

# VOIE ET FORMES PULMONAIRES

Dr Gilles Dollo  
Laboratoire de Pharmacie Galénique - Université de Rennes 1  
Pôle Pharmacie – CHU de Rennes

2022 / 2023

UNIVERSITÉ DE  
RENNES 1



Faculté de Pharmacie  
Rennes

## SOMMAIRE

### 1- Introduction

#### 1-1- muqueuse pulmonaire

#### 1-2- aérosols

### 2- Administration pulmonaire

#### 2-1- structure des voies aériennes supérieures

#### 2-2- devenir in vivo des particules d'aérosol

### 3- Les préparations pour inhalation

#### 3-1- définition

#### 3-2- intérêt

#### 3-3- formes pharmaceutiques

##### 3-3-1 préparations destinées à être converties en vapeurs

##### 3-3-2 préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse

##### 3-3-3 poudres pour inhalation

##### 3-3-4 préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs

### 4- Avantages et inconvénients des générateurs d'aérosol

### 5- Contrôle des préparations pour inhalation

### 6- Conclusion

## 1- Introduction

### 1-1- muqueuse pulmonaire

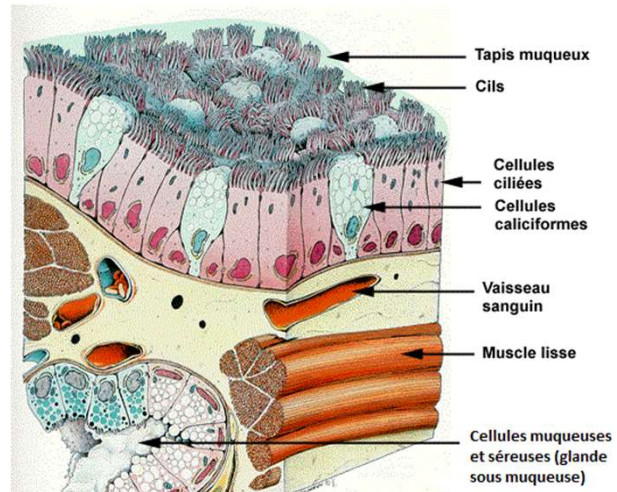
#### ► muqueuse pulmonaire

- 1 épithélium (cellules ciliées, cellules caliciformes) repose sur une lame ou membrane basale
- en dessous: un chorion = tissu conjonctif (muscle lisse, cellules muqueuses et séreuses) richement vascularisé

→ passage systémique possible

#### ► administration pulmonaire de PA

- **action locale** pour traiter la muqueuse (ex: asthme, BPCO)
- **action générale** après traversée de la muqueuse et absorption sanguine (ex: diabète)



PASS - LASS / Pharmacie

## SOMMAIRE

### 1- Introduction

1-1- voies transmuqueuses

#### 1-2- aérosols

### 2- Administration pulmonaire

2-1- structure des voies aériennes supérieures

2-2- devenir in vivo des particules d'aérosol

### 3- Les préparations pour inhalation

3-1- définition

3-2- intérêt

3-3- formes pharmaceutiques

3-3-1 préparations destinées à être converties en vapeurs

3-3-2 préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse

3-3-3 poudres pour inhalation

3-3-4 préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs

### 4- Avantages et inconvénients des générateurs d'aérosol

### 5- Contrôle des préparations pour inhalation

### 6- Conclusion

PASS - LASS / Pharmacie

# 1- Introduction

## 1-2- aérosols

- ▶ atteindre muqueuse pulmonaire  $\Rightarrow$  PA sous forme d'aérosol

Aérosol = système à 2 phases; **dispersion** stable de **solides** (particules) ou de **liquides** (gouttelettes) **dans un gaz** (ex: air)

### Propriétés des aérosols

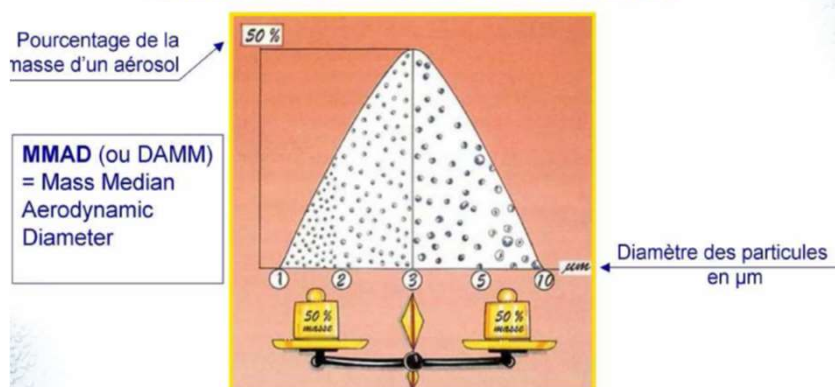
- particules de très petite taille ( $\approx$  invisibles)
- diffusion très rapide (voisine du gaz vecteur)
- grande stabilité, qui dépend:
  - de la charge des particules (de même signe  $\Rightarrow$  se repoussent)
  - de la finesse des particules (fin brouillard)
  - de la dispersion du  $\varnothing$  aérodynamique des particules

PASS - LASS / Pharmacie

# 1- Introduction

## 1-2- aérosols

Courbe de distribution de la masse d'un aérosol



**MMAD** : diamètre qui divise la masse de l'aérosol en 2 moitiés également réparties

PASS - LASS / Pharmacie

# 1- Introduction

## 1-2- aérosols

Stabilité des aérosols dépend :(suite)

- du mouvement brownien (incessant, aléatoire) qui les anime
- du rapport des densités (gaz-liquide ou gaz-solide)

**Le  $\emptyset$  conditionne :**

- trajet + progression dans le tractus pulmonaire (si  $\emptyset \downarrow\downarrow \rightarrow$  atteinte des alvéoles pulmonaires)

$\Rightarrow$  un PA va pour avoir:

- une **action locale** ou
- une action **générale** (après passage mb alvéolaire et absorption sanguine : **cinétique de l'effet  $\approx$  administration iv**)

PASS - LASS / Pharmacie

## SOMMAIRE

- 1- Introduction
  - 1-1- voies transmuqueuses
  - 1-2- aérosols
- 2- Administration pulmonaire
  - 2-1- structure des voies aériennes supérieures
  - 2-2- devenir in vivo des particules d'aérosol
- 3- Les préparations pour inhalation
  - 3-1- définition
  - 3-2- intérêt
  - 3-3- formes pharmaceutiques
    - 3-3-1 préparations destinées à être converties en vapeurs
    - 3-3-2 préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse
    - 3-3-3 poudres pour inhalation
    - 3-3-4 préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs
- 4- Avantages et inconvénients des générateurs d'aérosol
- 5- Contrôle des préparations pour inhalation
- 6- Conclusion

PASS - LASS / Pharmacie

## 2- Administration pulmonaire

### 2-1- structure des voies aériennes supérieures

► **ramifiées +++** ⇒ frein à la progression aérosol

- **arbre respiratoire**: chaque nv de bifurcation  $\equiv$  1 génération;  
1 bronche mère  $\rightarrow$  2 bronches filles

- **départ = trachée (1 voie)**

$\rightarrow$  512 bronchioles (9<sup>ème</sup> génération)

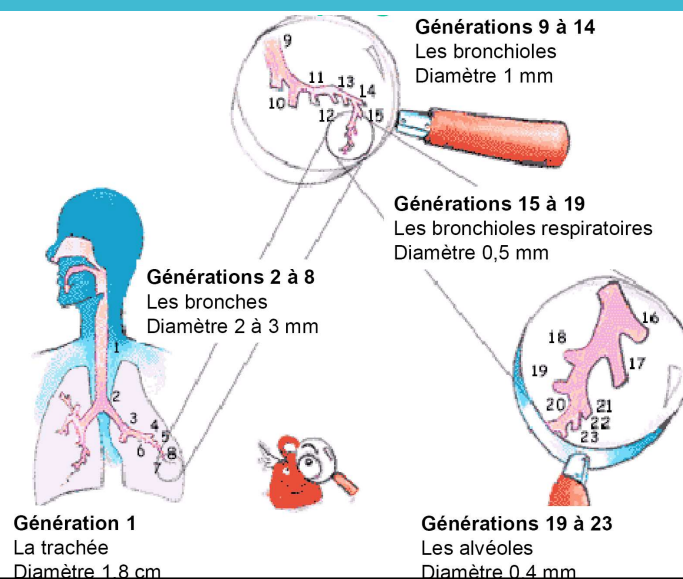
$\rightarrow$  >65000 bronchioles respiratoires (16<sup>ème</sup> G)

$\rightarrow$  >8300000 alvéoles (échanges gazeux) (23<sup>ème</sup> G) surface d'échange de 100 à 140 m<sup>2</sup>

PASS - LASS / Pharmacie

## 2- Administration pulmonaire

### 2-1- structure des voies aériennes supérieures



## SOMMAIRE

- 1- Introduction
  - 1-1- voies transmuqueuses
  - 1-2- aérosols
- 2- Administration pulmonaire
  - 2-1- structure des voies aériennes supérieures
  - 2-2- devenir *in vivo* des particules d'aérosol
- 3- Les préparations pour inhalation
  - 3-1- définition
  - 3-2- intérêt
  - 3-3- formes pharmaceutiques
    - 3-3-1 préparations destinées à être converties en vapeurs
    - 3-3-2 préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse
    - 3-3-3 poudres pour inhalation
    - 3-3-4 préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs
- 4- Avantages et inconvénients des générateurs d'aérosol
- 5- Contrôle des préparations pour inhalation
- 6- Conclusion

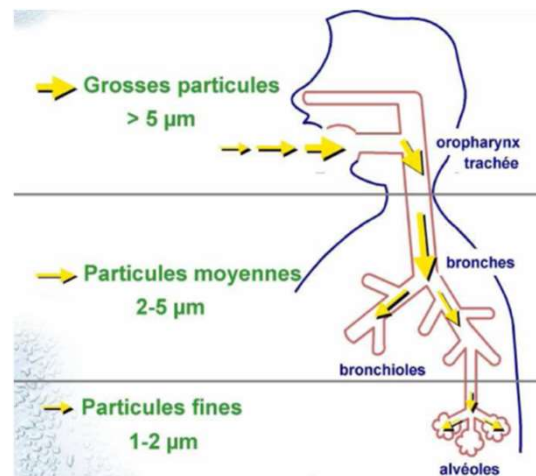
PASS - LASS / Pharmacie

## 2- Administration pulmonaire

### 2-2- devenir *in vivo* des particules d'aérosol

#### ► inhalation:

- bifurcations bronchiques = obstacles à la progression de l'aérosol
- particules sont entraînées dans l'arbre respiratoire:
  - $v_{\text{air}} \cong 1\text{m/s}$  (trachées et grosses bronches)
  - ↓ jusqu'au  $\text{mm/s}$  (alvéoles)
- cible dépend de leur granulométrie



## 2- Administration pulmonaire

### 2-2- devenir *in vivo* des particules d'aérosol

► 3 mécanismes de déposition ou de capture d'une particule au niveau de l'épithélium broncho-alvéolaire

**impaction par inertie:**

**grosses part en mvt (5 à 50 microns) ft masse et v partic**

⇒ obstacles des parties respiratoires hautes (gorge, trachée)

⇒ pour limiter: éviter d'inspirer trop vite

**sédimentation par gravité**

**(2 à 5 microns):  $\alpha$  masse, densité;  $1/\alpha$  v flux gazeux**

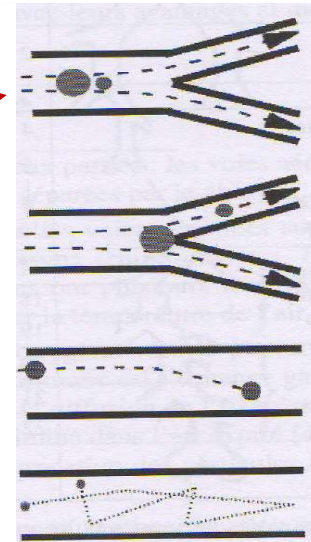
⇒ bronches de 10 à 18<sup>ème</sup> génération

**diffusion (mvts browniens erratiques)**

**(1- 2 micron):  $1/\alpha$  taille**

⇒ bronchioles et alvéoles pulmonaires

⇒ à rechercher avec aérosols



## 2- Administration pulmonaire

### 2-2- devenir *in vivo* des particules d'aérosol

#### Le mode ventilatoire modifie les dépôts

• Pour un dépôt ORL

Inspiration rapide,  
par le nez ou la bouche  
selon la cible ORL

• Pour un dépôt  
bronchique

Inspiration lente,  
par la bouche

• Pour un dépôt  
pulmonaire

Inspiration lente et  
profonde par la bouche  
puis apnée

## 2- Administration pulmonaire

### 2-2- devenir *in vivo* des particules d'aérosol

#### ► rétention et clairance

**Rétention:** ± longue fonction des vitesses de dissolution et de diffusion du PA à travers la muqueuse)  
**Clairance**

- parties resp. hautes: épithélium cilié recouvert de mucus (grande viscosité 10000 cp) qui va éliminer les corps étrangers vers l'œsophage/oropharynx (déglutition et absorption par le TGI)
  - alvéoles pulmonaires: surfactant, macrophages (vont digérer lentement les particules)
- ⇒ **CL muco ciliaire** ↓ **F** (30 à 40% particules épurées les 1ères 24h)

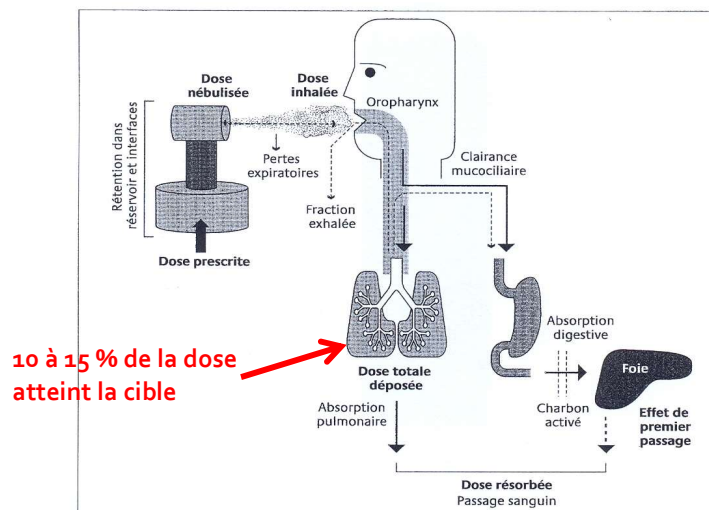
#### ► absorption systémique:

Tout au long du tractus respiratoire

- **particules fines**: action de surface/alvéoles pulmonaires
- **particules plus grosses**: action locale + systémique (après déglutition et absorption / TGI)

## 2- Administration pulmonaire

### 2-2- devenir *in vivo* des particules d'aérosol





## SOMMAIRE

- 1- Introduction
  - 1-1- voies transmuqueuses
  - 1-2- aérosols
- 2- Administration pulmonaire
  - 2-1- structure des voies aériennes supérieures
  - 2-2- devenir in vivo des particules d'aérosol
- 3- Les préparations pour inhalation**
  - 3-1- définition**
  - 3-2- intérêt
  - 3-3- formes pharmaceutiques
    - 3-3-1 préparations destinées à être converties en vapeurs
    - 3-3-2 préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse
    - 3-3-3 poudres pour inhalation
    - 3-3-4 préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs
- 4- Avantages et inconvénients des générateurs d'aérosol
- 5- Contrôle des préparations pour inhalation
- 6- Conclusion

PASS - LASS / Pharmacie

## 3- Préparations pour inhalation

### 3-1- Définition

- ▶ Pharmacopée Européenne
  - 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**.
  - contiennent 1 ou plusieurs PA dissous ou dispersés dans un excipient approprié

PASS – LASS / Pharmacologie

## 3- Préparations pour inhalation

### 3-1- Définition

- peuvent contenir : gaz propulseurs, co-solvants, diluants, conservateurs, solubilisants, **inertes / muqueuse** du tractus respiratoire et ses **cils**
- conditionnées en **réipients multidoses** ou **unidoses**
- celles qui doivent être **converties en aérosols** sont administrées à l'aide d'un des dispositifs suivants:
  - **Inhalateur pressurisé à valve doseuse** (préparations liquides)
  - **Inhalateur à poudre sèche** (poudres pour inhalation)
  - **Nébuliseur** (préparations liquides)

PASS – LASS / Pharmacologie

## SOMMAIRE

- 1- Introduction
  - 1-1- voies transmuqueuses
  - 1-2- aérosols
- 2- Administration pulmonaire
  - 2-1- structure des voies aériennes supérieures
  - 2-2- devenir in vivo des particules d'aérosol
- 3- Les préparations pour inhalation**
  - 3-1- définition
  - 3-2- intérêt**
  - 3-3- formes pharmaceutiques
    - 3-3-1 préparations destinées à être converties en vapeurs
    - 3-3-2 préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse
    - 3-3-3 poudres pour inhalation
    - 3-3-4 préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs
- 4- Avantages et inconvénients des générateurs d'aérosol
- 5- Contrôle des préparations pour inhalation
- 6- Conclusion

PASS - LASS / Pharmacie

## 3- Préparations pour inhalation

### 3-2- Intérêt

- ▶ **action locale**: efficacité > VO
  - **atteinte directe de l'organe cible**
    - \* pas de 1<sup>er</sup> passage hépatique → fortes doses locales:
      - **parties respiratoires hautes** (pathologies ORL: rhinopharyngites, laryngites, sinusites, bronchites...)
      - **alvéoles pulmonaires** (pathologies respiratoires: asthme, mucoviscidose, Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive)
    - **Q de PA requise faible** < Q requise par voie générale
- ▶ ↓ **toxicité** car passage systémique limité
- ▶ **rapidité de l'effet** (≈ voie iv) : recherché dans l'asthme
- ▶ **action systémique possible** (diabète/insuline/ vaccins)

PASS – LASS / Pharmacologie

## SOMMAIRE

- 1- Introduction
  - 1-1- voies transmuqueuses
  - 1-2- aérosols
- 2- Administration pulmonaire
  - 2-1- structure des voies aériennes supérieures
  - 2-2- devenir in vivo des particules d'aérosol
- 3- **Les préparations pour inhalation**
  - 3-1- définition
  - 3-2- intérêt
  - 3-3- **formes pharmaceutiques**
    - 3-3-1 préparations destinées à être converties en vapeurs
    - 3-3-2 préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse
    - 3-3-3 poudres pour inhalation
    - 3-3-4 préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs
- 4- Avantages et inconvénients des générateurs d'aérosol
- 5- Contrôle des préparations pour inhalation
- 6- Conclusion

PASS - LASS / Pharmacie

## 3-3 Formes pharmaceutiques

### 3-3-1-Préparations destinées à être converties en vapeur

#### ► Définition (Ph Eur):

##### Solutions, dispersions

- ajoutées à de l'eau chaude
- vapeur générée est inhalée

##### ou préparations solides

- poudres ou cigarettes: génèrent fumée
- ex: cigarettes médicinales

#### ► Elles contiennent

- des substances antiseptiques
- des teintures aromatiques
- des essences (eucalyptus, thym,...)

PASS – LASS / Pharmacologie

## SOMMAIRE

- 1- Introduction
  - 1-1- voies transmuqueuses
  - 1-2- aérosols
- 2- Administration pulmonaire
  - 2-1- structure des voies aériennes supérieures
  - 2-2- devenir in vivo des particules d'aérosol
- 3- Les préparations pour inhalation**
  - 3-1- définition
  - 3-2- intérêt
  - 3-3- formes pharmaceutiques**
    - 3-3-1 préparations destinées à être converties en vapeurs
    - 3-3-2 préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse**
    - 3-3-3 poudres pour inhalation
    - 3-3-4 préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs
- 4- Avantages et inconvénients des générateurs d'aérosol
- 5- Contrôle des préparations pour inhalation
- 6-Conclusion

PASS - LASS / Pharmacie

### 3-3 Formes pharmaceutiques

#### 3-3-2 Préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse

Elles font partie des préparations pharmaceutiques pressurisées

#### ► Définition (Ph Eur):

##### solutions, suspensions ou émulsions

- conditionnées en **réipients avec valve doseuse**
- **maintenues sous pression** avec des **gaz** ou des mélanges de gaz **propulseurs liquéfiés** appropriés, qui peuvent également servir de solvants

PASS – LASS / Pharmacologie

### 3-3 Formes pharmaceutiques

#### 3-3-2 Préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse

#### ► **Aérosol doseur** « bombes aérosols » = structure complexe

**cartouche ou récipient** en métal, verre ou plastique (5-8ml), inséré dans un

**applicateur** en PVC, terminé par un embout buccal

**valve doseuse avec bouton poussoir** sertie sur le récipient

- assure obturation étanche
- fournit la dose précisément (entre 25 et 100 µl)

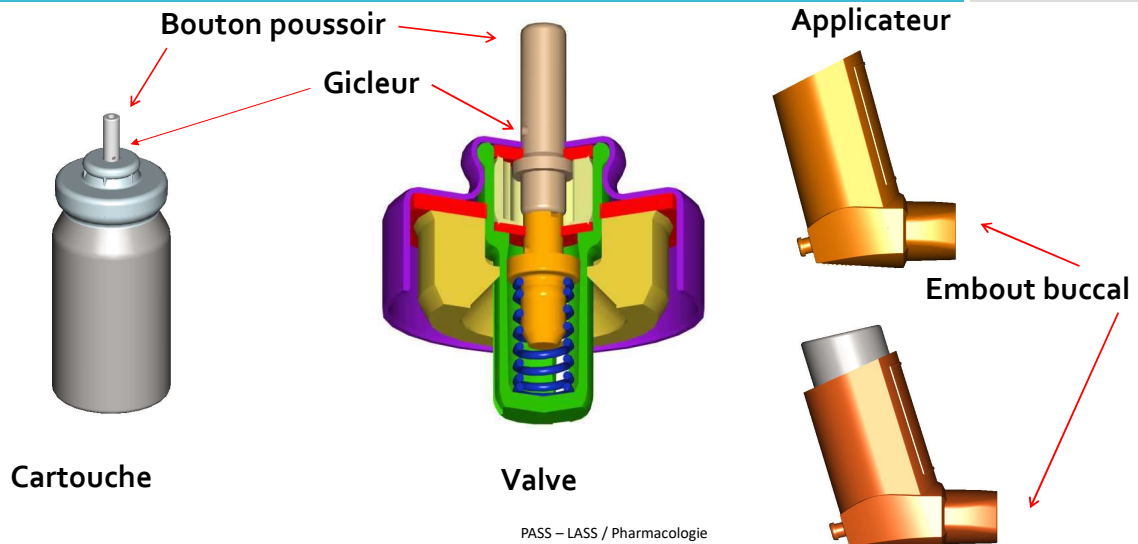
**reproductibilité** tout au long de la vie du produit (100 à 200 doses)

- **dose délivrée:** amorçage et dernière bouffée équivalente
- **distribution particulière:** spray constant indépendant de la force appliquée sur la cartouche

PASS – LASS / Pharmacologie

### 3-3 Formes pharmaceutiques

#### 3-3-2 Préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse



### 3-3 Formes pharmaceutiques

#### 3-3-2 Préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse

##### ► Obtention de l'aérosol par

##### Pulvérisation par un gaz comprimé:

Azote:  $N_2$

Dioxyde de carbone:  $CO_2$

Dioxyde d'azote:  $NO_2$

##### Pulvérisation par un gaz liquéfié:

- **Hydrocarbures chlorofluorés (fréons)**: non toxiques, non réactifs, ininflammables, inertes et insipides – destruction couche d'ozone: **NE SONT PLUS UTILISÉS EN EUROPE ET USA**

Trichlorofluorométhane:  $CFCl_3$ ; Dichlorodifluorométhane:  $CF_2Cl_2$

### 3-3 Formes pharmaceutiques

#### 3-3-2 Préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse

##### ► Obtention de l'aérosol par

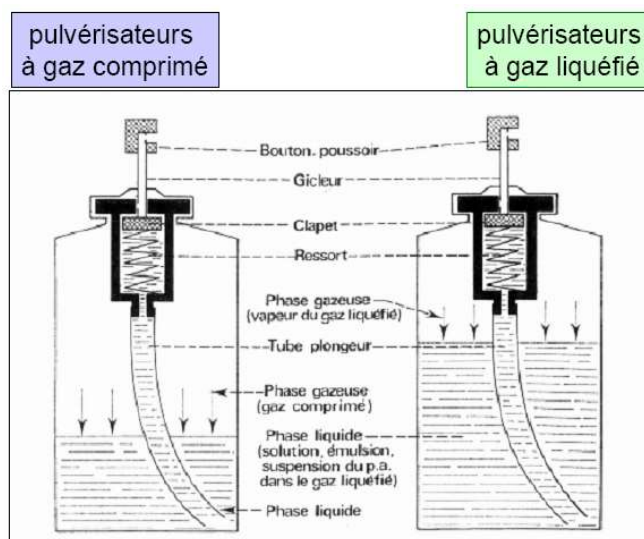
##### Pulvérisation par un gaz liquéfié:

- **Hydrofluorocarbones ou hydrofluoroalcanes**: non toxiques, ininflammables, mais très hydrophobes (difficile de stabiliser aérosol)  
Heptafluoropropane  $C_3HF_7$ ; Tétrafluoroéthane  $C_2H_2F_4$
- **Hydrocarbures de faible PM** (propane, butane)

PASS – LASS / Pharmacologie

### 3-3 Formes pharmaceutiques

#### 3-3-2 Préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse



### 3-3 Formes pharmaceutiques

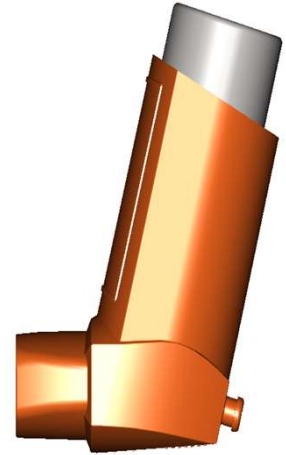
#### 3-3-2 Préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse

##### ► Difficulté d'utilisation des AD:

≈ 50% de bons inhaleurs, 10 à 30% chez les enfants

→ nécessite une bonne **coordination main-poumons**:

- 1) vider les poumons à fond
- 2) mettre les lèvres autour de l'embout et commencer à aspirer (inhaler) lentement
- 3) enclencher le spray (coordonner sa respiration avec la manœuvre du bouton poussoir)
- 4) **aspirer lentement** et profondément
- 5) **apnée** pendant 10 secondes



### 3-3 Formes pharmaceutiques

#### 3-3-2 Préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse

⇒ **Amélioration de l'administration** par adjonction d'une **chambre d'inhalation** (ou prolongateur)

⇒ ↓ vitesse des particules propulsées par l'aérosol

⇒ ↓ impaction et ↑ déposition pulmonaire



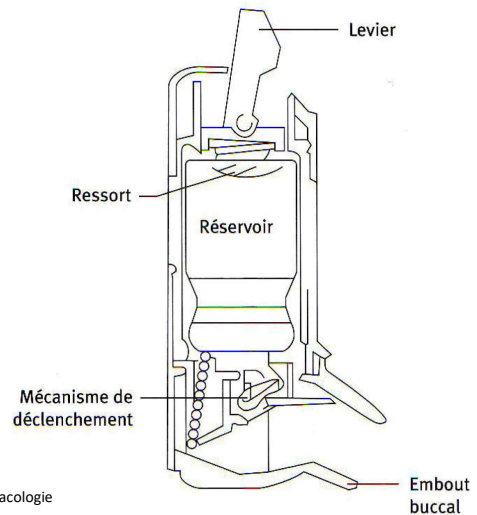
PASS – LASS / Pharmacologie



### 3-3 Formes pharmaceutiques

#### 3-3-2 Préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse

⇒ **amélioration** par **modification de l'AD**: inhalateurs autodéclenchés par l'inspiration du patient sans coordination main-poumon (ex Autohaler)



PASS – LASS / Pharmacologie

## SOMMAIRE

- 1- Introduction
  - 1-1- voies transmuqueuses
  - 1-2- aérosols
- 2- Administration pulmonaire
  - 2-1- structure des voies aériennes supérieures
  - 2-2- devenir in vivo des particules d'aérosol
- 3- Les préparations pour inhalation**
  - 3-1- définition
  - 3-2- intérêt
  - 3-3- formes pharmaceutiques**
    - 3-3-1 préparations destinées à être converties en vapeurs
    - 3-3-2 préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse
    - 3-3-3 poudres pour inhalation**
    - 3-3-4 préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs
- 4- Avantages et inconvénients des générateurs d'aérosol
- 5- Contrôle des préparations pour inhalation
- 6- Conclusion

PASS - LASS / Pharmacie

## 3-3 Formes pharmaceutiques

### 3-3-3 Poudres pour inhalation

#### ► Définition (Ph Eur):

**Poudres unidose** ou **multidoses**

**PA ± excipient** approprié

Généralement administrées avec **inhalateurs à poudre sèche** (IPS)

Dose délivrée:

- **prémesurée** (IPS unidose, chargé avec des unités de prise, ex: **capsule**) → spinhaler
- **réservoir de poudre** (mécanisme doseur intégré à l'IPS) → turbuhaler

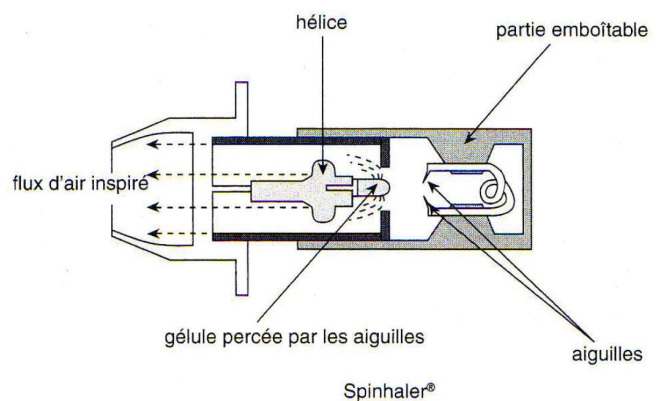
PASS – LASS / Pharmacologie

## 3-3 Formes pharmaceutiques

### 3-3-3 Poudres pour inhalation

#### Système Spinhaler®:

désagrégation mécanique de la poudre par passage à travers les pâles d'une hélice d'un ventilateur mis en marche par une aspiration rapide du patient



PASS – LASS / Pharmacologie

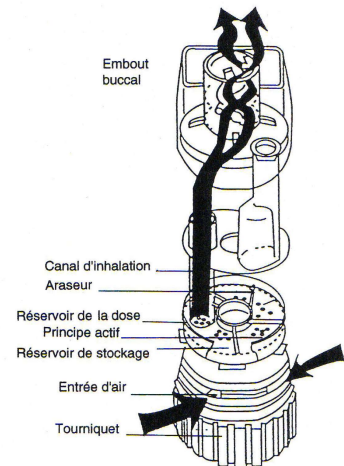
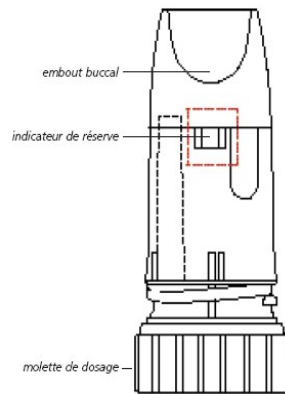
## 3-3 Formes pharmaceutiques

### 3-3-3 Poudres pour inhalation

#### Dispositif Turbuhaler:

1 réservoir de poudre délivre par rotation 1 dose de PA qui sera inhalée après aspiration d'air

**Systèmes à poudre** préparent et délivrent l'aérosol en même temps que le patient inhale, ceci évite le pb de la coordination « main-poumon »



PASS – LASS / Pharmacologie

## SOMMAIRE

- 1- Introduction
  - 1-1- voies transmuqueuses
  - 1-2- aérosols
- 2- Administration pulmonaire
  - 2-1- structure des voies aériennes supérieures
  - 2-2- devenir in vivo des particules d'aérosol
- 3- Les préparations pour inhalation**
  - 3-1- définition
  - 3-2- intérêt
  - 3-3- formes pharmaceutiques**
    - 3-3-1- préparations destinées à être converties en vapeurs
    - 3-3-2- préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse
    - 3-3-3- poudres pour inhalation
    - 3-3-4- préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs**
- 4- Avantages et inconvénients des générateurs d'aérosol
- 5- Contrôle des préparations pour inhalation
- 6- Conclusion

PASS - LASS / Pharmacie

### 3-3 Formes pharmaceutiques

#### 3-3-4 Préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs

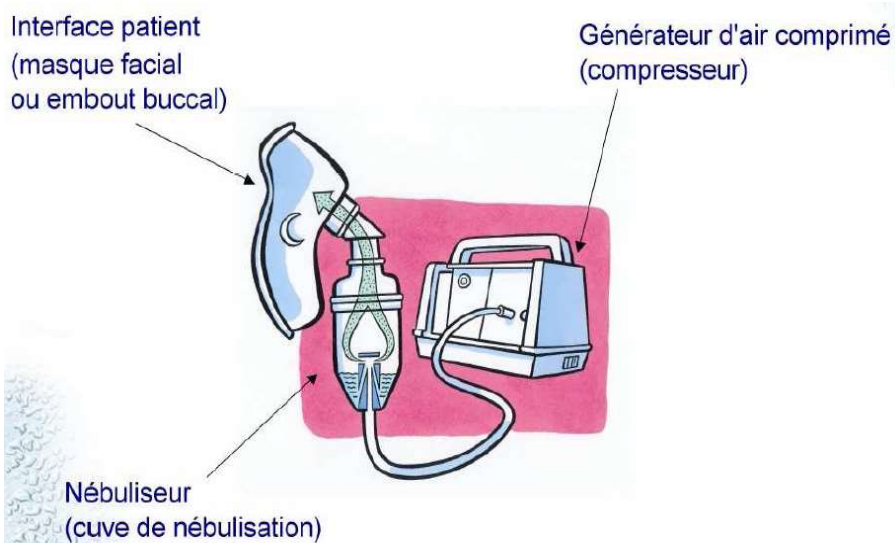
► **Définition** (Ph Eur):

- **solutions, suspensions ou émulsions** ± co-solvants ou solubilisants appropriés (ex: propylène glycol, éthanol, glycérol)  
pas de conservateurs pour éviter bronchoconstriction
- pH > 5 (pour éviter bronchoconstriction) **svt**  $\approx 7,4$  et osmolarité  $\approx 300 \text{mOsmol/L}$   
possible de tamponner (ex: citrate, phosphate) ou d'isotoniser
- Nébuliser = générer un aérosol à partir d'une préparation liquide sous l'effet d'un processus physique, au moyen d'un nébuliseur
  - **Nébuliseur pneumatique** (à air)
  - **Nébuliseur ultrasonique** (à ultra sons)

PASS – LASS / Pharmacologie

### 3-3 Formes pharmaceutiques

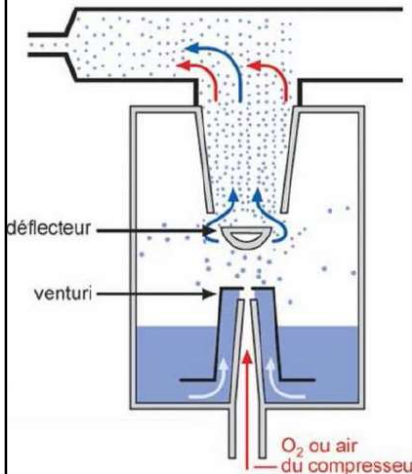
#### 3-3-4 Préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs



### 3-3 Formes pharmaceutiques

#### 3-3-4 Préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs

##### Principe de la nébulisation à air



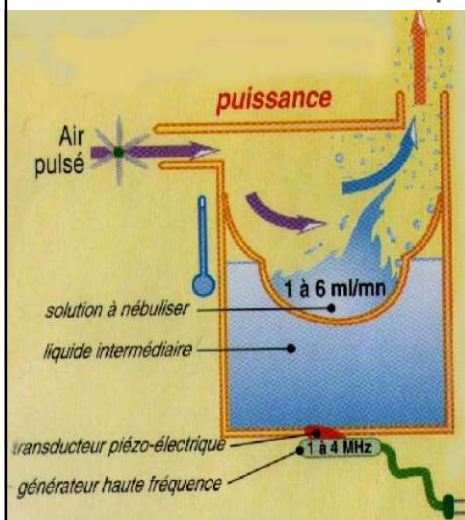
- Air comprimé (compresseur) ou gaz comprimé (O<sub>2</sub>) entre par orifice étroit
- solution aspirée par flux gaz (dépression), accélérée par une buse (venturi) ⇒ rupture du jet, formation de gouttes qui vont éclater sur un impacteur, seules petites particules sont entraînées dans le tube d'inhalation
- taille des particules =  $f_t$ 
  - Nébuliseur (taille orifice, position déflecteurs)
  - Air (pression, densité et flux: taille  $1/\alpha$  vitesse du flux)
  - Solution PA (concentration, viscosité, tension de surface)
- **Génère 50-60% de particules < 5 $\mu$ m**

PASS – LASS / Pharmacologie

### 3-3 Formes pharmaceutiques

#### 3-3-4 Préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs

##### Principe du nébuliseur ultrasonique



- Cristal de quartz (propriétés piézoélectriques) vibre et émet des ultra sons sous effet d'un courant alternatif
- En surface, les US font éclater les liquides de faible viscosité → fines particules
- Aérosol statique, ne se déplace que si aspiration du patient
- Chaleur ⇒ risque de dégradation de PA
- Taille =  $f$  (tension de surface et viscosité de la solution, fréquence de vibration)
- **Génère 70% de particules < 5 $\mu$ m**

PASS – LASS / Pharmacologie

## SOMMAIRE

- 1- Introduction
  - 1-1- voies transmuqueuses
  - 1-2- aérosols
- 2- Administration pulmonaire
  - 2-1- structure des voies aériennes supérieures
  - 2-2- devenir in vivo des particules d'aérosol
- 3- Les préparations pour inhalation
  - 3-1- définition
  - 3-2- intérêt
  - 3-3- formes pharmaceutiques
    - 3-3-1- préparations destinées à être converties en vapeurs
    - 3-3-2- préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse
    - 3-3-3- poudres pour inhalation
    - 3-3-4- préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs
- 4- Avantages et inconvénients des générateurs d'aérosol**
- 5- Contrôle des préparations pour inhalation
- 6- Conclusion

PASS - LASS / Pharmacie

## 4- Avantages et inconvénients des générateurs d'aérosol

### ► nébuliseurs

- A: - maniement facile: pas de coordination MP  
 - bonne déposition trachéobronchique  
 - humidification des voies respiratoires
- I: - nécessitent une source d'énergie  
 - encombrants, lourds  
 - coûteux  
 - risque de contamination bactérienne si mauvais entretien

#### 4- Avantages et inconvénients des générateurs d'aérosol

##### ► inhalateurs pressurisés à valve doseuse

- A: - bon marché  
 - compacts, légers, peu encombrants  
 - absence de contamination, protection du PA (humidité, lumière, oxygène)  
 - précision et reproductibilité de la dose, multidose (→ 200 doses)  
 - fraction respirable élevée  
 - traitement ambulatoire efficace  
 ⇒ les plus utilisés
- I: - mauvaise utilisation par les patients (pb de synchronisation « mains-poumons; oubli d'agiter le flacon; oubli de retirer le bouchon protecteur de l'embout buccal,...

#### 4- Avantages et inconvénients des générateurs d'aérosol

##### ► inhalateurs à poudre sèche

- A: - absence de nécessité de coordination MP  
 - pas de gaz propulseur ⇒ protection environnement  
 - doses délivrées > inhalateurs pressurisés
- I: - nécessitent un flux inspiratoire de 30 à 60 L/min pour une pénétration optimale des particules inhalées  
 ⇒ ne conviennent pas aux enfants et adultes ayant obstructions importantes des VR  
 - conservation en zone humide peut entraîner une aggrégation des poudres

## SOMMAIRE

- 1- Introduction
  - 1-1- voies transmuqueuses
  - 1-2- aérosols
- 2- Administration pulmonaire
  - 2-1- structure des voies aériennes supérieures
  - 2-2- devenir in vivo des particules d'aérosol
- 3- Les préparations pour inhalation
  - 3-1- définition
  - 3-2- intérêt
  - 3-3- formes pharmaceutiques
    - 3-3-1- préparations destinées à être converties en vapeurs
    - 3-3-2- préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse
    - 3-3-3- poudres pour inhalation
    - 3-3-4- préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs
- 4- Avantages et inconvénients des générateurs d'aérosol
- 5- Contrôle des préparations pour inhalation**
- 6- Conclusion

PASS - LASS / Pharmacie

## 5- Contrôles des préparations pour inhalation (Ph eur)

- ▶ **essai des récipients munis d'une valve doseuse**
- Uniformité de la dose délivrée
  - quantité libérée par le diffuseur de l'inhalateur
  - recueil dans un solvant approprié, dosage PA
  - essai sur 10 mesures (début, milieu et fin de collecte du nb de doses mentionnées sur étiquette)
    - 9 valeurs sur 10 entre 75 et 125% valeur moyenne
    - toutes les valeurs entre 65 et 135% valeur moyenne
- Nombre de décharges délivrées par récipient
  - nb décharges  $\geq$  chiffre sur étiquette



## 5- Contrôles des préparations pour inhalation (Ph eur)

### ► évaluation aérodynamique des particules fines

- détermination de la granulométrie des aérosols

- appareillage =

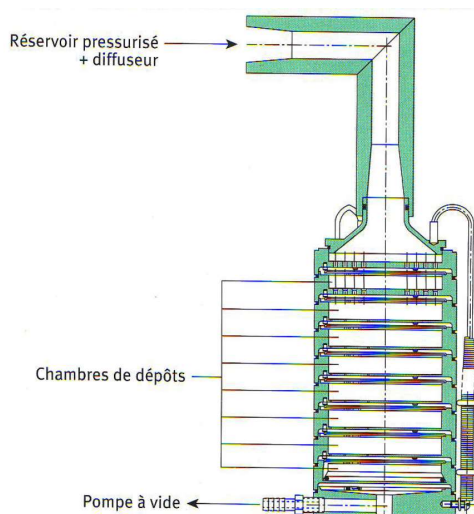
\*\* granulomètre laser (nébuliseur)

\*\* impacteur : «accélération de particules passant par un orifice étroit »

ex: impacteur en cascade multi étage en verre ou en métal

→ distribution granulométrique poudre

## 5- Contrôles des préparations pour inhalation (Ph eur)



Détermination quantitative des ≠ fractions de poudre en ft de leur taille, plus diamètre particule est petit, plus elle descend d'étage (chambres de dépôts)

Après fonctionnement de l'inhalateur, le contenu de chacun des étages est lavé avec un solvant approprié et le principe actif y est dosé.

Très utilisé pour étudier in vitro la capacité des préparations pour inhalation à générer un aérosol

## SOMMAIRE

- 1- Introduction
  - 1-1- voies transmuqueuses
  - 1-2- aérosols
- 2- Administration pulmonaire
  - 2-1- structure des voies aériennes supérieures
  - 2-2- devenir in vivo des particules d'aérosol
- 3- Les préparations pour inhalation
  - 3-1- définition
  - 3-2- intérêt
  - 3-3- formes pharmaceutiques
    - 3-3-1- préparations destinées à être converties en vapeurs
    - 3-3-2- préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse
    - 3-3-3- poudres pour inhalation
    - 3-3-4- préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs
- 4- Avantages et inconvénients des générateurs d'aérosol
- 5- Contrôle des préparations pour inhalation
- 6- Conclusion**

PASS - LASS / Pharmacie

## 6- Conclusion

- ▶ Voie utilisée pour un médicament à **action locale** ou **systémique**
- ▶ L'accès du PA au site d'action dépend de la **formulation**, du **dispositif d'administration** et du **patient**
- ▶ la structure des voies aériennes constitue un **frein à la pénétration des PA**
- ▶ 3 principaux mécanismes de déposition : **impaction inertielle**, **sédimentation** par gravité et **diffusion**
- ▶ Importance du **diamètre aérodynamique** qui **conditionne le devenir du PA** dans les poumons
- ▶ 3 principales catégories de dispositifs pour délivrance pulmonaire: **aérosols doseurs** (solutions ou suspensions), **inhalateurs à poudre sèche** (fines poudres) et **nébuliseurs** (solutions ou suspensions)
- ▶ **Impacteur à cascade multi étage** = appareil **très utilisé** pour étudier **in vitro** la capacité des préparations pour inhalation à générer un aérosol