

## Chapitre 3 : Préformulation

### III.1. Les voies d'administration d'un médicament

Les voies d'administration désignent l'ensemble des moyens d'administration d'un médicament ou, plus généralement, d'une substance chimique.

Le choix de la voie d'administration dépend :

- de la biodisponibilité du principe actif,
- de la vitesse d'action désirée,
- de la durée du traitement,
- du nombre de prises par jour,
- du type de malade, c'est-à-dire de son âge (nourrisson, enfant, adulte, vieillard) et aussi de sa situation (debout ou alité, à domicile ou hospitalisé, traitement ambulatoire ou non).

Les voies d'administration sont essentiellement fonction de la forme galénique du médicament, et sont typiquement divisées en trois grandes catégories *entérale*, *parentérale* et *topique*.

#### III.1.1. Voie entérale

Les médicaments administrables par voie entérale peuvent être administrés par :

##### ➤ Voie supérieure :

- la voie buccale, le principe actif diffusent à travers la muqueuse de la bouche.  
Exemples de formes galéniques : comprimés, granules, solutions, gouttes, sprays.
- la voie orale (avalables ou Per os, ), le médicament est avalé par la bouche. Exemples de formes galéniques : les gélules, les comprimés, les dragées, les granules, les solutions buvables (sirops, suspensions buvables, potions) et dans certaines exceptions, des médicaments prévus pour la voie intraveineuse ou des suppositoires.

##### ➤ par voie inférieure,

- La voie rectale, par le rectum. Exemples de formes galéniques : suppositoires.

### III.1.2. Voie parentérale

D'une manière générale, une administration par voie parentérale désigne les formes d'introduction d'un médicament dans l'organisme autre que par la voie digestive. L'introduction est corollaire d'une effraction d'un tissu biologique. Cela désigne par exemple une administration par perfusion.

Les médicaments administrables par voie parentérale sont les solutions physiologiques, suspensions injectables pour la voie générale, ou encore d'autres types de fluides en injection locale.

L'introduction du médicament se fait en employant une méthode de cathétérisme et peut se réaliser sur plusieurs sites :

#### ➤ au niveau de la peau :

- en intradermique, dans le derme
- en sous-cutané, sous le derme

#### ➤ dans les muscles :

- en intramusculaire
- en intracardiaque, spécifiquement dans le cœur

#### ➤ dans les réseaux de liquides biologiques :

- en intravasculaire
  - ✓ en intraveineux, dans le réseau veineux
  - ✓ en intra-artériel, dans le réseau artériel
- en épidural, pour l'anesthésie péridurale
- en intrarachidien
- en extracorporel, lorsque l'administration se fait dans le circuit d'une circulation extracorporelle

#### ➤ dans les espaces virtuels :

- en intrathécal / en rachidien, dans la lumière du rachis
- en intrapéritonéal, dans le péritoine
- en intrapleurale, dans la plèvre

- en intraluminal, dans n'importe quel organe tubulaire
- en intravitréal, dans le corps vitré
- en intracaverneux,
- en intraventriculaire

➤ **dans les os :**

- en intraosseux, dans la moelle du corps long de l'os
- en palatin, dans le palais
- en intra-articulaire, dans une articulation

➤ **dans la cellule :**

- en intracellulaire

➤ **chez la femme enceinte, en intrafoetal, à destination du fœtus**

- Le choix de la forme galénique découle de la voie d'administration. on recourt généralement à un nombre limité de formes courantes. Dans la majorité des cas, on se limite à une ou deux alternatives

### III.1.3. Voie topique ou cutano-muqueuse

D'une manière générale, une administration par voie cutano-muqueuse désigne une absorption par la peau, les muqueuses ou les membranes. Ces voies peuvent être utilisées pour des traitements à visée locale ou générale (systémique). Les médicaments administrables par cette voie sont les patches, les gels, les crèmes, les pommades, les lotions, les collyres, les sprays, les gouttes ou encore les ovules.

L'absorption se fait:

➤ **par la peau :**

- épidermique (cataplasme, onguent, crème, lotion, émulsion), sur l'épiderme : voie cutanée
- dermique (patch), au-travers du derme : voie transdermique

➤ **par les muqueuses :**

- par voie auriculaire
- par voie nasale
- par voie pulmonaire (inhalation ou instillation), avec absorption par les muqueuses des voies respiratoires par voie vaginale / en intra-utérin, respectivement par le vagin et

l'utérus

- par voie oculaire

➤ **par les membranes :**

- en intra vésicale, par instillation dans la vessie via un cathéter

### **III.2. Classification des formes pharmaceutiques ou galéniques**

La classification des formes galénique peut se faire selon leur consistance ou de leur voie d'administration

#### **III.2.1. Classification des formes pharmaceutiques selon leur consistance**

- Les formes galéniques solides :** Ces formes représentent 80% des formes pharmaceutiques commercialisées, il s'agit de : Poudre, granulé, sachet de poudre, cachet, capsule dure (gélule), capsule molle, comprimé (nu, enrobé, effervescent, dispersible, multicouche, à matrice, osmotique), lyophilisat oral, pâte officinale, pastille, tablette, pilule, sphéroïdes, suppositoire, implants, formes adhésives cutanées et dispositif transdermique...
- Les formes galéniques semi-solides :** Mousse, pommade, crème, gel, pâte...
- Les formes galéniques liquides :** Solution, sirop, suspension, émulsion, collutoire, gargarisme, lotion...

#### **III.2.2. Classification des formes galéniques selon la voie d'administration**

##### **a. Formes pour la voie orale**

Poudre, granulé, sachet de poudre, sachet de granulé, cachet (forme obsolète), capsule dure, capsule molle, comprimé : nu, enrobé, effervescent, dispersible, multicouche, à matrice, osmotique, adhésif, lyophilisat oral, pilule, sphéroïdes, solution, sirop, élixir, potion, suspension, émulsion, collutoire, gargarisme, tisanes, ampoules de solution buvable sachet de suspension ou gel...

##### **b. Formes pour la voie cutanée action locale, action systémique**

Lotion, solution, mousse, aérosol, poudre (antiseptique, talc), sinapismes (cataplasme), pommades (excipient monophasique), crème (excipient bi-phasique), gel (liquide avec agent gélifiant), pâte (excipient en suspension avec de la poudre à plus de 40%)...

##### **c. Formes ophtalmiques (voie oculaire)**

Action locale Collyre, pommade ophtalmique, solution de lavage oculaire, préparations pour lentilles de contact...

**d. Formes pour la voie rectale**

Action locale, action systémique Suppositoires, solution, dispersion rectale, pommade rectale et mousse rectale.

**e. Formes injectables (voie parentérale) action locale, action systémique Voie de traitement d'urgence, réanimation**

Préparations injectables (petit volume, seringue + aiguille), préparations injectables pour perfusion (grand volume, flacon ou poche + cathéter + aiguille), poudres pour préparations injectables (présentées avec solvant pour mise en solution ou suspension extemporanément) ...

**f. Formes pour la voie nasale action locale, action systémique Gouttes, aérosols...****g. Formes pour la voie vaginale action locale, action systémique Ovules, comprimés vaginaux, pommades, mousses et solutions****h. Formes pour la voie auriculaire action locale Gouttes auriculaires, pommades auriculaires....****III.3. Formulation pharmaceutique****III.3.1. Définitions**

**La galénique :** La science qui étudie la mise en forme pharmaceutique de l'ensemble « principe actif et excipients »

**Les formes galéniques ou pharmaceutique :** L'état sous lequel les substances médicamenteuses sont amenées par les opérations pharmaceutiques dans le but d'assurer leur administration et de garantir leur stabilité.

**III.3.2. Types de formes galéniques**

Le médicament peut prendre différentes formes ; ces dernières sont nommées : formes galéniques. Les formes galéniques les plus courantes

**a. Les gélules :** La gélule est formée de deux capsules cylindro-sphérique emboîtées, creuses, et constituées de gélatine. Le principe actif et les excipients, sous forme de poudre, sont renfermés à l'intérieur. Il existe plusieurs calibres de gélules qui varient de la taille 0 (très gros) à la taille 3 (très petit). La présence de colorants (sels de fer, oxyde titane) permet de les différencier. Dans l'estomac, la gélule se dissout et libère le principe actif.

**b. Les capsules :** Les capsules sont de consistance molle, et sont le plus souvent destinées à contenir un liquide (tel que les vitamines) enfermé de manière hermétique.

**c. Les pilules :** La pilule est une masse sphérique ( $\varnothing = 5-10$  mm) constituée de principes actifs associés à de la gomme arabique et du sirop simple comme liants. Ces formes pharmaceutiques sont de plus en plus peu utilisées.

**d. Les comprimés :** Sont des masses dures, discoïdes ou ovoïdes obtenues par compression d'un mélange de poudres constituées de(s) principe(s) actif(s) et d'excipients. Ces dernières peuvent être enrobées d'une fine pellicule (comprimé pelliculé ou enrobé), sécables ou non, comprimés enrobés ou à libération prolongée.

#### **e. Les formes orales liquides**

- Sirop : C'est un liquide visqueux à base de sirop simple. Le sirop simple est constitué de 1,8 kg de saccharose dissout dans 1 litre d'eau.
- Suspension : C'est le résultat de la dispersion d'un solide dans une phase liquide.
- Émulsion : C'est le résultat de la dispersion d'une phase liquide dans une autre non miscible.

#### **f. Les formes dermatologiques**

- Onguent : Médicament à usage externe d'une consistance ordinairement molle, ayant comme base des corps gras (lanoline, vaseline, huile....) dans lesquels sont incorporés les principes actifs sous forme de poudre, résine, huile essentielles...
- Crème : Médicament à usage externe d'une consistance ordinairement molle, ayant comme base des corps gras (huile) émulsionnés dans une phase aqueuse (huile dans eau), ou inversement (eau dans huile). Les principes actifs sont dissous ou dispersés dans ces phases.
- Gel : Médicament à usage externe d'une consistance ordinairement molle, ayant comme base une phase aqueuse. C'est une préparation non grasse. Le gel peut être translucide. Le principe actif est dispersé ou solubilisé dans cette phase. Lotion : Médicament liquide à usage externe destinée à être appliquée sur la peau ou les cheveux. Shampoing : Médicament liquide à usage externe destiné à être appliqué sur les cheveux, avant d'être éliminé par rinçage. (ex : traitement de pédiculose, de la calvitie....)

**g. Le suppositoire :** C'est un médicament à usage rectal de consistance solide, de forme ovoïde ou conique (1 à 3 g). Il est constitué soit d'un mélange de glycérine et gélatine, soit d'une masse grasse. Le principe actif est dissout ou dispersé dans la masse à suppositoire en fusion, qui

est ensuite coulée dans un moule. Le principe actif est résorbé et distribué dans tout l'organisme.

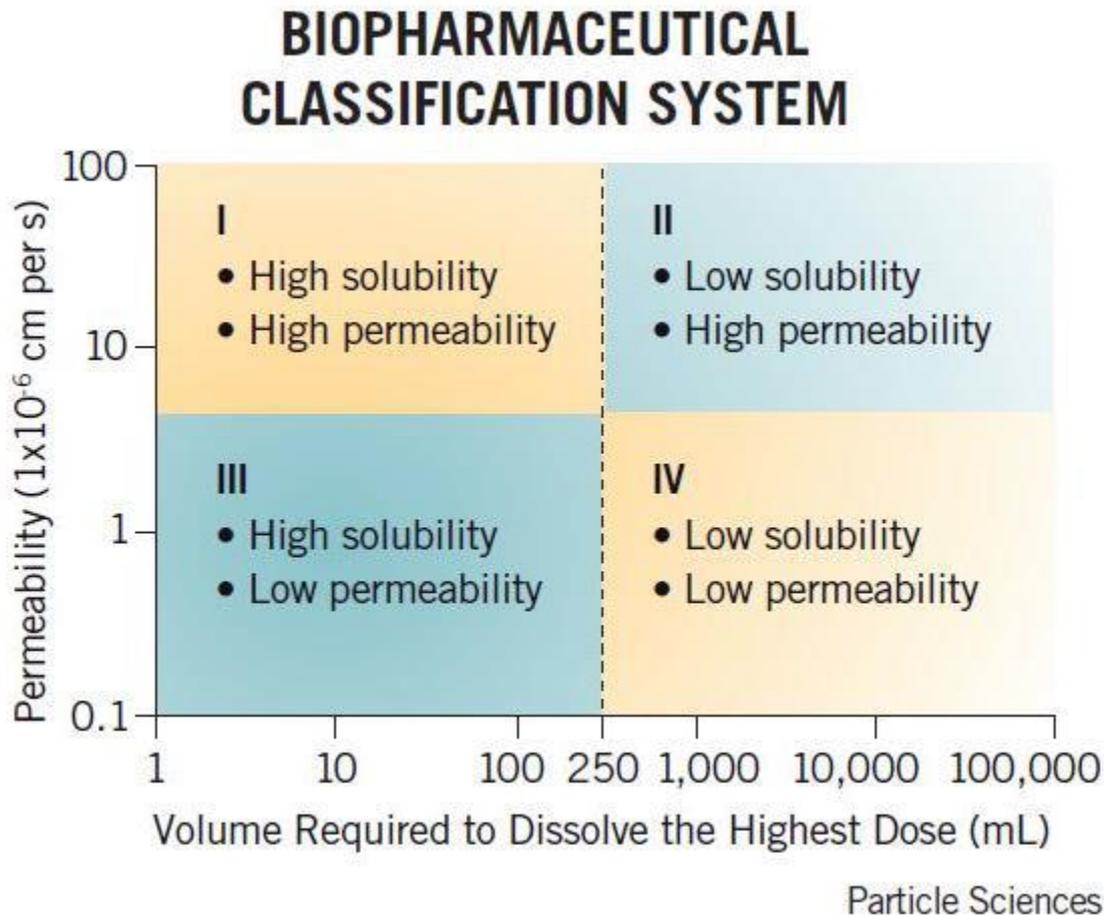
**h. Les ovules :** C'est un médicament à usage vaginal de consistance molle (glycérine) ou solide (masse grasse), de forme olivière. Le principe actif a une action essentiellement locale (antibiotique, antifongique...).

**i. Les gouttes**

- Collyre ou gouttes oculaires : Médicament liquide destiné à être administré sous forme de gouttes dans l'œil.
- Goutte nasale : Médicament sous forme de goutte, de spray liquide, de spray poudre à administrer par voie nasale. L'action est soit locale (ex : décongestionnant, désinfectant), soit systémique (hormones....)
- Goutte otique : Médicament liquide à administrer dans les oreilles. Les formes galéniques peuvent être classifiées selon deux critères : la consistance (solide, liquide et semi-solide) ou selon la voie d'administration.

**III.3. La classification biopharmaceutique (Biopharmaceutical Classification System (BCS) )**

La classification biopharmaceutique des médicaments (BCS) est un outil qui permet d'évaluer les performances *in vivo* des médicaments administrés par voie orale. Elle propose une classification des SA fondée sur la solubilité aqueuse et la perméabilité intestinale. Combinée avec les caractéristiques de dissolution *in vitro*, la classification BCS prend en compte les trois facteurs principaux qui conditionnent la vitesse et l'étendue de l'absorption *in vivo* des formes orales solides : i) la solubilité, ii) la perméabilité intestinale, iii) la vitesse de dissolution. La classification BCS s'applique aux SA et au développement des formes à libération immédiate. Elle a été adoptée comme critère de décision et de classification par différentes agences FDA et EMEA qui concernent : i) les modifications de procédés survenant après l'approbation, ii) les transpositions d'échelle, iii) les règles de substitution c'est-à-dire d'exemption de bioéquivalence. Dans ce contexte, la classification BCS permet l'amélioration des processus de développement. La classification BCS est représentée sous forme d'un tableau croisé entre la solubilité et la perméabilité et dont les facteurs définissent, pour ces paramètres un niveau faible ou élevé (Fig.III.1).



*Figure III.1. Biopharmaceutical Classification System*

**III.3.1. La solubilité :** est la quantité maximale d'une SA sous forme solide pouvant être dissoute dans un volume de solvant défini et à température définie. Elle est déterminée en calculant le volume de solvant à différents niveaux de pH (de 1 à 7.5) nécessaire à la dissolution de la plus haute dose unitaire (forme pharmaceutique ou SA) à température fixée ( $37\pm 1^\circ$ ). La fraction entre la dose et la solubilité permet d'obtenir une estimation de la capacité de dissolution d'une substance active. Si le volume de liquide nécessaire à dissoudre entièrement la quantité de SA (plus haute dose unitaire) est inférieur ou égal à 250 ml, la SA est considérée comme ayant une **solubilité élevée** sinon elle est considérée comme ayant une **solubilité faible**. Ce volume, fondé sur le protocole des études de bioéquivalence, caractérise la quantité d'eau absorbée avec la SA lors de l'administration du médicament chez un patient à jeun. De plus, la dissolution est considérée comme rapide si, au moins 85% de la dose unitaire est dissoute en 30 minutes.

**III.3.2. La perméabilité :** est la capacité d'une SA à traverser les barrières membranaires pour rejoindre la circulation générale. Elle est quantifiée par la perméabilité apparente ( $P_{app}$ ) qui est une

vitesse correspondant au déplacement des molécules par unité de temps. Elle peut être déterminée par plusieurs techniques, à savoir :

- Des études de biodisponibilité chez l'homme ;
- Des études de perfusion utilisant des techniques d'intubation chez l'homme. Le nombre de substances étudié par cette méthode est cependant limité. Elle est réalisée chez l'animal où des corrélations sont possibles avec l'homme via des modèles *in situ*. Les perfusions s'effectuent au niveau de l'intestin grêle principalement dans le duodénum et le jéjunum ;
- Des études *in vitro* de perméabilité sur des fragments de tissus intestinaux d'origine animale ;
- Des études *in vitro* de perméabilité sur des cultures cellulaires ;
- Des études analytiques portant sur le caractère lipophile des drogues par détermination des coefficients de partage.

### III.3.3. La description des classes

**a) La classe I :** Intègre les produits à haute perméabilité et haute solubilités. Le seul facteur limitant est le temps de vidange gastrique. D'un point de vue pharmacocinétique, leur vitesse d'absorption est supérieure à leur vitesse d'élimination. Cependant, lorsque la dissolution est très rapide (85 % de dissolution en 15 minutes), il est difficile de déterminer un profil de dissolution *in vitro* sur plusieurs points. Ce type de produit est un bon candidat pour des formulations à libération immédiate ou modifiée.

**b) La classe II :** Cette classe est caractérisée par des substances à faible solubilité et haute perméabilité. La solubilité étant le facteur limitant du processus d'absorption, la vitesse d'absorption est plus lente et se déroule pendant une période de temps plus importante que les substances de la classe I. Le développement de formulations adaptées peut être plus complexe par rapport à la classe I, des techniques sont utilisées pour augmenter la solubilité (nanoparticules, microémulsions, formulations lipidiques). Dans certains cas, par exemple la griséofulvine, le volume du fluide gastrique et intestinal n'est pas suffisant pour la dissoudre, sachant que le volume de fluide entrant dans le TD est de 5 à 10 litres par 24 heures, et 500 mg de cette substance nécessite 33 litres pour se dissoudre, le volume nécessaire à la dissolution de la griséofulvine dans l'intestin sera donc insuffisant et en conséquence, la biodisponibilité sera faible. Cette dernière peut être grandement améliorée en diminuant la dose ou en augmentant sa solubilité par la diminution de taille des particules qui a pour objectif d'augmenter la surface de contact particule/solvant. Pour ces molécules, il a été décrit une forte corrélation entre les cinétiques de

dissolution in vitro et l'absorption in vivo qui peuvent être définies sur un temps relativement long et permettent d'obtenir plusieurs points de prélèvements.

**c) La classe III** : Cette classe regroupe des SA dont la solubilité est élevée et la perméabilité faible. L'absorption est très variable en vitesse et en quantité. Cette variabilité est attribuée i) au temps de vidange gastrique, ii) à la vitesse de transit au sein du TD et à son contenu, ii) à la perméabilité membranaire. La perméabilité étant le facteur limitant, il est difficile dans ce cas d'établir une relation entre la dissolution in vitro et l'absorption in vivo. Les problèmes de perméabilité ne peuvent que rarement être solutionnés par un développement de formulation spécifique. La biodisponibilité peut être cependant améliorée par synthèse de composés dérivés plus lipophiles, ou sous forme de prodrogue. C'est le cas notamment de l'Acyclovir qui est administrée sous forme de prodrogue (Valaciclovir).

**d) La classe IV** : Cette classe recouvre les produits dont la solubilité et la perméabilité sont faibles. Elle présente des problèmes importants en termes de solubilité et d'absorption et donc des problèmes de biodisponibilité. Les techniques utilisées pour améliorer la biodisponibilité de cette classe, combinent les techniques de la classe II et la classe III.

### **III.3. Coefficient de dissociation, coefficient de partage**

**III.3.1. Coefficient de dissociation** :  $\alpha$  = loi d'Ostwald Lorsqu'une substance subit une dissociation équilibrée, il est commode de caractériser l'état d'équilibre par un nombre  $\alpha$  appelé coefficient ou degré de dissociation ou d'ionisation ou encore fraction ionisée. IL il en résulte de cette définition que :  $0 \leq \alpha \leq 1$  Dans le cas d'un électrolyte fort  $\alpha$  est voisin de 1. Considérons le cas d'un électrolyte faible AH.

$$\alpha = \frac{\text{nombre de moles dissociées}}{\text{nombre de moles initiales}}$$

### **III.3.2. Coefficient de partage :**

L'une des premières propriétés qui peut être déterminée pour une molécule est son coefficient de partage entre une phase aqueuse et organique LogP. Ceci donne une mesure de la lipophilie de la molécule et aide à prédire son comportement à travers une membrane biologique. Le solvant utilisé pour la phase organique est souvent l'octanol puisqu'il possède des propriétés similaires à celle de

la membrane biologique. Ce coefficient de partage est mesuré à l'aide d'une méthode par agitation de flacon (51). La concentration dans chaque phase est calculée et le coefficient de partage est déterminé selon l'équation....

Le LogP est égal à l'expression logarithmique du rapport « P » des concentrations du soluté dans les deux phases [solvant polaire (eau) / solvant apolaire (octanol)].

$$P = \left( \frac{C_{\text{octanol}}}{C_{\text{eau}}} \right)$$

Avec :

*Coctanol* : Concentration de la substance à l'équilibre dans l'octanol ;

*Ceau* : Concentration de la substance à l'équilibre dans l'eau.

Si  $C_{\text{octanol}} > C_{\text{eau}} \Rightarrow P > 1 \Rightarrow \text{Log } P > 0$  : le soluté est considéré lipophile.

Si  $C_{\text{octanol}} < C_{\text{eau}} \Rightarrow P < 1 \Rightarrow \text{Log } P < 0$  : le soluté est considéré hydrophile.

Le caractère lipidique des membranes favorise le passage des substances liposolubles c'est-à-dire celles dont le coefficient de partage est supérieur à 1, alors ces substances auront une affinité pour les membranes et pour les tissus à dominantes lipidiques.

### **III.5. Fabrication industrielle des médicaments**

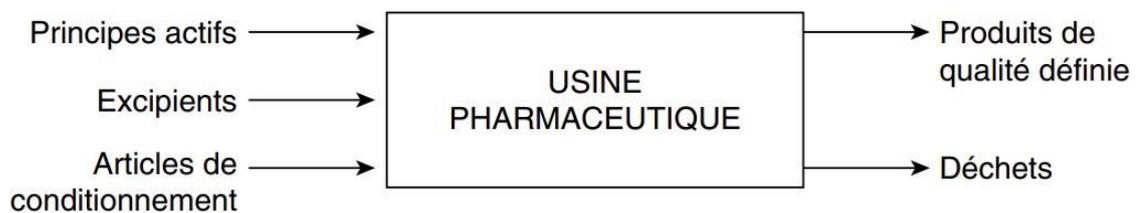
L'industrie pharmaceutique est le secteur économique stratégique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. C'est une des industries les plus rentables et importantes économiquement dans le monde. Cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie et reste un secteur clé et un important moteur de croissance de l'économie mondiale.

La production regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis. Elle répond à des normes de qualité nationales et internationales très strictes, et garantit le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité. Tous les établissements fabriquant et commercialisant des produits pharmaceutiques doivent se soumettre aux BPF (bonnes pratiques de fabrication). Ces règles sont destinées à assurer la qualité des médicaments et leur bonne conformité aux normes de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM).

Une fois l'AMM obtenue, l'objectif est de reproduire à des milliers, des centaines de milliers ou même des millions d'exemplaires le prototype.

Une unité de production est constituée par un ensemble de locaux délimités traversés par un flux de matières dont la qualité doit être parfaitement maîtrisée.

**Une usine de fabrication pharmaceutique** peut être considérée schématiquement comme enceinte dans laquelle il entre des matières premières et d'où il sort des produits de qualité définie et des déchets.



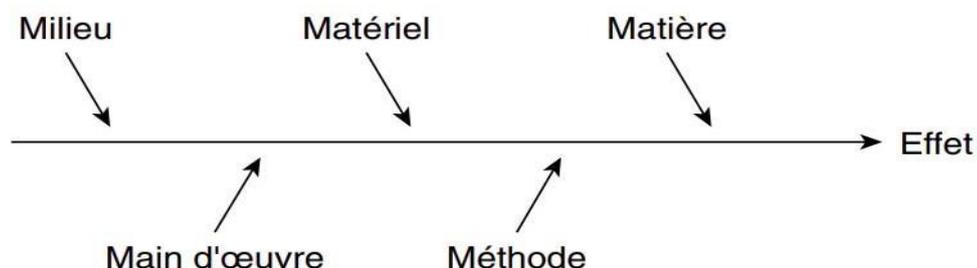
**Figure III.1:** représentation schématique d'une usine pharmaceutique

### III.5. Assurance qualité

L'assurance de la qualité (AQ) est un vaste concept. C'est la somme des mesures organisées prises pour que les médicaments soient de la qualité requise pour répondre à leur utilisation.

Il faut mettre en place un système permettant d'avoir des mesures systématiques, nécessaires pour assurer qu'un produit (ou un service) satisfera à des normes de qualité données.

La qualité se fabrique mais ne se contrôle pas. » En fait, fabrication et contrôles sont étroitement imbriqués à tous les stades.



**Figure.III.2:** diagramme des causes et effets