

UE 145

Ronéo n° : 2

Intitulé du cours : Voies d'administration +
modif. Substance active

Rédacteur : LACOUR Thibaud

**Corporation des Carabins
Niçois**UFR Médecine
28, av. de Valombrose
06107 Nice Cedex 2
www.carabinsnicois.com
vproneo@gmail.com

La fiche est pas super, le cours s'y prête pas trop ☹ Mais vous avez un plan, et vous pouvez la compléter avec vos notes !

Partenaires

Voies d'administration des médicaments (fin)

Nous sommes dans les voies d'administration des médicaments, la ronéo précédente doit s'arrêter aux alentours de la voie rectale, on reprend là !

I) Voie Rectale

1) Formes pharmaceutiques

- Les suppositoires
- Les capsules rectales
- Les solutions, émulsions et suspensions rectales
- Poudres et comprimés (qui seront transformés pour être administrés sous forme de suspension ou d'émulsion)
- Les préparations rectales semi-solides, on retrouve comme pour la voie cutanée des pommades, des crèmes, des gels
- Les mousses rectales
- Les tampons rectaux

2) Contrôles à effectuer

- **Prélever le contenu nominal du récipient** (pour les formes unidoses, on s'assure que la quantité de médicament administrée correspond bien à une dose active)
- Il faut **contrôler la taille des particules** si c'est une suspension, par exemple dans les suppositoires, il y a beaucoup de principes actifs sous forme de suspension.
- Il faut **contrôler la libération de la substance active** par des tests de dissolution ou désagrégation (ex : le suppositoire va devoir se désagréger en un temps de 30 ou 60 minutes, donc le principe actif devra se libérer au niveau du rectum dans ce temps imparti)

3) Ex : Le suppositoire

Ce sont des préparations unidoses solides dont la forme, le volume et la consistance doivent être adaptés à l'administration par voie rectale.

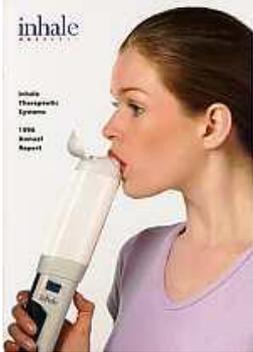
Il s'agit d'une ou plusieurs substances actives qui seront dispersées ou dissoutes dans une base (=excipient) qui est soluble/ dispersible dans l'eau. On peut aussi avoir un excipient (matière grasse, cire) qui fond à 37°C. C'est plus compliqué car il faut des conditions de conservations drastiques pour pas qu'il n'y ait d'évolution en fonction des variations de températures extérieures. Donc deux types d'excipients !

On peut ajouter différents types d'excipients facultatifs: des agents diluants, des absorbants, des tensioactifs (si le principe actif n'est pas très soluble), des lubrifiants et dans certains cas rares des conservateurs antimicrobiens et des colorants.

Le plus souvent les suppositoires sont des bases lipophiles, le conditionnement se fait dans un moule d'aluminium. Ne pas oublier qu'il y a un sens d'administration.

II) Voie pulmonaire

Elle concerne tous les médicaments qu'on va administrer au niveau de la bouche et qui doivent rejoindre les poumons. On pense aux médicaments de l'asthme (Ventoline, corticoïdes pour limiter l'inflammation des bronches...); on a donc des produits qui ont une visée locale.



Inhale (Pfizer), c'est un médicament qui contenait de l'insuline, les diabétiques pouvaient inhaler de l'insuline, et avoir une diminution considérable de la glycémie. On ne peut pas faire de traitement par voie orale car le médicament est dégradé, donc on était obligé de passer par voie injectable; ce médicament a permis aux patients d'arrêter de se piquer systématiquement pour les injections. C'était une innovation pharmaceutique intéressante, mais le problème c'est qu'il n'a pas marché pour des raisons économiques: il était trop cher donc ça n'a pas marché, il fallait le prendre très régulièrement, en consommer de grandes quantités et ce n'était pas possible pour les patients. Quand on part de la voie pulmonaire, on peut parler de produits qui vont agir localement, mais aussi sur le système systémique comme c'en est l'exemple.

1) Préparations pour inhalation

a) Définition

Ce sont des préparations liquides ou solides destinées à être administrées dans les poumons sous forme de vapeurs ou d'aérosols en vue d'une action locale ou systémique. Elles contiennent une ou plusieurs substances actives dissoutes ou dispersées dans un excipient approprié.

Elles peuvent contenir des gaz propulseurs (ex: Ventoline), des co-solvants, des diluants, des conservateurs antimicrobiens, des solubilisant, des stabilisants...

Ces excipients ne doivent exercer aucun effet notable sur les fonctions de la muqueuse du tractus respiratoire et de ses cils. Le système respiratoire est recouvert d'une muqueuse respiratoire constituée de cellules avec des cils, ils ont un mouvement perpétuel qui, lorsque l'on inhale de l'air vont ré-expulser les particules en suspension dans l'air, ainsi elles ne peuvent pas se loger au fond du poumon. Ils vont donc faire remonter ces particules à la surface. C'est pour cela que les poumons ne sont pas encombrés par des particules. Les excipients ne doivent avoir aucun effet toxique. Il y a très peu d'excipients non-toxiques pour les poumons, donc la plupart des préparations administrées par voie pulmonaire contiennent les mêmes excipients.

b) Dispositifs

Les préparations lorsqu'elles sont administrées doivent être converties en aérosols, ils permettent une dispersion de particules solides ou liquides dans un gaz (air, oxygène). Ils sont administrés à l'aide d'un dispositif (nébuliseur, inhalateur pressurisé à valve doseuse, inhalateur à poudre).

c) Contrôles

Il faut que la substance active aille au fond du poumon, donc on doit connaître la taille des particules des aérosols. Elle est contrôlée de façon à ce qu'une fraction significative des particules se dépose dans les poumons. On parle de diamètre aérodynamique, lors du contrôle on va évaluer la quantité de particules qui ont un diamètre aérodynamique inférieur à 5 μm (qui correspond au diamètre nécessaire pour que les particules puissent se loger au fond du poumon, celles qui sont plus grande vont agir dans la trachée ou la cavité buccale, or ce n'est pas le but). Donc pour une forme pulmonaire, on doit s'assurer que les particules ont un diamètre inférieur à 5 μm !

On fait des contrôles sur la contamination particulaire externe. Ce type de dispositif ne sait pas faire la différence entre substance active et poussière, donc si on a des particules de poussières de moins de 5 μm elles vont aller comme la substance active au fond du poumon. Il faut s'assurer qu'il n'y a pas de contamination, donc absence de particules extérieurs pour être sur que ce qui va au fond du poumon c'est la substance active et pas une poussière qui pourrait contaminer le médicament, on doit faire des contrôles pour vérifier ça.

2) Préparations liquides pour inhalation

3 catégories peuvent être décrites :

- Préparations destinées à être **converties en vapeurs** (ex : essences d'eucalyptus, on prend un comprimé qu'on met dans un bol d'eau chaude et on inhale la vapeur dégagée). Il n'y a pas d'efficacité thérapeutique majeure, mais un rôle antiseptique pour les infections des voies aériennes supérieures
- Préparations liquides **dispensées au moyen de nébuliseurs**. Le dispositif c'est le nébuliseur, il va libérer des particules qui auront en grande partie un diamètre inférieur à 5 μm .
- **Inhalateurs pressurisés à valve doseuse**. Ce sont les plus utilisés (ex : Ventoline pour les asthmatiques)

Exemple du nébuliseur :



Le médicament se présente sous forme liquide, il est placé dans une cuve reliée à l'embout bleu (foncé sur le schéma) et la partie supérieure c'est l'embout buccal. Le liquide qui contient le médicament est transformé en aérosol. Les nébuliseurs sont très utilisés chez les enfants ; on peut aussi leur mettre un masque pour qu'ils inhalent les particules.

Les préparations liquides pour inhalation destinées à être converties en aérosols au moyen de nébuliseurs opérant en continu ou de nébuliseurs à valve doseuse sont des solutions, des suspensions ou des émulsions. Quand on est en officine, la préparation qu'on délivre c'est une ampoule, un flacon qui contient la solution, et ensuite le nébuliseur est loué au patient car très souvent, les patients n'ont pas conscience que ce type d'appareil doit rester très propre. Ils manquent de vigilance, donc on préfère que les appareils soient loués et que après ils ramènent les appareils pour qu'ils soient nettoyés par des sociétés spécialisées. Dans certains cas ce n'est pas trop grave mais pensez à la mucoviscidose, les patients sont très fragiles au niveau pulmonaire, donc les risques sont très importants; on utilise les nébuliseurs pour leur administrer localement des antibiotiques. Donc attention à la stérilité.

Les inhalateurs pressurisés à valve doseuse :



Ils permettent d'administrer des solutions, suspensions ou émulsions qui sont conditionnées dans un récipient et maintenues sous pression avec des gaz ou des mélanges de gaz propulseurs liquéfiés appropriés, qui peuvent également servir de solvants.

On voit que le réservoir qui contient le médicament est en aluminium, il faut que ce soit très résistant car il est sous pression, on ne met pas du verre. Seules quelques entreprises pharmaceutiques sont capables de construire ces réservoirs.

3) Poudres pour inhalation

a) Définition



- Elles peuvent être unidose ou multidose, un peu comme une gélule à l'intérieur du dispositif: inhalation par inspiration du patient
- On peut avoir une ou plusieurs substances actives avec un excipient approprié pour en faciliter l'utilisation. Actuellement on n'utilise que le lactose.
- Ce sont des poudres administrés au moyen d'inhalateurs et dans le cas d'inhalateurs à dose pré mesurées, on est en unidose, il est chargé avec des unités de prise (capsule, gélule...)

b) Contrôles

- On vérifie **l'uniformité de la dose délivrée**. La dose de particules fines, c'est la dose de particules de taille inférieure à 5 µm. On ne sait pas faire des doseurs capables d'envoyer 100% des particules dans les poumons, c'est plutôt 20-30%. Il faut savoir la dose des particules fines vraiment capables de rejoindre le fond du poumon.
- La **dose des particules fines diamètre inférieur à 5 µm**
- Le **nombre de décharges par inhalateur**. Vous prenez un inhalateur et vous déchargez son contenu à perte en actionnant la valve, pour être sûr du nombre de doses contenues en tout.

III) Préparations vaginales

1) Définition

Ce sont des préparations qui peuvent être liquides, semi-solides ou solides. Elles sont destinées à être administrées par voie vaginale et qui sont généralement en vue d'une action locale. Ces préparations contiennent une ou plusieurs substances actives dans un excipient approprié. C'est de l'action locale seulement !

2) Formes pharmaceutiques

- Ovules
- Comprimés vaginaux
- Capsules vaginales (molles)
- Solutions émulsions et suspensions
- Comprimés pour solution ou suspension vaginale
- Préparations vaginales semi solides (pommades, gels crèmes)
- Mousses vaginales (efficacité maximale au niveau de la muqueuse vaginale)
- Tampons vaginaux médicamenteux : ce sont des produits qui vont libérer le produit pendant un certain temps

IV) Préparations auriculaires

Ce n'est pas une voie d'administration très importante. Il faut penser à conditionner les produits à température du corps avant administration par friction entre les mains sinon c'est très désagréable.

1) Définition

Ce sont des préparations liquides, semi-solides ou solides, destinées à l'instillation (=verser un liquide goutte à goutte), la pulvérisation, l'insufflation, l'application dans le conduit auditif ou au lavage auriculaire. Ca peut être des gouttes liquides, des sprays... On retrouve bien tous les différents types de formes et modes d'administration.

Elles contiennent habituellement une ou plusieurs substances actives dans un excipient approprié, avec facultativement des excipients destinés à ajuster le pouvoir osmotique ou la viscosité, le pH, à accroître la solubilité des substances actives, à stabiliser la préparation ou à assurer des propriétés antimicrobiennes. Les gouttes auriculaires peuvent donc être aqueuses, huileuses et il peut y avoir des conservateurs antimicrobiens !

Les excipients ne doivent pas avoir d'effet toxique ou provoquer une irritation locale. Le conditionnement pourra être un récipient unidose ou multidose.

Un cas particulier : les médicaments destinés à être appliqués au niveau d'une oreille lésée (tympan percé, avant chirurgie), les préparations doivent être stériles sans conservateur antimicrobien, on utilise alors des médicaments conditionnés en récipient unidose.



2) Différentes formes pharmaceutiques

- Liquides pour instillation ou pulvérisation auriculaire
- Préparations auriculaires semi-solides
- Poudres auriculaires
- Liquides pour lavage auriculaire
- Tampons auriculaires (permettent de retarder certaines substances actives)

Si le principe actif est sous forme de suspension, il faut contrôler la taille des particules de substance active car au niveau de la muqueuse auriculaire fragile, il ne faudrait pas que les cristaux de substance active la déchirent.

Substance active - taille des particules

On a vu toutes les voies d'administration, toutes les formes pharmaceutiques. Là on attaque une autre partie : les opérations pharmaceutiques, ça concerne tout ce qu'on peut faire sur un principe actif, en particulier sur la taille des particules. (Ca se rattache plus au cours de la ronéo suivante)

ATTENTION c'est un nouveau cours, rajouté suite à l'expérience de l'année passée, pour que ce soit cohérent blabla on s'en fou NOUVEAU COURS !

On va donc parler de la taille des particules.

I) Introduction

La taille des particules de substance active est particulièrement importante si on a des substances actives qui sont peu ou insolubles dans l'eau. Si le médicament est un gros caillou, on n'en fera pas un médicament, il faut qu'on arrive à avoir des particules suffisamment fines. On doit donc réduire la taille des particules du principe actif. Ca se fait par différentes opérations pharmaceutiques :

- la pulvérisation
- le broyage
- le tamisage

Vous verrez le contrôle granulométrique des poudres en deuxième année, là on voit juste les procédés qui permettent de réduire la taille des particules.

II) Broyage-pulvérisation

- **Broyage** = réduction des dimensions de morceaux solides
- **Pulvérisation** = réduction jusqu'à l'obtention d'une poudre (= même étape, mais broyage plus poussé)

Il y a un apport énergétique nécessaire, donc on va créer de la chaleur, et on risque de dégrader la substance active si elle est sensible à la chaleur ! Pensez au moulin qu'on utilise pour le broyage, ça chauffe.

En augmentant le temps de broyage, on réduit la taille des particules donc si on veut un principe actif très fin il faut attendre longtemps. Le problème, c'est qu'on crée des particules très fines, il y a un risque de contamination croisée (création de poussières, particules fines). Si c'est de la poussière qui correspond à des particules très fines, ou a des substances médicamenteuses toxiques, ça devient embêtant.

Sur un plan pharmaceutique dans une usine, broyage et pulvérisation ce n'est pas facile. Un anticancéreux on ne veut pas le broyer car on va créer des particules très fines, elles vont se retrouver dans l'air, on augmente le risque de contamination croisée.

1) Mécanismes de pulvérisation

Les différents mécanismes interviennent seuls ou associés lors de la pulvérisation par :

- Compression
- Percussion ou choc (si on propulse une particule sur un mur)
- Abrasion ou attrition : lorsqu'on frotte une particule
- Cisaillement (↔ moulin à poivre)
- Arrachement

Quand on a une machine un broyeur, on associe plusieurs de ces mécanismes.

2) Facteurs de choix de l'appareil

- Propriétés de la substance active : dureté élasticité humidité sensibilité à la chaleur
- Taille des particules avant pulvérisation
- Taille des particules après pulvérisation, que l'on souhaite obtenir
- Forme des particules à obtenir (ex : particules rondes obtenues le plus souvent, elles ne vont pas abimer les tissus)
- Quantité à pulvériser (a-t-on 1g d'un nouveau principe actif ou une tonne à broyer ?)

3) Appareils de pulvérisation ou de broyage

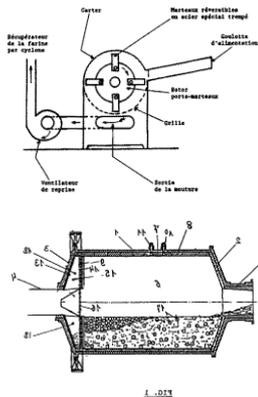
a) Appareils de laboratoire

- Mortier en porcelaine (très efficace)
- Porphyre : appareil qui ressemble au mortier dans une pierre assez solide, qui permet de broyer des particules très dures
- Broyeur à hélice, à couteaux
- Tamis et crible pour des substances souples on peut les forcer au travers d'un filtre
- Moulins (ex : poivre ; il doit y avoir peu de substance, la taille de lot est faible)



b) Appareils industriels

- Meules (comme dans les moulins à blé, elles tournent. C'est pour des tailles de lots très importantes)
- Concasseur à mâchoires
- Broyeur à cylindre
- Broyeur à dents
- Broyeurs à marteaux
- Broyeurs à boulets
- Microniseur à air comprimé, les principes actifs micronisés sont des particules très fines



Le broyeur à marteaux marche en continu : le principe actif arrive par en haut, les marteaux vont propulser les particules contre la paroi, leur diamètre ca réduire. En bas il y a une grille, ce ne sont que les particules les plus fines qui vont pouvoir sortir. Les autres particules, par le mouvement des marteaux refont des cycles successifs, jusqu'à atteindre le bon diamètre. Il permet de travailler avec des grandes quantités de principe actif.

Le broyeur à boulet est super en industrie car il est fermé, il n'y a pas de risque de contamination croisée (pour les anticancéreux, les principes actifs toxiques/fins, ce type de dispositif est intéressant). Il tourne horizontalement, et les boulets vont écraser le principe actif.

Le microniseur à air comprimé nécessite beaucoup d'air et développe une énergie très importante. Il permet d'obtenir des particules de moins de 5 μm (contrairement aux appareils précédents). Les particules arrivent par un système de tapis roulants, elles sont poussées par l'air dans le microniseur, et c'est les chocs des particules entre elles et sur la paroi qui réduisent leur diamètre. Les plus fines vont être sorties du cycle. On ne travaille pas avec des quantités énormes de substance car ca reviendrait très cher.

Quand on travaille sur un nouveau médicament, la première question c'est est ce que la particule est solide, est ce que je dois réduire la taille de mes particules ?

Conclusion :

Le cours de première année concerne :

- Les procédés de fabrication
- Les voies d'administration
- Les formes pharmaceutiques
- Les contrôles pharmaco techniques

C'est une initiation à la pharmacie galénique, ensuite on développe beaucoup de choses. Tout au long des études de pharmacie on va approfondir.

Voies d'administration (fin)

1) Voie rectale

- Formes pharmaceutiques
- Contrôles :
 - Prélever le contenu nominal du récipient
 - Taille des particules
 - Libération de la substance active

Bien se souvenir de l'exemple du suppositoire

2) Voie pulmonaire

Ce sont des préparations liquides ou solides destinées à être administrées dans les poumons sous forme de vapeurs ou d'aérosols en vue d'une action locale ou systémique. Elles contiennent une ou plusieurs substances actives dissoutes ou dispersées dans un excipient approprié.

On contrôle :

- Le diamètre ($\leq 5 \mu\text{m}$)
- L'absence de contamination de particules externes

Il y a :

- Des **préparations liquides**
 - converties en vapeurs
 - dispensées au moyen de nébuliseurs (stérilité !)
 - Inhalateurs pressurisés à valve doseuse
- **Poudres** pour inhalation
 - Administrées par l'inspiration du patient
 - Excipient : lactose +++

3) Préparations vaginales → usage local

4) Préparations auriculaires → pas très important, attention toxicité/irritation

Substance active – taille des particules

Pour diminuer la taille des médicaments solides afin de pouvoir les administrer, on va utiliser différents procédés :

- **Broyage** = réduction des dimensions de morceaux solides
- **Pulvérisation** = réduction jusqu'à l'obtention d'une poudre

Il y a différents mécanismes de pulvérisation, et différents facteurs qui vont nous permettre de privilégier le dispositif utilisé :

- Propriétés de la substance active : dureté élasticité humidité sensibilité à la chaleur
- Taille des particules avant pulvérisation
- Taille des particules après pulvérisation, que l'on souhaite obtenir
- Forme des particules à obtenir
- Quantité à pulvériser

Il y a :

- Des appareils de laboratoire
- Des appareils industriels
 - Broyeur à marteaux
 - Broyeur à boulets
 - Microniseur à air comprimé