

# Les préparations pour inhalation

Cours de pharmacie galénique 2021/2022

Dr. HAMICI. A



**Université Mostefa Ben Boulaid Batna -2-  
Faculté de médecine  
Département de pharmacie  
Service de pharmacie galénique**

2021-2022

## **PLAN DU COURS**

**- Introduction**

**I. Classification des préparations destinées à la voie aérienne**

**II. Définition des préparations pour inhalation**

**III. Les aérosols**

**III.1. Définition**

**III.2. Avantages et inconvénients**

**IV. Dispositifs d'administration**

**IV.1. Nébuliseur**

**IV.2. Inhalateur à poudre**

**IV.3. Inhalateurs pressurisés à valves doseuses**

**IV.3. 1. Principe de fonctionnement :**

**IV.3. 2. Intérêt des deux types de pulvérisateurs**

**IV.3. 3. Gaz propulseurs**

**IV.3. 4. Conditionnement**

**IV.3. 5. Remplissage**

**IV.3. 6. Essais**

**- Bibliographie**

**Université Moustefa Ben Boulaid Batna -2-**

**Faculté de médecine**

**Département de pharmacie**

**Service de pharmacie galénique**

**2021-2022**

## PRÉPARATIONS POUR INHALATION

### - Introduction

Les muqueuses des voies aériennes sont utilisées pour administrer de nombreux médicaments :

- Sous forme gazeuse (protoxyde d'azote);
- Produits volatils (anesthésiques halogénés);
- PA solides ou liquides en suspension dans un gaz vecteur (aérosols).

Ces muqueuses sont utilisées comme voie d'administration pour avoir un effet systémique ou local, surtout dans traitement des affections broncho-pulmonaires (asthme, BPCO, mucoviscidose) et ORL (sinusites, laryngites) et même le diabète.

*« La muqueuse alvéolaire par sa riche vascularisation et par son importante surface d'absorption offre de nombreux avantages ».*

Il existe de nombreuses formes pharmaceutiques pour l'administration par voie aérienne dont les principales sont :

Les aérosols « La forme la plus spécifique à la voie pulmonaire » ;

Les gargarismes et les collutoires ;

Les préparations nasales ;

Les poudres pour inhalation ;

Les pâtes et gommes à mâcher,

Les pastilles et comprimés à sucer.

### I. Classification des préparations destinées à la voie aérienne :

En tenant compte que l'administration peut être faite par le nez ou par la bouche, on peut faire une classification en :

#### - Formes rhinopharyngées :

- Instillations nasales : ce sont les gouttes et les pommades nasales qui restent préférées pour les nourrissons.
- Pulvérisations : elles sont plus efficaces, mais elles restent limitées aux voies aériennes supérieures.

#### - Formes buccopharyngées :

- Collutoires pour badigeonnage
- Collutoires pour pulvérisation.

- **Forme rhino-buccopharyngées :** l'administration peut se faire, indifféremment ou à la fois par le nez et par la bouche. C'est le cas de certaines formes pour inhalation.

Deux autres monographies ont été ajoutées à la Pharmacopée pour mieux cerner ces préparations :

- **Préparations pour inhalation**

- Les préparations liquides destinées à être converties en vapeur
- Les préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs
- Les **préparations liquides dispersées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse**
- Les poudres pour inhalation

- **Préparations nasales**

- Les préparations liquides pour instillation ou pulvérisation nasale
- Les poudres nasales
- Les préparations nasales semi-solides
- Les solutions pour lavage nasale
- Les bâtons pour usage nasale

## II. Définition des préparations pour inhalation :

*Selon la Pharmacopée Européenne 7<sup>ème</sup> édition :*

Les préparations pour inhalation sont des préparations liquides ou solides destinées à être administrées dans les poumons sous forme de vapeurs ou d'aérosols, en vue d'une action locale ou systémique. Elles contiennent un ou plusieurs principes actifs qui peuvent être dissous ou dispersés dans un excipient approprié. Les préparations pour inhalation peuvent, suivant leur type, contenir des gaz propulseurs, des co-solvants, des diluants, des conservateurs antimicrobiens, des solubilisants, des stabilisants, etc.

*La Pharmacopée distingue 04 catégories particulières, 03 liquides et 01 solide :*

- Les « préparations liquides destinées à être converties en vapeur » : ce sont des solutions et des dispersions qui sont ajoutées à de l'eau chaude au contact de laquelle ils dégagent des vapeurs aussitôt inhalées par le patient.
- Les « préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs » : les nébuliseurs sont des dispositifs qui convertissent les liquides en aérosols sous l'effet d'un gaz sous pression, de vibration ultrasonique ou par d'autres méthodes.
- Les « **préparations liquides dispersées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse** » :
- Les « poudres pour inhalation » sont présentées sous forme de poudre unidose ou multidose.

## III. Les aérosols

### III.1. Définition :

Ce sont des dispersions dans l'air de très fines gouttelettes liquide ou particules solide dont le diamètre moyen est inférieur à 5 microns mais voisin de cette valeur. Ils sont utilisés pour introduire des médicaments dans les alvéoles pulmonaires sans rétention dans les voies respiratoires hautes.

En d'autres termes, ce sont des suspensions stables de particules solides ou liquides de petit diamètre dans un mélange gazeux (air ou oxygène). C'est le nuage de particules que le patient inhale.

On distingue :

- ⊙ **Aérosols vrais** : Administration Trans-pulmonaire.
- ⊙ **Médicaments conditionnés sous pression** : Traitement locaux, ou administration dans une cavité du corps.

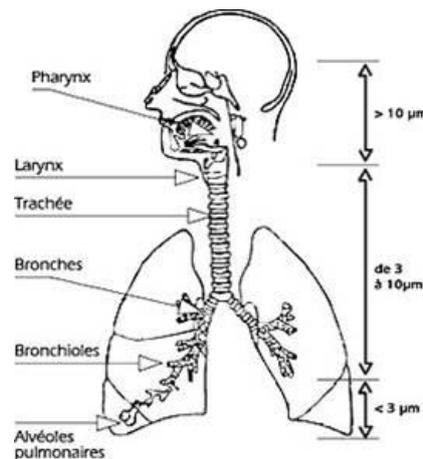


Fig. 1. Degré de pénétration des particules dans la voie pulmonaire

### III.2. Avantages et inconvénient de la forme aérosol :

- Facilité d'administration
- Amélioration de la conservation
- Maintien de la stérilité (si exigé)
- Possibilité de dosage précis (valve doseuse)

#### ⊙ **Aérosols vrais**

- Rapidité d'action (peu remplacer la voie injectable)
- Évite le tractus gastro-intestinal

#### ⊙ **Aérosol a action locale**

- Suppression et réduction de l'irritation produite par l'application locale (surtout sur une peau lésée)

Par contre, l'usage des aérosol doseurs se heurte à la mauvaise coordination **main-poumon** chez les enfants d'où l'usage des chambres d'inhalation ou de poudre pour inhalation.

## IV. Dispositifs d'administration

Les préparations qui doivent être converties en aérosols sont administrées à l'aide de l'un des dispositifs suivants :

- ⊙ Nébuliseur,
- ⊙ Inhalateur pressurisé à valve doseuse,
- ⊙ Inhalateur à poudre.

### IV.1. Nébuliseur

**Nébulisation** : action de créer un aérosol à partir d'un liquide.

Le nébuliseur (nébulisateur) est un dispositif médical permettant l'administration rapide de substances actives par nébulisation au niveau des voies respiratoires.

Il se compose d'un compresseur, d'un réservoir, d'un kit de nébulisation, d'un tube à air, de filtres de rechange, d'un embout buccal et nasal, d'un masque et d'un générateur. Ce dernier permet de pulvériser une substance active via un système de gaz comprimé.



**Fig. 2. Utilisation d'un nébuliseur**

On distingue trois principales variantes de cet appareil :

**Les appareils pneumatiques** : ils sont bruyants mais ils ont l'avantage d'être compatibles avec tous les médicaments. Ils sont les plus répandus.

**Les nébuliseurs ultrasoniques** : ce sont des dispositifs silencieux, en revanche les corticoïdes, les liquides visqueux ou huileux et les mélanges ne sont pas compatibles.

**Les nébuliseurs à membrane ou à tamis vibrant**, sont silencieux et de petite taille, mais ils sont coûteux et inappropriés pour l'usage hospitalier à cause de la difficulté de désinfection.

## IV.2. Inhalateur à poudre

C'est un dispositif permettant l'inhalation d'une poudre médicamenteuse sous l'effet d'une profonde inspiration. Il en existe deux sortes :

**Formes multidoses** : l'inhalateur comporte un système doseur intégré.

**Formes unidoses** : peuvent être des capsules, des comprimés ou des doses de poudre en alvéoles d'aluminium. L'inhalateur va assurer la libération et la dispersion de la poudre à partir de ces formes.



Fig. 3. Différentes formes d'inhalateur à poudre

## IV.3. Inhalateurs pressurisés à valves doseuses :

Les préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse sont des solutions, suspensions ou émulsions conditionnées en récipients spéciaux comportant une valve doseuse et maintenues sous pression avec des gaz ou des mélanges de gaz propulseurs liquéfiés appropriés, qui peuvent également servir de solvants. Des co-solvants, des solubilisants et des stabilisants appropriés peuvent être ajoutés.

*Pharmacopée Eur. 7<sup>ème</sup> édition*

### IV.3.1. Principe de fonctionnement :

Un récipient étanche contenant :

- une phase liquide à disperser qui est soit un principe actif liquide, soit un principe actif en solution, en émulsion ou en suspension.
- une phase gazeuse : le gaz propulseur,
- une valve assurant le bouchage et comprenant le dispositif de pulvérisation.

La valve comporte un tube plongeur amenant le liquide vers un gicleur dont l'orifice débouche sur l'extérieur, un clapet ou soupape qui permet ou non, selon sa position, la communication entre le tube plongeur et le gicleur, un ressort qui assure la fermeture du clapet en période de non utilisation. Ce ressort n'existe pas toujours dans les valves à déformation. Un bouton-poussoir qui, actionné par l'utilisateur, permet l'ouverture du clapet (sur le schéma, le clapet est en position de non utilisation).

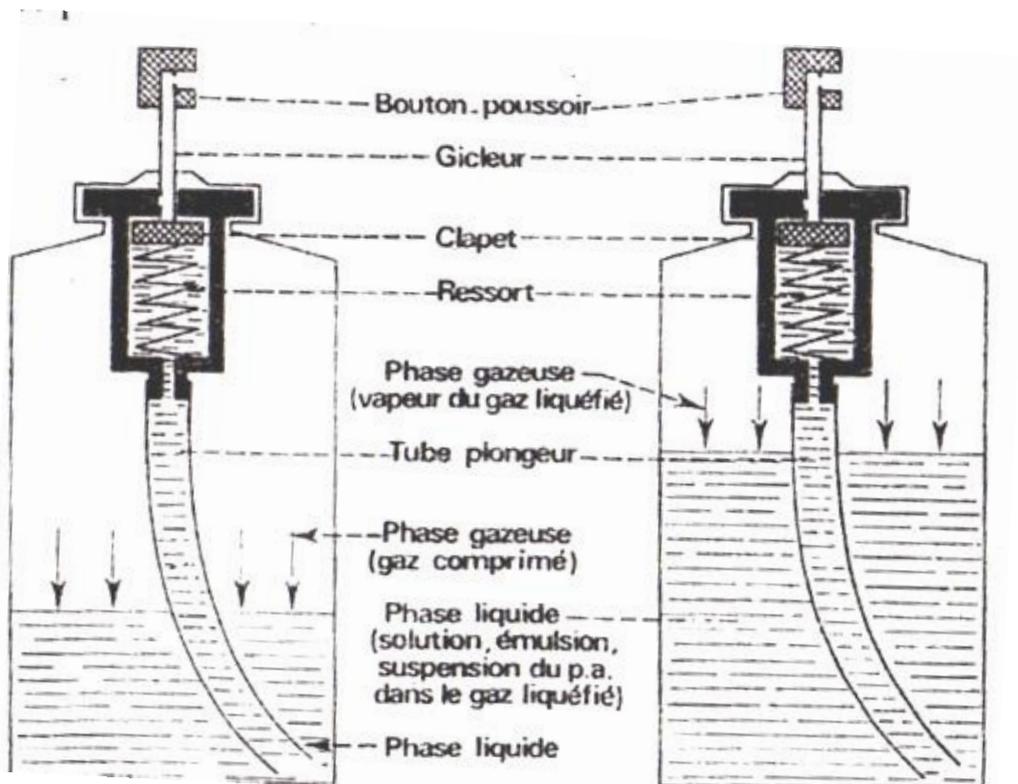


Fig. 4. Bombe aérosol gaz comprimé

Fig. 5. Bombe aérosol gaz liquéfié

#### A. Dispositif à gaz comprimé

La dispersion du liquide en fines gouttelettes dans l'air atmosphérique est uniquement assurée, dans le cas du gaz comprimé par son passage sous pression à, travers l'orifice supérieur du gicleur : il s'agit donc d'une dispersion mécanique. La pression est due au gaz comprimé. Elle s'exerce à la surface du liquide et se transmet au sein du liquide jusqu'à l'orifice du gicleur.

#### B. Dispositif à gaz liquéfié

La dispersion ici n'est pas uniquement mécanique. La pression gazeuse intervient aussi mais n'est pas seule à intervenir. En effet ce qui sort par le gicleur, c'est un mélange de principe actif et de gaz liquéfié. Ce dernier se trouve brutalement à la pression atmosphérique et passe instantanément de l'état liquide à l'état de vapeur en dispersant le principe actif auquel il se trouvait mêlé.

### IV.3.2. Intérêt des deux types de pulvérisateurs

#### A. Gaz comprimé

**Avantages :** la pression varie très peu en fonction de la température. Les risques d'explosion sont faibles lorsque l'appareil est placé dans un endroit à température assez élevée.

**Inconvénients :** La dispersion, uniquement mécanique, est moins efficace. L'obtention d'une pression importante nécessite la présence d'un volume de gaz important, environ 50 % du volume total du récipient. Si par erreur, l'utilisateur appuie sur le bouton-poussoir alors que le pulvérisateur se trouve la tête en bas, l'extrémité du tube plongeur se trouvant dans la phase gazeuse tout le gaz sort en quelques secondes.

#### B. Gaz liquéfié

**Avantages :** Mécanisme de dispersion plus efficace. Volume occupé par la phase gazeuse plus faible (environ 25 %). La pression constante pendant toute la durée de l'utilisation du fait qu'il y a vaporisation de gaz liquéfié au fur et à mesure que le volume disponible pour la phase gazeuse augmente.

**Inconvénients :** La pression à l'intérieur du récipient varie avec la température. Risque d'explosion si la température atteint 50°C. Sensation de froid sur les tissus.

### IV.3.3. Gaz propulseurs

#### Gaz comprimé

- Azote.
- Protoxyde d'azote.
- Gaz carbonique

#### Gaz liquéfié

- Il s'agit surtout des gaz **chlorofluorocarbone (CFC)** ou **hydrofluoroalcanes (HFA)** tels que :
  - Fréons.
  - Flugènes.
  - Frigène.

**NB :** les CFC sont de moins en moins utilisés, car soupçonnés d'être très polluants pour l'environnement.

#### IV.3.4. Conditionnement

- **Récipients**

- Métalliques**

- . En fer, en tôle de fer vernie ou étamée (fer blanc).

- . Aluminium de 25 à 40/100 de mm.

- Ils sont légers, résistent à la pression et leurs prix est relativement bas.

- Verre**

- Verre blanc ordinaire épais. Ils sont moins altérables mais plus fragiles et plus lourds. Ils sont toujours revêtus d'une gaine de matière plastique anti-éclats.

- **La Valve**

- Assure l'obturation étanche du récipient et la distribution par pulvérisation.
  - *Valve doseuse* : chaque pression libère une dose déterminée de liquide pulvérisé.
  - Le bouton-poussoir est en général muni d'un applicateur adapté au lieu d'application.

- ⊙ Exemple :

- Valve à enfouissement.*

- Valve à déformation.*

#### IV.3.5. Remplissage

- Procédé par pression

- Utilisable pour les gaz comprimés et les gaz liquéfiés. (Répartition du gaz après la pose de la valve).

- Procédé par le froid

- Utilisable uniquement pour les gaz liquéfiés. (Répartition du gaz avant la pose de la valve).

#### IV.3.6. Essais :

- **Essais sur la matière première :**

- ⊙ **Principes actifs :**

- Identification.

- Pureté.

- Dosage.

- Viscosité.

- Densité.

- Homogénéité.

**⊙ Gaz :**

Pression de vapeur.

Point d'ébullition.

Teneur en eau.

Recherche d'impuretés.

**➤ Essais sur le conditionnement :****⊙ Récipients :**

Dimensions.

Résistance à la pression.

Corrosion.

Inertie vis-à-vis du contenu.

**⊙ Valve**

Dimensions.

Fonctionnement.

Inertie vis-à-vis du contenu.

**➤ Essais sur le produit fini :**

- ⊙ Contrôle de l'inflammabilité.
- ⊙ Contrôle de vaporisation.
- ⊙ Mesure du débit de la valve.
- ⊙ Forme du jet.
- ⊙ Contrôle de l'étanchéité.
- ⊙ Contrôle de la dimension des particules.

**• Bibliographie**

- **Le Hir Alain** Abrégé de Pharmacie Galénique (bonnes pratiques de fabrication des médicaments) 8<sup>ème</sup> édition – édition Masson 2001 pages 359-371
- **Denine Rachid** cours de Pharmacie Galénique – édition OPU 10/2008 pages 129-139
- **Seiller Monique, Martini Marie-Claude** Formes pharmaceutiques pour application locale – édition Lavoisier Galénica 1996 pages 311-338
- **Wehrlé Paul** Pharmacie galénique (formulation et technologie Pharmaceutique) édition Maloine 2007 pages 161-186
- **Falson-Reig Françoise, Faivre Vincent, Pirot Fabrice** Nouvelles formes médicamenteuses – édition Tec et Doc/ E.M.inter/Lavoisier 2004 pages 195-212