

# Formes pharmaceutiques destinées à l'application sur les muqueuses

## I. Généralités

### Spécificités des différentes muqueuses

- Localisation anatomique variée
- Histologie
- Physiologie
- En terme de passage du PA

### Définition et structure

- Tissus qui tapissent la face interne de certaines cavités de l'organisme
- Ouvertes vers l'extérieur sauf tractus urogénital

### La voie muqueuse

- Une action directe (action locale) sur la muqueuse elle-même (en ORL, ophtalmologie, gynécologie)
- Voie d'absorption du médicament vers la circulation sanguine (effet systémique suffisant pour avoir un effet thérapeutique)

### Grande diversité des formes pharmaceutiques

- Adaptées à chaque type de muqueuse
- Libération du PA
- Respect de la muqueuse

### Avantages

- ⇒ Administration facile et renouvelable
- ⇒ Action locale possible : lieu même de la pathologie (ex : collyres)
- ⇒ Evite alors effets secondaires : diminution dose
- ⇒ Action par voie systémique possible (ex : suppositoires antipyrétiques)

### Inconvénients

- ⇒ Fragilité des muqueuses
- ⇒ Absorption liée à l'état de la muqueuse (état pathologique)
- ⇒ Exigences pour les formes selon la localisation (ex : collyre / stérilité)

## II. Formes destinées à la voie oculaire

**Contexte** : pathologies infectieuses le plus souvent

### Objectifs majeurs

- ⇒ Restreindre l'action pharmacologique au niveau local
- ⇒ Prolonger la durée d'action (diminuer la fréquence d'application)

### • Les collyres

**Définition** : Solutions ou suspensions **stériles**, aqueuses ou huileuses, contenant un ou plusieurs PA destinés à l'**instillation** oculaire

- ⇒ Administration de P.A. ophtalmiques
- ⇒ Administration aisée

Mais :

- ⇒ Elimination rapide (diminution de la biodisponibilité : clignement et larmoiement réflexe)
- ⇒ Exigences liées à la voie d'administration

### Propriétés

#### a) Exigence de stérilité

Source de contamination : lors de la préparation, lors de l'administration

**Règle absolue** : un traitement, une personne

Donc collyres : stériles + agent antimicrobien approprié à concentration convenable

#### b) Tolérance et irritabilité

Si mal tolérée ou irritante : génération de larmes réflexes, clignements réflexes

Elimination rapide du collyre, irritation banale voire altération de la surface de l'œil

Existence de test *in vitro* et *in vivo*

### Conditionnement

- **Récipients multidoses** < 10 ml, utilisables 15 jours  
Flacons en verre ou plastique (tétine compte-gouttes ou embout + capillaire)
- **Récipients unidoses** : administration en une fois ou sur une journée  
Principal avantage : bactériologique, 0,3 à 0,5 ml  
Ampoules ou dosettes en matière plastique : embout effilé compte-gouttes, languette avec mention du produit

**Indications des collyres** : Antiseptique, Anesthésique local, Anti-infectieux, Traitement du glaucome

**Administration** : instillation dans le cul-de-sac conjonctival

**Action** : sur la cornée, conjonctive, paupière

- **Les pommades ophtalmiques**

**Définition** : Préparations semi-solides, **stériles**, destinées à être appliquées sur les **conjonctives**. Elles contiennent un ou plusieurs PA dissouts ou dispersées dans un excipient approprié.

**Conditionnement** : multidose ou unidose

Traitement local des états infectieux ou inflammatoires

**Intérêt** : prolonger le contact du PA avec les tissus oculaires externes et internes

- **Les solutions intra-oculaires**

**Solutions d'irrigation intra-oculaires**

- Liquides d'infusion intra-oculaire : électrolytes, tampons (utilisation en chirurgie ophtalmique)
- Substances visco-élastiques (utilisation en chirurgie ophtalmique)

**Injections intra-oculaires**

- Antibiotiques : thérapeutique des endophtalmies infectieuses
- DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age

- **Les lentilles de contact et solutions pour lentilles = DM**

### III. Formes destinées à la voie buccale et à la sphère ORL

- **Formes destinées à la voie buccale**

Formes déjà décrites (tablettes, pastilles, comprimés)

Formes galéniques bioadhésives (= adhésion à la muqueuse buccale)

- **Formes destinées à la voie perlinguale**

**Définition** : Solutions présentées soit en ampoules, soit en gouttes, à placer sur un sucre, ou encore de petits comprimés destinés à se dissoudre sous la langue

Vascularisation importante sous la langue : rapidité de l'absorption du PA (bonne biodisponibilité)  
Voie avec une action extrêmement rapide

**Traitement de l'angor** : La nitroglycérine (NTG)

**Usage homéopatique** : granules, globules, comprimés, solutions

- **Formes destinées à être administrées sur les muqueuses bucco-pharyngées**

- ✓ **Les collutoires**

**Définition** : Préparations liquides destinées à être appliquées sur les muqueuses de la cavité buccale et de l'arrière-gorge afin d'exercer une action locale

**Utilisation** : destinées à être appliquées localement sans être dégluties ni recrachées

**Dispositif de pulvérisation** : permet le dépôt de gouttelettes *in situ*

- ✓ **Les gargarismes**

**Définition** : Préparations liquides destinées au lavage de la gorge

- ✓ **Les bains de bouche**

**Définition** : Préparations liquides destinées au lavage de la bouche

- **Formes destinées à être administrées par voie nasale**

- ✓ **Généralités**

**Définition** : Préparations liquides, semi-solides ou solides contenant un ou plusieurs P.A. destinées à l'administration dans la cavité nasale en vue d'une action locale ou systémique (ex : traitement de la migraine)

- Unidose / Multidose
- Eventuellement un dispositif de dispensation
- Conservateurs (solutions aqueuses)

Différents types : liquides, poudres nasales, pommades

**Avantages**

- ⇒ Absorption rapide, bonne biodisponibilité donc diminution des doses administrées
- ⇒ Action thérapeutique rapide (ex. avec la migraine)
- ⇒ Pas de 1<sup>er</sup> passage hépatique, pas de dégradation dans le TGI
- ⇒ Risque réduit de surdosage
- ⇒ Non invasif, risque réduit d'infection
- ⇒ Administration aisée, bonne compliance
- ⇒ Traitement d'appui à un autre

**Limites et inconvénients**

- ⇒ Pas applicable à tout type de PA (défaut d'absorption lié à la masse moléculaire)
- ⇒ Solubilité dans l'eau
- ⇒ Volume réduit : 25 à 200  $\mu$ l
- ⇒ PA irritant pour cette muqueuse
- ⇒ Moins adaptée à l'administration chronique
- ⇒ Peu adaptée à la libération prolongée

- ✓ **Formes pharmaceutiques**

**Gouttes nasales** : le plus fréquent et conventionnel, généralement solutions, peu de précision sur le volume administré

**Sprays** : aérosol-doseurs, dose précise / reproductible, volume faible ou  $> 25 \mu$ l

**Suspensions en sprays** : tient compte de la morphologie et de la taille des particules

**Poudres nasales** : dispositif approprié

Dédié à un PA possédant une action locale le plus généralement

Limitation : irritation de la muqueuse

Coût plus élevé

**Gels** : minimise avalement, minimise perte en partie antérieure, permet de mieux localiser le dépôt, bien tolérés

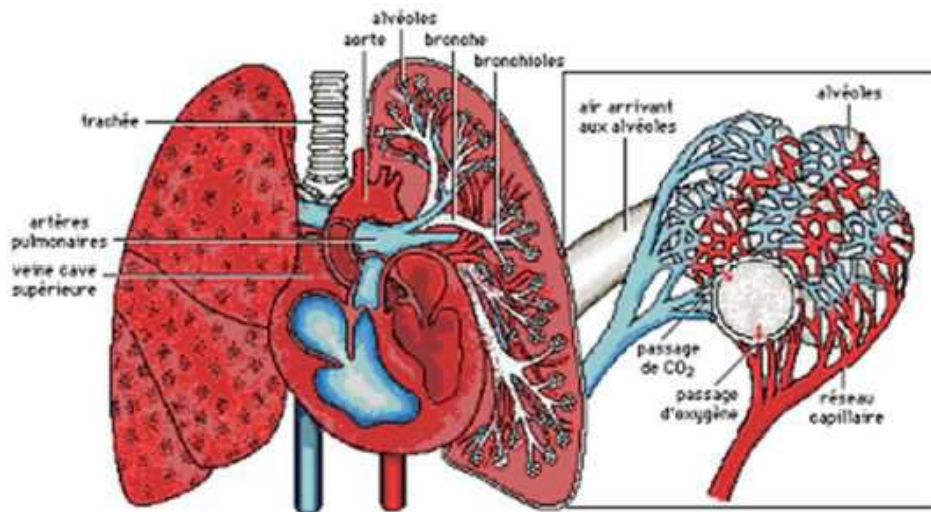
**Émulsions et pommades** : peu de formes

## IV. Formes destinées à la voie pulmonaire

- Généralités

### Rappels anatomiques et physiologiques

- ⇒ Grande surface disponible pour la PA s'il atteint les alvéoles pulmonaires
- ⇒ Grande vascularisation



### Avantages

- ⇒ Action rapide
- ⇒ Evite l'effet de 1<sup>er</sup> passage hépatique, évite les dégradations inhérentes au TGI
- ⇒ Dose plus faible : moins d'effets secondaires
- ⇒ Dose pouvant être adaptée au cas individuel
- ⇒ Voie alternative si problème avec d'autres PA
- ⇒ Voie alternative si comportement pharmacocinétique aberrant

### Définition

**Préparations pour inhalation** : Préparations liquides ou solides destinées à être administrées sous forme de vapeur, d'aérosols ou de poudre, dans la partie inférieure des voies respiratoires en vue d'une action locale ou systémique.

### Comportement in vivo

- Plusieurs mécanismes de dépôts des particules dans les poumons (dépend de la taille des particules)
- Dépend de la répartition granulométrique

- **Formes pharmaceutiques**

- ✓ **Nébuliseurs**

**Principe** : Création d'un brouillard d'aérosol, à partir d'une solution ou d'une suspension

**Avantages**

- ⇒ Posologies locales très importantes
- ⇒ Pas de coordination main/poumon (respiration normale dans un masque)

**Inconvénients**

- ⇒ Encombrement et coût
- ⇒ Nécessité d'un « moteur » de propulsion (électrique pour les ultrasoniques, ou pneumatique)
- ⇒ Parfois mauvaise tolérance du masque de nébulisation

Attention aux procédures de nettoyage

- ✓ **Aérosols-doseurs**

**Définition** : Préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse qui sont des solutions, suspensions ou émulsions conditionnées en récipients spéciaux maintenues sous pression comportant :

- Une valve doseuse
- Un gaz ou mélange de gaz propulseurs liquéfiés appropriés pouvant servir également de solvants
- Des co-solvants, solubilisants, stabilisants appropriés

**Avantages**

- ⇒ Portables
- ⇒ Peu de maintenance
- ⇒ ~ 100 doses
- ⇒ Bonne stabilité à l'oxydation, lumière, air
- ⇒ Faible dose
- ⇒ Action locale

**Principales difficultés dans l'utilisation des aérosols-doseurs**

- ⇒ **Défaut de coordination main-poumon**, jusqu'à 75 % d'erreurs

Inspiration après le déclenchement de l'appareil

Deux pressions sur la cartouche pour une même inhalation

Inspiration trop rapide

Expiration lors du déclenchement, etc...

- ⇒ **Pas d'apnée après l'inhalation**, jusqu'à 79 % d'erreurs (permet de donner le temps aux particules de venir se déposer sur les alvéoles pulmonaires)

- ⇒ Si effectuée, **dépasse rarement 5 secondes** (insuffisant)

## ✓ Inhalateurs à poudre sèche

**Définition** : Poudre unidose ou poudre multidose. Leurs PA peuvent être combinés à un excipient approprié destiné à en faciliter l'utilisation. Elles sont généralement administrées aux moyens d'inhalateurs à poudre sèche.

Dans le cas de systèmes à doses pré-conditionnées, l'inhalateur est chargé avec des unités de prise telles que des capsules ou autres formes pharmaceutiques appropriée

### Avantages

- ⇒ Sans gaz propulseur
- ⇒ Pas besoin de coordination (force inspiratoire)
- ⇒ Moins de problèmes de formulation
- ⇒ Compteur de doses restantes (plus ou moins précis)
- ⇒ Meilleure déposition dans les voies aériennes
- ⇒ Pas de goût

### Inconvénients

- ⇒ Dépendant des conditions d'inspiration (débit inspiratoire insuffisant)
- ⇒ Plus de problèmes d'uniformité de dose
- ⇒ Coût plus élevé, pas disponible dans tout les pays
- ⇒ Sensibilité à l'humidité (formation d'agglomérats)

## ✓ Chambre d'inhalation

### Caractéristiques

- Se place entre un aérosol-doseur et la bouche
- Taille, volume, forme, prix
- Pas de différence majeure entre les différentes chambres en terme d'efficacité, mais incompatibilité (embouts différents)

### Dispositif : Turbuhaler



Indicateur rouge visible :  
reste moins de 20 doses





## V. Formes destinées à la voie rectale et à la voie vaginale

### • Formes destinées à la voie rectale

**Définition** : Préparations destinées à être introduites par voie rectale en vue d'une action locale ou systémique

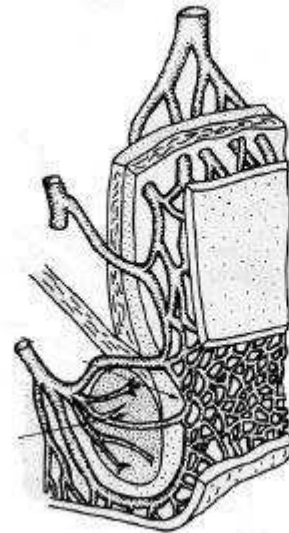
- Solutions et dispersions rectales
- Pommades rectales
- Mousses rectales
- Suppositoires

#### Avantages

- ⇒ Pas de destruction gastrique
- ⇒ Relative rapidité d'action
- ⇒ Effet de premier passage limité
- ⇒ Pédiatrie : facilité d'emploi

#### Inconvénients

- ⇒ Médicaments tolérés
- ⇒ Résorption aléatoire
- ⇒ Inutile en cas de diarrhée
- ⇒ Coopération du patient
- ⇒ Cycle entéro-hépatique possible
- ⇒ Praticabilité



### ✓ Suppositoires

**Définition** : Préparations de consistance solide, contenant chacun une unité de prise d'un ou plusieurs P.A.

Ils sont administrés généralement en vue d'une action locale ou de l'adsorption d'un P.A. dans la circulation générale.

Très utilisée en France pour les enfants

### ✓ Capsules rectales

Capsules à enveloppe molle  
Excipient semi-liquides

- **Formes destinées à la voie vaginale**

**Définition** : Préparations liquides, semi-solides ou solides destinées à être administrées par voie vaginale en vue d'une action locale généralement

**Solides** : Capsules vaginales, Ovules, Tampons vaginaux, Comprimés pour solutions ou suspensions vaginales

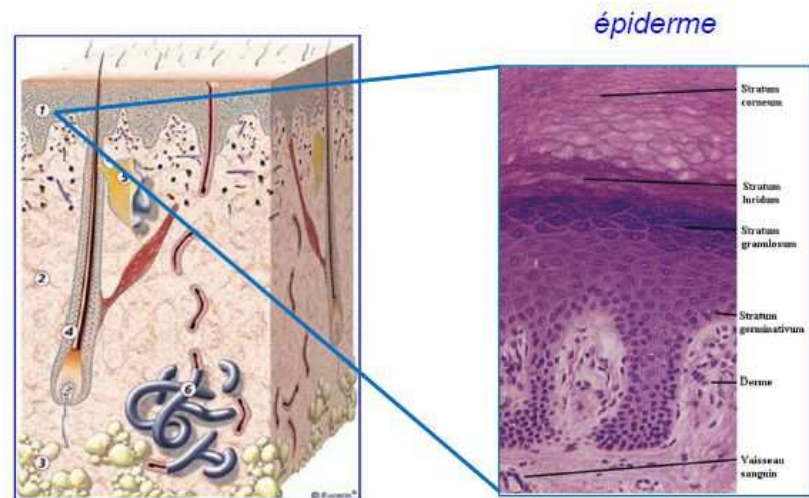
**Semi-solides** : Préparations vaginales semi-solides (pommades, crèmes, gels), Mousses vaginales

**Liquides** : Solutions, émulsions, suspensions vaginales

## VI. Formes pharmaceutiques destinées à la voie cutanée

### • Généralités

#### Structure de la peau



#### Propriétés

- Résistance et adaptation mécanique
- Résistance thermique
- Hygroscopie (teneur en eau)

#### Nombreuses fonctions

- Protection (rôle de barrière)
- Immunité (cellules de Langerhans)
- Cicatrisation (rôle de réparation)
- Thermorégulation (sudation)
- Communication (organe sensoriel)
- Sébacée, poils et cheveux

#### Facteurs influençant l'absorption des PA

- Épaisseur et renouvellement du *stratum corneum*
- Hydratation du *stratum corneum*
- Température cutanée
- Flux sanguin
- Localisation anatomique
- Age
- Caractéristiques physicochimiques du principe actif (lipophile = meilleurs passage)
- Nature de l'excipient

#### Avantages de la voie cutanée

- ⇒ Facilité d'utilisation
- ⇒ Action locale : PA au site d'action
- ⇒ Action à différents niveaux de profondeur et de structure
- ⇒ Action systémique possible (ex : patch à la nicotine)

#### Inconvénients de la voie cutanée

- ⇒ Pas adaptée à tous les PA
- ⇒ Temps de latence
- ⇒ Fonction de l'état de la peau

- **Formes semi-solides pour application locale**

- ✓ **Les préparations semi-solides pour application cutanée**

**Définition** : « ... destinées à être appliquées sur la peau afin d'exercer une action locale ou transdermique de principes actifs, ou pour leur action émolliente ou protectrice »

**Composition** : excipient simple ou composé, un ou plusieurs principes actifs dissous ou dispersés, adjuvants

**Caractéristique** : homogène, excipients adaptés (toléré, inerte, stable,...)

- ✓ **Les pommades**

**Définition** : « ... composées d'un excipient **monophasé** dans lequel peuvent être dispersés ou des liquides ou des solides »

**Caractéristiques** : Consistance importante (grande viscosité), Effet occlusif

**3 types de pommades :**

- Pommades hydrophobes
- Pommades absorbant l'eau
- Pommades hydrophiles

- ✓ **Les pâtes dermiques**

« Préparations semi-solides contenant de fortes proportions de **poudres** finement dispersées dans l'excipient »

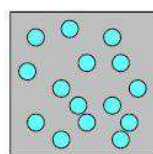
- ✓ **Les crèmes**

**Définition** : Préparations **multiphasées** composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse.

**Caractéristiques** : émulsions (deux types : huile dans eau (H/E) ou eau dans huile (E/H)), viscosité plus faible que les pommades

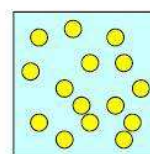
Emulsion = dispersion d'un liquide dans un autre qui ne lui est pas miscible

Les crèmes lipophiles ou E/H



Phase dispersée = eau  
Phase dispersante = huile

Les crèmes hydrophiles ou H/E



Phase dispersée = huile  
Phase dispersante = eau



*Nécessité d'un **tensioactif** : adsorption à la surface/ orientation, stabilisation*

## ✓ Les gels

**Définition** : « ... sont constitués de liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés »

### Les gels lipophiles ou oléogels

*Excipient* : paraffine liquide ou huiles

### Les gels hydrophiles ou hydrogels

*Excipient* : eau et gélifiants (polymères dérivés de la cellulose)

## • Formes liquides pour application cutanée

**Définition** : Préparations de viscosité variable destinées à être appliquées sur la peau (y compris le cuir chevelu) ou les ongles en vue d'une action locale ou transdermique.

### Présentations

- Solutions, lotions, émulsions, suspensions
- Les mousses : dispersion d'un gaz dans un liquide (récipients pressurisés)
- Les shampooings (ex: antipoux)

Si peau gravement atteinte : **stérilité**

## • Autres formes

### Les poudres

- Particules sèches, libres, +/- fines
- Unidose ou multidose
- Si plaies : stérilité

### Les cataplasmes

- PA dispersé dans 1 excipient hydrophile rétenteur de chaleur
- Placé ou non dans un pansement
- Chauffé avant application

### Les dispositifs transdermiques

**Définition** : Préparations pharmaceutiques souples de dimensions variables, qui servent de support à un ou plusieurs PA. Placées sur la peau non lésée pour **diffuser** le ou les PA dans la **circulation générale** après **passage de la barrière cutanée**.

- Dose et surface déterminées
- Vitesse de libération du PA contrôlée
- Bonne observance et confort du patient

Mais applicable à peu de PA

Ex : Nicotine, traitement de la douleur (libération prolongée)