

Formes galéniques destinées à la sphère ORL

I Formes destinées à la voie perlinguale

◆ Def :

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 d'absorption du PA

ex :

- Trt de l'angor :la nitroglycérine (NTG)
-comprimés à croquer et laisser fondre sous la langue, sans avaler le produit :
Natirose®
-Spray (Natispray®, Lenital spray®) :une ou deux insufflation prédosées sous la langue
délai d'action très bref (~1min)
durée d'action très courte (~30 min)
- Usage homéopathique :
granules ,globules, comprimés, solutions

II Formes destinées à être administrée sur les muqueuses bucco pharyngées

2.1 Les collutoires

◆Def :

Prep 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 déglutis ni recrachés

◆Composition :

Dissolution ou dispersion d'un ou pls PA ds un excipient approprié
Excipients : eau + glycérine
Eau + glycérol ou propylèneglycol

◆Conditionnement :

Dispositif de pulvérisation
Permet le dépôt de gouttellettes in situ (Angispray®)

2.2 Les gargarismes

◆Def :

Préparations liquides destinées au lavage de la gorge

◆ Compo :

- Dispersion ou dissolution d'un ou pls PA ds de l'eau
- Substances auxiliaires : tampon (stabilisation du pH)
- Prêts à l'emploi ou
- Prep à partir de solutions conc, poudres ou comprimés (froid, tiède)
- Ne doit pas être avalé

2.3 Les bains de bouche

◆Def :

- Prep liquides destinées au lavage de la bouche
- obtenues par dissolution ou dispersion d'un ou pls PA ds de l'eau
- substances auxiliaires :tampons (stabilisation du pH)
- prêts à l'emploi
- reconstitués à partir de solutions conc, poudres, comprimés
- ne doivent pas être avalées

ex : Antiseptique local Synthol®
hygiène buccodentaire Alodont®

III Formes destinées à la voie auriculaire

◆ Def :

Prep liquides, semi solide ou des poudres, cntnt un ou pls PA ds un véhicule approprié destinées à l'instillation, à la pulvérisation, à l'insufflation, ou à l'application ds le conduit auditif ou au lavage auriculaire

- Prep liq (instillation ,pulvérisation)
- Pommade auriculaires (conduit auditif externe)
- poudre auriculaire (insufflation)
- Prep pour lavage auriculaire (sol° aqueuse à pH physio)
- Prep pour lavage auriculaire (solution aqueuse à pH physio)

IV Formes destinées à la voie nasale

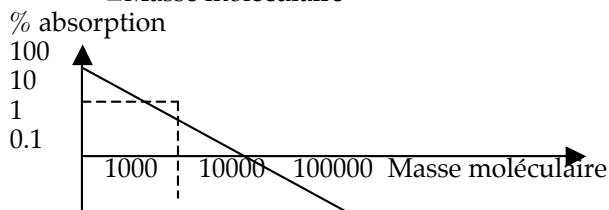
◆ Def :

Prep liquide, semi solide ou solides cntnt 1 ou pls PA destinés à l'admin ds la cavité nasale en vue d'une action locale ou systémique

- Unidose
- Multidoses
- éventuellement un dispositif de dispensation
- Conservateurs (Sol° aqueuse)
- ≠ts types :
 - Prep liq pour instillation ou pulvérisation
 - Poudres nasales
 - Pommades nasales
 - Solution pour lavage nasal

◆ Prop physico chimique de PA destinés à la voie nasale : (cf. cours de préformulation)

- Masse moléculaire



- Solubilité et vitesse de dissolution
- pKa et coefficient de partage
- taille des particules et morphologie
- polymorphisme

Facteurs liées à la forme :

- concentration du PA, dose et volume
- Forme physique de la formulation (poudre, liquide...)
- pH (4.5 à 6.5)

éviter l'irritation ,obtenir _une bonne absorption ,prévenir le développement bactérien

pH surface=7.39
pH sécrétion =5.5 à 6.5

- Osmolarité

◆ Formulation : véhicule =eau

- Solubilisants :co solvants/ alcools, glycols + effet promoteur
- Tampons
- Anti oxydants :
 - métabisulfite de Na
 - Bisulfite de Na
 - Tocophérol =vit E
- Aromatisants
- conservateurs : Parabens * ,alcool benzylique
- Humectants :glycérine, sorbitol, mannitol
- Viscosifiants :MC, CMC, Carbopols, alcools polyvinyliques
- Promoteur d'absorption :?

*Parabens → ds cosmétique et prod d'hygiène
débat :? relation vs déo et réapparition de métastases ds K du sein

ex : Aerodiol® 150 µg / dose → solution pour pulvérisation nasale

-La substance active est : Estradiol hémihydraté 0.2143 g/100ml

1 dose délivrée correspond à 0.07 ml de solution soit 150 µg d'estradiol hémihydraté

Les autres composants sont : Méthyl β cyclodextrine (RAMER), NaCl, NaOH, ou HCl (qsp pH6) ; eau purifiée

◆ **Facteur affectant l'absorption :**

- Flux sanguin
- activité enzymatique
- Cdt° physiques
- Volume d'administration : 25 –2000 µl très faibles
- Site de dépôt : trs important ds nez car ≠ étages
→ syst de dispensation

produit admin ds nez → poss de perte de PA par phéno de déglutition ou d'hypersécrétion

V Formes destinées à la voie oculaire

5.1 généralités :

◆ Contexte :

- nvelles pathologies (le + svt infections)
- usage croissant des systèmes de contact
- nécessité d'améliorer les formes
- 15 à 20 % des prescriptions

◆ Spécificités de l'organe

Cas de la voie topique

- PA dilué après admin
- Perte d'une partie : ∃ voie naturelle d'élim
- drainage par le canal nasolacrimal
- liaison au tissu environnant extraorbital

Œil a une muqueuse en contact permanent avec l'air :

Couche d'eau → pour la maintenir ∃ un mucus ; à l'interface air/eau ; ∃ film lipidique permettant ↓ tension

Superficielle et isoler couche d'eau de l'air=

Barrière renouvelée en permanence

Composition d'un collyre doit respecter l'intégrité de la couche

Tolérance très mauvaise → respecter la physiologie pour formulation

Ce qui est appliqué sur l'œil ne doit pas causé de gêne visuelle

- Cas de la voie systémique
- nécessite dose importante
- donc effets II + importants

Objectifs majeurs :

- méca de passage soit au niveau externe de l'œil
- restreindre l'action pharmacologique au niveau local
- prolonger la durée d'action (diminuer la fréquence d'application)

5.2 Les collyres

Définition :

Solution ou suspension stérile aqueuse ou huileuse contenant une ou pls substances médicamenteuse destinée à l'instillation oculaire

- admin de PA ophtalmique
- admin aisée

Mais :

- élim rapide (↓ biodispo) clignement des yeux...
- exigences liées à la voie d'admin

5.2.1 Propriétés

a) Exigences de stérilité

- Source de contamination :
 - lors de la préparation
 - lors de l'administrationRègle absolue : 1 trt ,1 pers
Donc collyres stériles +agents anti microbiens appropriés à conc convenable

b) Tolérance et irritabilité

- Si mal tolérés ou irritants
- génération de larmes réflexes
 - Clignements réflexes
 - élim rapide du collyre
 - irritation banale voire altération
- ∃ tests in vitro et in vivo

- Paramètres : (respecter lors de la formulation)
- tension superficielle
 - osmolalité (isotonicité)
 - pH
 - Larmes pH 6.6
 - Faible pouvoir tampon
 - viscosité
 - limiter les clignements réflexes
 - permettre l'élimination par les points lacrymaux
 - Particules :Cas des suspensions
 - Irritation dpd de :
 - formes, dimensions, composition

5.2.2 Composition

◇Milieu de dissolution ou de suspension

- eau :
 - pas de spécification à la pharmacopée Française et européenne
 - préparation stérile mais pas d'exigence d'apyrogénicité
 - Huile :
 - Cas moins fréquents car mal toléré
 - Destruction du film lacrymal précornéen
 - Substances auxiliaires
 - Propriétés
 - substances auxiliaires avec le ou les PA
 - thermostables (stérilisation)
 - bien tolérés
 - ne pas influencer l'action du ou des PA
 - Catégories de substances auxiliaires
 - substances isonisantes et tampons
 - NaCl 0.9% bien tolérée, sulfate de Na, KCl
 - Tampons phosphore mono et disodique, acéto acétate, borique- borate)
- Le pH doit rapidement et facilement être ramené à une valeur physiologique
- Les anti oxydants :
 - conc : 0.1 à 1%
 - métabisulfite ou -sulfite de Na
 - thiorée, acétylcystéine, Na-EDTA
 - protège le ou les PA oxydables/ épinephrine
 - Les tensio actifs
 - conc :1%

- [polysorbate 80, 20, 60 ; pluronic F-68] ; Lécithine
- favorise l'étalement à la surface de l'œil
- améliore la solubilité des PA
- favorise la dispersion de PA en suspension

délicat à formuler (irritation, modifie le passage du PA)

□ Les viscosifiants :

◇rôle :

- ralentit l'écoulement : prolonge le contact
- Prolonge l'humidification de la surface de la cornée

(Larmes artificielles)

- Relance la sédimentation des particules

◇Composition :

- éthers cellulosiques : HPMC (hydroxy propyl méthyl cellulose)
- dérivés vinyliques : alcool polyvinylique PVP
- Dextran : MM 70000

Larmes artificielles* viscosifiant pour traiter syndrome de l'œil sec (personnes âgées)

De nombreuses exigences :

- tolérance et irritabilité
- pas de gêne visuelle (rhéologie, tension superficielle, indice de réfraction)
- compatibilité avec excipients et PA

□ Les agents antimicrobiens

- éviter ou limiter prolifération microbienne
- le + ut (ammonium quaternaire)
- Chlorure de benzalkonium

Propriétés idéales

- Spectre large
- Bactériostatique ou toxique
- compatible avec autres composants
- stable et thermorésistant

5.2.3 Conditionnement

◇ Propriétés :

- Protéger la solution ou la suspension
 - isoler la solution ou la suspension (contamination)
 - Imperméable à la vapeur d'eau
 - Imperméable au gaz (O₂)
 - pas d'interaction contenant – contenu
 - bonne résistance mécanique
- Etre adapté à l'alimentation
 - permettre la génération d'une goutte
 - Importance de la taille de la goutte
 - =Volume délivré
 - Géométrie sans arêtes aiguës ou tranchantes

◇ Type de récipients

- Récipients multidoses : < 10 ml utilisables pls jours
 - Flacons en verre avec pipette compte goutte
 - Flacons en verre ou en plastique munis d'une tétine compte goutte
 - Flacon en matière plastique souple et embout non déformable
- Récipients unidoses : admin en 1 fois ou sur 1 journée
 - Avantage : bactériologique
 - Ampoules ou dosettes en matière plastique avec embout effilé compte goutte
 - Languette avec mention du produit
 - volume : 0.3 à 0.5 ml
 - Inconvénient : mauvaise reproductibilité des volume de goutte due au mode D'ouverture (rotation de la languette)

◇ Indication des collyres :

- antiseptique
- anesthésique local
- anti infectieux
- trt du glaucome

admin : Instillation ds le cul de sac conjonctival
 action : locale → cornée, conjonctive, paupière

5.3 Les pommades ophtalmiques

- ◇ Définition : Préparation semi solide stérile destinée à être appliquée sur les conjonctives
- contient 1 ou pls substance médicamenteuses dissoutes ou dispersées ds un excipient approprié
- trt local des états infectieux ou inflammatoires
- Intérêt : prolonger le contact du PA avec les tissus oculaires externes et internes

◇ ≠tes catégories :

- pommades grasses : action prolongée → la + part
- Pommades émulsionnées : E/H → action rapide
- Pommades solubles ou hydrogels : disperse ds le liquide lacrymal

◇ Composition :

- substance auxiliaire lipophile
 - vaseline : le + dilué
 - paraffine liquide : plasticité et thixotropie = bon étalement
prod change de viscosité
 - cholestérol (agent de surface)
 - Stéarate
- Substance auxiliaires hydrophiles : CMC
ac carboxy vinylique polymérisé Carbomel®
- Conservateurs ex : Parabens, organomercuriels
- PA
 - anti infectieux
 - anti inflammatoires
 - anesthésiques, anti allergiques, cicatrisants

◇ Qualités requises :

- stérilité
- Dimensions des particules (<50 μm)
- Bonne tolérance
- Fluidité (étalement facile)
- Biodisponibilité

□ Contrôles :

- Stérilité
- Taille et nature des particules
- Extensibilité
- Rhéologie
- Etalement

5.4 Les lentilles et solution pour lentilles

5.4.1 Les lentilles

Rôles :

- conservateurs de l'acuité visuelle
- confort
- sécurité

2 gds types de lentilles :

- Lentilles de contact souples ou rigides)
- Lentilles intraoculaires (substitut du cristallin)

5.4.1.1. Les Lentilles de contact

◇ Lentilles souples

Correction : Myopie –hypermétropie- astigmatisme- presbytie

Types	souple traditionnel	jetable	à remplacement fréquent
Matériaux	HEMA+ Copolymères	HEMA+ copolymères	HEMA+ copolymères
Port	Journalier ou Permanent	permanent	journalier
Durée de vie	1 à 2 ans	7 à 15 jours	30 jours

HEMA= hydroxy éthyl méthyl acrylate

→Copolymères \$ dérivée des acrylates
dia blocs

→On joue sur la nature du bloc et sa longueur

•Caractéristiques :

- Hydrophilie variable selon les types
- souples
- fines et larges : couvre l'œil, confort
- compatibles avec la pratique d'un sport
- recommandée en cas d'insuffisance de larmes

◇ **Lentilles rigides**

Correction : idem

Type	rigides	rigides perméables à O2
Matériaux	PMMA	copolymère
Port	journalier	journalier
Durée de vie	5 à 10 jours	2 à 5 ans

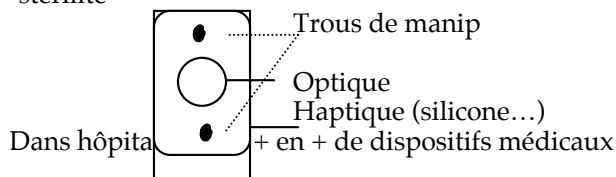
•Caractéristiques :

- faible Ø
- rigides
- moins prescrites
- existence de dépôts →nettoyage régulier

→Dans l'avenir, moins contraignantes, moins coûteuses
or matériaux très bien maîtrisés

5.4.1.2 Lentilles intraoculaires

- substitution du cristallin (cataracte)
- existence de bio compatibilité
- PLLA, PHEMA, silicones
- Filtre UV
- 2 parties :optique (correction) et haptique (mise en place et maintient)
- stérilité



5.4.2.1 Les solutions pour lentilles

Juin 1998 →CEE classent en dispositifs médicaux

- Prod de -nettoyage
- décontamination
- trempage
- rinçage

-Lubrification

- Prod spé d'1 type de lentille
 - PB :
 - hypoxie cornéenne
 - néo vascularisation
 - conjonctivites giganto papillaires
 - complications infectieuses (dépôts et germes)
- } rares

Entretien :

Nettoyage → Rinçage → Décontamination → Trempage → Rinçage → Port → Nettoyage

Conditions :

- Stérile
- Isotonique
- pH donné + tampon / pH lacrymal

-mouiller

-nettoyer

-dispenser → tensio actif → pouvoir mouillant, détergent, dispersant

Ut 3 catégories de PA

- anioniques
- cationique (bactéricides)
- non ioniques (tween)

- chélateur EDTA
- enzyme lytiques → papaine
- Oxydants → nettoyage
- Conservateurs

VI Les solutions intra oculaires

6.1 Solutions d'irrigation intraoculaire

→ Liquides d'infusion intraoculaire : électrolytes, tampons

Respect du pH, de l'osmolalité

Indication : chirurgie (nettoie champs opératoire) ex : cataracte

→ Substances viscoélastiques

- Protection de l'endothélium lors de chirurgie (contact avec les implants)
- Polymères de \$ ou d'ori naturelle

6.2 Injection intraoculaire d'antibio

- thérapeutique des endophtalmies infectieuses
- mauvaise pénétration oculaire par voie systémique → injection intraoculaire
- toutes les formes ophtalmiques à action prolongées

VII Les formes ophtalmiques à action prolongée

Défense naturelle : larmes et clignements
(limitation par formulation)

Mais en + :

-Drainage lacrymal = phéno v continu



Nécessité de formuler / libé ralentie ou prolongée

Objectifs :

- Diminuer le nbre d'appli
- Action thérapeutique + régulière

Ex de formes : insert ophtalmique

