : elle doit être inférieure à celles des larmes pour éviter un inconfort. <i>Différence avec la voie injectable : pas besoin d'exigence sur l'apyrogénicité</i>

Formulation	
⇒	<u>La SA</u> : généralement en solution mais peut être en suspension si elle est insoluble ou si l'on souhaite un effet prolongé ou retardé. Il faut veiller à ce qu'elle ait une bonne pureté et dans le cas d'une suspension, veiller à ce que la poudre soit fine.
⇒	Le <u>véhicule</u> est généralement (à 99%) de l'eau purifiée ou de l'eau pour préparation injectable. Plus rarement on trouvera de l'huile végétale de qualité injectable, c'est le cas lorsque la SA est hydrolysable ou très hydrophobe.
⇒	Les adjuvants doivent avoir comme qualités d'être non irritants et ne pas présenter d'incompatibilités que ce soit avec la SA ou entre eux, par exemple les surfactants peuvent parfois réduire l'efficacité des antimicrobiens. On retrouve : • Des isotonisants (le NaCl) • Des tampons (Phosphate pour avoir un pH de 7) • Des antimicrobiens (le chlorure de benzalkonium 0,004 – 0,02%) • Des antioxydants parfois si la SA risque de s'oxyder • Des tensio-actifs : certains sont mouillants pour l'étalement de la formulation ou ce sont des adjuvants de solubilisation (ils sont de préférence non-ioniques, exemple : Polysorbate 80) • Des solubilisants de la SA (cyclodextrines, cosolvants ex :glycérol, polyéthylène glycol) • Des viscosifiants pour augmenter le temps de résidence : Polymère transparent, stérilisable, soluble ou miscibles aux larmes, viscosité adaptée à l'étalement.
Fabrication	
⇒	Règles de préparation et de stérilisation comme pour les injectables :
⇒	<u>Dans le cas des solutions aqueuses de SA non thermosensibles</u> : Dissolution, Filtration clarifiante, Conditionnement et Autoclavage . (L'autoclavage se réalise à au moins 121°C pendant minimum 15min)
⇒	<u>Dans le cas des solutions aqueuses de SA thermosensibles</u> : Dissolution, Filtration clarifiante, Filtration stérilisante (filtre 0,22µm) et Conditionnement aseptique .
⇒	<u>Dans le cas des suspensions</u> on privilégie l' autoclavage et si c'est impossible on réalise une préparation aseptique.
⇒	<u>Dans le cas des suspensions huileuses</u> on ne peut pas réaliser d'autoclavage car il n'y a pas d'eau.
⇒	La chaleur sèche est le premier moyen utilisé, sinon on fait une filtration et si c'est également impossible on réalise une préparation aseptique
Contrôle	
Plusieurs paramètres sont contrôlés : ✓ Stérilité ✓ pH et pouvoir tampon ✓ Abaissement cryoscopique qui va nous permettre de mesurer l'osmolarité ✓ Viscosité ✓ Limpidité (pour les solutions) ✓ Taille des particules et facilité de remise en suspension (pour les suspensions)	
Conditionnement	
➤	Le conditionnement des collyres peut être sous formes unidoses ou multidoses
➤	Il doit protéger la solution ou la suspension : on retrouve notamment du polyéthylène de basse densité et silicones ou du verre de type I.
➤	Il peut y avoir un filtre intégré pour éviter que les constituants du conditionnement ne se retrouve dans la substance ou bien pour retenir par exemple les conservateurs antimicrobiens (le benzalkonium par exemple)
➤	Il doit être adapté à l'administration : l'instillation d'une goutte doit avoir comme volume maximal 30 µl, le diamètre de l'extérieur de l'embout doit être adapté au volume à délivrer.
➤	Il existe également un certain nombre de dispositifs d'aide à l'administration des collyres, utilisés surtout par les personnes âgées lorsqu'elles présentent des problèmes de vision ou qu'elles souffrent de tremblements.
➤	Ces dispositifs permettent d'assurer le geste.

Poudres pour collyres	Définition : ☐ Ce sont des préparations de mêmes caractéristiques et exigences que les collyres. ☐ Elles sont préparées par lyophilisation de la solution après filtration stérilisation. ☐ Elles améliorent la stabilité de la SA si elle est instable en solution. ☐ Lors de la reconstitution par un liquide stérile on peut ajouter des adjuvants pour aider à la solubilisation ou à la dispersion.
-----------------------	---

Préparations ophtalmiques semi-solides	Définition : ☐ Pommades, crèmes, gels stériles destinés à être appliqués sur les conjonctives ou les paupières. ☐ Contiennent une ou plusieurs SA dissoutes ou dispersées dans un excipient approprié. ☐ D'aspect homogène.
	Administration
	→ Application <u>sur les conjonctives ou les paupières</u> → L'étalement se fait par le mouvement des paupières → L'action voulue est souvent anti-infectieuse ou anti-inflammatoire au niveau de la cornée, la conjonctive et les paupières. → Il y a un retard à l'élimination par le fluide lacrymal en comparaison avec les collyres : l'effet est prolongé grâce à la viscosité mais elle peut aussi être une source de gêne pour la vision. → On privilégie l'administration des pommades au coucher et des gels pendant la journée car ils sont susceptibles de se déshydrater.
	Exigences
	➤ Stérilité : comme les collyres ➤ Homogénéité : comme les formes solides cutanées
	Formulation
	→ Le Véhicule - Il doit avoir pour qualités : d'être fluide pour bien s'étaler, d'être inerte vis-à-vis de la SA et de l'œil. Excipients gras : vaseline, paraffine liquide, cholestérol, lanoline (utilisée pour absorber les solutions aqueuses, elles peuvent absorber jusqu'à 2 fois son poids en eau) Excipients hydrophiles : pour les pommades hydrophiles : macrogols (peuvent être irritants) et pour les hydrogels, il existe soit des excipients préformés (le carboxyméthylcellulose, l'acide polycrylique = carbopol, l'acide hyaluronique) mais également des excipients formés in situ avec le pH, la température, les ions (poloxamères) Adjuvants : antioxydants, stabilisants, conservateurs (parabens, chlorobutanol, organomercuriels, ...). Les conservateurs ne sont pas forcément nécessaires et peuvent être évités dans ces formes, le risque de contamination est plus faible que les collyres
	Fabrication
	♠ La fabrication se fait par irradiation γ si possible sinon on réalise une préparation aseptique ♠ <u>Dans le cas des pommades ophtalmiques :</u> ⇒ On fond séparément les excipients dans des fondoirs qui sont des cuves à double paroi puis il y a une préfiltration. ⇒ Les excipients sont mélangés dans un mélangeur planétaire (également une cuve à double paroi). ⇒ On ajoute des conservateurs et antioxydants puis on réalise une filtration stérilisante, on passe alors dans une ZAC A/B (zone à atmosphère contrôlée). ⇒ On a donc nos substances auxiliaires stériles auxquelles on rajoute la ou les substances solubles ou pulvérisables afin d'obtenir une préparation semi-solide stérile.

préparation aseptique

• Cas des pommades ophtalmiques :

Appareillages :
- Fondeurs
Cuve à double paroi
- Mélangeur planétaire
Cuve à double paroi

ZAC A/B

22

	Conditionnement
	♣ Il est réalisé dans des petits tubes métalliques flexibles avec canule multidose (5g environ) : en aluminium vernis intérieurement (constitué de polymères). ♣ Il existe aussi des récipients unidose de forme appropriée souvent métallique
	Contrôles
	✓ Stérilité ✓ Homogénéité ✓ La taille des particules dans le cas des suspensions par microscopie optique : on étale 10 µg sur une lame et on doit avoir : - Maximum 20 particules avec un diamètre supérieur à 25 µm - Maximum 2 particules avec un diamètre supérieur à 50 µg - 0 particule avec un diamètre supérieur à 90 µg - La capacité d'étalement

Solutions pour lavages ophtalmiques	Définition : ☐ Solutions aqueuses stériles destinées à rincer ou à laver les yeux où à imbiber des compresses oculaires ☐ On retrouve les mêmes exigences de préparation que pour les collyres									
Poudres pour solutions (lavages oph)	Définition : ☐ Préparations de mêmes caractéristiques et de mêmes exigences que les poudres pour collyres									
Solutions pour lentilles de contact	Définition : ☐ Solutions aqueuses généralement stériles destinées à l'application ou à l'entretien des lentilles de contact ➤ On retrouve les mêmes exigences de préparation que pour les collyres Conseil à l'officine : ⇒ Les contaminations sont très fréquentes car les bouteilles (souvent trop grandes par rapport à leur utilisation) sont gardées trop longtemps alors que leur durée optimale d'utilisation est d'1 mois comme pour les collyres. ⇒ Il faut rappeler au patient de toujours bien se laver les mains lorsqu'il manipule les lentilles et de ne surtout pas les nettoyer à l'eau du robinet.									
Inserts ophtalmiques	Définition : ☐ Préparations stériles solides ou semi-solides de taille et formes appropriées, destinées à être insérées dans le cul de sac conjonctival en vue d'une action sur l'œil. Administration • L'insertion se fait dans <u>le sac conjonctival</u>. • La <u>libération est prolongée</u> mais la gêne chez le patient est assez fréquente. Exigences/particularités • Stériles : conditionnement individuel stérile • Formes à libération prolongée : insolubles (inerte à enlever, diffusion) ou biodégradables (érosion et diffusion) Contrôles ✓ Stérilité ✓ Uniformité de masse ✓ Uniformité de teneur ✓ Cinétique de dissolution									
Résumé	⚡ Récapitulatif des différentes formes ophtalmiques majeures et leurs caractéristiques. ⚡ Lorsque l'on utilise une forme qui permet une plus grande durée d'action le risque est que cela s'accompagne également d'une plus forte gêne chez le patient. 😊 😞 <table><tr><td>Collyres</td><td>Forme simple, peu coûteuse, bien tolérée (ne gênant pas la vision)</td><td>élimination rapide, applications répétées</td></tr><tr><td>Préparations semi-solides</td><td>↓ fréquence d'administration, ↓ emploi conservateurs, ↓ effets secondaires, ↑ compliance</td><td>gêne la vision (pom>gel) : - pommade que la nuit - gel se dessèche la nuit</td></tr><tr><td>Inserts</td><td>↓ ↓ fréquence d'administration, pas de conservateurs, ↓ ↓ effets secondaires, ↑ ↑ compliance</td><td>gêne possible du patient (/grosueur), coûts de développement et de fabrication plus élevés</td></tr></table> ↑Durée d'action mais aussi gêne du patient	Collyres	Forme simple, peu coûteuse, bien tolérée (ne gênant pas la vision)	élimination rapide, applications répétées	Préparations semi-solides	↓ fréquence d'administration, ↓ emploi conservateurs, ↓ effets secondaires, ↑ compliance	gêne la vision (pom>gel) : - pommade que la nuit - gel se dessèche la nuit	Inserts	↓ ↓ fréquence d'administration, pas de conservateurs, ↓ ↓ effets secondaires, ↑ ↑ compliance	gêne possible du patient (/grosueur), coûts de développement et de fabrication plus élevés
Collyres	Forme simple, peu coûteuse, bien tolérée (ne gênant pas la vision)	élimination rapide, applications répétées								
Préparations semi-solides	↓ fréquence d'administration, ↓ emploi conservateurs, ↓ effets secondaires, ↑ compliance	gêne la vision (pom>gel) : - pommade que la nuit - gel se dessèche la nuit								
Inserts	↓ ↓ fréquence d'administration, pas de conservateurs, ↓ ↓ effets secondaires, ↑ ↑ compliance	gêne possible du patient (/grosueur), coûts de développement et de fabrication plus élevés								

Exemples

Exemple de collyre

XALACOM collyre

Fiche descriptive abrégée du médicament : XALACOM collyre

	par 1 ml
latanoprost	50 µg
timolol maléate	6,8 mg
soit timolol	5 mg

Excipients : sodium chlorure, benzalkonium chlorure, phosphate monosodique monohydrate, phosphate disodique anhydre, acide chlorhydrique qsp pH = 6, sodium hydroxyde solution qsp pH = 6, eau ppi.

Rôles : isotonisant, conservateur, couple, tampon, acide fort, base forte, solvant

Exemple de gel ophtalmique

NYOGEL LP 0,1 % gel opht

Fiche descriptive abrégée du médicament : NYOGEL LP 0,1 % gel opht

	par 100 g
timolol maléate	137 mg
soit timolol	100 mg

Excipients : benzalkonium chlorure, sorbitol, alcool polyvinylique, carbomère 974 P, sodium acétate trihydrate, lysine monohydrate, eau ppi.

Rôles : conservateur, isotonisant/humectant, stabilisant, gélifiant, tampon, solvant

Exemple de pommade ophtalmique

CIDERMEX

Forme : pommade ophtalmique

	par 100 g
triamcinolone acétonide	100 mg
néomycine sulfate	350000 UI

Excipients : paraffine liquide, vaseline

Excipients hydrophobes

Exemple d'insert ophtalmique

MYDRIASERT® Insert ophtalmique

PHENYLEPHRINE CHLORHYDRATE 5,4 mg + TROPICAMIDE 0,28 mg insert opht

COMPOSITION

	p insert
Tropicamide	0,28 mg
Chlorhydrate de phényléphrine	5,40 mg

Excipients : copolymère d'ammonio-méthacrylate (type A), dispersion de polyacrylate à 30 %, dibéhénate de glycérol, éthylcellulose.

Excipients : Copolymère d'ammonio-méthacrylate, Dispersion de polyacrylate à 30%, Dibéhénate de glycérol, Ethylcellulose

Rôles : Polymères hydrophiles pour libération prolongée, Agent viscosifiant, Gélifiant

V-VOIE RECTALE		
Définition	☐ Administration des médicaments dans le rectum ou l'ampoule rectale qui est la partie terminale du tube digestif	
	Différentes actions qui sont possibles :	
	➤ Action mécanique laxative : par exemple des suppositoires à la glycérine où on va utiliser un excipient hydrophile qui attire l'eau des tissus et provoque un effet laxatif. C'est une action mécanique spécifique à cette voie. ➤ Action locale anti-hémorroïdaire, antiparasitaire. ➤ Action systémique qui est une alternative très intéressante par rapport à la voie orale. (Elle est maintenant peu utilisée du fait qu'elle ait été développée pour les enfants et en France, et que maintenant les entreprises pharmaceutiques sont à une échelle européenne ou mondiale). ✓ Voie très adaptée aux enfants et aux personnes ne pouvant pas avaler (les enfants n'ont pas le droit d'avaler des comprimés jusqu'à l'âge de 6 ans). ✓ Voie très avantageuse pour les enfants et personnes ayant des difficultés à avaler. ✗ La seule précaution à prendre c'est l'administration dans un rectum vide pour avoir une absorption totale des SA.	
Absorption	Muqueuse rectale → Très vascularisée, notamment par les veines hémorroïdaires supérieures, moyennes, et inférieures. → Ce qui est intéressant est le fait que les veines hémorroïdaires inférieures et moyennes rejoignent la veine iliaque et le sang <u>sans passer par le foie.</u> • On va pouvoir <u>éviter l'effet de premier passage hépatique</u> qu'on rencontre systématiquement pour les voies orales. • Voie très intéressante pour les SA très détruites par cet effet de premier passage hépatique.	
	Avantages par rapport à la voie orale ✓ On évite la dégradation dans le tube digestif (pH acide, enzymes...) ainsi que l'effet de premier passage hépatique. ✓ On peut alors utiliser par voie rectale une dose égale ou inférieure à celle qu'on utiliserait par voie orale.	
Préparations rectales	Définition	☐ Ce sont des préparations destinées à être administrées par voie rectale en vue d'une action locale ou systémique ou à des fins diagnostiques.
	≠ Préparations	• Suppositoires (forme majeure utilisée) • Capsules rectales • Solutions, émulsions et suspensions rectales • Poudres et comprimés pour reconstituer des solutions ou suspensions rectales • Préparations rectales semi-solides • Mousses rectales • Tampons rectaux
Suppositoires		
Définition	☐ Ce sont des préparations unidoses solides de forme, volume et consistance adaptées à l'administration par voie rectale.	
	☐ Il existe deux formes classiques : conique ou torpille (propulsion du suppositoire par contraction du sphincter anal)	
	☐ On a des poids différents en fonction du patient :	
	○ 1g pour les nourrissons ○ 2g pour les enfants ○ 3g pour les adultes	
Biopharmacie	⇒ Au niveau biopharmaceutique (étapes avant l'absorption), les suppositoires sont composés de SA dissoute ou dispersée dans une base.	
	⇒ Cette base est soit soluble ou dispersible dans l'eau (le rectum comportant des liquides biologiques aqueux), soit elle fond à température corporelle.	
	⇒ Les différentes étapes :	
	① Libération : fusion si la base fond ou solubilisation de la base ② Dissolution et diffusion de la SA dans le liquide du rectum ③ Absorption à travers la muqueuse rectale très vascularisée (veines hémorroïdaires)	
Formulation	La formulation dépend de plusieurs facteurs dépendants :	
	▪ De la physiologie : ⇒ Température et tolérance au niveau du rectum, qui sont des facteurs très importants pour le choix des excipients ⇒ Observance (dépend de la tolérance) ▪ De la substance active : ⇒ Son état physique (poudre ou liquide)	

- ⇒ Solubilité dans l'eau, la base et les excipients
- ⇒ Concentration (si la SA est sous forme de particules cela peut entraîner un aspect rugueux du suppositoire qui sera alors inconfortable pour le patient, entraînant des problèmes de tolérance et donc d'observance)

▪ **De l'excipient :**

- ⇒ Température de fusion (par exemple une base qui fond à température corporelle afin de libérer le principe actif)
- ⇒ Lipophilie / Hydrophilie
- ⇒ Tolérance pour les muqueuses rectales

Choix des excipients (cas des glycérides hémi-synthétiques)

- Excipients les plus utilisés pour préparer les suppositoires, et qui correspondent à la base qui fond à température corporelle.
- Quand on va choisir parmi ces **glycérides hémisynthétiques**, on va considérer deux paramètres importants : **le point de fusion** et **l'indice d'hydroxyle**.

→ La température corporelle est à 37°C, mais le mélange glycérides/SA va modifier le point de fusion de l'ensemble.

→ Il faut donc des glycérides avec une température de fusion plus basse ou plus élevée de façon à pouvoir trouver la bonne température de fusion de 37°C après mélange avec la SA.

→ On adapte le choix des excipients pour atteindre la bonne température de fusion.

→ **L'indice d'hydroxyle** va permettre de savoir si la glycéride, en fonction de sa composition, est capable d'incorporer des substances plutôt lipophiles (si l'indice est faible) ou hydrophiles (si l'indice est élevé).

PLAGE DE FUSION	INDICE D'HYDROXYLE	INDICE DE SAPONIFICATION	CONSEIL D'UTILISATION
30°-33° C	< 3	230-240	- Grandes quantités de substances actives pulvérulentes : produits <u>lipophiles</u> .
30°-33° C	30-50	205-225	- Grandes quantités de substances actives pulvérulentes. - Produits <u>hydrophiles</u> .
33°-35° C	< 3	230-240	- Quantités de substance active pulvérulente <u>inférieure à 25 %</u> . - Produits <u>lipophiles</u> .
33°-35° C	20-30	225-245	- Quantités de substances actives pulvérulentes. - Produits <u>hydrophiles</u> .
38°-40° C	< 3	220-240	- Substance active lipophile <u>diminuant le point de fusion</u> .

Excipients principaux

- ⇒ On a les excipients lipophiles (peuvent fondre à température corporelle = 37°C) :
 - ◆ Le beurre de cacao
 - ◆ Les huiles hydrogénées
 - ◆ Les glycérides semi-synthétiques qui sont des esters d'acide et d'alcool gras, des mélanges de tri, di, et monoglycérides, avec des acides gras saturés de C12 à C18. De plus en plus utilisés dans les nouvelles formulations.
- ⇒ Ces excipients fondent à température corporelle et sont solides à température ambiante.
 - ✗ Mais cette dernière peut être supérieure à 37°C dans les pays tropicaux par exemple.
 - ✗ Les suppositoires composés de ces excipients vont alors se ramollir voire redevenir liquides.
 - ✗ Il faut donc les conserver au réfrigérateur, imposant une grosse contrainte.
- ⇒ Les alternatives sont les **excipients hydrosolubles** (peuvent se dissoudre et se disperser dans l'eau et donc libérer la SA dans les liquides biologiques de l'ampoule rectale) :
 - ◆ Les **Macrogols** (ou PEG = Polyéthylène glycol), présents en tant qu'excipient dans plusieurs formulations de formes pharmaceutiques différentes. On utilise des macrogols au poids moléculaire, solides à température ambiante et ne présentent pas de problèmes de conservation (ne fondent pas à 37°C).
 - ✗ Cependant, les macrogols présentent une certaine irritation pour les muqueuses et peuvent donc provoquer des problèmes au niveau de la tolérance.
 - ✗ Ils sont ainsi moins utilisés et réservés pour les pays tropicaux.

Autres excipients

- ⇒ On peut ajouter d'autres excipients tels que :
 - Des **agents de consistance** comme les cires, qui permettent d'améliorer la solidité des suppositoires si nécessaire (les suppositoires sont moins solides que les comprimés)
 - Des **absorbants** qui vont absorber des SA liquides pour obtenir une poudre sèche qui sera mélangée avec la base pour obtenir le suppositoire
 - Des **tensioactifs** qui peuvent aider à solubiliser la SA (pour être absorbée, la SA doit être sous forme moléculaire), stabiliser la SA ou en tant que promoteur d'absorption (améliore la perméabilité des membranes et aide les SA hydrophiles par exemple)
 - Des **antioxydants** pour protéger les excipients et/ou la SA
 - Des **colorants** pour donner un aspect homogène à l'ensemble

Fabrication	Traitement des SA
	❖ On fait fondre les glycérides ou les macrogols pour la préparation, on rajoute la poudre de principe actif, et en refroidissant on forme les suppositoires. Il n'y a pas de mélange à l'état solide. ○ Si SA soluble dans l'excipient, elle est <u>bien dissoute</u> dans l'excipient même après refroidissement et la SA sera mieux libérée et absorbée dans le rectum. ✓ C'est ainsi la meilleure solution, il n'y a aucun traitement à faire. ○ Si SA insoluble dans les excipients hydrophobes mais soluble dans l'eau, on utilise des excipients hydrosolubles (macrogols) mais il y a les <u>problèmes d'irritation</u>. ✓ On utilise alors cette méthode seulement pour des <u>traitements courts</u>. ✗ Pour un traitement chronique, il faut solubiliser la SA dans l'eau puis rajouter des tensioactifs pour faire une émulsion qui sera incorporée dans les excipients hydrophobes. ○ Si SA insoluble dans les excipients hydrophobes et dans l'eau, il faut des particules de SA les plus fines possibles, donc on va broyer, tamiser et disperser dans les excipients hydrophobes. ✗ <u>Contraignant</u> car il faut éviter que les poudres remontent en surface (risques d'irritation), il faut une bonne répartition dans le suppositoire.
	Traitement des excipients
	❖ On fait <u>fondre les excipients solides</u> (hydrophiles ou hydrophobes) dans un fondoir à une température précise (sinon risque de destruction et perte d'énergie). ❖ On calcule ainsi la <u>température de fusion</u> du mélange excipients/SA pour connaître la bonne température. ○ On choisit donc le bon excipient (s'il est hydrophobe) : celui qui permet d'avoir une température de fusion du mélange à 37°C. ❖ Mais il faut aussi déterminer quelle quantité d'excipients il faut utiliser. ○ Les suppositoires doivent respecter des masses fixes (1, 2 et 3g). ○ On ne va donc pas peser chaque mélange. On utilise des moules pour le mélange fondu excipients/SA qui ont des volumes précis. ✗ La difficulté est que la <u>masse volumique du mélange n'est pas facile à déterminer</u> car la SA va être à l'état dissous ou dispersé. ○ On sera alors obligés de passer par une technique expérimentale pour déterminer le facteur de déplacement. ✓ Le facteur de déplacement, c'est la masse d'excipient « déplacée » par la SA. ○ Les caractéristiques des excipients sont connues, c'est la SA introduite dans le mélange qui entraîne des difficultés pour connaître la masse volumique de l'ensemble.
	<u>Facteur de déplacement - Calcul de la masse d'excipient « déplacée » par la substance active</u> <u>M = F – (f x S)</u> M = masse d'excipient (masse voulue + pertes) F = contenance du moule en excipient f = facteur de déplacement de la substance active S = quantité de substance active <u>Détermination expérimentale du facteur de déplacement</u> <u>Expérience 1</u> : préparer 6 moules d'excipients pur (masse moule + excès) => X = masse 6 suppositoires d'excipient pur <u>Expérience 2</u> : préparer 6 moules avec la totalité de la masse S du PA dans un peu d'excipient + compléter avec excipient pur => Y = masse 6 suppositoires de mélange SA + excipient , f = (X-(Y-S)) / S
	▪ Après avoir déterminé et choisi le bon excipient, et trouvé les quantités à mélanger avec la SA, on fait fondre les excipients dans un fondoir où circule de l'eau chaude. ▪ <u>On rajoute la SA</u> après traitement et on mélange avec un mélangeur planétaire permettant d'avoir une température constante (pour maintenir le mélange fondu) en faisant circuler de l'eau chaude dans la double paroi. ▪ <u>On remplit ensuite les moules</u> en utilisant des machines à comprimer rotatives (avec une matrice refroidie), des remplisseuses par coulage dans des moules métalliques (rares), ou des moules-emballages (le plus fréquent en industriel). ▪ Le moule-emballage est le conditionnement primaire, contrairement aux autres appareillages où on récupère un suppositoire à conditionner. ▪ <u>On refroidit</u> ensuite les moules pour avoir une solidification. ▪ Le refroidissement doit se faire à la bonne vitesse pour une solidification homogène, pour éviter la sédimentation (irritation) ou la rétraction formant des cheminées intérieures (mauvaise qualité). ▪ On utilise alors des armoires ou tunnels frigorifiques. ▪ Le <u>raclage/arasage</u> permet d'éliminer les excès pour avoir une des faces lisse et bien droite. ▪ On peut enfin <u>conditionner le suppositoire</u> (sauf pour le moule-emballage).

	▪ Le suppositoire revient à température ambiante et doit normalement être solidifié (il y a un contrôle de température dans les salles de fabrication). ▪ On utilise des <u>conditionneuses pour thermoscellage</u> de plaques et demi-alvéoles en matières plastiques, ou de films thermocollants non préformés en aluminium recouvert de laque/PE (polyéthylène).				
Contrôles	❑ Contrôles organoleptiques : ○ On regarde <u>l'homogénéité de surface et en profondeur</u> (voir s'il y a des cheminées à l'intérieur). ○ Reflet du bon contrôle du refroidissement. ❑ Uniformité de masse. ❑ Uniformité de teneur : si la SA est en faible proportion dans la masse du suppositoire (inférieure à 2mg ou 2% de la masse totale). ❑ Dureté : résistance à la rupture, comme pour les comprimés on va avoir une norme fixée par l'industriel (supérieure à 20 Newton, donc plus faible que pour les comprimés). → Cette norme de dureté doit permettre une bonne manipulation, conditionnement, et stockage pour que le patient reçoive toute la dose. → On teste la dureté par écrasement et on mesure la force nécessaire pour avoir une rupture du suppositoire. ❑ Essai de désagrégation : comme pour les formes orales, il faut contrôler la désagrégation puisqu'il faut libérer la SA dans les liquides biologiques de l'ampoule rectale. → On place ainsi les suppositoires dans de l'eau à 36 +/-1°C et on accorde un temps de <u>30min pour les excipients gras et 60min pour les hydrophiles</u>. ❑ Temps de ramollissement : essai particulier réalisé pour voir si les suppositoires qui fondent sans se désagréger ont bien un temps de ramollissement qui va permettre la désagrégation dans le temps donné. → On mesure ce temps en mettant le suppositoire dans un bain et on regarde au bout de combien de temps il y a ramollissement à 36°C. ❑ Essai de dissolution : pour <u>les suppositoires à libération modifiée</u> ou pour une <u>action locale prolongée</u>. → Il faudra adapter l'appareil aux excipients et la cellule à flux continu pour les excipients hydrophobes sera la plus utilisée. → Cet essai n'est pas obligatoire, il dépend des caractéristiques particulières des suppositoires				
Capsules rectales					
Définition	❑ Ce sont des préparations unidoses solides qui se présentent comme des capsules à enveloppe molle (même monographie que les capsules molles de la voie orale) mais pouvant être recouvertes d'un enrobage lubrifiant pour faciliter l'administration et réduire l'irritation. ❑ Elles peuvent être de forme allongée, lisse, d'aspect extérieur uniforme.				
Préparation	• Comme pour les capsules molles, on utilise des excipients semi-solides : des mélanges d'huiles et de matières premières grasses semi-solides, avec des émulsifiants pour faciliter la diffusion dans le rectum. • Le tout dans une enveloppe de gélatine ou d'HPMC. Fabrication par soudure et injection simultanées				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Avantages</th><th>Inconvénients</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td> ✓ Le dosage de la SA est précis, la forme est bien adaptée aux <u>pays tropicaux</u> (la gélatine résiste à des températures de 37°C ou plus), et il y a une très bonne dissémination dans l'ampoule rectale. ✓ Bonne alternative à condition que la SA soit bien solubilisée dans les huiles végétales ou matières grasses semi-solides, car les capsules molles ne peuvent pas contenir de liquide aqueux (dissolution de la gélatine). </td><td> ✗ Méthode de fabrication coûteuse et délicate, ✗ Beaucoup plus difficile que la fabrication de suppositoires. </td></tr> </tbody> </table>		Avantages	Inconvénients	✓ Le dosage de la SA est précis, la forme est bien adaptée aux <u>pays tropicaux</u> (la gélatine résiste à des températures de 37°C ou plus), et il y a une très bonne dissémination dans l'ampoule rectale. ✓ Bonne alternative à condition que la SA soit bien solubilisée dans les huiles végétales ou matières grasses semi-solides, car les capsules molles ne peuvent pas contenir de liquide aqueux (dissolution de la gélatine).	✗ Méthode de fabrication coûteuse et délicate, ✗ Beaucoup plus difficile que la fabrication de suppositoires.
Avantages	Inconvénients				
✓ Le dosage de la SA est précis, la forme est bien adaptée aux <u>pays tropicaux</u> (la gélatine résiste à des températures de 37°C ou plus), et il y a une très bonne dissémination dans l'ampoule rectale. ✓ Bonne alternative à condition que la SA soit bien solubilisée dans les huiles végétales ou matières grasses semi-solides, car les capsules molles ne peuvent pas contenir de liquide aqueux (dissolution de la gélatine).	✗ Méthode de fabrication coûteuse et délicate, ✗ Beaucoup plus difficile que la fabrication de suppositoires.				
Contrôles	▪ Exactement les mêmes que pour les suppositoires : uniformité de masse/teneur, essai de désagrégation inférieur à 30min, essai de dissolution si besoin.				

Solutions, émulsions, suspensions rectales					
Définition	☐ Préparations liquides destinées à la voie rectale, pour une action locale (le plus souvent) ou systémique ou à des fins diagnostiques. ☐ Absorption à partir du rectum ou du côlon (les liquides peuvent remonter jusqu'au côlon).				
Lavements	• Principale utilisation des formes liquides. • Effet évacuateur avec glycérol/macrogol qui attirent l'eau provoquant une action irritante favorisant l'évacuation. • Les lavements sont indispensables pour les personnes alitées pendant plusieurs jours et dont le transit intestinal ne peut plus se faire, créant des problèmes d'évacuation (occlusions intestinales très graves, voire mortelles).				
Préparation des lavements	⇒ Les lavements peuvent être composés d'un <u>mélange avec une SA</u> ou peuvent être uniquement un <u>mélange d'excipients</u>. ⇒ La SA est dissoute ou dispersée dans l'eau, glycérol ou macrogol, avec des excipients pour ajuster la viscosité, contrôler le pH ou aider à la conservation. ⇒ On peut avoir des micro-lavements (2,5ml) et des très gros lavements (jusqu'à 2000ml), conditionnés dans des récipients avec des canules pour l'administration. ⇒ Contrôle des formes liquides tel que vu précédemment.				
Poudres et comprimés pour solutions ou suspensions rectales					
➤ Préparations unidoses à dissoudre ou disperser dans de l'eau ou d'autres solvants au moment de l'administration. ➤ On ajoute un excipient pour faciliter la dissolution ou la dispersion ou empêcher l'agrégation des particules. ➤ On fait des contrôles après reconstitution, identiques aux formes précédentes. ➤ On vérifie les poudres, les comprimés puis les liquides.					
Préparations rectales semi-solides					
➤ Pommades, crèmes et gels utilisés par voie rectale. ➤ On a une SA dissoute ou dispersée dans un excipient simple ou composé, conditionnée dans un récipient unidose avec canule et on fait un contrôle des formes semi-solides. ➤ On utilise ces formes pour un traitement local quand on veut un temps de résidence augmenté par rapport aux suppositoires. ➤ <i>Pour traiter par exemple une infection localement.</i>					
Mousses rectales					
➤ Les mousses rectales servent à avoir une bonne dispersion partout. ➤ Ces mousses sont à appliquer sur la muqueuse rectale pour une action locale. ➤ Dispersion d'un volume important de gaz dans une préparation liquide (qui est un mélange de SA et de tensioactifs). ➤ On a formation de la mousse au moment de l'administration et conditionnement dans un récipient pressurisé ayant un dispositif avec une seringue et une canule. ➤ Rarement utilisées mais permet de bien couvrir une surface pour traiter par exemple une infection.					
Tampons rectaux					
➤ Préparations unidoses solides destinées à être introduites dans la cavité rectale (partie inférieure) pour un temps limité. ➤ Préparations à base de <u>cellulose</u>, <u>collagène</u> ou <u>silicone</u> qui sont imprégnés de SA pour maintenir le contact. ➤ Particulièrement intéressant dans le cas par exemple de chirurgies pour maintenir l'antiseptique en place					
Usages comparés des formes rectales					
♦ Les suppositoires sont surtout utilisés pour des actions systémiques et un peu locales. ♦ Les préparations semi-solides sont utilisées essentiellement pour une action locale grâce à un temps de résidence augmenté.		Action laxative	Action locale	Action systémique	Avantages/inconvénients par rapport / suppositoires
	Préparations liquides	+++	+	+	Possibilité de lavement de grand volume
	Suppositoires	+	++	+++	Forme majeure vue en 3A
	Capsules rectales	+	++	+++	Meilleure dissémination dans rectum mais coûts de fabrication plus élevés
	Préparations semi-solides	+	+++	-	Temps de résidence augmenté

↑durée d'action locale

18

VI-VOIE VAGINALE	
Définition	☐ Administration des médicaments dans le vagin pour une action locale uniquement (actions antimicrobienne, antifongique et hormonale)
Muqueuse vaginale	• Très particulière car faible perméabilité par rapport aux autres muqueuses. • On peut avoir une action locale recherchée, mais c'est très rare qu'il y ait un passage, qui serait dans ce cas-là des effets secondaires inattendus. • La muqueuse vaginale est formée de <u>replis et saillies très développées</u>, ce qui rend difficile le traitement des infections sur toutes les surfaces. • Pas de sécrétion, mais seulement une transsudation séreuse et donc le volume de liquide biologique est très faible, ce qui pose donc un <u>problème pour la libération et la dissolution des SA</u>. • La voie systémique ne permet pas d'accéder au vagin : c'est une zone close uniquement accessible localement. • pH particulier entre 4 et 4,5 pour l'adulte, qui varie avec l'âge et/ou les états physio/pathologiques. • Volume du vagin est réduit pour les femmes vierges, posant un problème pour le traitement des fillettes.
Préparations vaginales	
Définition	☐ Préparations de liquides, semi-solides, et solides destinées à être administrées par voie vaginale généralement en vue d'une action locale. ☐ Contiennent une ou plusieurs SA dans un récipient adapté.
Différentes préparations	▪ Ovules ▪ Capsules vaginales ▪ Solutions, émulsions et suspensions vaginales ▪ Comprimés pour solutions ou suspensions vaginales ▪ Préparations vaginales semi-solides ▪ Mousses vaginales ▪ Tampons vaginaux → Les formes sont exactement identiques à celles de la voie rectale, exceptés qu'ici les suppositoires s'appellent des ovules (mais même composition et problèmes de fabrication). → Les seules différences sont les comprimés vaginaux et les inserts vaginaux
Comprimés vaginaux	
Définition	☐ Préparations unidoses solides dépendant de la monographie, qui peuvent être non enrobés ou pelliculés. ☐ Souvent utilisés pour les traitements antimicrobiens et antifongiques.
Caractéristiques	⇒ Déliter un comprimé dans un faible volume de liquide est très difficile. • On va utiliser une composition avec des excipients (notamment des délitants très efficaces) • On peut conseiller un trempe préliminaire dans de l'eau avant application. ⇒ Il faut absolument utiliser des excipients qui respectent le pH local (en premier choix le lactose), car généralement les infections sont dues à un problème de pH et la restauration du pH permet aux bactéries non pathogènes de lutter contre les infections. ⇒ Pour pénétrer dans les replis on peut rajouter une <u>effervescence</u> en additionnant du carbonate et de l'acide citrique (effervescence en présence d'eau) pour mieux couvrir toute la surface de la cavité et traiter les infections. • On rajoute des agents moussants comme le <u>laurylsulfate de sodium</u> qui possède une action microbicide. ⇒ Pour une <u>pénétration en profondeur</u> on va utiliser des <u>applicateurs</u> pour l'administration, et pour le maintien de la forme on utilise des tampons le matin ou on favorise plutôt une administration au coucher. • Mais si l'infection est très importante il faut alors un maintien tout au long de la journée
Préparation	▪ Comme pour les comprimés par voie orale, avec des diluants, liants, délitants, lubrifiants, des polymères d'enrobage si nécessaire avec plastifiant. ▪ La fabrication se fait par compression par machines alternatives et rotatives.
Contrôles	✓ Uniformité de masse/teneur ✓ Essai de dissolution ✓ Essai de désagrégation (inférieur à 30min) mais dans une atmosphère humide et avec de l'eau affleurante. ⚠ On ne trempe pas dans l'eau pour cet essai de désagrégation car ça ne correspond pas à la physiologie vaginale.
Inserts vaginaux	
○ Anneaux/dispositifs vaginaux ○ Action contraceptive ○ Tolérance locale bonne ○ Mise en place pour un temps donné et prolongé	