

VOIES ET FORMES NASALES

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

2023 / 2024

UNIVERSITÉ DE
RENNES 1



Faculté de Pharmacie
Rennes

SOMMAIRE

1- Introduction : voies transmuqueuses

2- Voie nasale

- 2-1- utilisation et intérêt de la voie nasale
- 2-2- caractéristiques anatomiques des cavités nasales
- 2-3- structure de l'épithélium respiratoire
- 2-4- fonctions de la muqueuse nasale
- 2-5- muqueuse nasale: triple barrière de perméabilité
 - 2-5-1- couche de mucus nasal
 - 2-5-2- barrière de perméabilité cellulaire
 - 2-5-3- barrière de perméabilité enzymatique

3- Administration nasale

- 3-1- avantages et inconvénients de l'administration nasale
- 3-2- facteurs modifiant la biodisponibilité nasale
- 3-3- comment augmenter le passage trans-mucosal?

4- préparations nasales

- 4-1- définition
- 4-2- différentes catégories de préparations nasales
- 4-3- propriétés des solutions pour la voie nasale
- 4-4- exemple de formulation d'une solution nasale
- 4-5- dispositifs d'administration

5- Contrôle des préparations nasales

6- Conclusion

1- Introduction: voies transmuqueuses

► muqueuse :

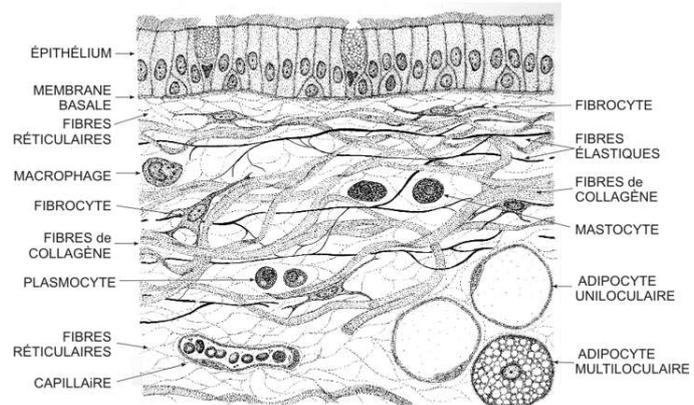
- revêtement tissulaire qui tapisse les cavités ouvertes vers l'extérieur et certains organes en contact avec l'air

- qq assises de cellules (épithélium) reposent sur une lame ou membrane basale

- en dessous: un chorion = tissu conjonctif, richement vascularisé

→ passage systémique possible

- fragiles et sensibles, facilement irritables



PASS - LASS / Pharmacie

1- Introduction: voies transmuqueuses

► localisation des muqueuses au nv des parois:

- du tube digestif
- de l'appareil respiratoire
- de l'appareil uro-génital

► administration mucosale de PA

- action locale pour traiter la muqueuse:

**muqueuse pulmonaire (ex: asthme, BPCO,

**muqueuse nasale, auriculaire, oculaire, buccale, buccopharyngée, vaginale...

- action générale après traversée de la muqueuse et absorption sg:

**muqueuse pulmonaire (ex: diabète)

**muqueuse nasale, perlinguale, buccale, rectale,...

PASS - LASS / Pharmacie

SOMMAIRE

- 1- Introduction : voies transmuqueuses
- 2- Voie nasale
 - 2-1- utilisation et intérêt de la voie nasale
 - 2-2- caractéristiques anatomiques des cavités nasales
 - 2-3- structure de l'épithélium respiratoire
 - 2-4- fonctions de la muqueuse nasale
 - 2-5- muqueuse nasale: triple barrière de perméabilité
 - 2-5-1- couche de mucus nasal
 - 2-5-2- barrière de perméabilité cellulaire
 - 2-5-3- barrière de perméabilité enzymatique
- 3- Administration nasale
 - 3-1- avantages et inconvénients de l'administration nasale
 - 3-2- facteurs modifiant la biodisponibilité nasale
 - 3-3- comment augmenter le passage trans-mucosal?
- 4- préparations nasales
 - 4-1- définition
 - 4-2- différentes catégories de préparations nasales
 - 4-3- propriétés des solutions pour la voie nasale
 - 4-4- exemple de formulation d'une solution nasale
 - 4-5- dispositifs d'administration
- 5- Contrôle des préparations nasales
- 6- Conclusion

PASS - LASS / Pharmacie

2-voie nasale

2-1 utilisation et intérêt de la voie nasale

- ▶ muqueuse nasale utilisée depuis longtemps pour une **action locale**:
 - congestion nasale → vasoconstricteurs (ex:oxymétazoline)
 - rhinites allergiques → antiinflammatoires (ex:corticoïdes), anticholinergiques (ex:ipratropium), antihistaminiques (ex:azélastine)
 - infections nasales → antiseptiques (ex:chlorhexidine, mupirocine...)
- ▶ actuellement préconisée pour une **action systémique (générale)**
 - passage systémique rapide ⇒ rapidité d'action, ex: sumatriptan (agoniste des récepteurs 5HT₁/traitement de la crise migraineuse)
 - alternative VO: produits peu absorbés (EPPH-EPPI) et/ou détruits dans le TGI (peptides, hormones), ex: insuline (diabète), desmopressine (dérivé de l'HAD / diabète insipide), nafaréline (agoniste de la GnRH/endométriase)
 - ↑ F possible avec promoteurs d'absorption
- ▶ permet un passage direct dans le LCS et le cerveau → quantitativement limité (opiacés)

SOMMAIRE

- 1- Introduction : voies transmuqueuses
- 2- Voie nasale
 - 2-1- utilisation et intérêt de la voie nasale
 - 2-2- caractéristiques anatomiques des cavités nasales**
 - 2-3- structure de l'épithélium respiratoire
 - 2-4- fonctions de la muqueuse nasale
 - 2-5- muqueuse nasale: triple barrière de perméabilité
 - 2-5-1- couche de mucus nasal
 - 2-5-2- barrière de perméabilité cellulaire
 - 2-5-3- barrière de perméabilité enzymatique
- 3- Administration nasale
 - 3-1- avantages et inconvénients de l'administration nasale
 - 3-2- facteurs modifiant la biodisponibilité nasale
 - 3-3- comment augmenter le passage trans-mucosal?
- 4- préparations nasales
 - 4-1- définition
 - 4-2- différentes catégories de préparations nasales
 - 4-3- propriétés des solutions pour la voie nasale
 - 4-4- exemple de formulation d'une solution nasale
 - 4-5- dispositifs d'administration
- 5- Contrôle des préparations nasales
- 6- Conclusion

PASS - LASS / Pharmacie

2- Voie nasale

2-2- Caractéristiques anatomiques des cavités nasales

2 Cavités nasales = fosses nasales

▶ s'étendent des narines → pharynx

- longueur = **12-14 cm** chez l'adulte
- surface environ **150 cm²** chez l'adulte
- volume environ **15-20 ml**

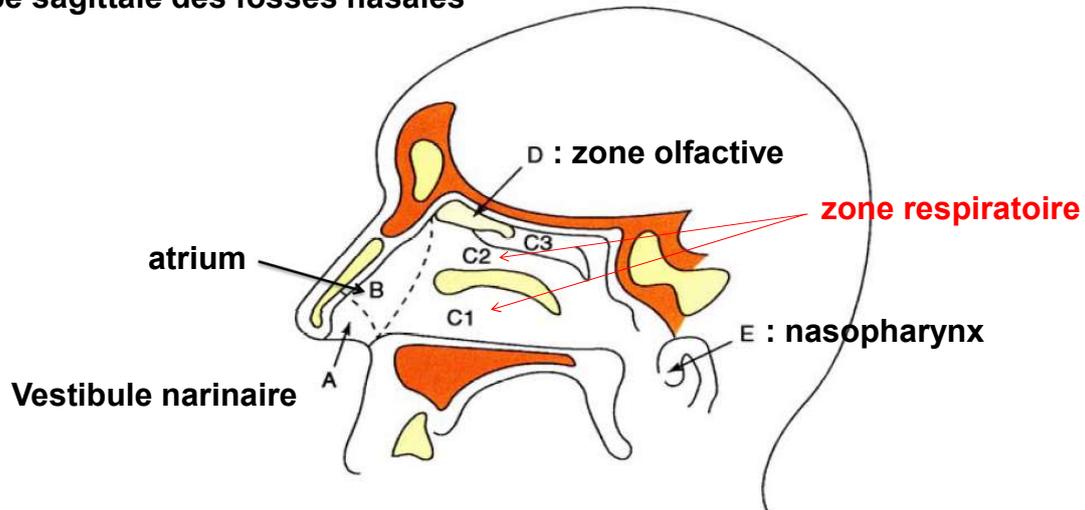
▶ plusieurs zones:

- vestibule narinaire
- atrium ou zone pré-turbinale
- **zone respiratoire ou turbinaire** avec 3 reliefs osseux = **cornets** ou **turbines**
- zone olfactive

2- Voie nasale

2-2- Caractéristiques anatomiques des cavités nasales

Coupe sagittale des fosses nasales



SOMMAIRE

1- Introduction : voies transmuqueuses

2- Voie nasale

2-1- utilisation et intérêt de la voie nasale

2-2- caractéristiques anatomiques des cavités nasales

2-3- structure de l'épithélium respiratoire

2-4- fonctions de la muqueuse nasale

2-5- muqueuse nasale: triple barrière de perméabilité

2-5-1- couche de mucus nasal

2-5-2- barrière de perméabilité cellulaire

2-5-3- barrière de perméabilité enzymatique

3- Administration nasale

3-1- avantages et inconvénients de l'administration nasale

3-2- facteurs modifiant la biodisponibilité nasale

3-3- comment augmenter le passage trans-mucosal?

4- préparations nasales

4-1- définition

4-2- différentes catégories de préparations nasales

4-3- propriétés des solutions pour la voie nasale

4-4- exemple de formulation d'une solution nasale

4-5- dispositifs d'administration

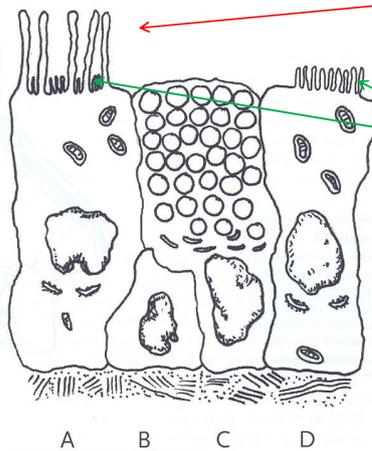
5- Contrôle des préparations nasales

6- Conclusion

2- Voie nasale

2-3- Structure de l'épithélium respiratoire

Zone respiratoire = site principal d'absorption systémique
Surface +++ ($\approx 130 \text{ cm}^2$)



100 à 300 cils/cellule ciliée
(l=5-7 microns, battements coordonnés, propulsion mucus vers nasopharynx)

200 à 400 microvillosités/cellule

- A. Cellule cylindrique ciliée
- B. Cellule basale
- C. Cellule caliciforme (avec granules de mucus)
- D. Cellule cylindrique non ciliée

SOMMAIRE

1- Introduction : voies transmuqueuses

2- Voie nasale

2-1- utilisation et intérêt de la voie nasale

2-2- caractéristiques anatomiques des cavités nasales

2-3- structure de l'épithélium respiratoire

2-4- fonctions de la muqueuse nasale

2-5- muqueuse nasale: triple barrière de perméabilité

2-5-1- couche de mucus nasal

2-5-2- barrière de perméabilité cellulaire

2-5-3- barrière de perméabilité enzymatique

3- Administration nasale

3-1- avantages et inconvénients de l'administration nasale

3-2- facteurs modifiant la biodisponibilité nasale

3-3- comment augmenter le passage trans-mucosal?

4- préparations nasales

4-1- définition

4-2- différentes catégories de préparations nasales

4-3- propriétés des solutions pour la voie nasale

4-4- exemple de formulation d'une solution nasale

4-5- dispositifs d'administration

5- Contrôle des préparations nasales

6- Conclusion

2- Voie nasale

2-4- Fonctions de la muqueuse nasale

1. Fonction respiratoire: rôle du mucus

- ▶ **Epuration** de l'air inspiré avant atteinte des poumons

Mucus piège substances étrangères qui entrent dans la cavité nasale

= drainage mucociliaire (grâce aux cils) → acheminement vers nasopharynx

- ▶ **Conditionnement** de l'air inspiré

= réchauffement (30-32°C) + humidification (98% d'humidité résiduelle)

Mucus retient eau pour humidification air inspiré

PASS - LASS / Pharmacie

2- Voie nasale

2-4- Fonctions de la muqueuse nasale

2. Fonction olfactive

- ▶ Cellules olfactosensorielles communiquent avec le bulbe olfactif via la lame criblée

→ **accès potentiel au LCS en court-circuitant la BHE**

3. Fonction immunitaire

- ▶ Ag inhalés, captés par cellules dendritiques et cellules M

→ réaction immunitaire locale voire générale après activation du MALT (mucosa associated lymphoid tissue)

= voie d'avenir vaccination par voie nasale

PASS - LASS / Pharmacie

SOMMAIRE

- 1- Introduction : voies transmuqueuses
- 2- **Voie nasale**
 - 2-1- utilisation et intérêt de la voie nasale
 - 2-2- caractéristiques anatomiques des cavités nasales
 - 2-3- structure de l'épithélium respiratoire
 - 2-4- fonctions de la muqueuse nasale
 - 2-5- **muqueuse nasale: triple barrière de perméabilité**
 - 2-5-1- couche de mucus nasal
 - 2-5-2- barrière de perméabilité cellulaire
 - 2-5-3- barrière de perméabilité enzymatique
- 3- Administration nasale
 - 3-1- avantages et inconvénients de l'administration nasale
 - 3-2- facteurs modifiant la biodisponibilité nasale
 - 3-3- comment augmenter le passage trans-mucosal?
- 4- préparations nasales
 - 4-1- définition
 - 4-2- différentes catégories de préparations nasales
 - 4-3- propriétés des solutions pour la voie nasale
 - 4-4- exemple de formulation d'une solution nasale
 - 4-5- dispositifs d'administration
- 5- Contrôle des préparations nasales
- 6- Conclusion

PASS - LASS / Pharmacie

2-5- Muqueuse nasale = triple barrière de perméabilité

2-5-1- Couche de mucus nasal

Couche de mucus qui tapisse l'épithélium respiratoire:

- épaisseur 5 microns
- fluide péri-ciliaire de faible viscosité (50cp) < mucus bronchique (10000cp)
- sécrétion journalière: 1,5 à 2l ⇒ renouvelé toutes les 10-15 min
- composition : eau (90-95%), lipides <1% , protéines 3% (mucine, albumine, immunoglobulines...)
- 5,0 < pH < 6,7
- cils vibratils assurent son transport de la partie antérieure à la partie postérieure de la cavité nasale
- Vitesse propagation ≈ 5 à 6 mm/min, durée de transport = 20min, limite le temps de résidence PA

PASS - LASS / Pharmacie

2-5- Muqueuse nasale = triple barrière de perméabilité

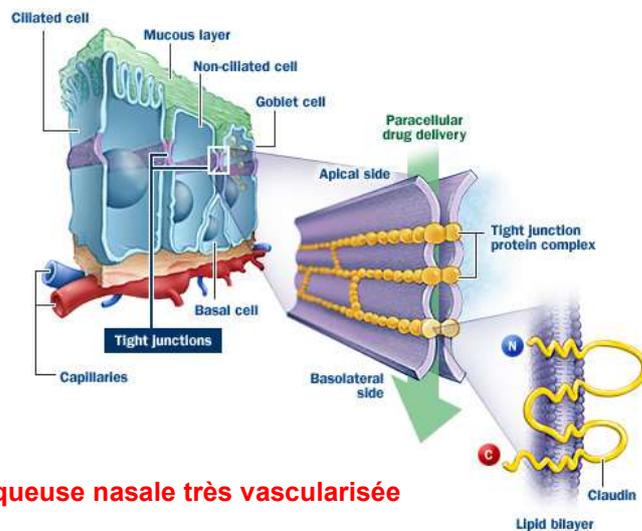
2-5-2- Barrière de perméabilité cellulaire

- ▶ muqueuse nasale très vascularisée
- ▶ passage **transcellulaire** (à travers les cellules épithéliales)
diffusion passive de **molécules lipophiles**
- ▶ passage **paracellulaire** (entre 2 cellules adjacentes):
diffusion passive de **molécules hydrophiles** de **petit PM**
- ▶ **jonctions serrées** (tight junctions):
limitent le passage **paracellulaire**
constituants **protéiques** (occludine, claudines)
pores aqueux: perméables aux molécules hydrophiles de **petit PM**
PM > 1000 Da: absorption ↓

PASS - LASS / Pharmacie

2-5- Muqueuse nasale = triple barrière de perméabilité

2-5-2- Barrière de perméabilité cellulaire



2-5- Muqueuse nasale = triple barrière de perméabilité

2-5-3- Barrière de perméabilité enzymatique

► nombreuses enzymes:

- oxydation (ex: cytochromes P₄₅₀), réduction, hydrolyse (ex: peptidases), conjugaison,...
- dans les sécrétions nasales, et au niveau de la muqueuse (surtout zone olfactive)

► barrière enzymatique nasale:

- s'oppose à l'entrée des xénobiotiques
- ⇒ détoxification des contaminants aériens

→ pseudo-effet de 1^{er} passage des peptides administrés par voie nasale: exo et endopeptidases

PASS - LASS / Pharmacie

SOMMAIRE

- 1- Introduction : voies transmuqueuses
- 2- Voie nasale
 - 2-1- utilisation et intérêt de la voie nasale
 - 2-2- caractéristiques anatomiques des cavités nasales
 - 2-3- structure de l'épithélium respiratoire
 - 2-4- fonctions de la muqueuse nasale
 - 2-5- muqueuse nasale: triple barrière de perméabilité
 - 2-5-1- couche de mucus nasal
 - 2-5-2- barrière de perméabilité cellulaire
 - 2-5-3- barrière de perméabilité enzymatique
- 3- Administration nasale
 - 3-1- avantages et inconvénients de l'administration nasale
 - 3-2- facteurs modifiant la biodisponibilité nasale
 - 3-3- comment augmenter le passage trans-mucosal?
- 4- préparations nasales
 - 4-1- définition
 - 4-2- différentes catégories de préparations nasales
 - 4-3- propriétés des solutions pour la voie nasale
 - 4-4- exemple de formulation d'une solution nasale
 - 4-5- dispositifs d'administration
- 5- Contrôle des préparations nasales
- 6- Conclusion

PASS - LASS / Pharmacie

3- Administration nasale

3-1- Avantages et inconvénients de l'administration nasale

► Avantages

- muqueuse nasale : perméabilité +++ (PA lipophiles, PA hydrophiles de PM <1000) et vascularisation +++
- **absorption rapide**, profils plasmatiques # injection iv
- **rapidité de l'effet** pharmacodynamique
- **F élevée** ⇒ Q PA requises faibles: effets secondaires limités, faible risque surdosage
- accessibilité satisfaisante
- techniques d'administration simples et économiques

PASS - LASS / Pharmacie

3- Administration nasale

3-1- Avantages et inconvénients de l'administration nasale

- **alternative** intéressante à la **voie orale**:
 - pas d'effet de 1er passage (EPPI, EPPH)
 - pas de destruction par liquides TGI
 - faibles variations de pH
- mode d'administration **non invasif**, **peu** de risque **d'infection**
- bonne observance
- formulation simple
- existence d'un **shunt hémato-encéphalique**, accès au cerveau possible

PASS - LASS / Pharmacie

3- Administration nasale

3-1- Avantages et inconvénients de l'administration nasale

► Inconvénients

- **effet triple barrière** limite perméabilité:
 - CL MC limite temps de contact avec muqueuse ⇒ ↓ absorption
- **surface** d'absorption **limitée**, volumes administrés faibles 25-200µl
- **déposition** intranasale **aléatoire**
- sensibilité de l'épithélium nasal et des cils à l'**irritation et à l'inflammation** ⇒ éviter les solvants non aqueux

PASS - LASS / Pharmacie

SOMMAIRE

- 1- Introduction : voies transmuqueuses
- 2- Voie nasale
 - 2-1- utilisation et intérêt de la voie nasale
 - 2-2- caractéristiques anatomiques des cavités nasales
 - 2-3- structure de l'épithélium respiratoire
 - 2-4- fonctions de la muqueuse nasale
 - 2-5- muqueuse nasale: triple barrière de perméabilité
 - 2-5-1- couche de mucus nasal
 - 2-5-2- barrière de perméabilité cellulaire
 - 2-5-3- barrière de perméabilité enzymatique
- 3- Administration nasale
 - 3-1- avantages et inconvénients de l'administration nasale
 - 3-2- facteurs modifiant la biodisponibilité nasale**
 - 3-3- comment augmenter le passage trans-mucosal?
- 4- préparations nasales
 - 4-1- définition
 - 4-2- différentes catégories de préparations nasales
 - 4-3- propriétés des solutions pour la voie nasale
 - 4-4- exemple de formulation d'une solution nasale
 - 4-5- dispositifs d'administration
- 5- Contrôle des préparations nasales
- 6- Conclusion

PASS - LASS / Pharmacie

3- Administration nasale

3-2- Facteurs modifiant la biodisponibilité nasale

► facteurs anatomo, physio, pathologiques

- effet de la triple barrière
- états pathologiques chroniques de la muqueuse nasale:

ex: *rhume*: succession de 2 phases distinctes

- hypersécrétion de mucus: reste <10% dose admin après 25 min
- congestion nasale: ≈ toute la dose au site d'admin après 90 min

⇒ absorption imprévisible, inacceptable pour PA puissant avec IT faible

PASS - LASS / Pharmacie

3- Administration nasale

3-2- Facteurs modifiant la biodisponibilité nasale

► propriétés physicochimiques

- 2 mécanismes d'absorption:
 - absorption rapide** =ft (**lipophilie**): PA lipophiles
 - absorption lente** = ft (**PM**): PA hydrophiles (absorption décline qd PM >1000 Dalton)
- Attention!!** : l'absorption de PA hydrophiles de petit PM ne se produit que dans la fenêtre d'opportunité laissée par le drainage muco ciliaire!
 - l'absorption des PA hydrophiles et beaucoup plus variable que celle des PA lipophiles
- **pKa** du PA (vs pH cavité nasale)
- **vitesse de dissolution** intrinsèque des PA en suspension: peut constituer le facteur limitant l'absorption

PASS - LASS / Pharmacie

3- Administration nasale

3-2- Facteurs modifiant la biodisponibilité nasale

► facteurs de formulation

- PA:

diamètre particules $\geq 10 \mu\text{m}$ (pour éviter déposition pulmonaire)
forme des particules (absorption part cycliques >linéaires)

- Forme galénique:

viscosité du véhicule (absorption \uparrow qd viscosité \uparrow)

concentration du PA (diffusion passive selon loi de Fick)

volume administré (limité par taille cavité nasale: vol de 25 à 200 μL / narine \equiv dose max de 25mg)

additifs (promoteurs d'absorption, substances bioadhésives, inhibiteurs enzymatiques...)

PASS - LASS / Pharmacie

SOMMAIRE

1- Introduction : voies transmuqueuses

2- Voie nasale

2-1- utilisation et intérêt de la voie nasale

2-2- caractéristiques anatomiques des cavités nasales

2-3- structure de l'épithélium respiratoire

2-4- fonctions de la muqueuse nasale

2-5- muqueuse nasale: triple barrière de perméabilité

2-5-1- couche de mucus nasal

2-5-2- barrière de perméabilité cellulaire

2-5-3- barrière de perméabilité enzymatique

3- Administration nasale

3-1- avantages et inconvénients de l'administration nasale

3-2- facteurs modifiant la biodisponibilité nasale

3-3- comment augmenter le passage trans-mucosal?

4- préparations nasales

4-1- définition

4-2- différentes catégories de préparations nasales

4-3- propriétés des solutions pour la voie nasale

4-4- exemple de formulation d'une solution nasale

4-5- dispositifs d'administration

5- Contrôle des préparations nasales

6- Conclusion

PASS - LASS / Pharmacie

3- Administration nasale

3-3- Comment augmenter le passage trans-mucosal?

- ▶ **↑ fluidité mb**: altération des jonctions serrées
 - **promoteur d'absorption**: EDTA, surfactifs, cyclodextrines, sels biliaires...
 - risque d'altération (= paralysie) de la ft ciliaire: compromis «absorption/innocuité»
- ▶ **↓ viscosité du mucus (PA en solution)**:
 - **fluidifiants, mucolytiques**: N-acétylcystéine, surfactifs, sels biliaires,...
- ▶ **↓ dégradation enzymatique** :
 - **inhibiteur enzymatique**: inhibiteurs de peptidases,...
- ▶ **↑ temps de résidence PA en ralentissant le drainage**
 - **substances bioadhésives / interaction avec mucus**
 - dérivés celluloseux, amidon, dextrans, chitosans...
 - en solution, suspension ou sous forme de poudre sèche ou de microsphères

PASS - LASS / Pharmacie

SOMMAIRE

- 1- Introduction : voies transmuqueuses
- 2- Voie nasale
 - 2-1- utilisation et intérêt de la voie nasale
 - 2-2- caractéristiques anatomiques des cavités nasales
 - 2-3- structure de l'épithélium respiratoire
 - 2-4- fonctions de la muqueuse nasale
 - 2-5- muqueuse nasale: triple barrière de perméabilité
 - 2-5-1- couche de mucus nasal
 - 2-5-2- barrière de perméabilité cellulaire
 - 2-5-3- barrière de perméabilité enzymatique
- 3- Administration nasale
 - 3-1- avantages et inconvénients de l'administration nasale
 - 3-2- facteurs modifiant la biodisponibilité nasale
 - 3-3- comment augmenter le passage trans-mucosal?
- 4- préparations nasales
 - 4-1- définition
 - 4-2- différentes catégories de préparations nasales
 - 4-3- propriétés des solutions pour la voie nasale
 - 4-4- exemple de formulation d'une solution nasale
 - 4-5- dispositifs d'administration
- 5- Contrôle des préparations nasales
- 6- Conclusion

PASS - LASS / Pharmacie

4- Préparations nasales

4-1 Définition (Pharmacopée européenne)

Préparations **liquides**, **semi solides** ou **solides** destinées à l'administration dans les cavités **nasales** en vue d'une **action locale** ou **systémique**.

Elles contiennent **1 ou plusieurs PA** et sont si possible **non irritantes** et **sans effet** sur les **fonctions de la muqueuse nasale et de ses cils**.

Les **préparations nasales aqueuses** sont **habituellement isotoniques** et peuvent contenir des excipients :

- pour ajuster la viscosité
- pour ajuster ou stabiliser le pH,
- pour augmenter la solubilité du PA
- pour stabiliser la préparation

PASS - LASS / Pharmacie

4- Préparations nasales

4-1 Définition (Pharmacopée européenne)

Les préparations nasales sont **conditionnées** en **recipients multidoses** ou **unidoses**, éventuellement munis d'un dispositif d'administration approprié qui peut être conçu pour empêcher la pénétration de tout agent de contamination.

Sauf exception justifiée et autorisée, les **préparations nasales aqueuses** conditionnées en **recipients multidoses** contiennent un **conservateur antimicrobien** approprié à concentration convenable, sauf si la préparation elle-même possède des propriétés antimicrobiennes adéquates.

PASS - LASS / Pharmacie

SOMMAIRE

- 1- Introduction : voies transmuqueuses
- 2- Voie nasale
 - 2-1- utilisation et intérêt de la voie nasale
 - 2-2- caractéristiques anatomiques des cavités nasales
 - 2-3- structure de l'épithélium respiratoire
 - 2-4- fonctions de la muqueuse nasale
 - 2-5- muqueuse nasale: triple barrière de perméabilité
 - 2-5-1- couche de mucus nasal
 - 2-5-2- barrière de perméabilité cellulaire
 - 2-5-3- barrière de perméabilité enzymatique
- 3- Administration nasale
 - 3-1- avantages et inconvénients de l'administration nasale
 - 3-2- facteurs modifiant la biodisponibilité nasale
 - 3-3- comment augmenter le passage trans-mucosal?
- 4- préparations nasales
 - 4-1- définition
 - 4-2- différentes catégories de préparations nasales
 - 4-3- propriétés des solutions pour la voie nasale
 - 4-4- exemple de formulation d'une solution nasale
 - 4-5- dispositifs d'administration
- 5- Contrôle des préparations nasales
- 6- Conclusion

PASS - LASS / Pharmacie

4- Préparations nasales

4-2 Différentes catégories de préparations nasales

- ▶ les **préparations liquides** pour **instillation ou pulvérisation nasale** : solutions, émulsions ou suspensions
la taille des gouttelettes pulvérisées est telle que leur dépôt se localise dans la cavité nasale
- ▶ les **poudres nasales** : destinées à être insufflées dans les cavités nasales à l'aide d'un dispositif approprié.
la taille des particules des poudres nasales est telle que leur dépôt soit localisé dans la cavité nasale
- ▶ les **préparations nasales semi-solides**
= pommades nasales
- ▶ les **solutions pour lavage nasal**
= solutions aqueuses isotoniques destinées au nettoyage des fosses nasales
- ▶ les **bâtons pour usage nasal**

PASS - LASS / Pharmacie

SOMMAIRE

- 1- Introduction : voies transmuqueuses
- 2- Voie nasale
 - 2-1- utilisation et intérêt de la voie nasale
 - 2-2- caractéristiques anatomiques des cavités nasales
 - 2-3- structure de l'épithélium respiratoire
 - 2-4- fonctions de la muqueuse nasale
 - 2-5- muqueuse nasale: triple barrière de perméabilité
 - 2-5-1- couche de mucus nasal
 - 2-5-2- barrière de perméabilité cellulaire
 - 2-5-3- barrière de perméabilité enzymatique
- 3- Administration nasale
 - 3-1- avantages et inconvénients de l'administration nasale
 - 3-2- facteurs modifiant la biodisponibilité nasale
 - 3-3- comment augmenter le passage trans-mucosal?
- 4- préparations nasales**
 - 4-1- définition
 - 4-2- différentes catégories de préparations nasales
 - 4-3- propriétés des solutions pour la voie nasale**
 - 4-4- exemple de formulation d'une solution nasale
 - 4-5- dispositifs d'administration
- 5- Contrôle des préparations nasales
- 6- Conclusion

PASS - LASS / Pharmacie

4- Préparations nasales

4-3- Propriétés des solutions pour la voie nasale

- ▶ pH: 4,5 à 6,5 (irritation minimale)
 - ⇒ utilisation de tampons:
 - phosphates mono et disodique (pH 5,4 à 8)
 - ac citrique-citrate trisodique (pH 3 à 6)
- ▶ isotonie (idem voie parentérale: hypoT est préjudiciable, hyperT possible mais peut aplatiser cellules épithéliales et inhiber activité ciliaire)
- ▶ viscosité (si ↑ ⇒ prolongation effet, amélioration absorption)
 - généralement $\eta \approx 50$ cp (η fluide péri-ciliaire)
- ▶ stérilité non obligatoire (svt remplissage aseptique ou stérilisation terminale)
- ▶ conservateurs: chlorure de benzalkonium (nb effets indésirables : irritation muqueuse, inhibition ft ciliaire et gonflement mucus)

PASS - LASS / Pharmacie

SOMMAIRE

- 1- Introduction : voies transmuqueuses
- 2- Voie nasale
 - 2-1- utilisation et intérêt de la voie nasale
 - 2-2- caractéristiques anatomiques des cavités nasales
 - 2-3- structure de l'épithélium respiratoire
 - 2-4- fonctions de la muqueuse nasale
 - 2-5- muqueuse nasale: triple barrière de perméabilité
 - 2-5-1- couche de mucus nasal
 - 2-5-2- barrière de perméabilité cellulaire
 - 2-5-3- barrière de perméabilité enzymatique
- 3- Administration nasale
 - 3-1- avantages et inconvénients de l'administration nasale
 - 3-2- facteurs modifiant la biodisponibilité nasale
 - 3-3- comment augmenter le passage trans-mucosal?
- 4- préparations nasales**
 - 4-1- définition
 - 4-2- différentes catégories de préparations nasales
 - 4-3- propriétés des solutions pour la voie nasale
 - 4-4- exemple de formulation d'une solution nasale**
 - 4-5- dispositifs d'administration
- 5- Contrôle des préparations nasales
- 6- Conclusion

PASS - LASS / Pharmacie

4- Préparations nasales

4-4- Exemple de formulation d'une solution nasale

TOUT EST SOLUBLE DANS L'EAU

- ▶ **Eau purifiée:** pour préserver la ft muqueuse + cils
- ▶ **Co-solvant:** éthanol, glycérol, polyéthylène glycol...
- ▶ **Agents de solubilisation:** cyclodextrines, tensioactifs,...
- ▶ **Agents d'ajustement du pH:** NaOH, HCl,... ou MT
- ▶ **Agent d'isotonie:** NaCl, glucose,...
- ▶ **Agent viscosifiant:** polymère hydrophile (méthyl, hydroxyéthyl, hydroxypropylcellulose...)
- ▶ **Agent conservateurs:** parabens, chlorure de benzalkonium, bisulfite (ou métabisulfite) de Na,...

PASS - LASS / Pharmacie

SOMMAIRE

- 1- Introduction : voies transmuqueuses
- 2- Voie nasale
 - 2-1- utilisation et intérêt de la voie nasale
 - 2-2- caractéristiques anatomiques des cavités nasales
 - 2-3- structure de l'épithélium respiratoire
 - 2-4- fonctions de la muqueuse nasale
 - 2-5- muqueuse nasale: triple barrière de perméabilité
 - 2-5-1- couche de mucus nasal
 - 2-5-2- barrière de perméabilité cellulaire
 - 2-5-3- barrière de perméabilité enzymatique
- 3- Administration nasale
 - 3-1- avantages et inconvénients de l'administration nasale
 - 3-2- facteurs modifiant la biodisponibilité nasale
 - 3-3- comment augmenter le passage trans-mucosal?
- 4- préparations nasales**
 - 4-1- définition
 - 4-2- différentes catégories de préparations nasales
 - 4-3- propriétés des solutions pour la voie nasale
 - 4-4- exemple de formulation d'une solution nasale
 - 4-5- dispositifs d'administration**
- 5- Contrôle des préparations nasales
- 6- Conclusion

PASS - LASS / Pharmacie

4- Préparations nasales 4-5- Dispositifs d'administration

Préparations liquides pour pulvérisation nasale = solutions, émulsions ou suspensions

Récipients : unidose ou multidoses (15-30ml)

Dispositifs:

- gouttes nasales: flacons compte goutte, flacon en plastique souple à presser



PASS - LASS / Pharmacie

4- Préparations nasales

4-5- Dispositifs d'administration

- spray Nasal : récipients pressurisés avec ou sans valve doseuse, aérosol doseur



PASS - LASS / Pharmacie



4- Préparations nasales

4-5- Dispositifs d'administration

dispositifs différent au niveau de:

- précision + reproductibilité dose: spray > flacon souple > gouttes
- facilité d'utilisation
- coût: gouttes, fl presser < spray
- taille et distribution des gouttelettes (flacons souples): ft (pression appliquée sur le flacon)
- efficacité:
 - *gouttes meilleur chez enfant (↑nb gouttes chez l'adulte pour couvrir la muqueuse ⇒ clairance rapide (déglutition))
 - * durée d'action des gouttes chez adulte < spray
 - * déposition/muqueuse: gouttes < flacon souple < spray
- contamination bactérienne (< avec sprays)

PASS - LASS / Pharmacie

4- Préparations nasales

4-5- Dispositifs d'administration

Gouttes nasales



spray nasal



Gouttes déposées dans toute la cavité nasale jusqu'au nasopharynx : surface effective > spray pour une **absorption immédiate**;
PA déposé sur régions ciliées de la muqueuse est disponible pour CL MC
PA déposé au nv nasopharynx est immédiatement dégluti



Spray : dépôt préférentiel des particules de l'aérosol par **impaction inertielle** dans les parties antérieures non ciliées des fosses nasales où DMC est faible, transport lent vers le pharynx est favorable à l'absorption

PASS - LASS / Pharmacie

4- Préparations nasales

4-5- Dispositifs d'administration

Poudres nasales = préparations solides
Dispositif = inhalateur à poudre sèche
avantages: pas de conservateurs, meilleure stabilité

Préparations nasales semi-solides = gels ou pommades
formulations classiques
avantages: meilleur rétention après administration, meilleure absorption, ↓ irritation (agents émoullissants)

Bâtons pour usage nasal



Solutions pour lavage nasal



PASS - LASS / Pharmacie

SOMMAIRE

- 1- Introduction : voies transmuqueuses
- 2- Voie nasale
 - 2-1- utilisation et intérêt de la voie nasale
 - 2-2- caractéristiques anatomiques des cavités nasales
 - 2-3- structure de l'épithélium respiratoire
 - 2-4- fonctions de la muqueuse nasale
 - 2-5- muqueuse nasale: triple barrière de perméabilité
 - 2-5-1- couche de mucus nasal
 - 2-5-2- barrière de perméabilité cellulaire
 - 2-5-3- barrière de perméabilité enzymatique
- 3- Administration nasale
 - 3-1- avantages et inconvénients de l'administration nasale
 - 3-2- facteurs modifiant la biodisponibilité nasale
 - 3-3- comment augmenter le passage trans-mucosal?
- 4- préparations nasales
 - 4-1- définition
 - 4-2- différentes catégories de préparations nasales
 - 4-3- propriétés des solutions pour la voie nasale
 - 4-4- exemple de formulation d'une solution nasale
 - 4-5- dispositifs d'administration
- 5- Contrôle des préparations nasales**
- 6- Conclusion

PASS - LASS / Pharmacie

5- Contrôle des préparations nasales

► stérilité

Lorsque l'étiquette indique que la préparation est stérile, celle-ci satisfait à l'essai de stérilité
ex: solution pour lavage nasal destiné à être appliqué sur une partie lésée ou à être utilisée avant une intervention chirurgicale

► uniformité de masse

solutions pour instillation nasale, solutions pour pulvérisation nasale en récipient doseur

► uniformité de teneur

suspensions et émulsions pour instillation nasale

► uniformité de la dose délivrée

récipients doseurs

PASS - LASS / Pharmacie

SOMMAIRE

- 1- Introduction : voies transmuqueuses
- 2- Voie nasale
 - 2-1- utilisation et intérêt de la voie nasale
 - 2-2- caractéristiques anatomiques des cavités nasales
 - 2-3- structure de l'épithélium respiratoire
 - 2-4- fonctions de la muqueuse nasale
 - 2-5- muqueuse nasale: triple barrière de perméabilité
 - 2-5-1- couche de mucus nasal
 - 2-5-2- barrière de perméabilité cellulaire
 - 2-5-3- barrière de perméabilité enzymatique
- 3- Administration nasale
 - 3-1- avantages et inconvénients de l'administration nasale
 - 3-2- facteurs modifiant la biodisponibilité nasale
 - 3-3- comment augmenter le passage trans-mucosal?
- 4- préparations nasales
 - 4-1- définition
 - 4-2- différentes catégories de préparations nasales
 - 4-3- propriétés des solutions pour la voie nasale
 - 4-4- exemple de formulation d'une solution nasale
 - 4-5- dispositifs d'administration
- 5- Contrôle des préparations nasales
- 6- Conclusion

PASS - LASS / Pharmacie

6- Conclusion

- ▶ Voie utilisée pour un effet **local** ou **systémique**, pour la **vaccination**, et pour un **accès direct au cerveau** (en développement/ <1% dose administrée)
- ▶ Les cavités nasales contiennent un **mucus** qui est propulsé vers le nasopharynx par les **cils**; mécanisme = **clairance muco-ciliaire** élimine tout xénobiotique de la cavité nasale
- ▶ Les cavités nasales contiennent un **équipement enzymatique** qui constitue une **barrière métabolique** pouvant diminuer l'absorption et/ou inactiver les PA
- ▶ Principales stratégies pour **améliorer l'absorption systémique** consistent à augmenter la **solubilité aqueuse**, réduire la **dégradation enzymatique**, augmenter le **temps de contact avec la muqueuse** et augmenter la **perméabilité muco-sale**
- ▶ Gouttes nasales et sprays = formes traditionnelles
- ▶ Principales formes galéniques = solutions, suspensions, poudres et préparations semi-solides

PASS - LASS / Pharmacie