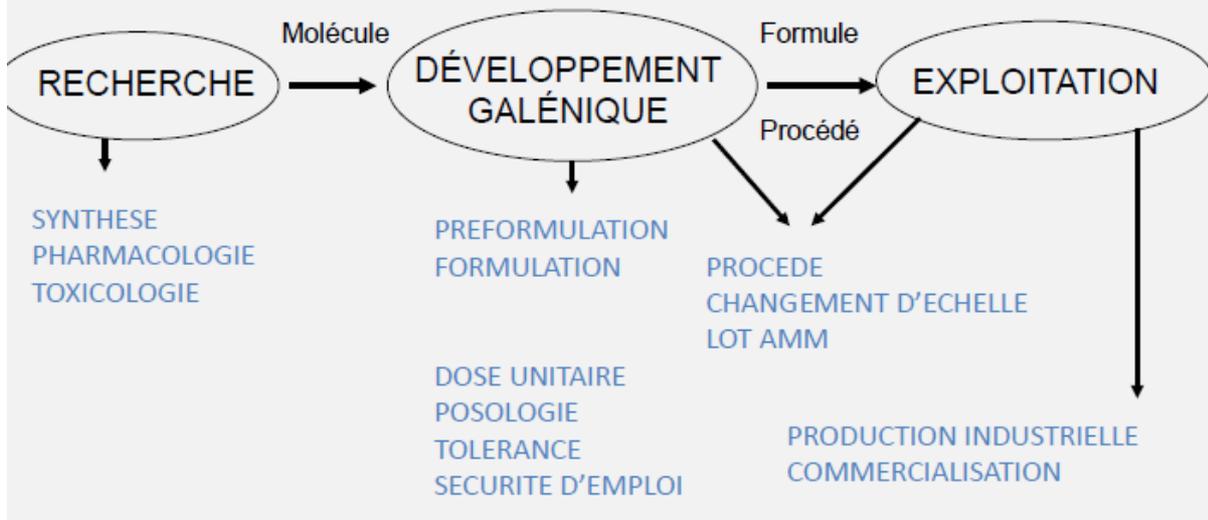


III.1 Préformulation

1. Généralités

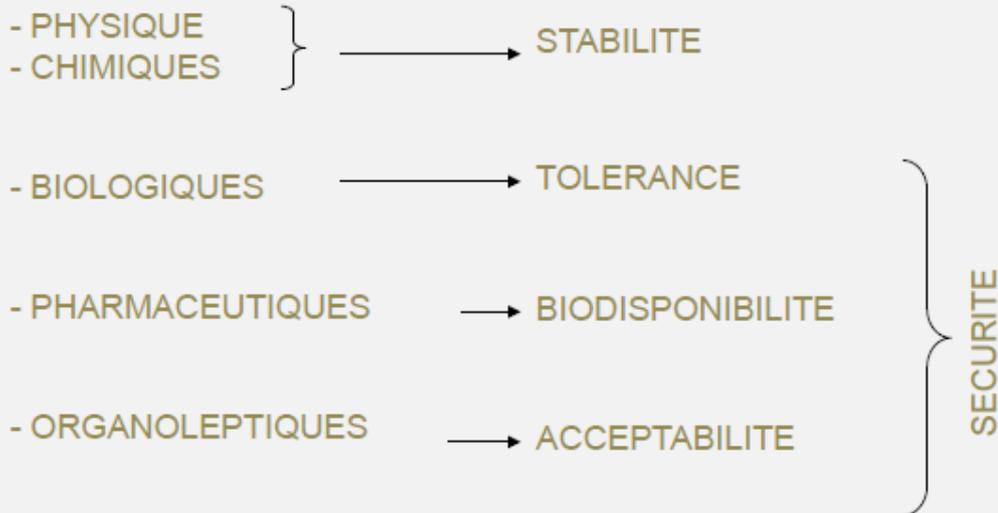
□ Rôle de la Galénique dans le développement de médicament



PREFORMULATION

Etude des caractéristiques du principe actif

Conséquences galéniques



Préformulation =

- Carte d'identité physique et physicochimique du principe actif
pureté,
solubilité, dissolution, pKa, LogP, LogD, état physique
stabilité
- Étude du comportement et des interactions en présence d'excipients
- Aptitude à la formulation et aux procédés

III.2 les voies d'administration

Introduction:

La voie d'administration est le lieu d'introduction d'un médicament dans l'organisme.

Les voies d'administration sont classées en fonction :

- Du site d'administration
- De l'effraction de la peau et/ou des muqueuses
- De l'utilisation par voie générale (systémique) ou locale

II.2.1 Les principales voies d'administration des médicaments :

Selon le site d'administration du médicament et le type de l'effraction (peau/muqueuse), on distingue :

- **Voie orale**
- **Voie transcutanée (parentérale)**
- **Voies transmuqueuses**
- **Voie cutanée**
- **Voie percutanée**

a) La voie orale (peros) :

C'est la voie la plus utilisée, elle consiste à l'introduction du médicament par la bouche, pour passer à l'estomac puis à l'intestin grele où se situent les microvillosités de résorption. Une fois absorbé le principe actif est transporté par la veine porte vers le foie avant d'atteindre la circulation systémique.

Le principe actif peut subir une biotransformation pré-systémique à trois niveaux :

- Au niveau de la lumière gastro-intestinale par des enzymes ou des bactéries de la flore intestinale.
- Au niveau de la paroi intestinale (par les cellules intestinales ou entérocytes)
- Au niveau hépatique par les enzymes des hépatocytes (premier passage hépatique)

Ceci explique en partie la diminution de la biodisponibilité du principe actif administré par voie orale.

Avantages de la voie orale	Inconvénients de la voie orale
<ul style="list-style-type: none">- Facile à utiliser- La mieux supportée- La mieux acceptée- Economique- Réversible en cas d'erreur- Le risque infectieux est minime- Possibilité de lavage gastrique en cas d'intoxication	<ul style="list-style-type: none">- Possibilité d'altération des PA par contact avec les sécrétions du tube digestif, contenant des enzymes ou des bactéries de dégradation: Exemples : L'insuline est dégradé par la peptidase, l'héparine par l'hydrolase,- Problème de flaveur des médicaments (goût et odeur)- Impossibilité d'usage en cas de vomissements ou de coma.- La voie orale facilite l'automédication.- Difficultés à avaler pour certains patients (sujets âgés...)- Variation interindividuel du pH- Interaction avec les substances alimentaires ou avec d'autres médicaments.- Premier passage hépatique (biodisponibilité variable).

1. Voie transcutanée (parentérale ou injectable):

Consiste à faire pénétrer le médicament par effraction à travers la peau. Ces voies demandent un matériel particulier: seringues, aiguilles, perfuseurs, cathéters....

Ce sont donc tous les modes d'administrations de médicaments par effraction de la peau :

- i. Voie intraveineuse (IV) - Intrarachidienne (IR)
- ii. Voie intramusculaire (IM) - Intracardique (IC)
- iii. Voie sous-cutanée (SC) - Intra-artérielle (IA)
- iv. Voie intradermique (ID) - Intra-articulaire...

A. Caractères généraux des voies parentérales :

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">- Pas de 1^{er} passage hépatique- Pas de contact avec les sucs digestifs- Voie utilisée en cas d'inconscience, coma- Utilisée lors de vomissements	<ul style="list-style-type: none">- Le matériel d'injection est à titre personnel pour chaque patient.- Risque infectieux très important- Cette voie est irréversible en cas d'erreur- Peut-être douloureuse

B. Caractères spécifiques des voies parentérales :

1. Voie intraveineuse (IV) : administration directe dans la veine à l'aide d'une aiguille ou après la mise en place d'un cathéter. Cette voie est utilisée comme voie d'urgence, mais également pour des perfusions en continu.

Les injections intraveineuses se font toujours lentement.

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">- Presque 100% de biodisponibilité- Voie d'urgence- Possibilité d'injecter de gros volumes en continu- Meilleur choix pour l'anesthésie générale- Voie intéressante quand le temps de demie vie du traitement est court.	<ul style="list-style-type: none">- La maîtrise des gestes techniques d'injection est indispensable.- Risque de lésions des parois veineuses- On ne peut utiliser que de solutions aqueuses- Solutés isotoniques (même concentration osmotique que le sang)- Injection à pratiquer lentement en surveillant le patient- Couteuse (médicament stérile et apyrogène)- Possibilité des erreurs d'injection.

2. Voie intramusculaire (IM) : administration dans le tissu musculaire profond (muscle fessier...) avec une aiguille longue (40mm).

Le muscle étant richement vascularisé, le médicament va diffuser dans les vaisseaux sanguins et la circulation générale.

- **Avantages :**
 - Accès plus facile que la voie IV
 - Possible utilisation de solutions aqueuses ou huileuses
 - Permet un traitement à action prolongée
- Relativement peu douloureuse (moins de fibres sensitives) sauf la quinine et la pénicilline

- **Inconvénients :**

- Risque infectieux
- Volume limité
- Lésion possible du nerf sciatique en cas d'administration dans le muscle fessier.
- Risque d'enkystement en cas d'injection superficielle ou trop rapide.

3. Voie sous-cutanée (SC) : administration sous la peau dans le tissu conjonctif (au niveau de l'abdomen, de la face externe de la cuisse).

Par cette voie, on utilise surtout des médicaments en solutions aqueuses isotoniques.

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> - Facile à réaliser. - Permet les auto- injections (par le patient lui-même) - Effet stable et prolongé 	<ul style="list-style-type: none"> - Injection des petits volumes et des produits non irritants. - La résorption peut être irrégulière et un peu plus lente que par voie intramusculaire - Injections assez douloureuses

4. Voie intradermique (ID) : administration immédiatement sous la surface de la peau, à la limite de l'épiderme et du derme. Utilisée pour faire des tests d'allergie, des tests tuberculiques ou des tests de désensibilisation.

5. Voie intrarachidienne (IR) : administration dans l'espace situé entre la moelle épinière et la colonne vertébrale.

Utilisée pour faire des anesthésies, des péridurales (anesthésier le bassin) ou bien pour soigner certaines méningites.

- **Inconvénient :** on peut déclencher des convulsions avec certains produits

6. Voie intracardiaque (IC) : administration dans le muscle cardiaque. Elle est utilisée en dernier recours, pour la réanimation (adrénaline pour relancer le cœur)

7. Voie intra-artérielle (IA) : administration dans une artère .C'est une voie d'exception car elle est dangereuse (risque d'hémorragie, risque de gangrène)

8. Voie intra-articulaire : administration dans une articulation pour faire des infiltrations (anti-inflammatoires).

b) Voies transmuqueuses :

Les muqueuses sont des tissus sensibles, fragiles et irritables. Très richement vascularisée: permet aux PA capables de les traverser d'être véhiculés par le sang jusqu'à l'organe cible.

A- voie pulmonaire :

C'est l'administration des médicaments sous forme :

- Gazeuse (protoxyde d'azote)
- Volatil (anesthésiques halogénés)
- Principes actifs solides ou liquides en suspension dans un gaz vecteur (aérosol)

Le principe actif franchit les alvéoles pulmonaires (anesthésique) ou non (antihistaminique)

B- Voie nasale : Peu de produits actifs sont résorbés par cette voie et la qualité de résorption est irrégulière (peu utilisée)

C-Voie sublinguale :

Le médicament est croqué ou se délite au contact de la salive (sans être avalé), et libère le

principe actif qui est résorbé au travers la muqueuse sublinguale très vascularisée.

Deux avantages pour cette voie :

- Pas de dégradation du médicament par les sucs digestifs et au premier passage hépatique.
- Rapidité d'action (crise d'angine de poitrine).

D-Voie rectale :

Administration de médicaments dans le rectum (partie terminale du tube digestif).

Résorption au niveau des veines hémorroïdales moyennes → direct dans la circulation supérieure → passage hépatique

Action locale ou générale.

- **Avantage:**

- Pas de nausées, ni de vomissements
- Facilité d'emploi chez les enfants et les nourrissons
- Permet d'éviter l'effet de premier passage

- **Inconvénients :**

- Biodisponibilité variable selon l'individu
- Irritation des muqueuses rectales
- Non utilisable en cas de fissures
- Possibilité de rejet

E. Voie vaginale : Médicaments sous forme d'ovules directement administrés dans le vagin. Action locale.

F- Voie buccale : Utilisation locale pour traiter les affections buccales.

G- Voie oculaire : Médicaments placés directement au niveau de l'oeil pour une action locale. Muqueuse fragile et sensible (médicaments doit être stériles).

H- Voie auriculaire : administration de médicaments dans les oreilles en vue d'une action locale.

c) Voie cutanée :

On applique par cette voie des principes actifs sur le revêtement cutané pour un but exclusivement local. La pénétration se fait au niveau de l'épiderme, et elle dépend de différents facteurs :

- L'état de la peau, si elle est lésée (plaie, brûlure, eczéma), le passage est plus important
- L'âge du sujet (passage plus important chez les jeunes dû à la teneur en eau plus importante)
- La finesse de la peau
- La nature de l'excipient (certains excipients sont dépourvus de pouvoir de pénétration comme la vaseline)

Avantages:

- on peut avoir une action locale sans avoir besoin d'une administration générale

Inconvénients :

- Absorption irrégulière
- Le risque allergique par cette voie est important
- On peut avoir des effets secondaires généraux (notamment chez les jeunes enfants)

III.3 Le choix des formes galéniques

Le choix de la forme galénique va dépendre de la voie d'administration (VA) et de l'action attendue, des propriétés physico-chimiques du P.A et du souhait d'atteindre un site spécifique de l'organisme

➤ Action thérapeutique attendue

1. Action locale: par exemple la désinfection d'une plaie superficielle par un médicament antiseptique.

Forme galénique = Solution d'antiseptique à usage externe

2. Action systémique: le P.A. doit atteindre différentes parties de l'organisme, par exemple le traitement de l'hypertension artérielle

Forme galénique: comprimé de P.A., administré per os

➤ Des propriétés physico-chimiques du P.A

1. Stabilité: en fonction de la VA, ➔ P.A. va dans des milieux physiologiques: ex. liquides du tube digestif (pH, enzymes...) Stabilité du P.A dans ces milieux ?

Dégradation du P.A. avant d'avoir agit ? *Forme galénique protégeant le P.A.*

2. Franchissement des barrières biologiques (cf. cours de F. Stanke)

Les propriétés du P.A. lui permettent-elles de franchir les barrières biologiques pour arriver en concentration suffisante au site d'action ?

Forme galénique aidant au franchissement des barrières

Le souhait d'atteindre un site spécifique de l'organisme

- **Ciblage du médicament:** Cas de la vectorisation : la forme galénique se charge de « conduire le P.A. jusqu'au site spécifique d'action.

La forme galénique peut être des vecteurs colloïdaux.

****Autres paramètres influant le choix de la formgalénique

- **Le confort du patient:** faciliter, diminuer le nombre de prises

- **L'âge des patients:** enfants, personnes âgées...

III.4 La classification biopharmaceutique

****Le système de la classification Biopharmaceutique : Biopharmaceutics Classification System (BCS)**

Le Système de classification Biopharmacie (BCS) est un cadre scientifique pour classer les SA en fonction de leur solubilité aqueuse et perméabilité intestinale. Lorsqu'il est combiné avec la dissolution du produit pharmaceutique et l'examen critique des excipients du produit pharmaceutique, il permet l'exonération des études de bioéquivalence en prenant en compte les principaux facteurs qui régissent le taux et le degré d'absorption de la substance active (exposition) des formes orales solides à libération immédiate: la composition en excipient, la dissolution, la solubilité et la perméabilité intestinale.

Biowaiver / exonération des études de bioéquivalence. Il s'agit du processus réglementaire d'approbation des médicaments lorsque le dossier est approuvé sur la base de preuves d'équivalence autres que les études d'équivalence in vivo.

Le système de la classification BCS est une approche scientifique qui vise à prédire l'absorption d'un médicament d'après ses caractéristiques de solubilité en milieu aqueux et de perméabilité intestinale. Selon ce système, les substances pharmaceutiques sont classées dans l'une de ses quatre classes en fonction la solubilité et de la perméabilité :

- Classe I : solubilité élevée, perméabilité élevée
- Classe II : faible solubilité, perméabilité élevée
- Classe III : solubilité élevée, faible perméabilité
- Classe IV : faible solubilité, faible perméabilité

III.5 Coefficient de dissociation

Chaque molécule avant sa dissociation est électriquement neutre

- La concentration et la nature des ions caractérisent la conductivité électrique d'une solution électrolytique
- La dissociation est caractérisée par le coefficient de dissociation α .
- les anions et les cations sont réparties uniformément dans tout le volume d'une solution [(charge (+) = charge(-)] principe d'électro-neutralité.

$$\alpha = \frac{\text{Nb de molécules dissociées}}{\text{Nb total des molécules initiales}}$$

d'où $0 < \alpha < 1$

$\alpha = 1 \rightarrow$ dissociation totale (électrolyte fort)
 $\alpha < 1 \rightarrow$ dissociation partielle
 $\alpha = 0 \rightarrow$ pas de dissociation (solution neutre)

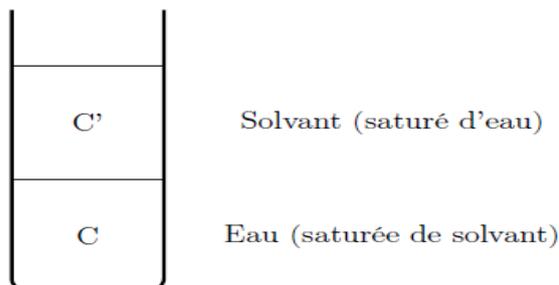
***Coefficient de partage

-Définition

On considère le partage d'un soluté entre l'eau et un solvant non miscible (hexane, éther, chloroforme, octanol...)

Le coefficient de partage P est égal au rapport des concentrations du soluté dans les deux phases :

$$P = \frac{C'}{C}$$



- $C' > C \Rightarrow P > 1 \Rightarrow \log P > 0$: le soluté est dit lipophile (hydrophobe)
- $C' < C \Rightarrow P < 1 \Rightarrow \log P < 0$: le soluté est dit hydrophile