

La composition des médicaments influence leur mode d'action : mais qu'y a-t-il dans nos médicaments ?

L'ULiège à Verviers
28 novembre 2022

Anna LECHANTEUR

Professeur associé

Laboratoire de Technologie Pharmaceutique et Biopharmacie, CIRM

Université de Liège, Belgique

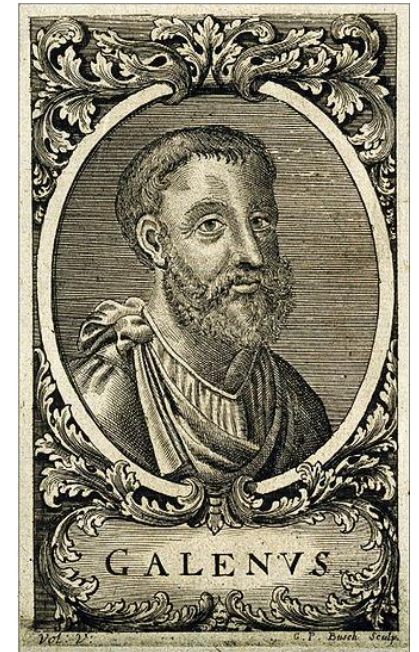
Pharmacie galénique

→ Science de la transformation d'une molécule active en un médicament de qualité qui soit sûr, efficace et adapté à chaque catégorie de patients.



Pharmacie galénique

- Le terme « galénique » concerne la préparation, la conservation et la présentation des médicaments (Larousse).
- Provient du terme latin *Galenus*, Galien
 - **Claude Galien** = *Claudius Galenus*, médecin grec de l'Antiquité, considéré comme le dernier des grands médecins créateurs de l'Antiquité gréco-romaine et avec Hippocrate, un des fondateurs des grands principes de base sur lesquels repose la médecine occidentale.
 - Il a écrit 125 œuvres sur beaucoup de sujets médicaux, notamment sur les formules de préparation de remèdes ce qui lui a valu sa réputation de « **père de la pharmacie** ».



Médicament

→ Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines (AFMPS)



Conditionnement secondaire



Conditionnement primaire

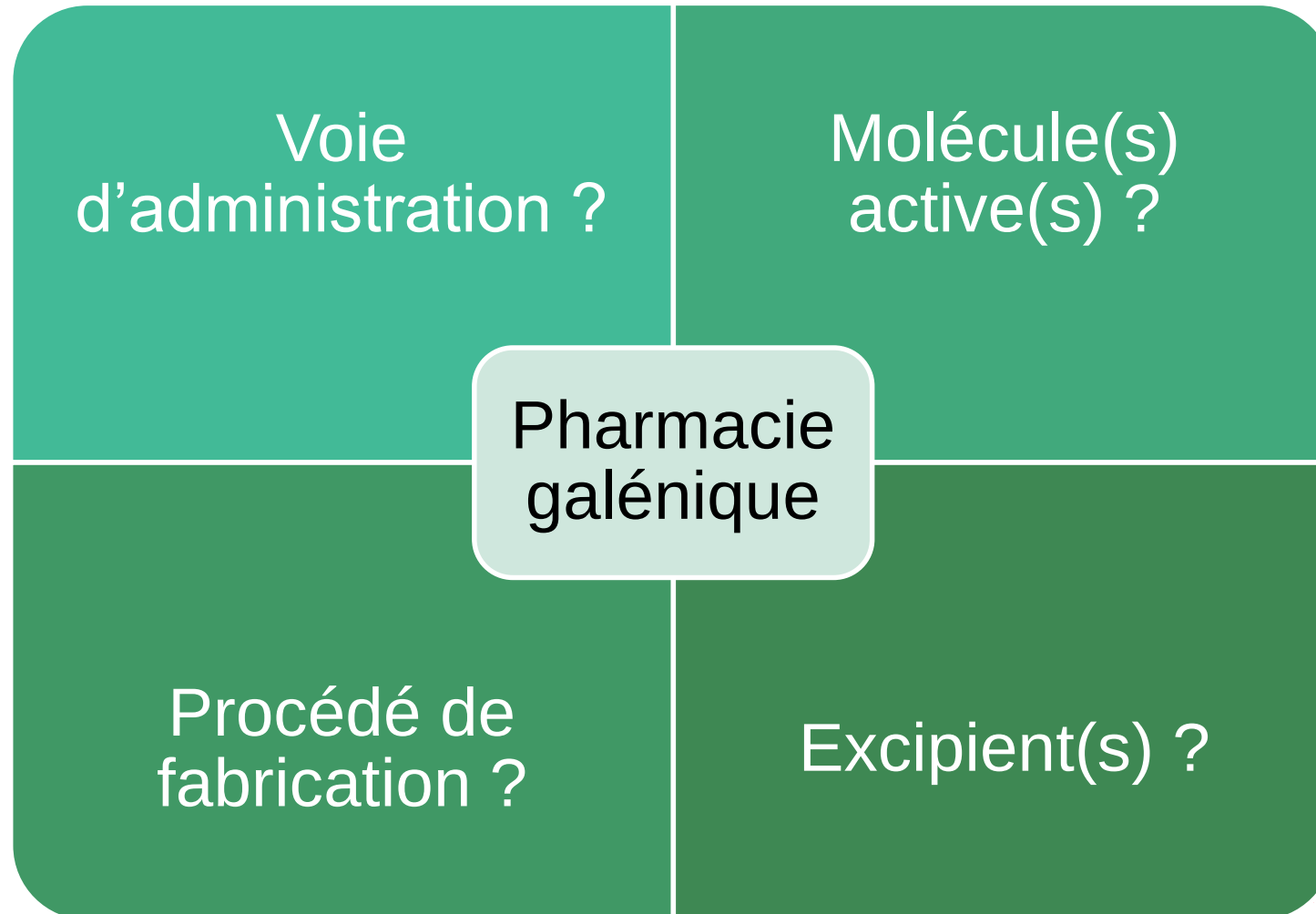


Excipients /
adjuvants

Molécule(s)
active(s)

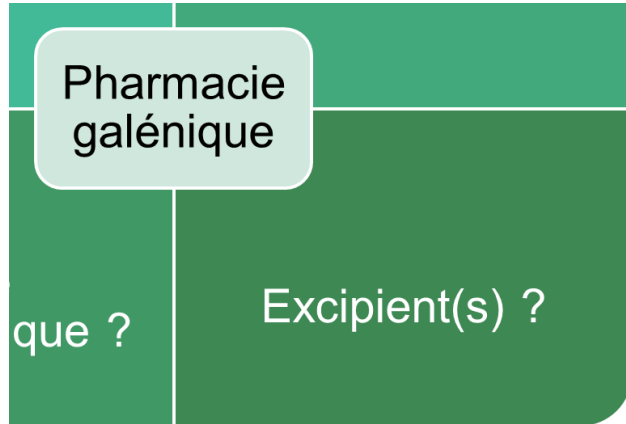
Pharmacie galénique

Lors de la conception d'un médicament, divers éléments sont à prendre en compte et sont intimement liés:



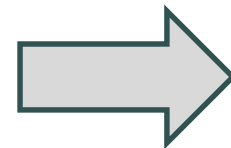
Pharmacie galénique

Lors de la conception d'un médicament, divers éléments sont à prendre en compte et sont intimement liés:



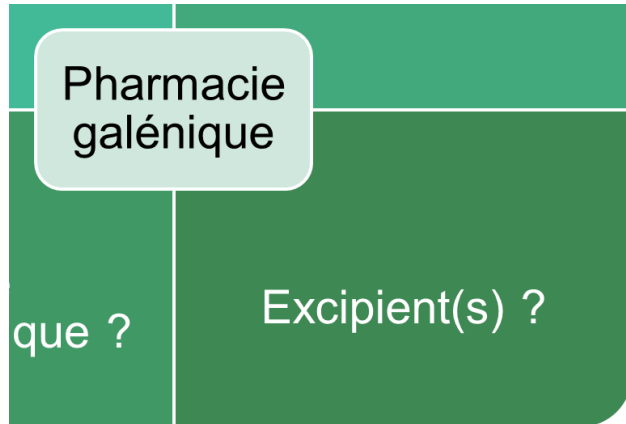
Excipient(s) =véhicules ou adjuvants

- Désigne toutes substances autre que le principe actif dans un médicament
- Substance associée au principe actif d'un médicament et dont la **fonction** est de **faciliter la mise en forme de la forme galénique, l'administration, la conservation** (stabilité) et le **transport de ce principe actif** jusqu'à son site d'absorption

 **Fonctions diverses**

Pharmacie galénique

Lors de la conception d'un médicament, divers éléments sont à prendre en compte et sont intimement liés:



Excipient(s) =véhicules ou adjuvants



- Les excipients ne doivent pas rentrer en interaction avec le/les principe(s) actif(s)
- Les excipients n'ont pas d'effet thérapeutique mais peuvent potentialiser l'action du PA
- ! Certains excipients peuvent entraîner des **effets notoires**
 - Un excipient a effet notoire est un excipient qui nécessite une précaution d'emploi pour certaines patients
 - Ex: éthanol pour patient souffrant d'alcoolisme
 - Lactose pour intolérants au lactose

Pharmacie galénique

Lors de la conception d'un médicament, divers éléments sont à prendre en compte et sont intimement liés:



Technologies utilisées pour la fabrication

Les gélules



Préparation magistrale



Pharmacie galénique

Lors de la conception d'un médicament, divers éléments sont à prendre en compte et sont intimement liés:

Procédé de fabrication ?

Technologies utilisées pour la fabrication



Préparation magistrale



Gélulier

Les gélules

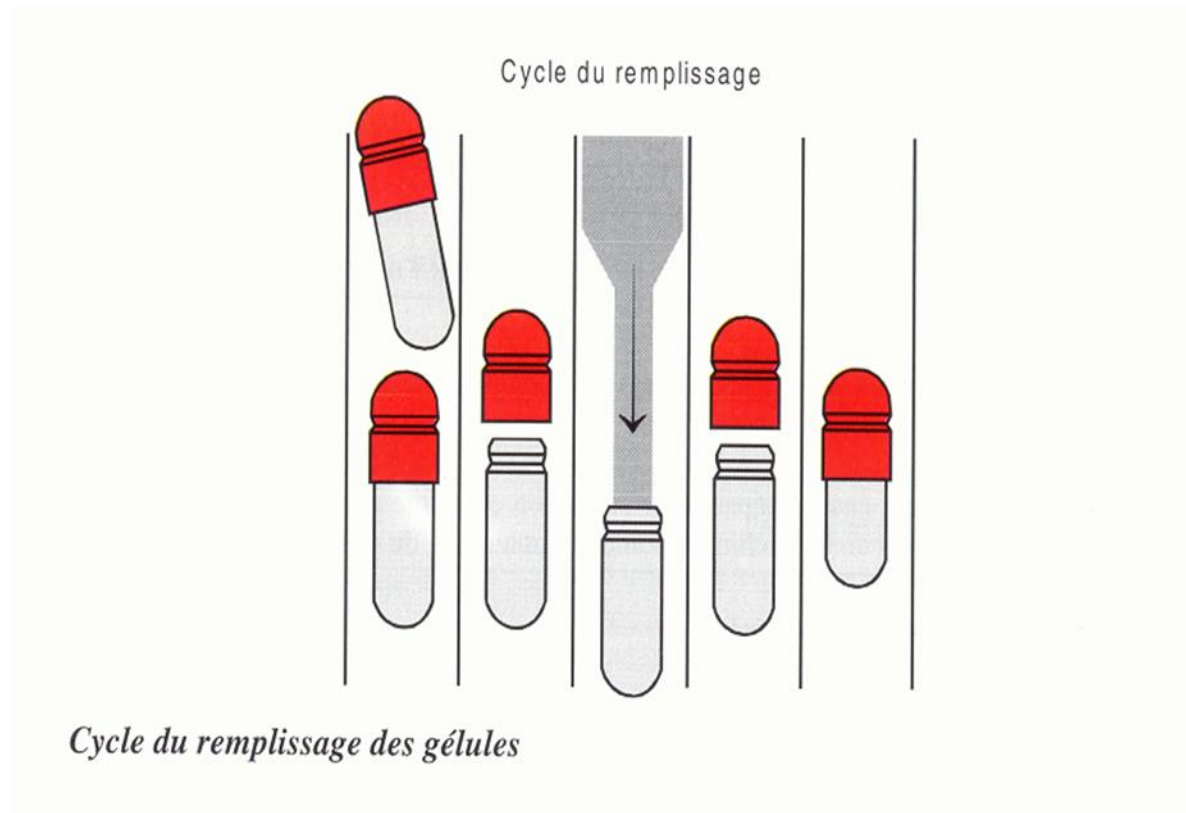
Pharmacie galénique

Lors de la conception d'un médicament, divers éléments sont à prendre en compte et sont intimement liés:



Technologies utilisées pour la fabrication

Les gélules



Pharmacie galénique

Lors de la conception d'un médicament, divers éléments sont à prendre en compte et sont intimement liés.

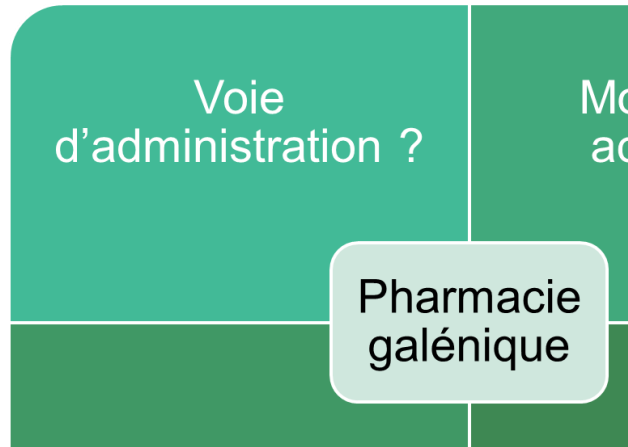
Procédé de
fabrication ?

Les gélules

Macofar
120 000 ge/h

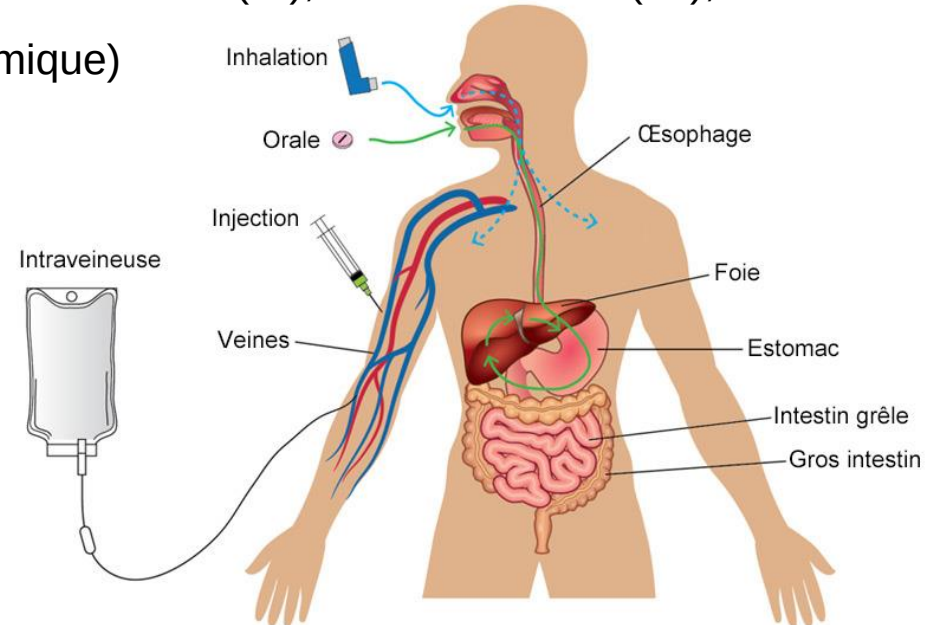


Pharmacie galénique



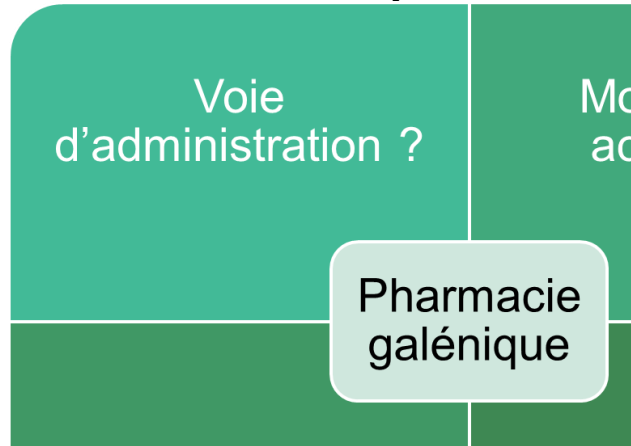
- Administration orale : perorale (*per os*) ou sublinguale
- Administration pulmonaire
- Administration nasale
- Administration oculaire
- Administration parentérale (intraveineux (IV), intramusculaire (IM), sous-cutané (SC))
- Administration cutanée (dermique)
- Administration vaginale
- Administration rectale

→ L'obtention d'un effet thérapeutique est fonction de la voie d'administration utilisée



Pharmacie galénique

Lors de la conception d'un médicament, divers éléments sont à prendre en compte et sont intimement liés:



→ **Action systémique:** absorption au niveau sanguin

→ **Action locale / topique**

Voie d'administration

→ **Action systémique**: absorption au niveau sanguin

Administration orale

→ 80% des médicaments sont destinés à une administration orale

- Comprimés
- Gélules
- Solution / suspension



Avantages de la voie orale:

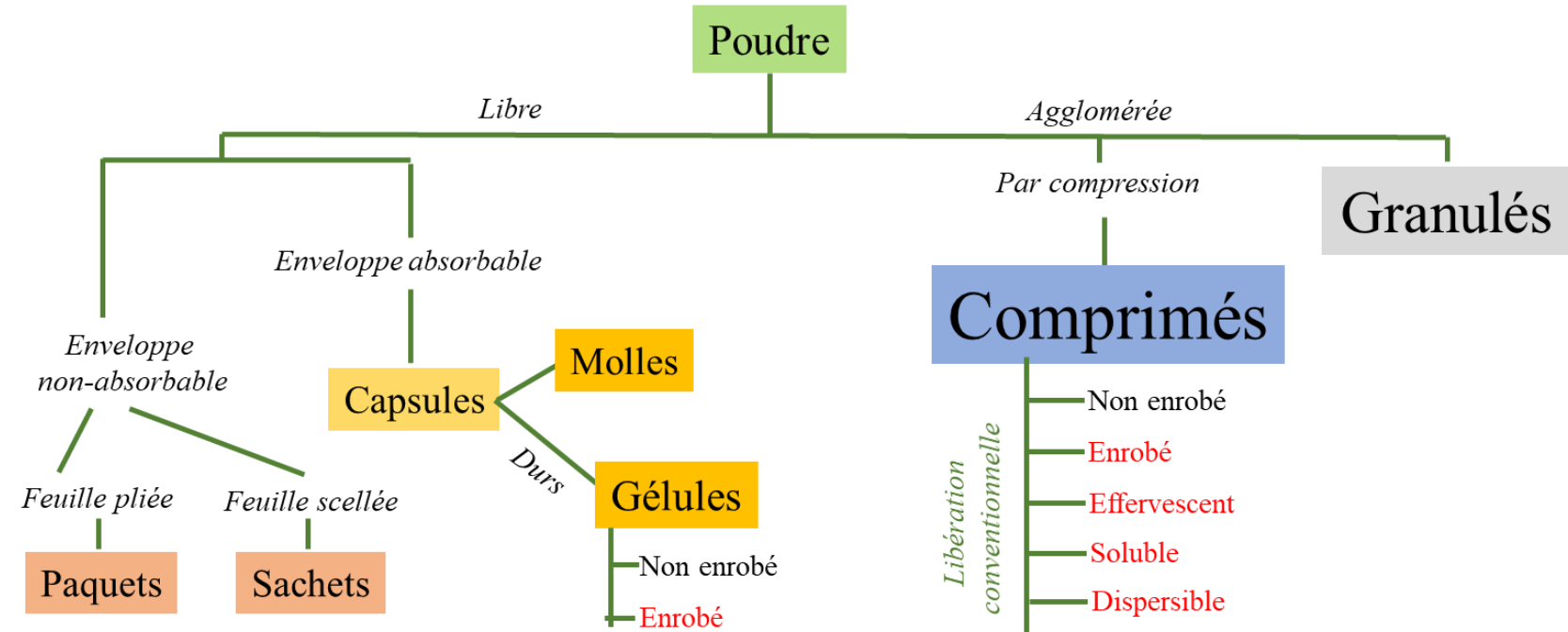
- Administration aisée (exceptions personnes ayant problème de déglutition ou vomissement)
- Goût aisément masqué
- Grande quantité de PA donné en une seule prise
- Peu onéreuse car ne nécessite aucun appareillage complexe
- Modification de libération faisable et donc concentration plasmatique adaptable (voir plus loin → formes à libération modifiée).

Voie d'administration

→ Action systémique: absorption au niveau sanguin

Administration orale

- Comprimés
- Gélules
- Solution / suspension



Voie d'administration

→ **Action systémique:** absorption au niveau sanguin

Administration orale

- Comprimés
- Gélules
- Solution / suspension



IPA

Voie d'administration

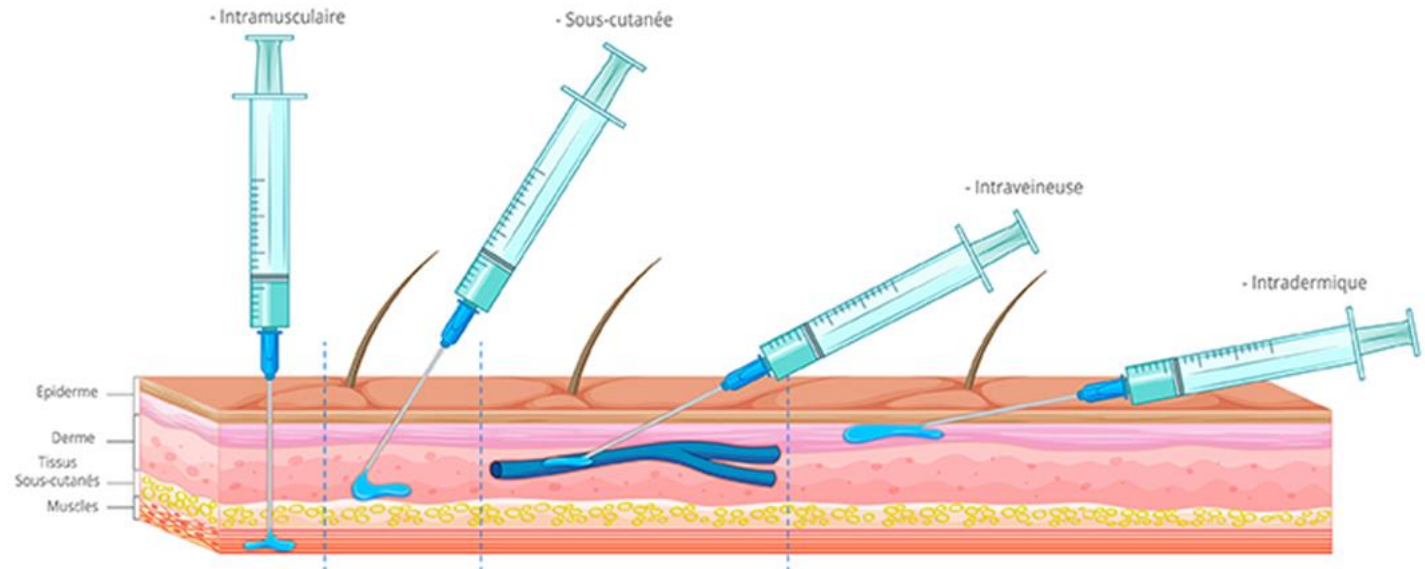
→ **Action systémique:** absorption au niveau sanguin

Administration orale

- Comprimés
- Gélules
- Solution / suspension

Administration parentérale

- Intraveineux
- Intramusculaire
- Sous-cutané



Voie d'administration

→ **Action systémique:** absorption au niveau sanguin

Administration orale

- Comprimés
- Gélules
- Solution / suspension

Administration parentérale

- Intraveineux
- Intramusculaire
- Sous-cutané



Voie d'administration

→ **Action systémique:** absorption au niveau sanguin

Administration orale

- Comprimés
- Gélules
- Solution / suspension

Administration parentérale

- Intraveineux
- Intramusculaire
- Sous-cutané

Administration transdermique

- Gel
- Patch



Voie d'administration

→ **Action systémique:** absorption au niveau sanguin

Administration orale

- Comprimés
- Gélules
- Solution / suspension

Administration parentérale

- Intraveineux
- Intramusculaire
- Sous-cutané

Administration transdermique

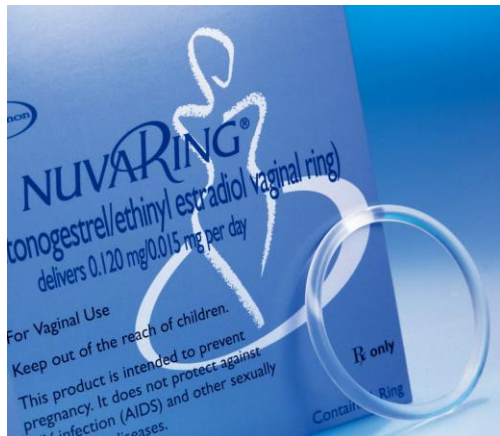
- Gel
- Patch

Administration vaginale

Administration nasale

Administration utérine

Administration rectale



Voie d'administration

→ Action locale



Administration
oculaire

Administration
nasale



Administration
rectale

Administration
dermique



Administration
oro-pharyngée

Administration
auriculaire

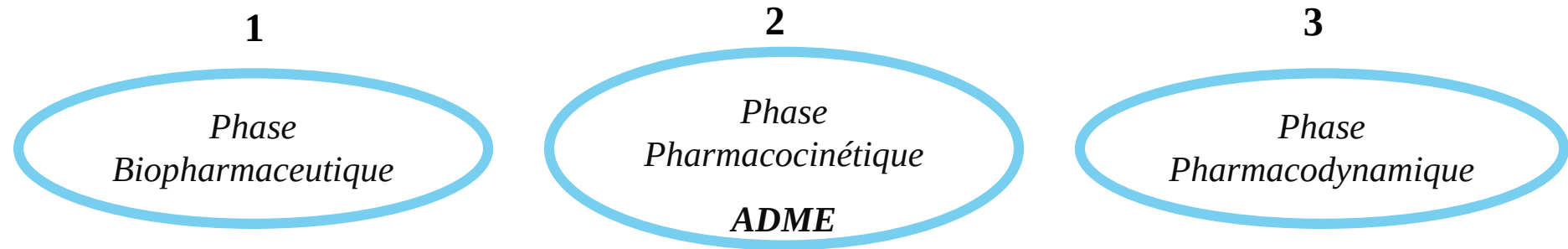


Administration
pulmonaire



Biopharmacie

3 grandes phases entre l'administration d'un médicament et l'obtention d'effet pharmacothérapeutique



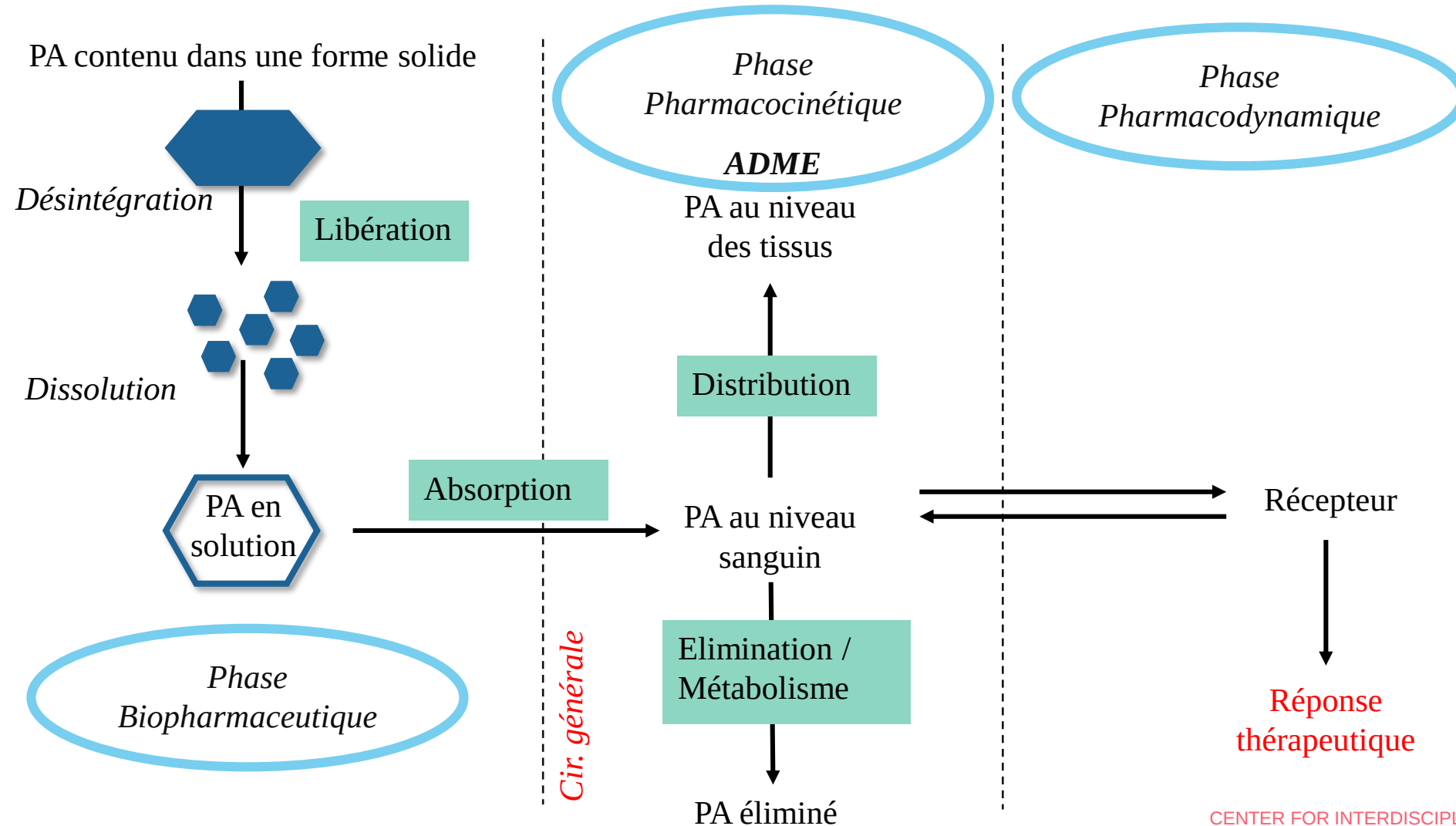
Biopharmaceutique = Mise à disposition du principe actif contenu dans le médicament à l'organisme

Pharmacocinétique = action organisme sur médicament

Pharmacodynamique = action du principe actif sur organisme

Biopharmacie

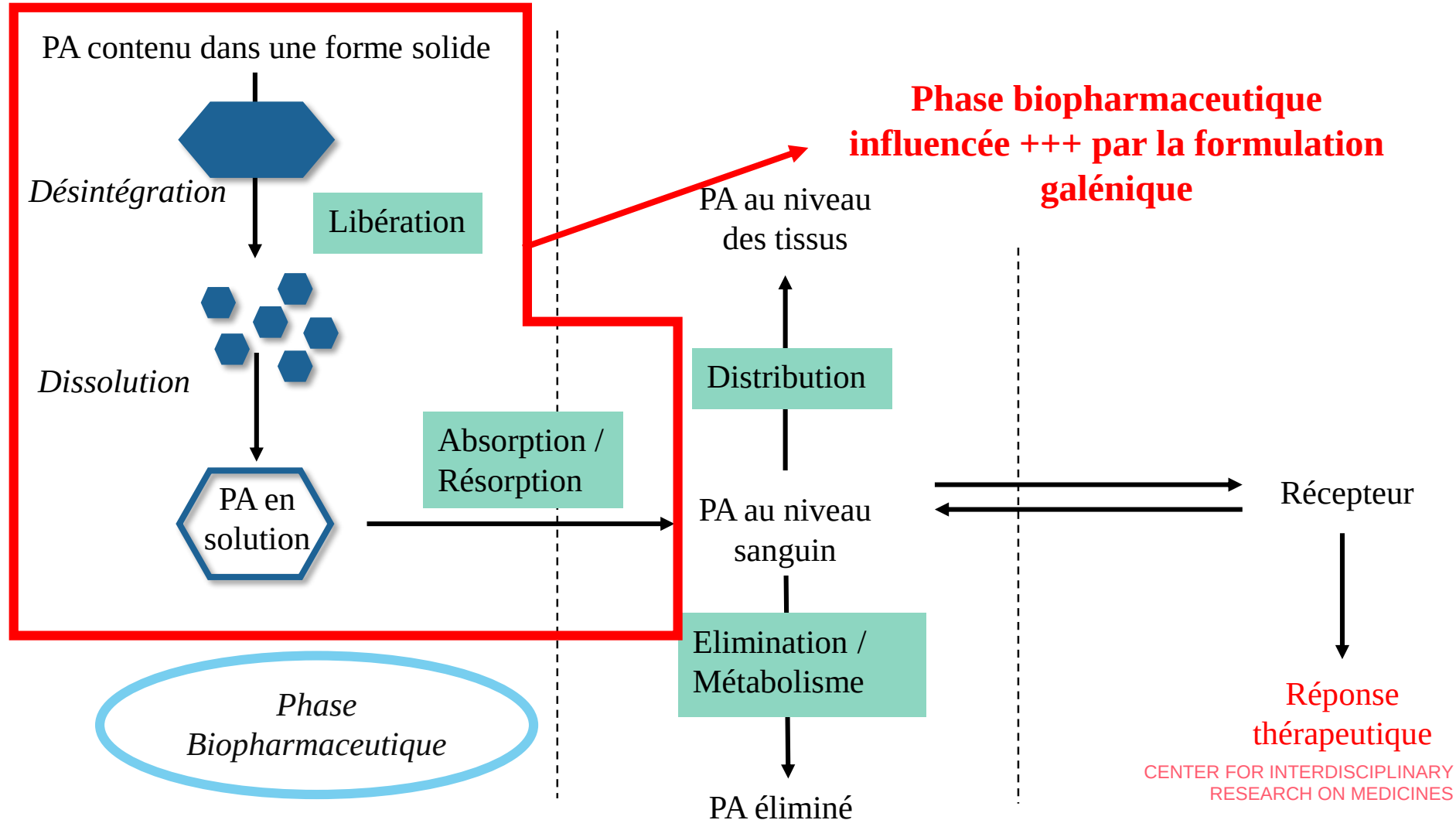
Représentation des différentes étapes entre l'administration d'un médicament et l'obtention d'effet pharmacothérapeutique



Biopharmacie

L'absorption se divise en deux étapes:

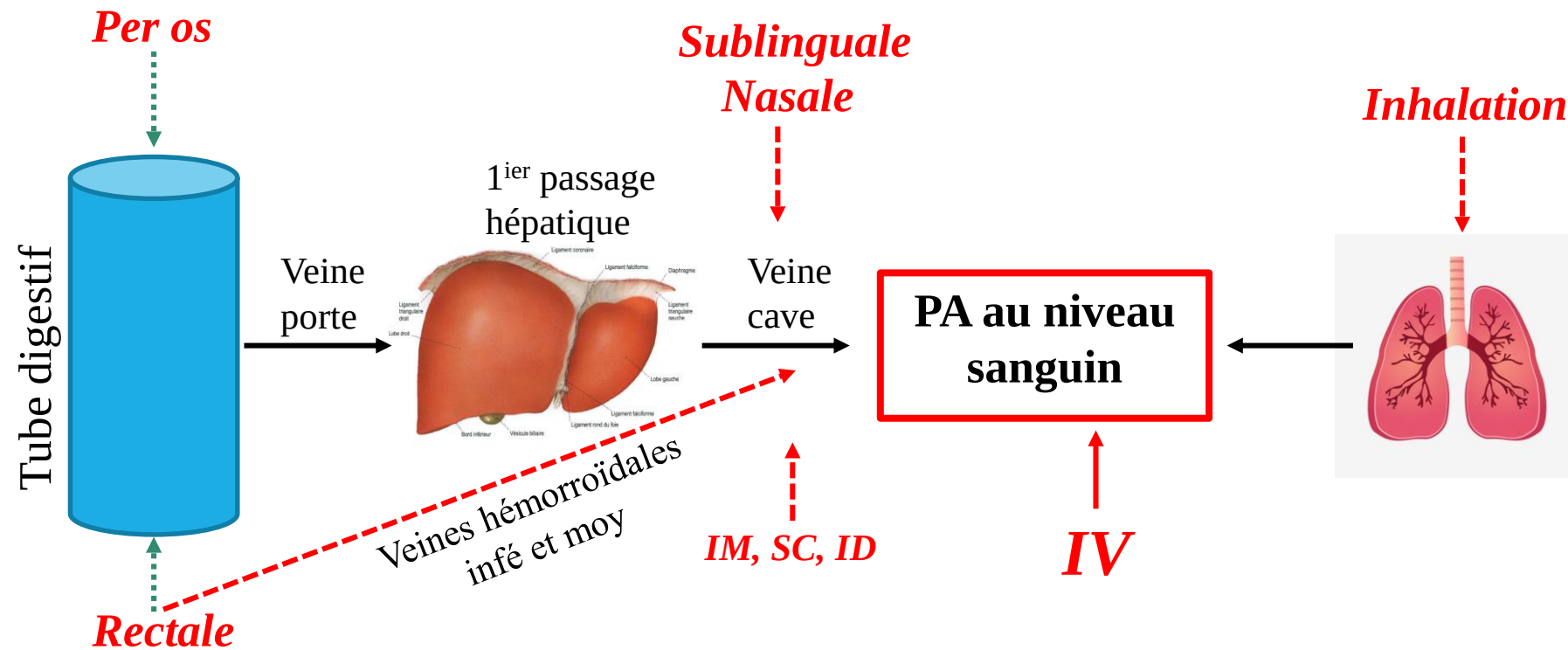
- 1) La dissolution/ La libération
- 2) La résorption



Biopharmacie

« L'étape d'absorption est directement liée au mode d'administration »

L'absorption correspond à l'ensemble des phénomènes intervenant dans le transfert du PA depuis son site d'administration jusqu'à la circulation sanguine

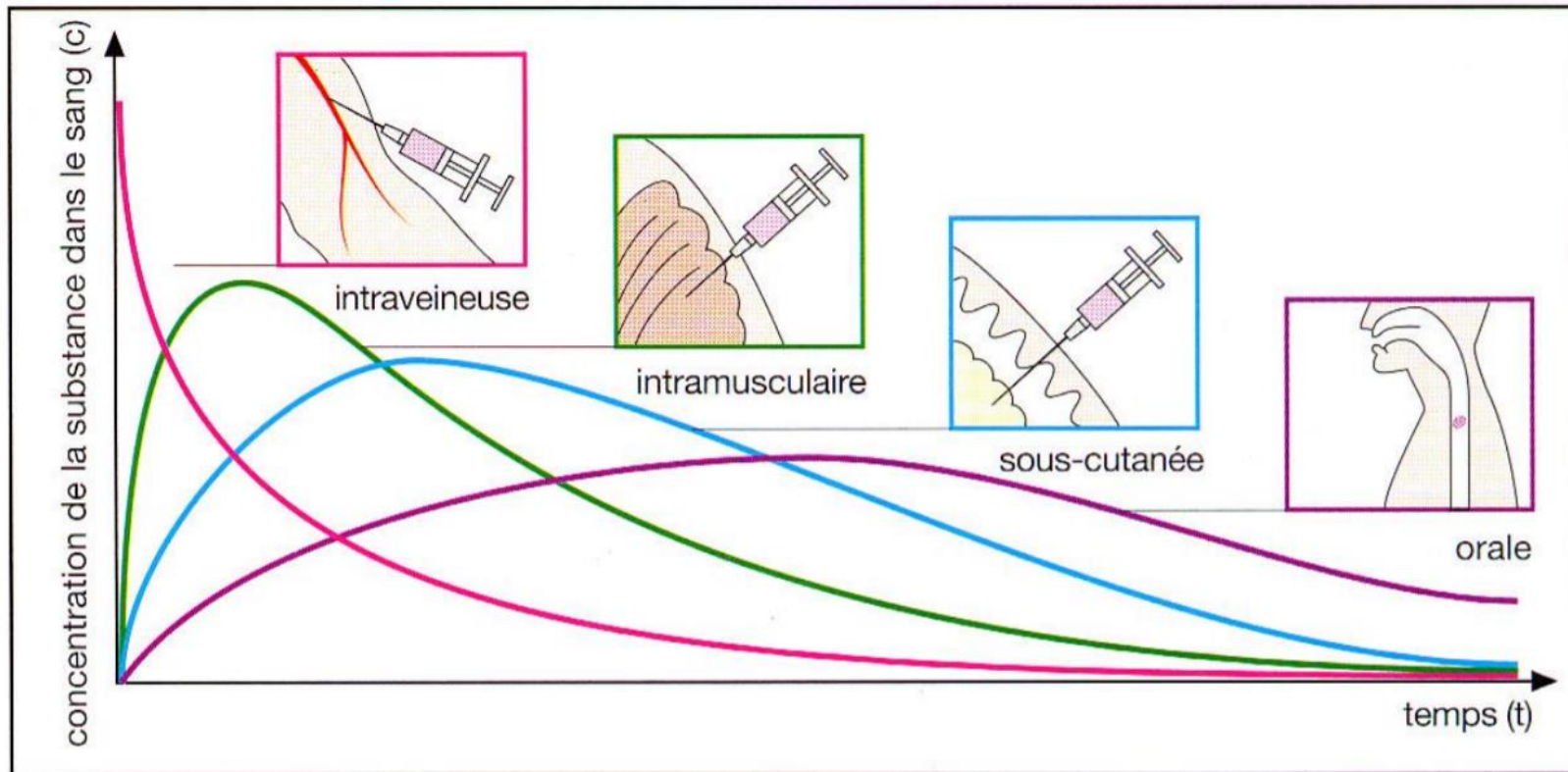


- ➔ Voies d'administration devant franchir la barrière digestive avant cir. géné.
- ➔ Voies d'administration devant franchir une membrane avant cir. géné.
- ➔ Voies d'administration rejoint directement la cir. géné.

Biopharmacie

« L'étape d'absorption est directement liée au mode d'administration »

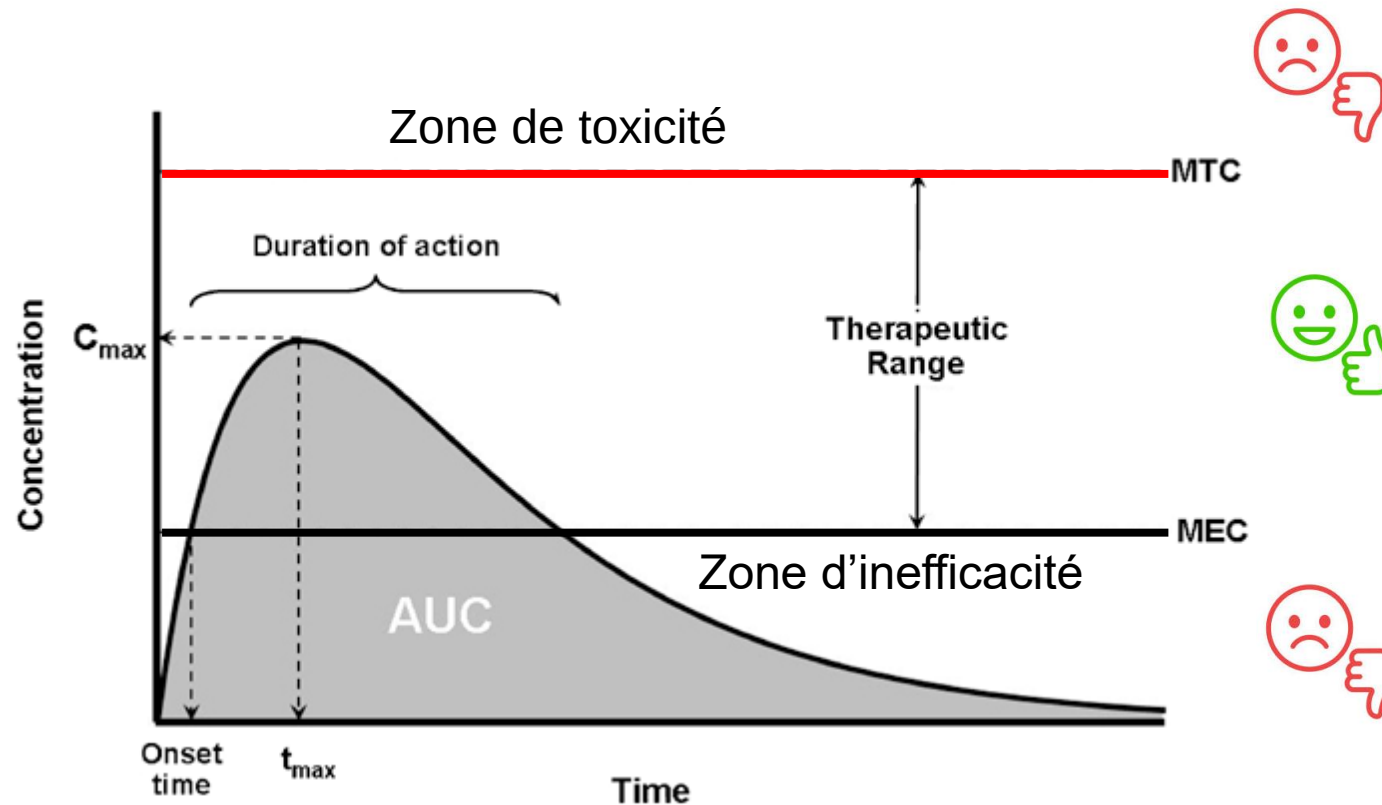
L'absorption correspond à l'ensemble des phénomènes intervenant dans le transfert du PA depuis son site d'administration jusqu'à la circulation sanguine.



Biopharmacie

→ Pour qu'un médicament exerce son activité thérapeutique, il est nécessaire qu'il parvienne à son **site d'action** et s'y maintienne dans **une fourchette de concentration donnée**.

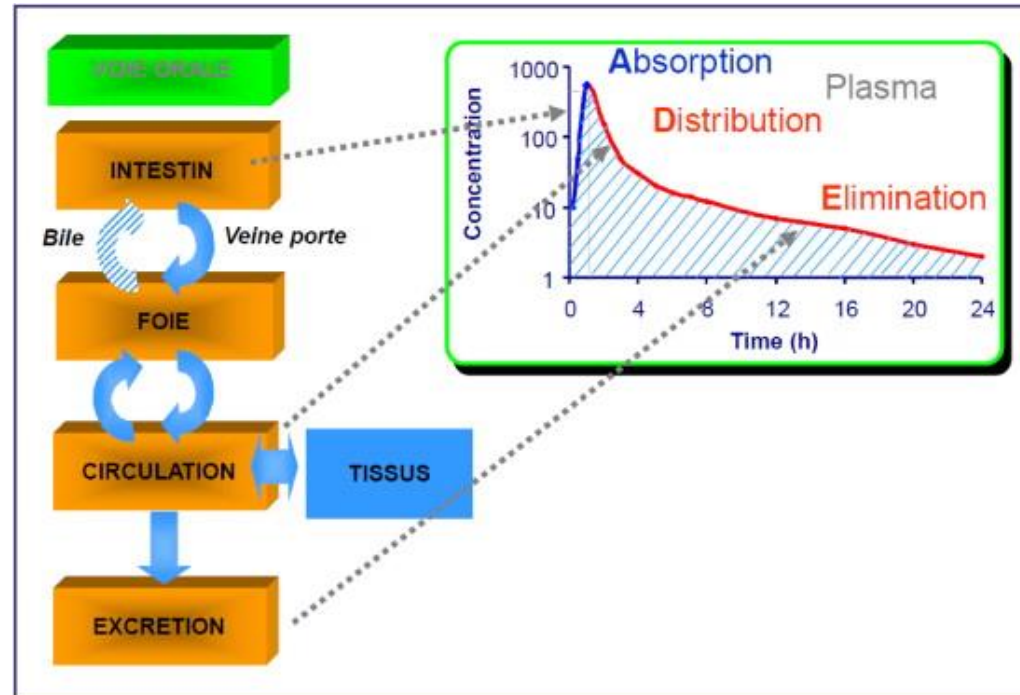
Voie Orale



Biopharmacie

→ Ceci implique qu'il faut régler la **dose** par prise et l'**intervalle** entre les prises en fonction de la vitesse d'élimination du P.A.

Voie Orale

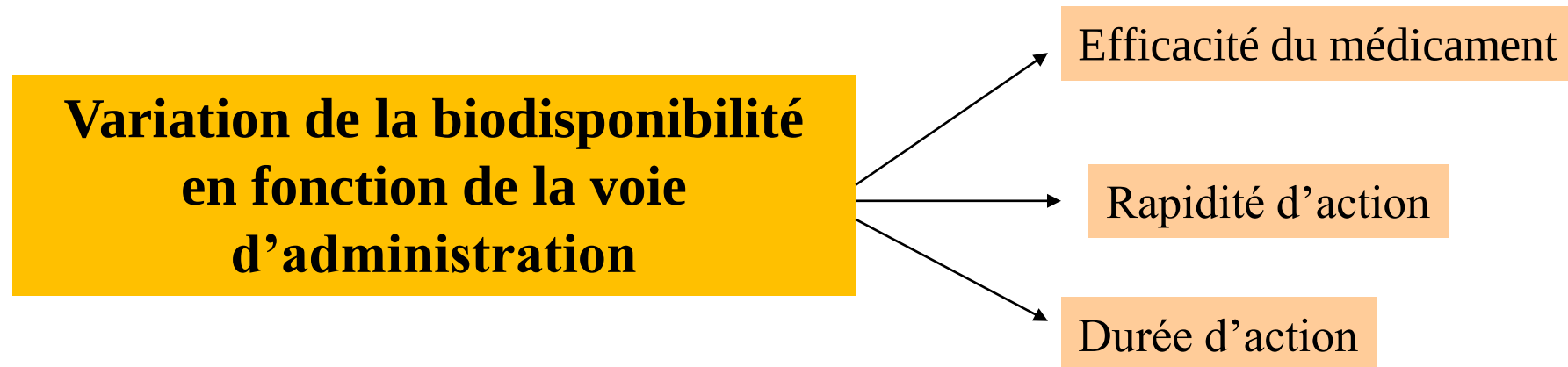


Biopharmacie

« L'étape d'absorption est directement liée au mode d'administration »

La relation entre la voie d'administration et la biodisponibilité

- La **biodisponibilité** d'un médicament est définie comme la fraction de la dose administrée qui parvient sous forme inchangée au niveau de la circulation sanguine et la vitesse à laquelle se réalise ce processus.



Biopharmacie

Elimination élevée



Durée d'action brève



Administration
fréquente



Mauvaise
compliance

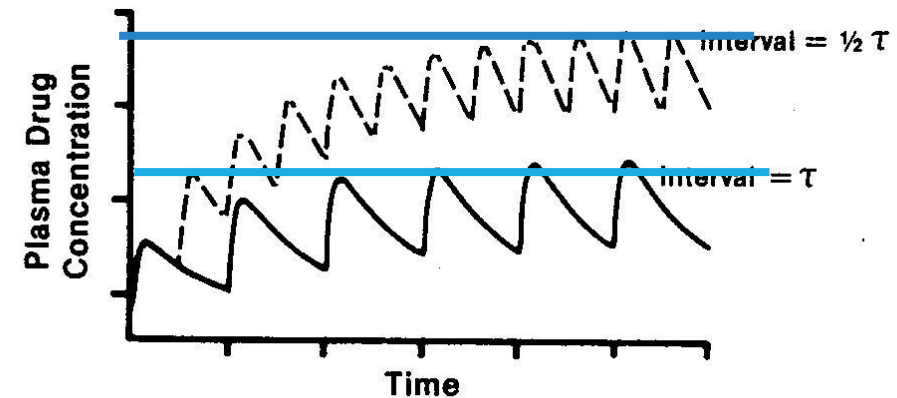


Figure 15B Dosage interval decrease to achieve higher concentrations.



Biopharmacie

Clairance élevée



Durée d'action brève



Augmenter les doses



Risque élevé d'effet
indésirables

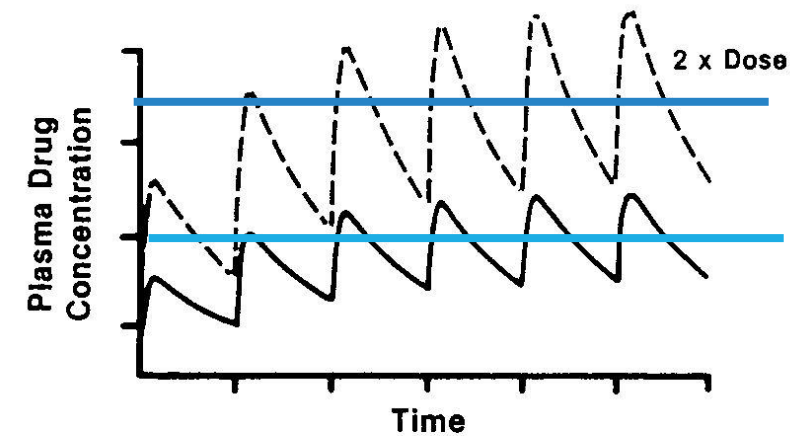
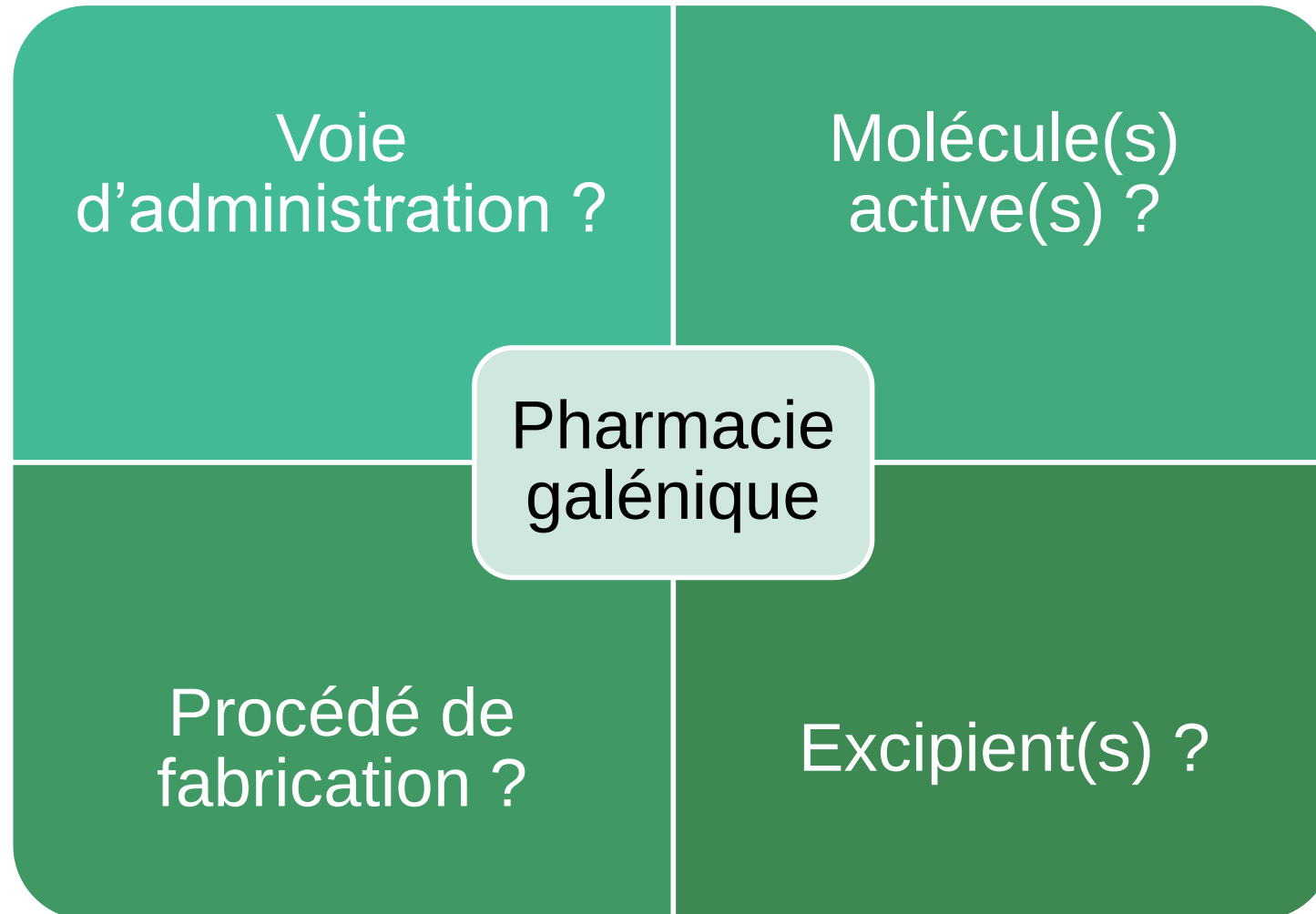


Figure 15A Dose increase to achieve higher concentrations.

Pharmacie galénique

Lors de la conception d'un médicament, divers éléments sont à prendre en compte et sont intimement liés:



Objectifs / Intérêts

1) Améliorer la compliance

2) Améliorer l'efficacité thérapeutique

A) Amélioration de la biodisponibilité orale

B) Ciblage

3) Diminuer les effets indésirables

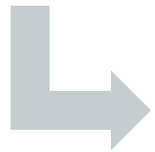
4) Permettre l'administration de molécules sensibles



Objectifs / Intérêts

1) Améliorer la compliance

Compliance = observance thérapeutique

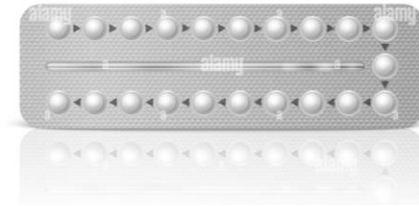


= adéquation entre le comportement du patient et le traitement proposé

= respect du traitement médicamenteux (en terme de posologie notamment)

1) Améliorer la compliance

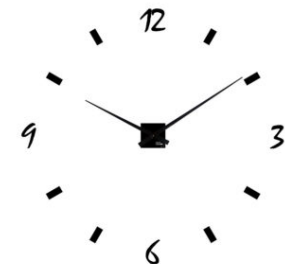
↳ A) Packaging



B) Faciliter l'administration



C) Diminuer la fréquence d'administration



1) Améliorer la compliance

➔ A) Packaging

- Les blisters de type calendrier pour comprimés
 - Pilules contraceptives



1) Améliorer la compliance

↳ A) Packaging

- Préparation de médication individuelle (PMI)



1) Améliorer la compliance

↳ B) Faciliter l'administration



Changer de forme
pharmaceutique

Changer de voie
d'administration



1) Améliorer la compliance

B) Faciliter l'administration

Changer de forme pharmaceutique



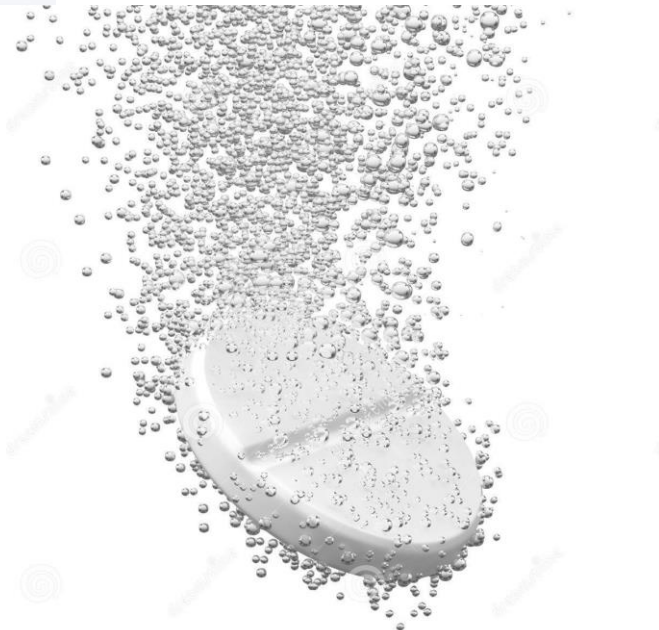
- Comprimé avalé
- Taille relativement grande
- Non adapté aux patients âgés/ enfants

- Quelles autres formes disponibles ?

1) Améliorer la compliance

B) Faciliter l'administration

Changer de forme pharmaceutique



- Désintégration/dissolution très rapide dans un verre d'eau
- Action thérapeutique plus rapide
- Administration facilitée

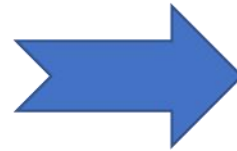
- Quelles modifications de composition ?

1) Améliorer la compliance

B) Faciliter l'administration

Changer de forme pharmaceutique

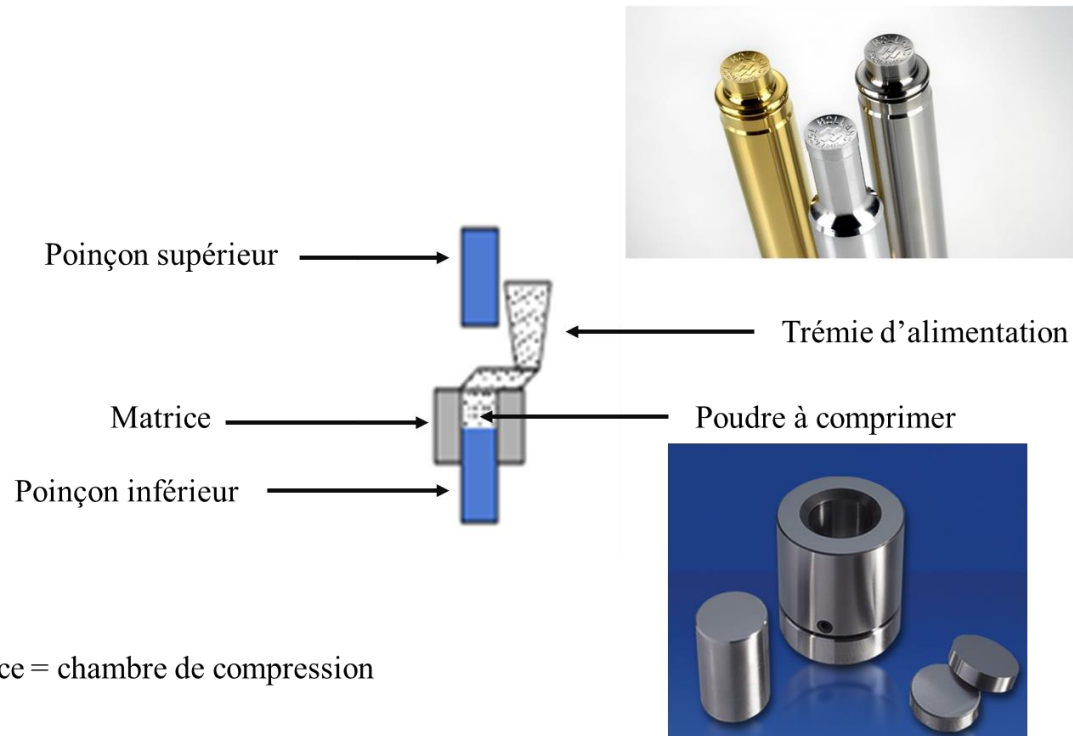
- **Comprimé** produit par compression (comprimeuse)



1) Améliorer la compliance

B) Faciliter l'administration

Changer de forme pharmaceutique

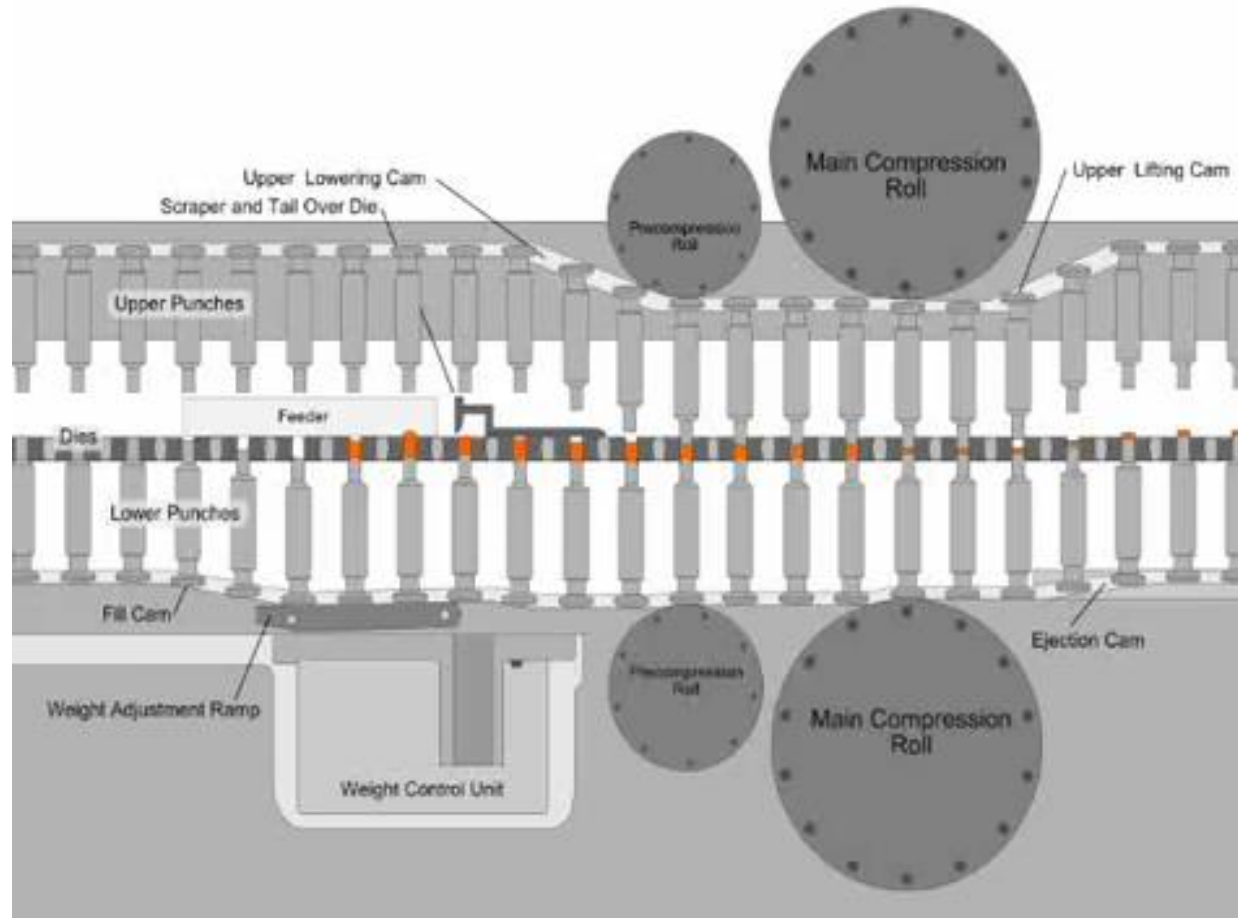


- **Comprimé** produit par compression (comprimeuse)
- Différents excipients
 - Diluant
 - Liant
 - Lubrifiant
- Et pour les effervescents ?

1) Améliorer la compliance

B) Faciliter l'administration

Changer de forme
pharmaceutique



1) Améliorer la compliance

B) Faciliter l'administration

Changer de forme pharmaceutique

RÉACTIFS

Acide citrique + 3 (Bicarbonate de sodium)



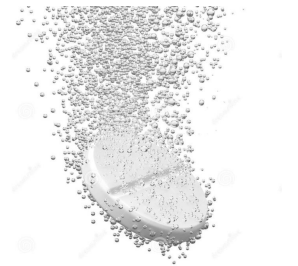
Citrate de sodium + 3 (Dioxyde de carbone) + 3 (Eau)

PRODUITS

■ Réaction d'effervescence

Excipients:

acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium, sorbitol (E 420), docusate de sodium, povidone, benzoate de sodium, aspartame (E 951), acésulfate de potassium, arôme de pamplemousse, arôme d'orange.



1) Améliorer la compliance

B) Faciliter l'administration

Changer de forme pharmaceutique

RÉACTIFS

Acide citrique + 3 (Bicarbonate de sodium)



Citrate de sodium + 3 (Dioxyde de carbone) + 3 (Eau)

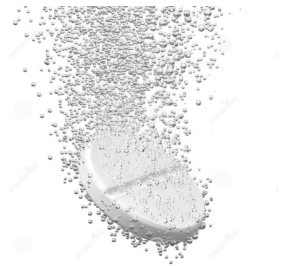
PRODUITS

■ Réaction d'effervescence

Excipients:

acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium, sorbitol (E 420), docusate de sodium, povidone, benzoate de sodium, aspartame (E 951), acésulfate de potassium, arôme de pamplemousse, arôme d'orange.

! Au goût



1) Améliorer la compliance

B) Faciliter l'administration

Changer de forme pharmaceutique

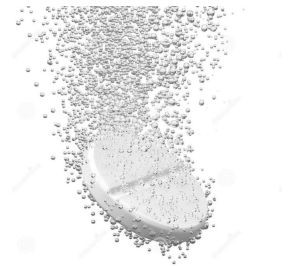


- Réaction d'effervescence

! Au goût

! Production sans aucun contact avec de l'eau

! Au conditionnement



1) Améliorer la compliance

↳ B) Faciliter l'administration



Changer de forme
pharmaceutique

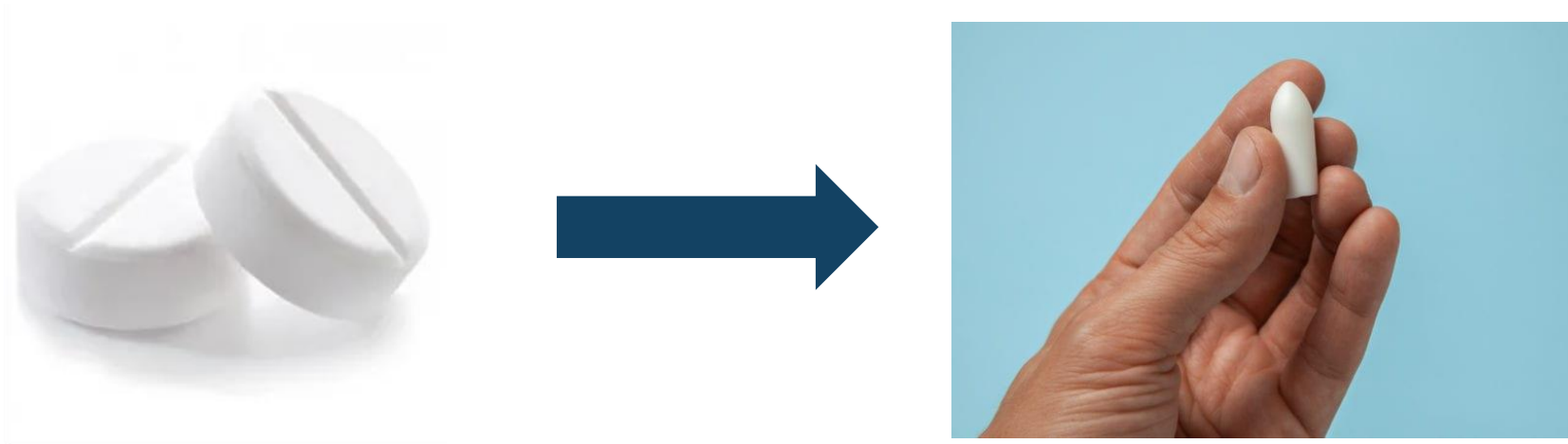
Changer de voie
d'administration



1) Améliorer la compliance

B) Faciliter l'administration

Changer de voie
d'administration



1) Améliorer la compliance

B) Faciliter l'administration

Changer de voie
d'administration



- Bébé/enfants
- Personnes âgées
- Problème de déglutition
- Nausées/vomissement
- Action locale ou systémique

1) Améliorer la compliance

B) Faciliter l'administration

- Action locale

Changer de voie d'administration



Spécialité

Collargol



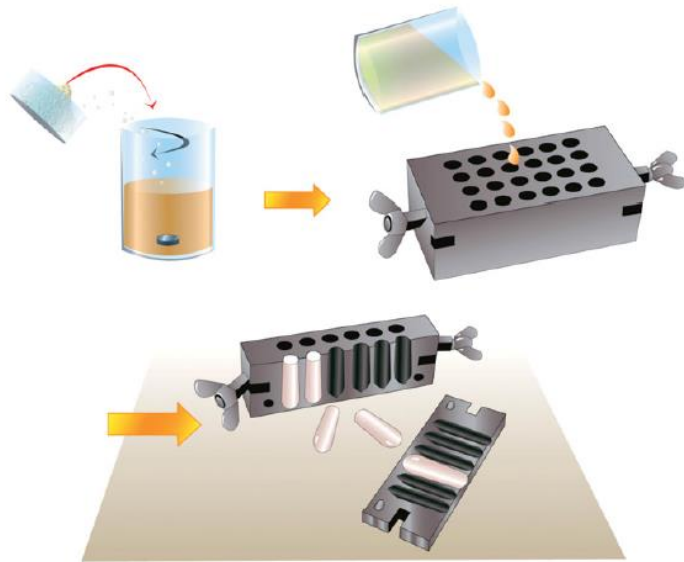
Préparation magistrale



Moule

1) Améliorer la compliance

B) Faciliter l'administration



La **technique de moulage** se décompose en plusieurs étapes :

- la préparation de la substance active (tamisage par exemple) ;
- la fusion de la masse suppositoire ;
- le mélange de la substance active dans la masse suppositoire fondue ;
- le moulage ;
- la solidification
- le démoulage.

Changer de voie d'administration

“Masse à suppositoire”

- Excipient gras
 - Glycérides hémi-synthétiques
- Fond à la température du rectum



1) Améliorer la compliance

B) Faciliter l'administration

- Action systémique

Changer de voie d'administration



IPA



IPA



IPA

1) Améliorer la compliance

B) Faciliter l'administration

Changer de voie d'administration



*Peptide (ex: insuline)
Antigène (ex: vaccin)*



- Molécules sensibles (pH gastrique, enzymes,...)
- Douleur à l'injection
- Mauvaise compliance

1) Améliorer la compliance

B) Faciliter l'administration

Changer de voie d'administration



*Peptide (ex: insuline)
Antigène (ex: vaccin)*



1) Améliorer la compliance

B) Faciliter l'administration

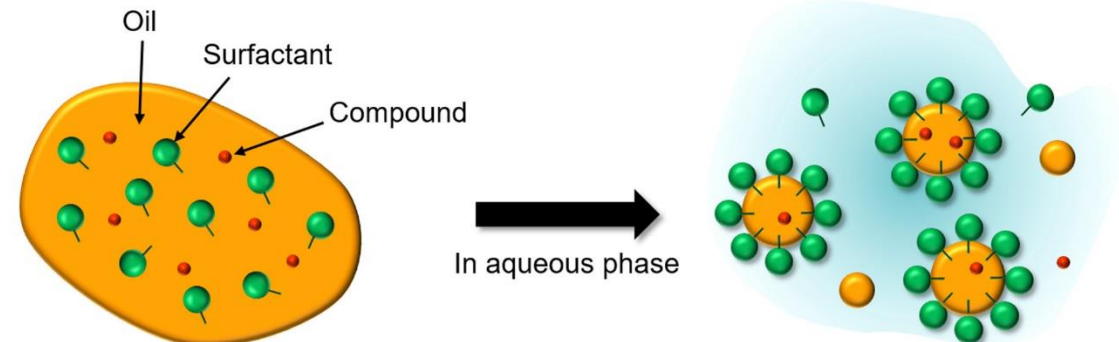
Changer de voie
d'administration



Ciclosporine (immunosuppresseur)
Capsules molles



(*R*)- α -lipoic acid (RLA)-loaded self-emulsifying drug delivery system (SEDDS)

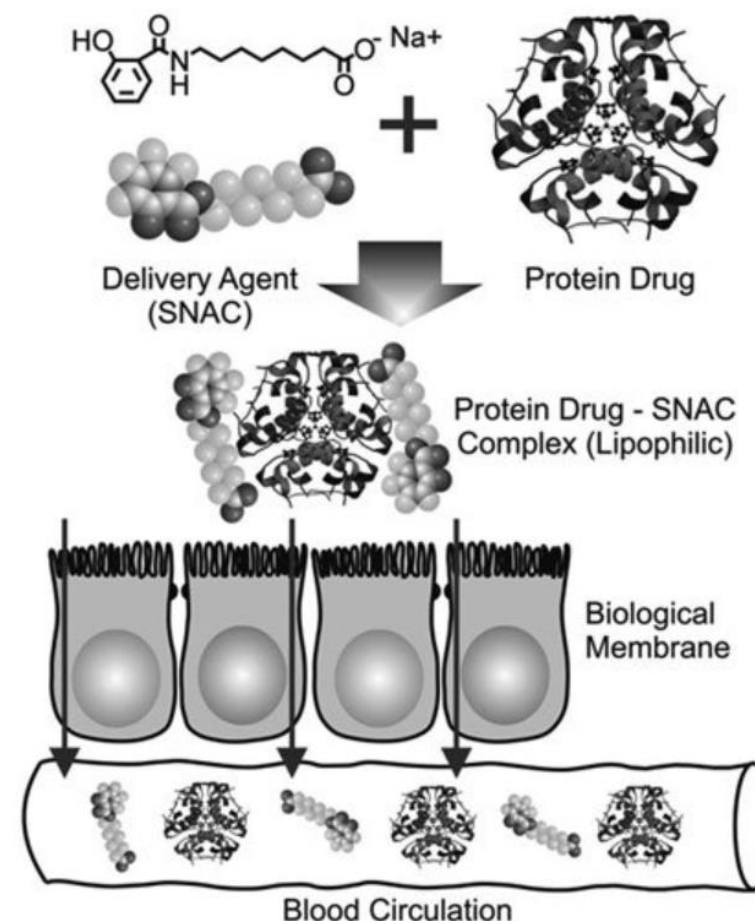


1) Améliorer la compliance

B) Faciliter l'administration



*Sémaglutide (antidiabétique)
Comprimés*

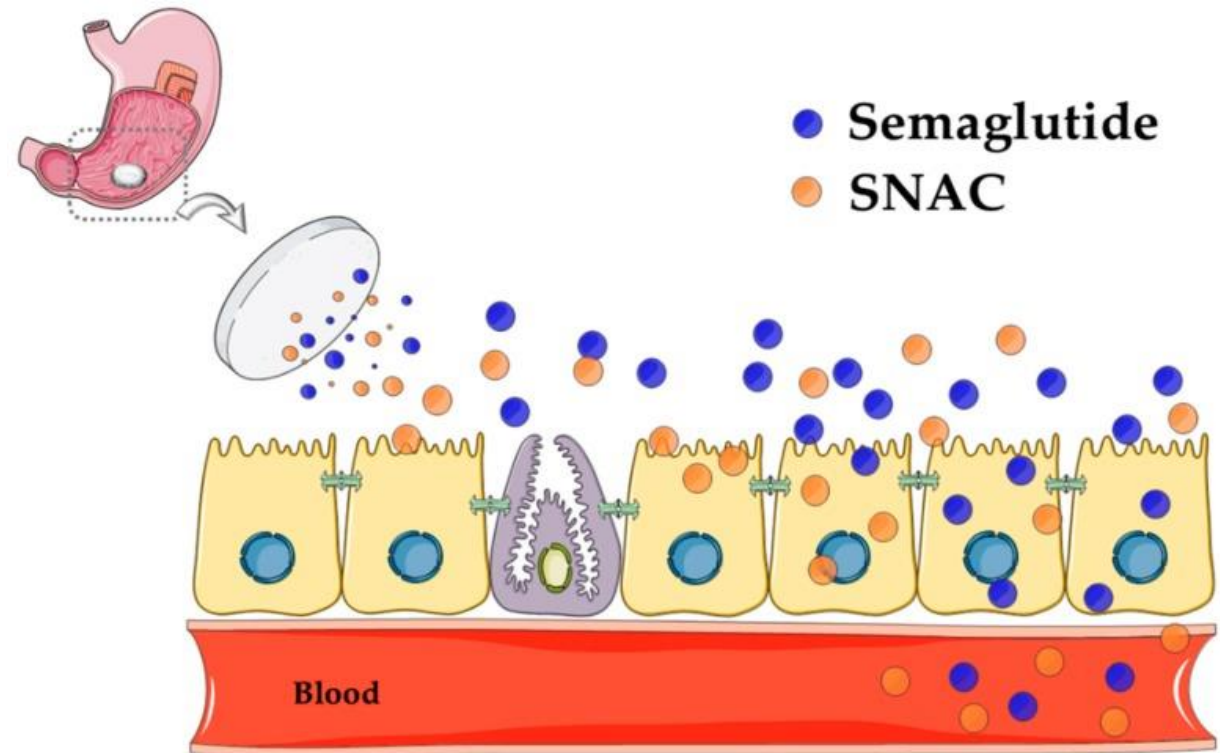


1) Améliorer la compliance

B) Faciliter l'administration



*Sémaglutide (antidiabétique)
Comprimés*



1) Améliorer la compliance

B) Faciliter l'administration

Changer de voie
d'administration



*Peptide (ex: insuline)
Antigène (ex: vaccin)*



1) Améliorer la compliance

B) Faciliter l'administration

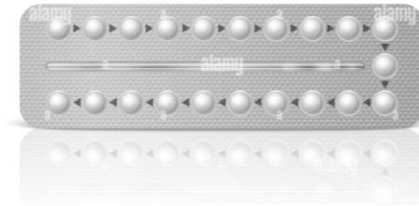
Changer de voie
d'administration

Exubera®



1) Améliorer la compliance

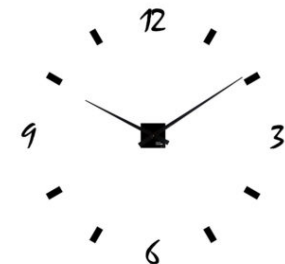
↳ A) Packaging



B) Faciliter l'administration

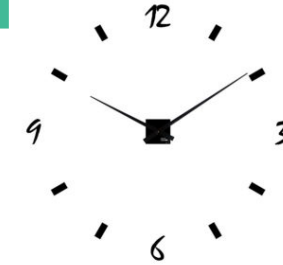


C) Diminuer la fréquence d'administration



1) Améliorer la compliance

C) Diminuer la fréquence d'administration



Même voie
d'administration

Changer de voie
d'administration



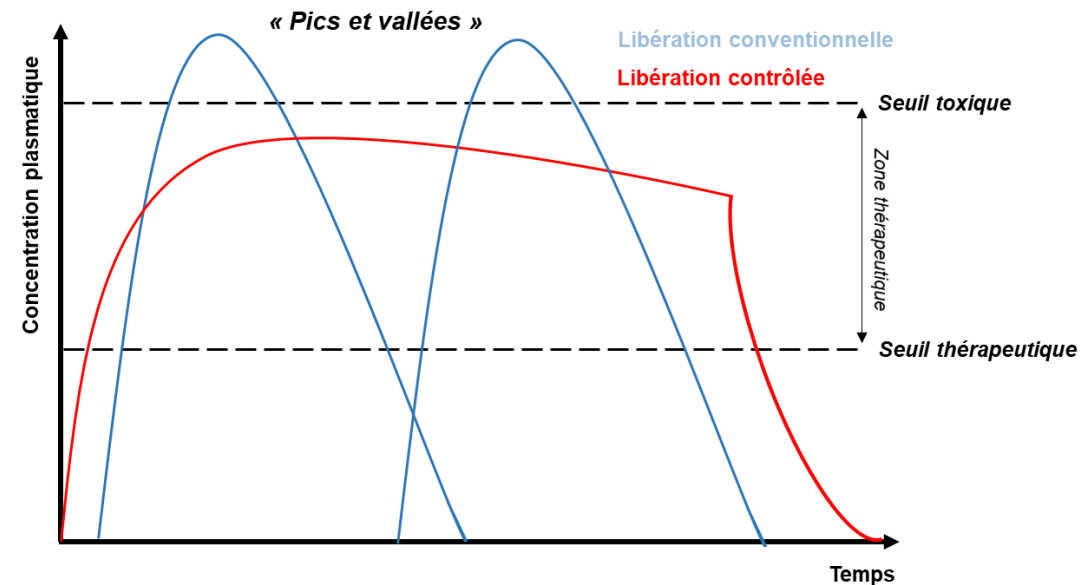
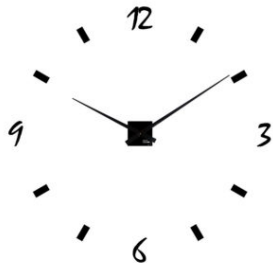
1) Améliorer la compliance

C) Diminuer la fréquence d'administration

Formes orales (comprimés) à libération prolongée / contrôlée

Même voie
d'administration

- Molécules actives ayant un court temps de demi-vie ($t_{1/2}$) = le temps mis par une substance pour perdre la moitié de son activité pharmacologique ou physiologique

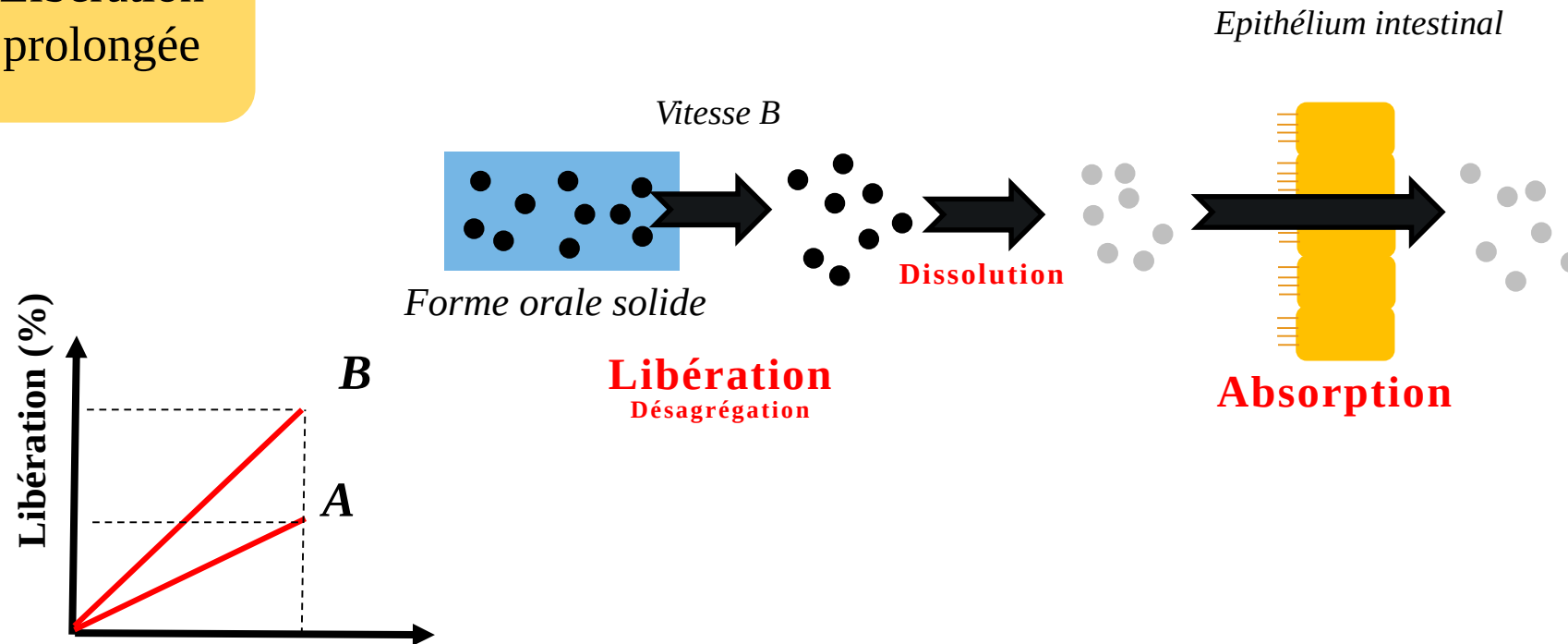
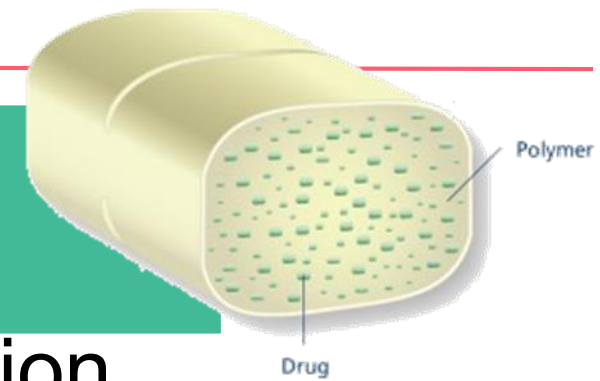


Evolution de la concentration plasmatique en principe actif en fonction du temps et de formes orales à libération modifiée

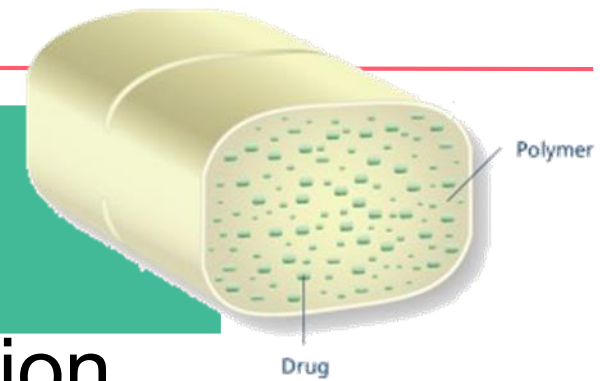
1) Améliorer la compliance

C) Diminuer la fréquence d'administration

Libération prolongée



La vitesse de libération d'un PA hors d'une forme solide conditionne la vitesse d'absorption de celui-ci

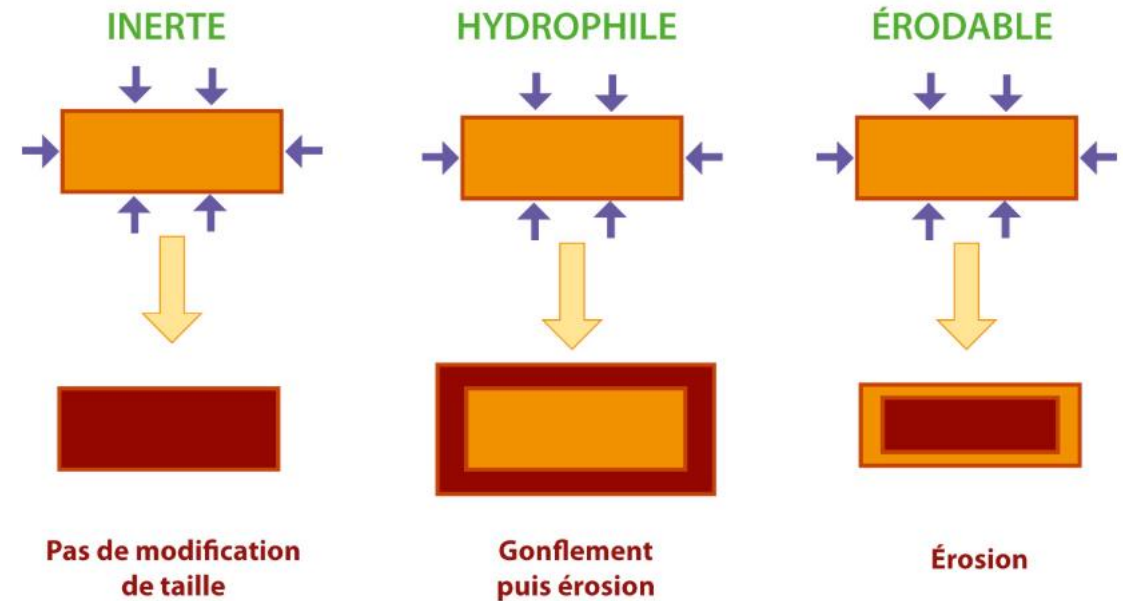


1) Améliorer la compliance

C) Diminuer la fréquence d'administration

Formes orales (comprimés) à libération prolongée / contrôlée

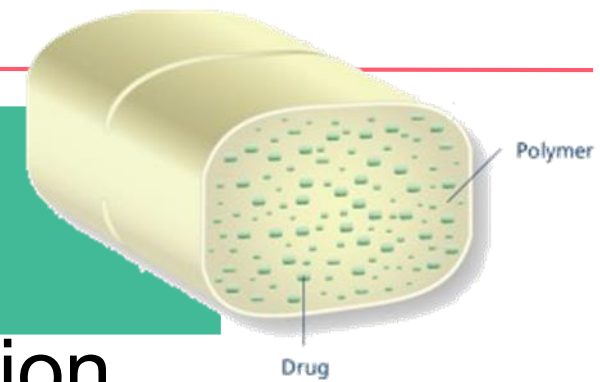
- Les matrices



1) Améliorer la compliance

C) Diminuer la fréquence d'administration

Formes orales (comprimés) à libération prolongée / contrôlée



■ Les matrices

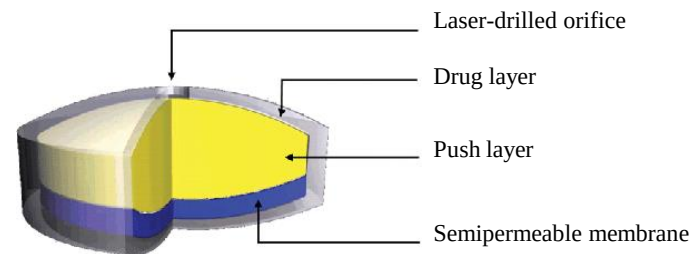
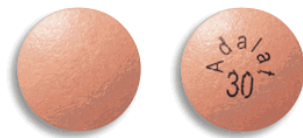


1) Améliorer la compliance

C) Diminuer la fréquence d'administration

Formes orales (comprimés) à libération prolongée / contrôlée

- Les formes OROS (pompe osmotique)



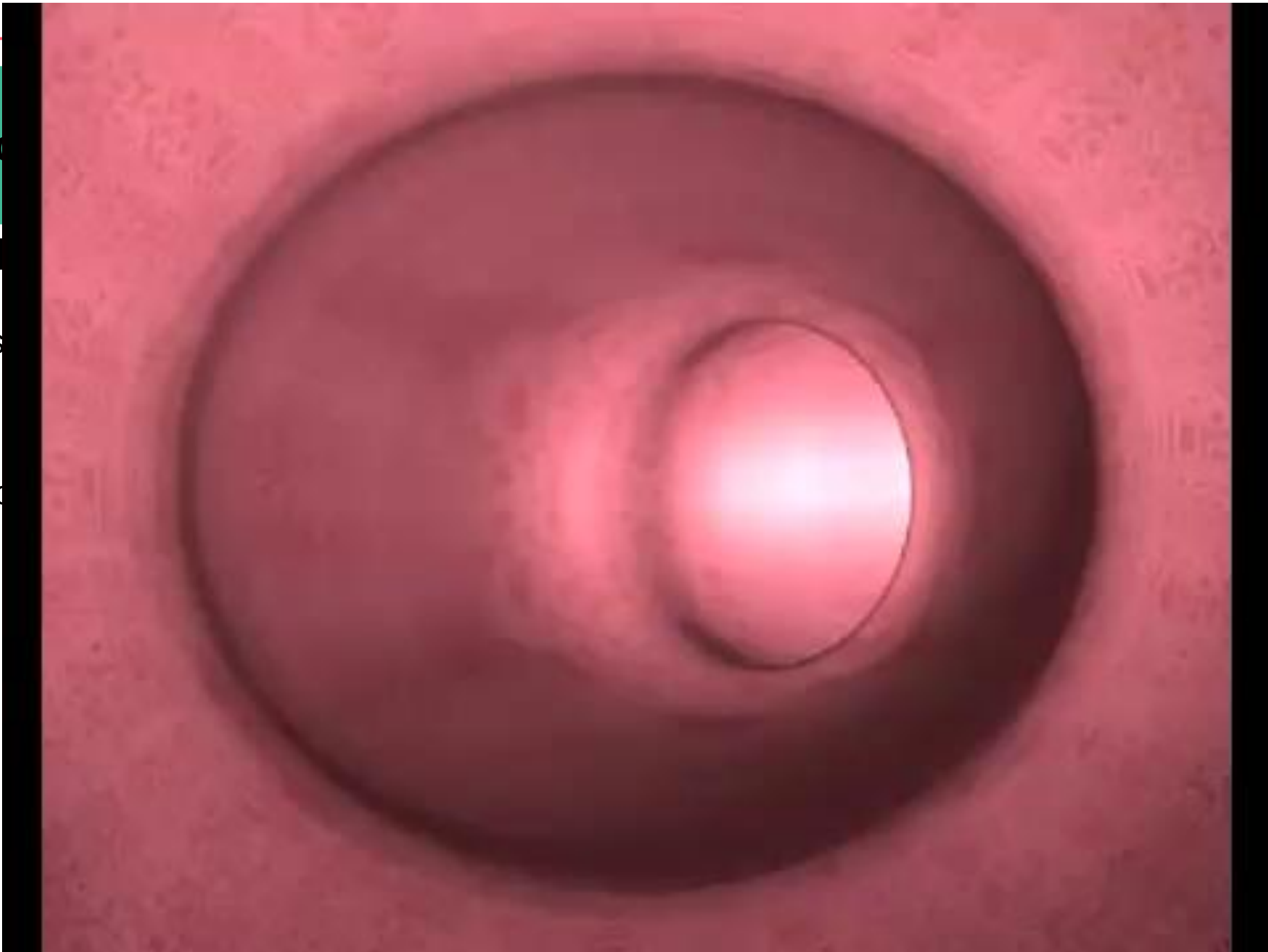
Retiré du marché

1) Amélior

C) Dir

Formes

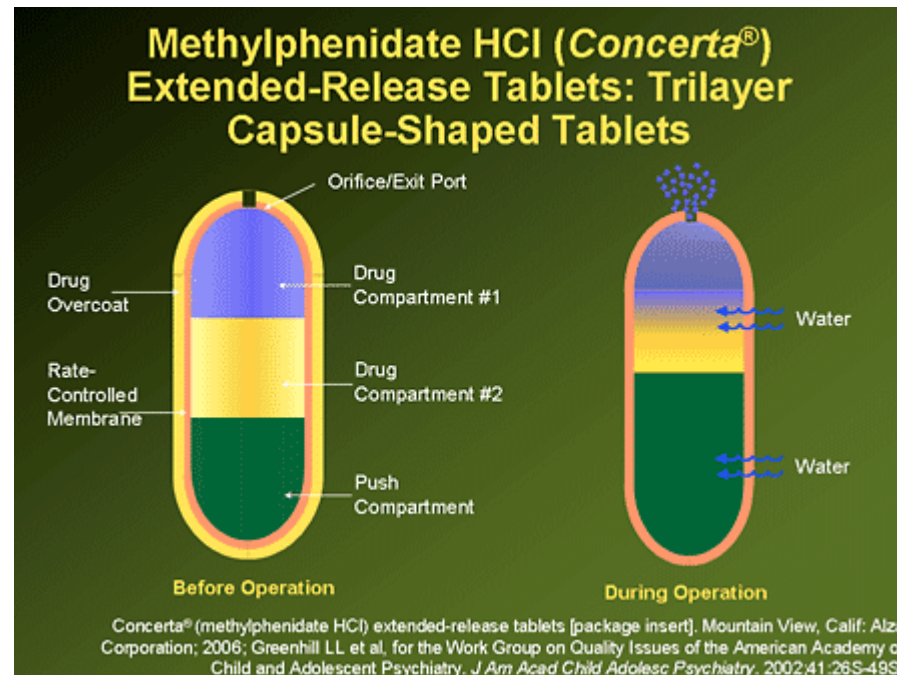
- Les fo



1) Améliorer la compliance

C) Diminuer la fréquence d'administration

Formes orales (comprimés) à libération prolongée / contrôlée



1) Améliorer la compliance

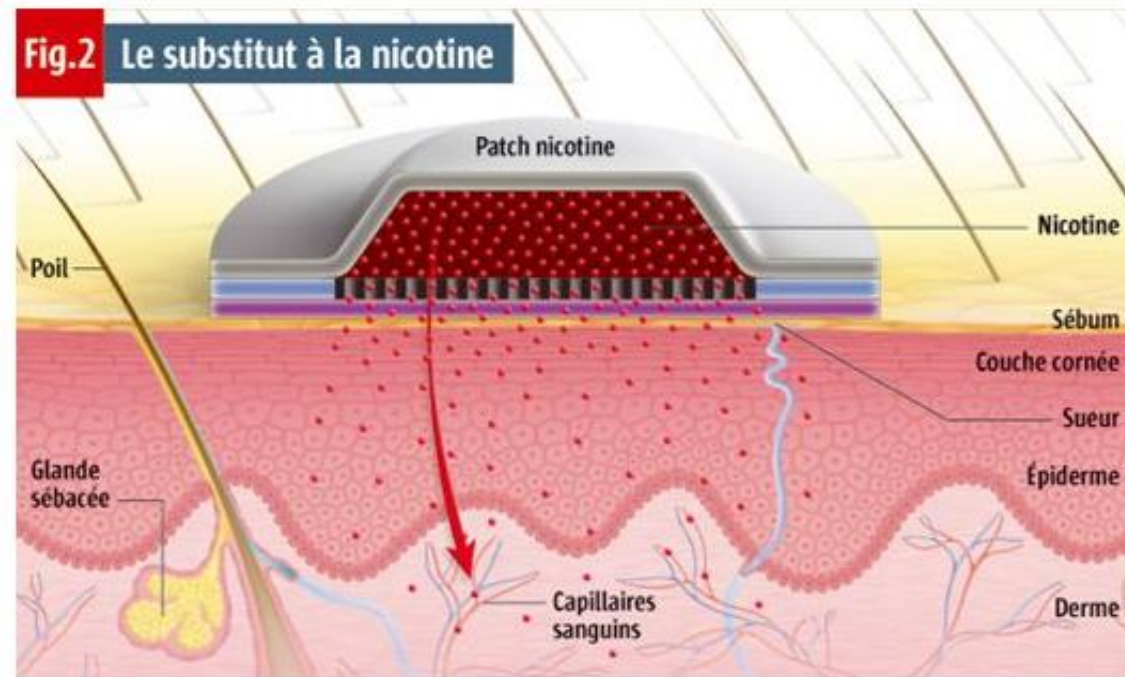
C) Diminuer la fréquence d'administration

**Changer de voie
d'administration**



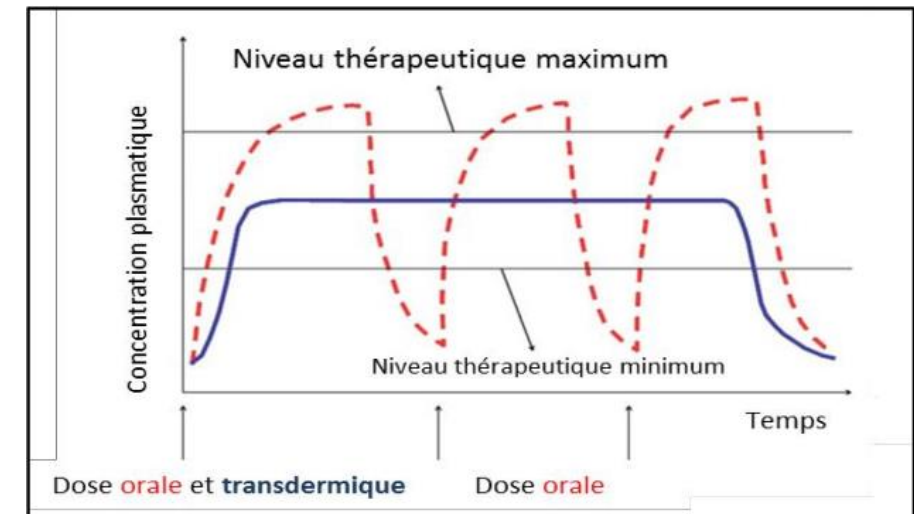
1) Améliorer la compliance

C) Diminuer la fréquence d'administration



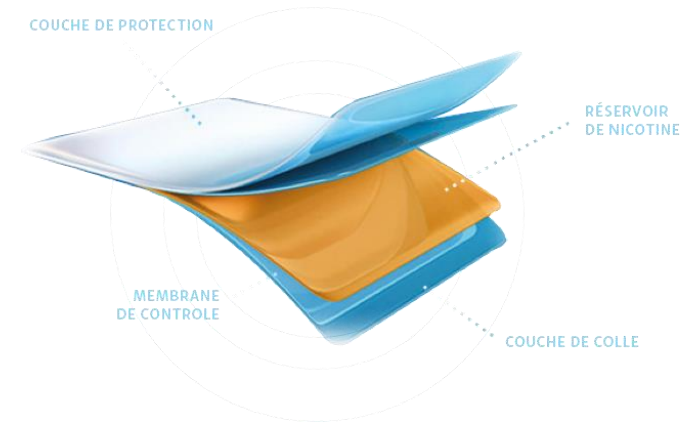
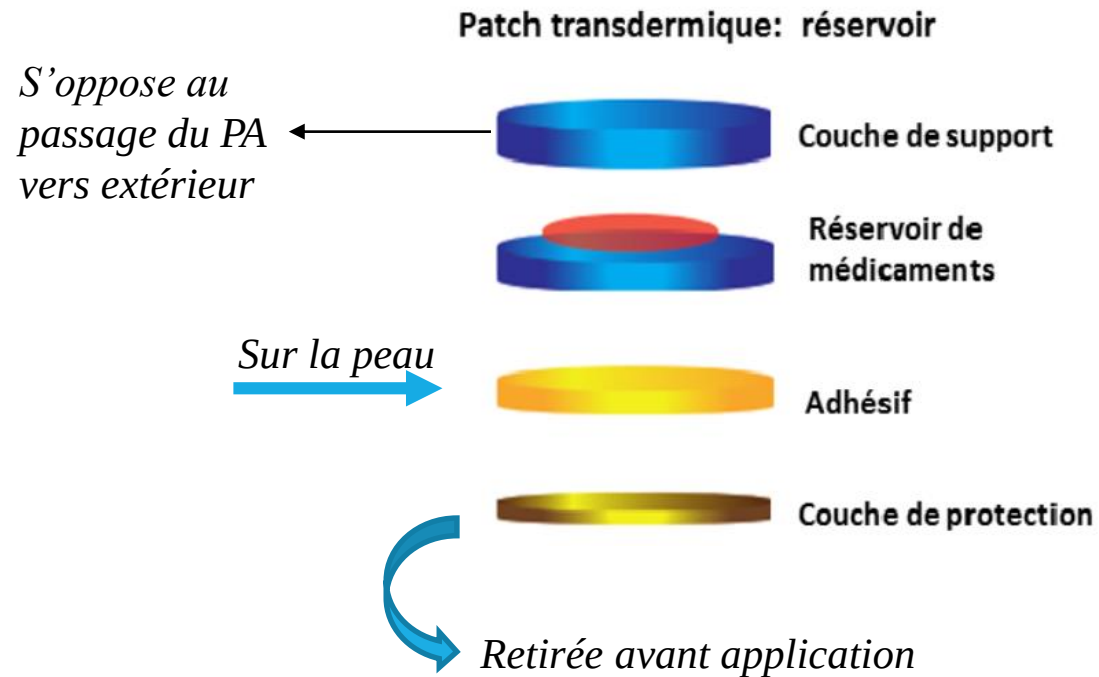
Système transdermique (TTS)

Situation idéale (libération contrôlée)



1) Améliorer la compliance

C) Diminuer la fréquence d'administration



Système transdermique (TTS)

1) Améliorer la compliance

C) Diminuer la fréquence d'administration

Tableau II - Propriétés physico-chimiques des principales molécules administrées sous forme de patch.

	Masse moléculaire	pKa	Point de fusion (°C)	log(P) octanol/eau	Solubilité eau (mg/mL) 30 °C
Clonidine	230	8,2	140	0,83	30
Estradiol	272	-	176	2,49	0,003
Fentanyl base	337	8,4	83	2,93	0,2
Levonorgestrel	312	-	205	-	-
Nicotine	162	6,2-11	76-78	1,17	100
Nitroglycérine	227	-	13,5	2,05	1,3
Oxybutinine	358	-	130	5,2	-
Piroxicam	331	6,3	200	-	0,03
Scopolamine base	303	7,8	59	1,24	75
Testostérone	288	-	153	3,31	0,01

Système transdermique (TTS)

1) Améliorer la compliance



C) Diminuer la fréquence d'administration



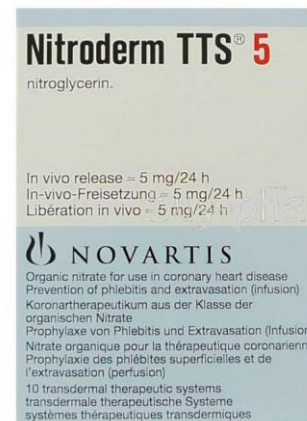
Minitran



Dermestril



Trinipatch



Système transdermique (TTS)

Nitroderm

Principe actif	Spécialité	Forme galénique	Indication	Intérêt de l'administration transdermique
Estradiol	CLIMARA®, ESTRADERM TTS®, OESCLIM®, VIVELLE® ...	Patch	Carence en œstrogène chez la femme ménopausée	Eviter la dégradation digestive
	OESTRODOSE®, OESTROGEL®	Gel		
Fentanyl base	DUROGESIC®	Patch	Douleur	Obtenir une concentration plasmatique constante et une action prolongée
Estro-progestatif	COMBIPATCH®, ESTALIS®, FEMSEPT COMBI® ...	Patch	Contraception	Diminuer le risque d'oubli de la pilule
Nicotine	NICOPATCH®, NICOTINELL®, NICORETTE®, NIQUITIN® ...	Patch	Sevrage tabagique	Faciliter l'observance
Trinitrine	CORDIPATCH®, DIAFUSOR® ...	Patch	Angor	Pallier à une courte demi-vie
Scopolamine base	SCOPODERM®, TRANSCOP®	Patch	Mal des transports	/

Tableau 2 : Exemples d'applications de systèmes transdermiques

Objectifs / Intérêts

1) Améliorer la compliance

2) Améliorer l'efficacité thérapeutique

A) Amélioration de la biodisponibilité orale

B) Ciblage

3) Diminuer les effets indésirables

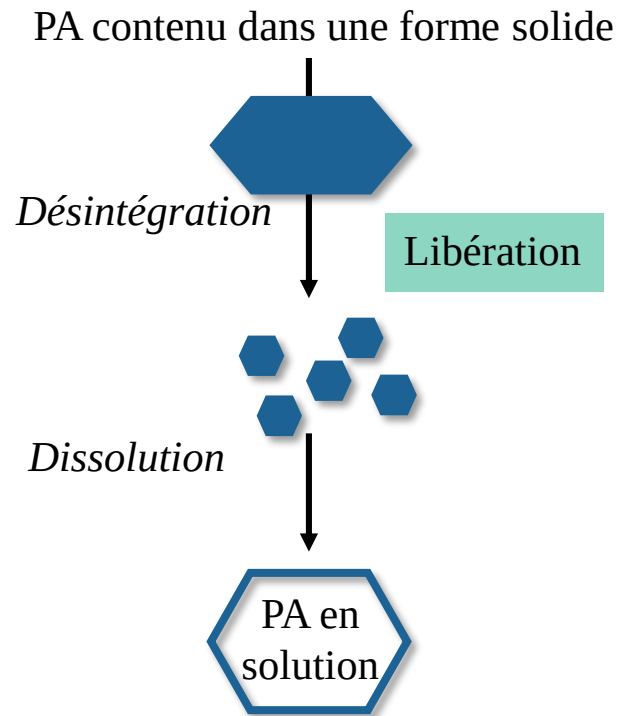
4) Permettre l'administration de molécules sensibles





2) Améliorer l'efficacité thérapeutique

A) Amélioration de la biodisponibilité orale



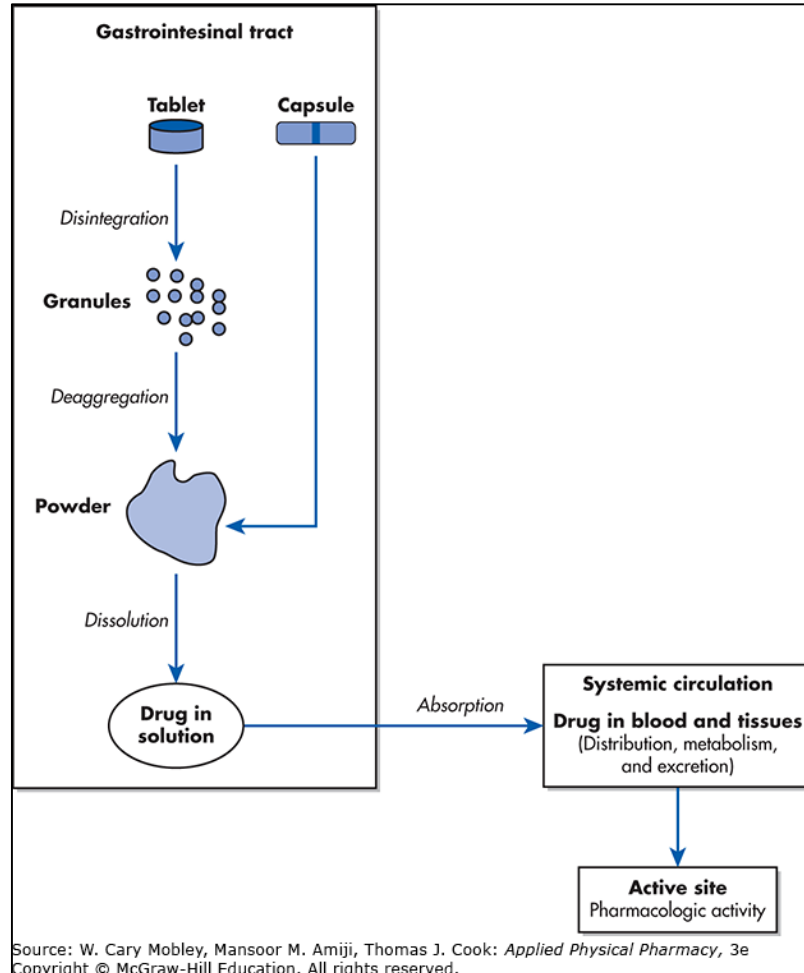
La formulation galénique des formes solides (*orales ou non!!!*) conditionne la libération du PA et donc son absorption au niveau systémique

La dissolution/ La libération :

L'état du PA et la libération de celui-ci: **Avant d'être absorbé au niveau sanguin, tout médicament doit être en solution, doit être à l'état dissout.**

2) Améliorer l'efficacité thérapeutique

A) Amélioration de la biodisponibilité orale



La désagrégation et dissolution:

Lorsqu'un comprimé ou autre forme solide est ingéré (le plus souvent voie orale), il doit se désintégrer en granules qui se désagrégeront en poudre qui sera ensuite dissoute dans les fluides (intestinaux ou autres en fonction de la voie d'administration). L'absorption se produit lorsque le PA est en solution.

→ Vitesse d'absorption d'un PA
Solution > suspension > gélule > comprimé

Pourquoi ?

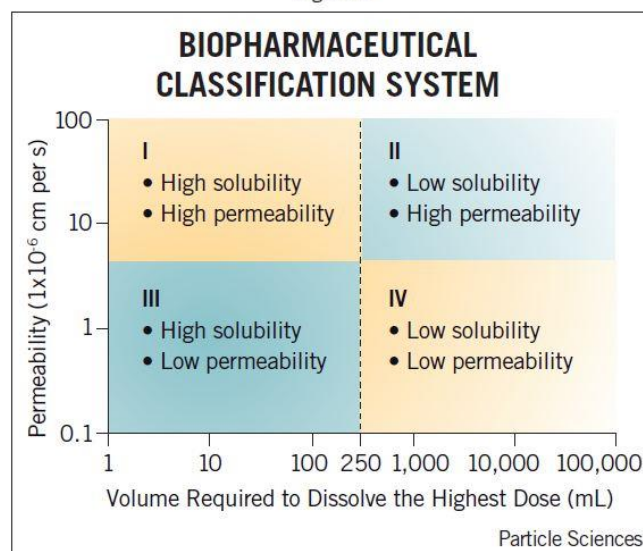
→ Fonction de la vitesse de dissolution

2) Améliorer l'efficacité thérapeutique

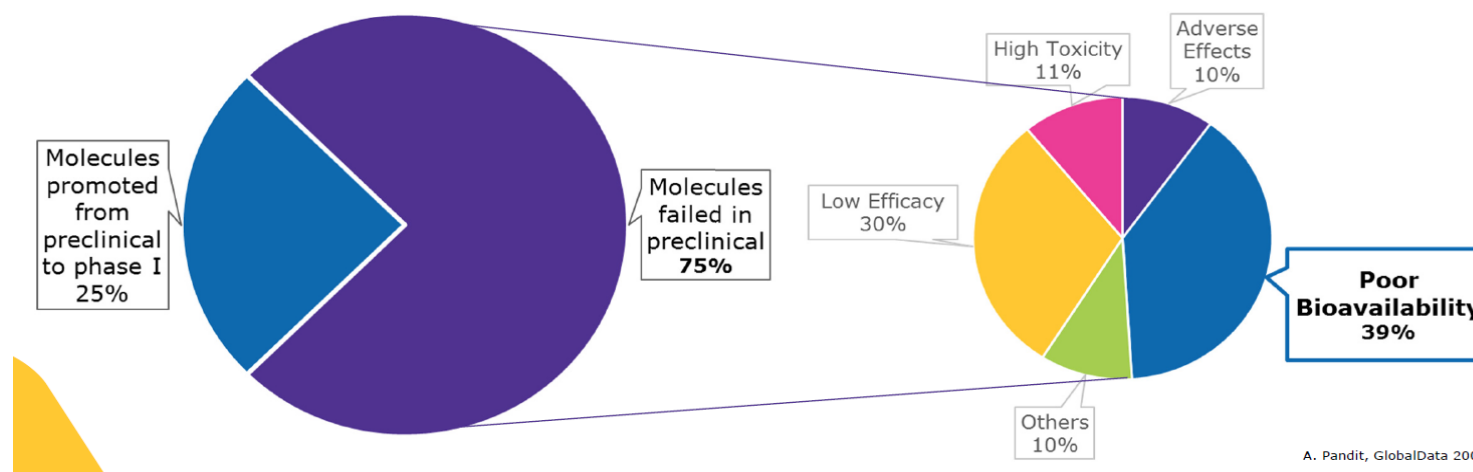
A) Amélioration de la biodisponibilité orale

Problème: 90% des nouvelles molécules qui échouent pendant les études cliniques ont une faible solubilité aqueuse

Figure 1

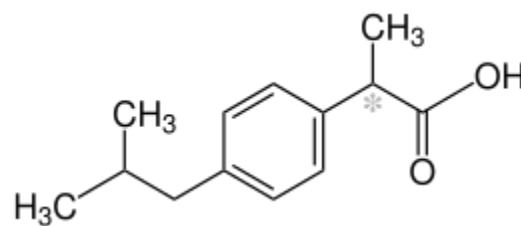


Classification des molécules actives



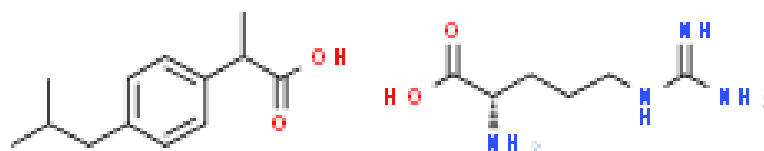
2) Améliorer l'efficacité thérapeutique

A) Amélioration de la biodisponibilité orale



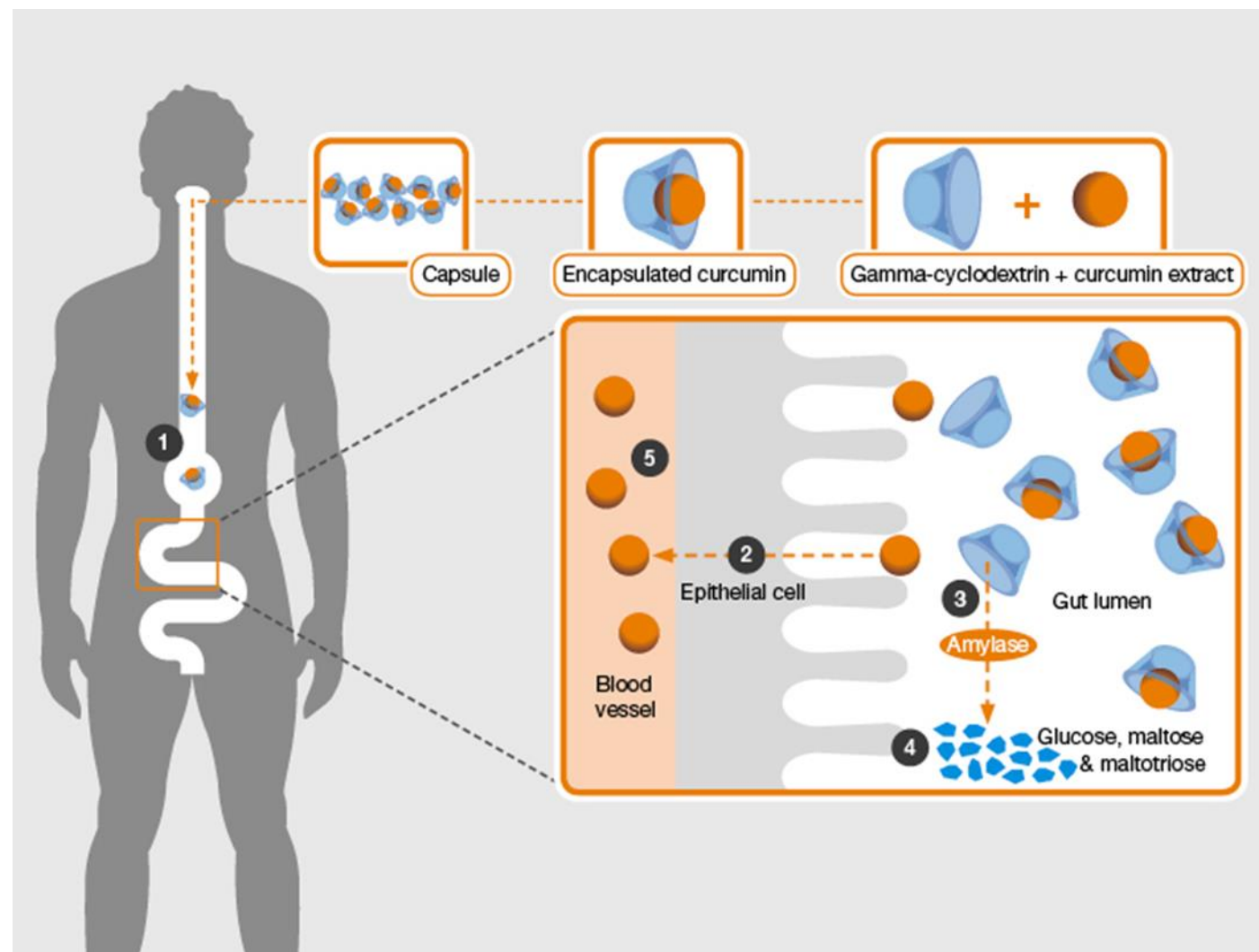
Stratégies pour augmenter la solubilité aqueuse

- **Formation de sels**
- Utilisation de cyclodextrines
- Diminution de la taille des particules
- Utilisation du PA amorphisé



2) Améliorer l'efficacité thérapeutique

A) Amélioration de la biodisponibilité orale



Stratégies pour augmenter la solubilité aqueuse

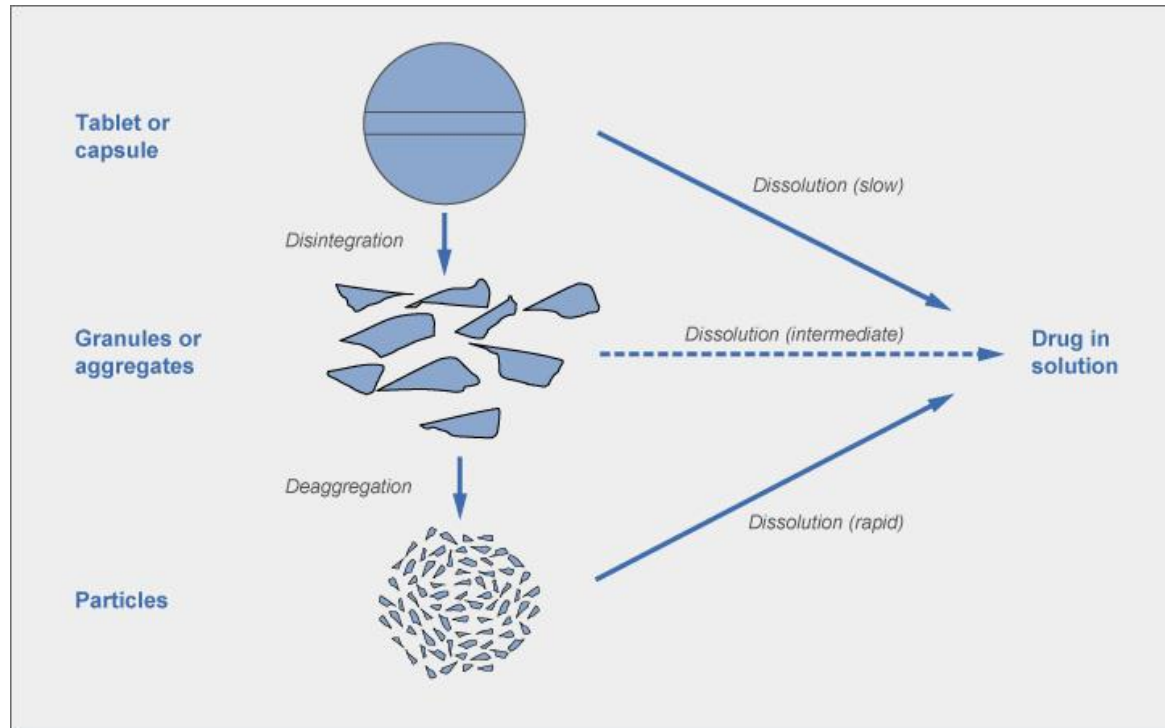
- Formation de sels
- **Utilisation de cyclodextrines**
- Diminution de la taille des particules
- Utilisation du PA amorphisé



2) Améliorer l'efficacité thérapeutique

A) Amélioration de la biodisponibilité orale

→ Influence de la surface d'échange entre le PA non dissous et le solvant et la vitesse de dissolution



Stratégies pour augmenter la solubilité aqueuse

- Formation de sels
- Utilisation de cyclodextrines
- **Diminution de la taille des particules**
- Utilisation du PA amorphisé

Plus les particules sont petites → plus la surface d'échange augmente → plus la vitesse de dissolution est rapide → vitesse d'absorption du PA influencée

2) Améliorer l'efficacité thérapeutique

A) Amélioration de la biodisponibilité orale

Exemples:

Furadantine MC → microcristaux

Dans ce cas, effet inverse souhaité, augmenter la taille des particules pour ralentir la résorption systémique

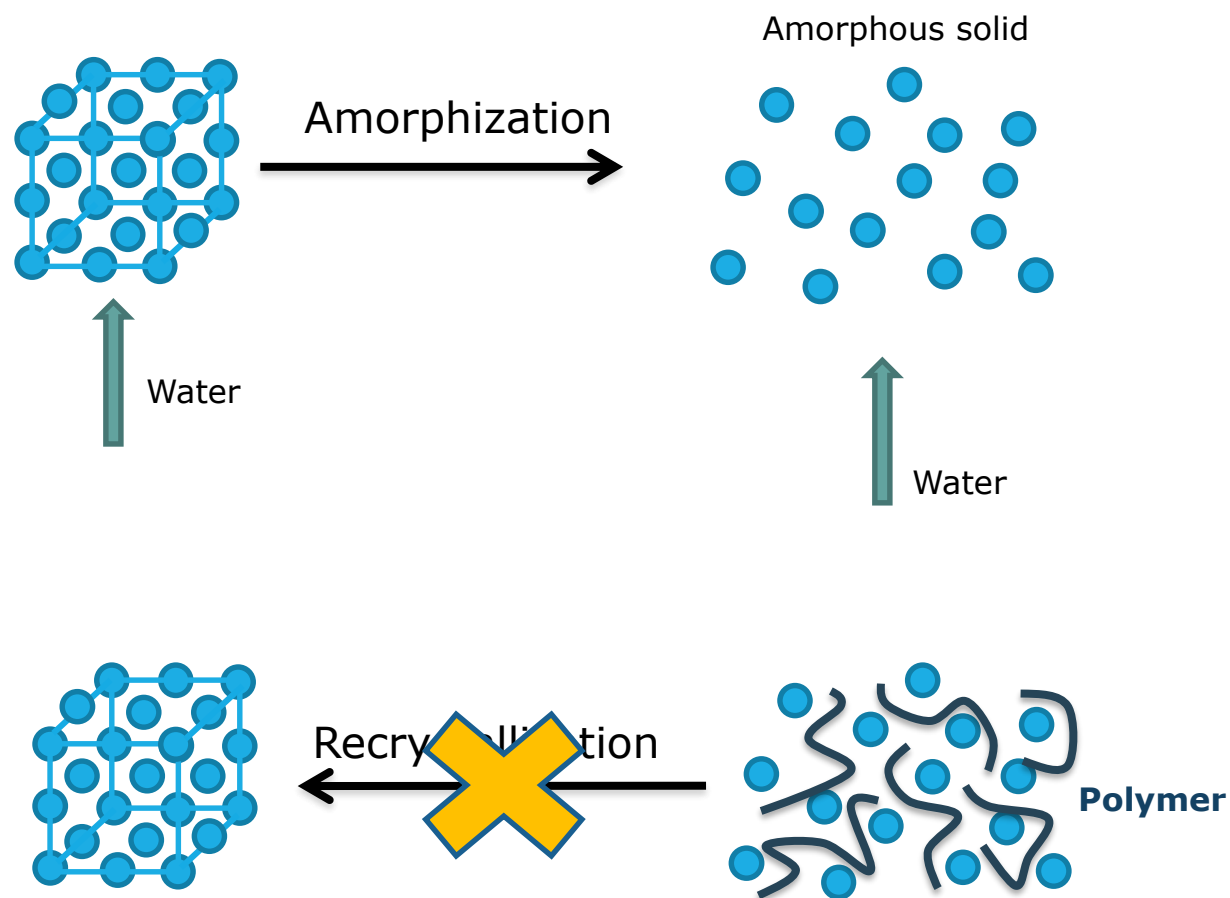


Stratégies pour augmenter la solubilité aqueuse

- Formation de sels
- Utilisation de cyclodextrines
- **Diminution de la taille des particules**
- Utilisation du PA amorphisé

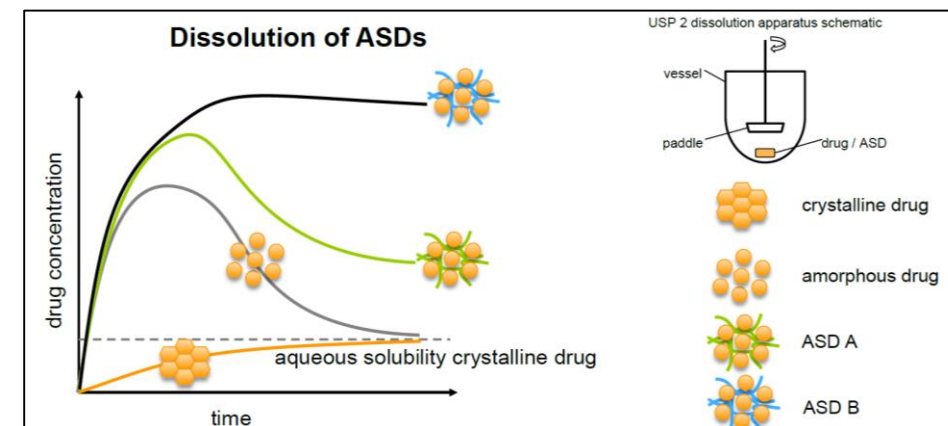
2) Améliorer l'efficacité thérapeutique

A) Amélioration de la biodisponibilité orale



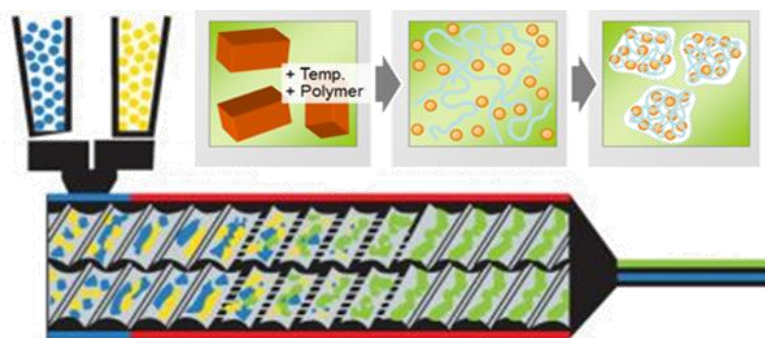
Stratégies pour augmenter la solubilité aqueuse

- Formation de sels
- Utilisation de cyclodextrines
- Diminution de la taille des particules
- **Utilisation du PA amorphisé**



2) Améliorer l'efficacité thérapeutique

A) Amélioration de la biodisponibilité orale



Extrusion à chaud

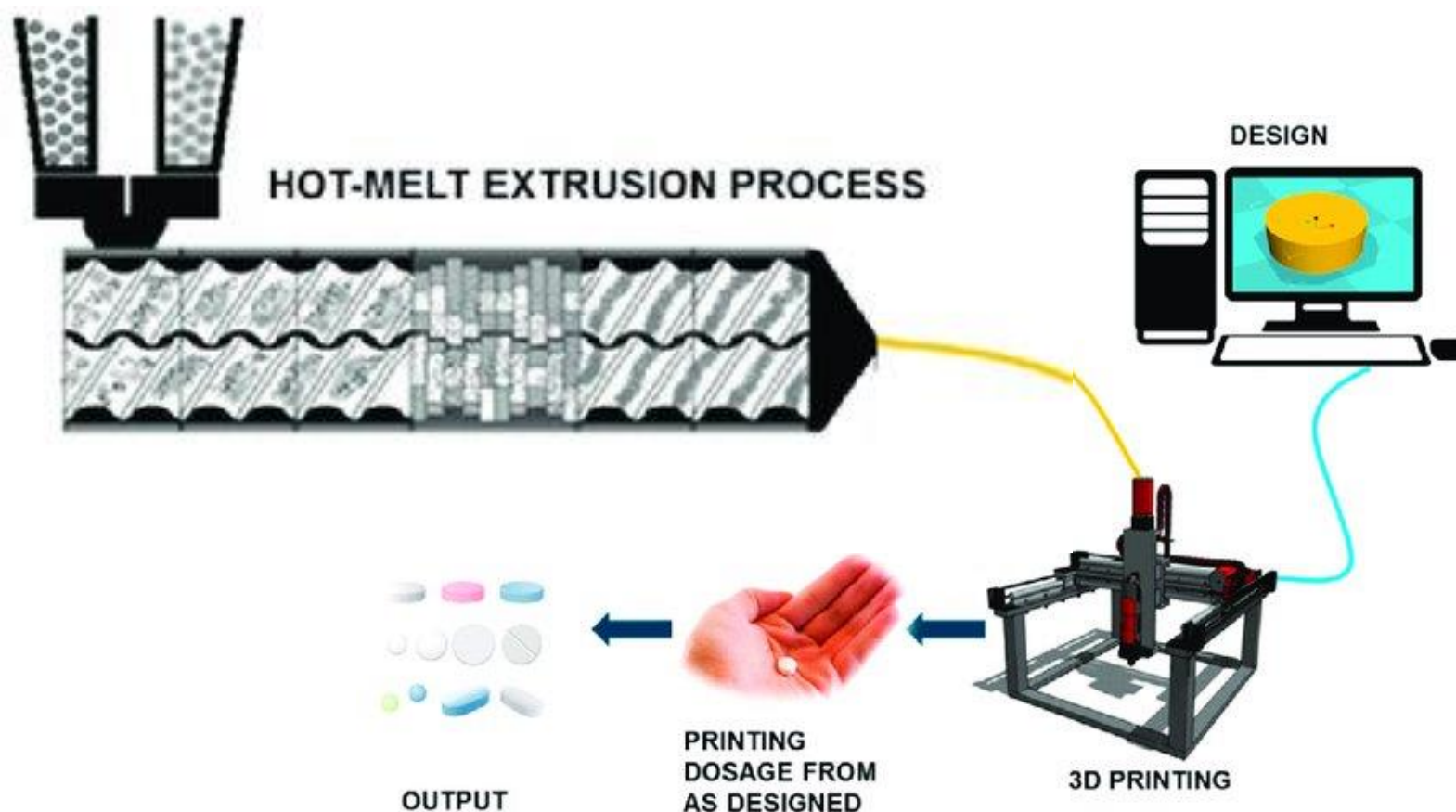


Stratégies pour augmenter la solubilité aqueuse

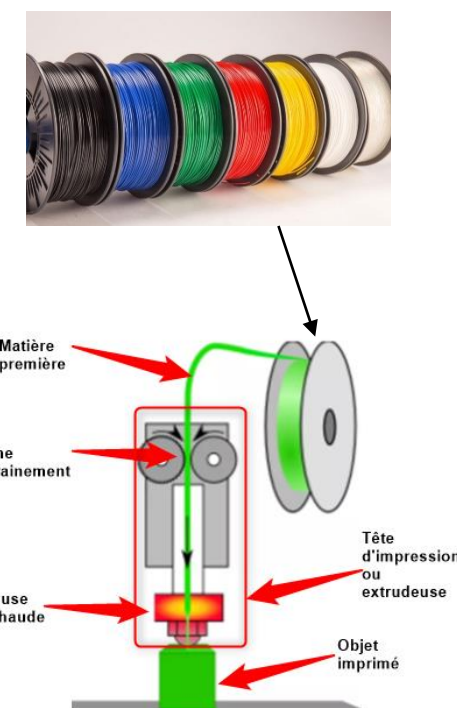
- Formation de sels
- Utilisation de cyclodextrines
- Diminution de la taille des particules
- **Utilisation du PA amorphisé**

2) Améliorer l'efficacité thérapeutique

A) Amélioration de la biodisponibilité orale



- Nouvelle technologie de mise en forme
→ IMPRESSION 3D



2) Améliorer l'efficacité thérapeutique

A) Amélioration de la biodisponibilité orale

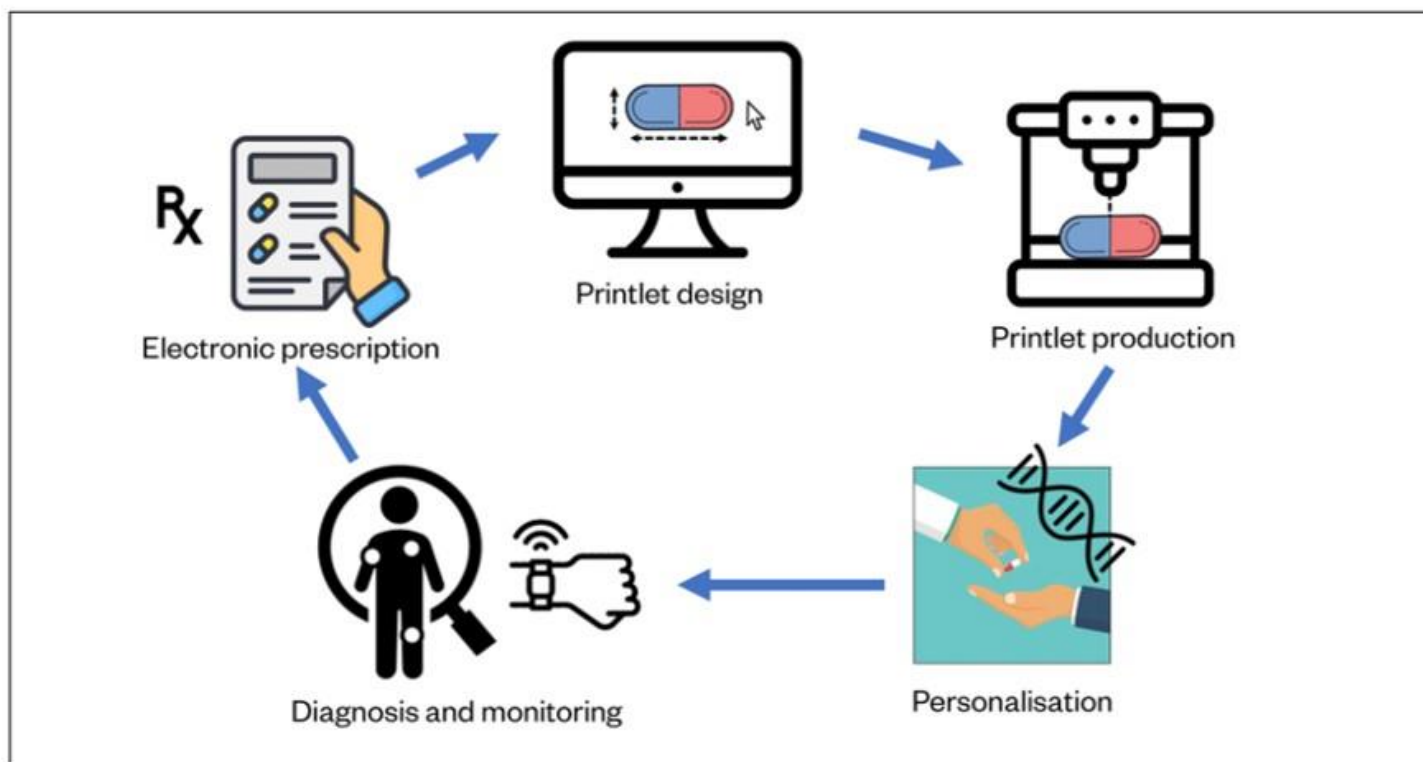


Figure 1: The five components of a digital pharmacy era

Médecine personnalisée

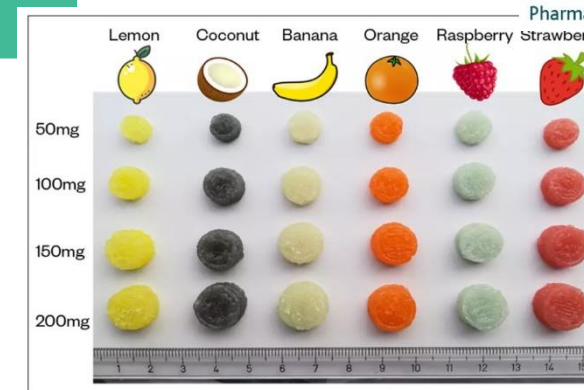
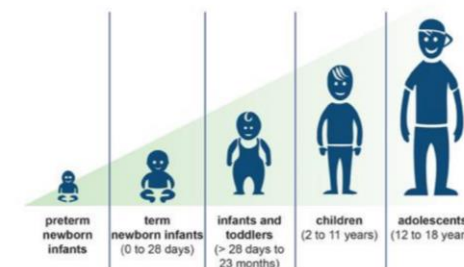


Figure 2: Chewable printlets in different flavours, colours and with different doses of isoleucine for the world-first clinical study using 3D printed chewable tablets to treat children with maple syrup urine disease (71, 72)

Pediatric Pharmaceutical Care



2) Améliorer l'efficacité thérapeutique

A) Amélioration de la biodisponibilité orale

1. Dose Flexibility

**2. Decentralised
Production**



**3. Patient Centered
Design**

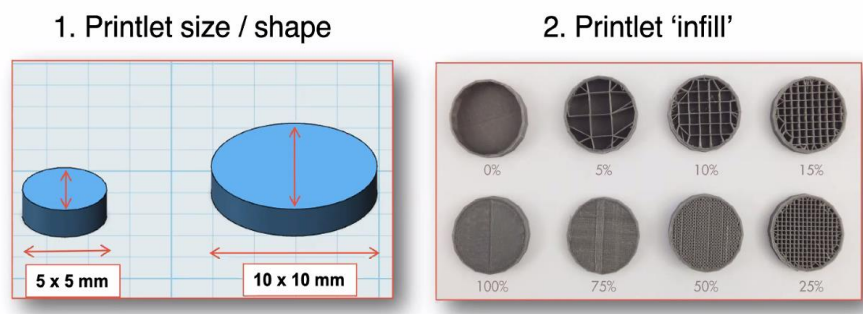
**4. Unique Dosage
Forms**

2) Améliorer l'efficacité thérapeutique

A) Amélioration de la biodisponibilité orale

1. Dose Flexibility

In 3D printing:



2. Decentralised Production



3. Multi-drug combinations (Polypills)



Objectifs / Intérêts

1) Améliorer la compliance

2) Améliorer l'efficacité thérapeutique

A) Amélioration de la biodisponibilité orale

B) Ciblage

3) Diminuer les effets indésirables

4) Permettre l'administration de molécules sensibles



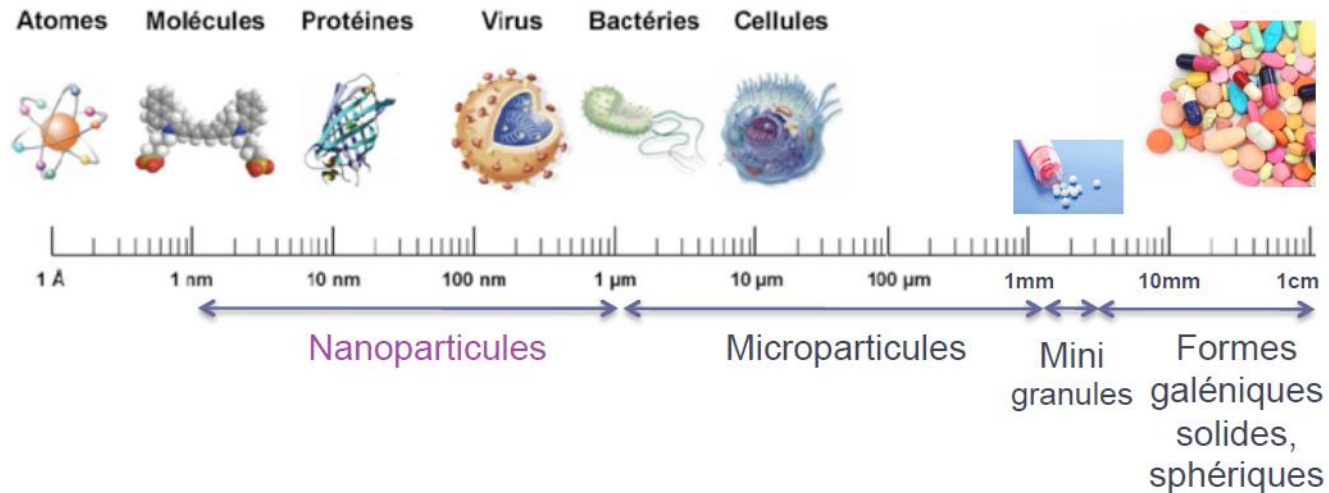
2) Améliorer l'efficacité thérapeutique

B) Ciblage

Utilisation des nanomédicaments

Systèmes colloïdaux dont la taille est comprise entre
1 et 1 000nm

Mais propriétés particulières si $< 100\text{-}200\text{nm}$



2) Améliorer l'efficacité thérapeutique

B) Ciblage

Utilisation des nanomédicaments

- ✓ **Nanomedecine** : application des nanotechnologies à la médecine



- ✓ **Vecteurs applicables en nanomedecine**

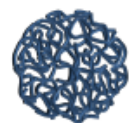
- ✓ Nanoparticule
- ✓ Dendrimère
- ✓ Liposomes
- ✓ Micelles
- ✓ Nanoemulsions
- ✓ Nanocrystal



Liposome



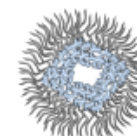
Dendrimère



Nanoparticule de polymère



Nanoparticule lipidique

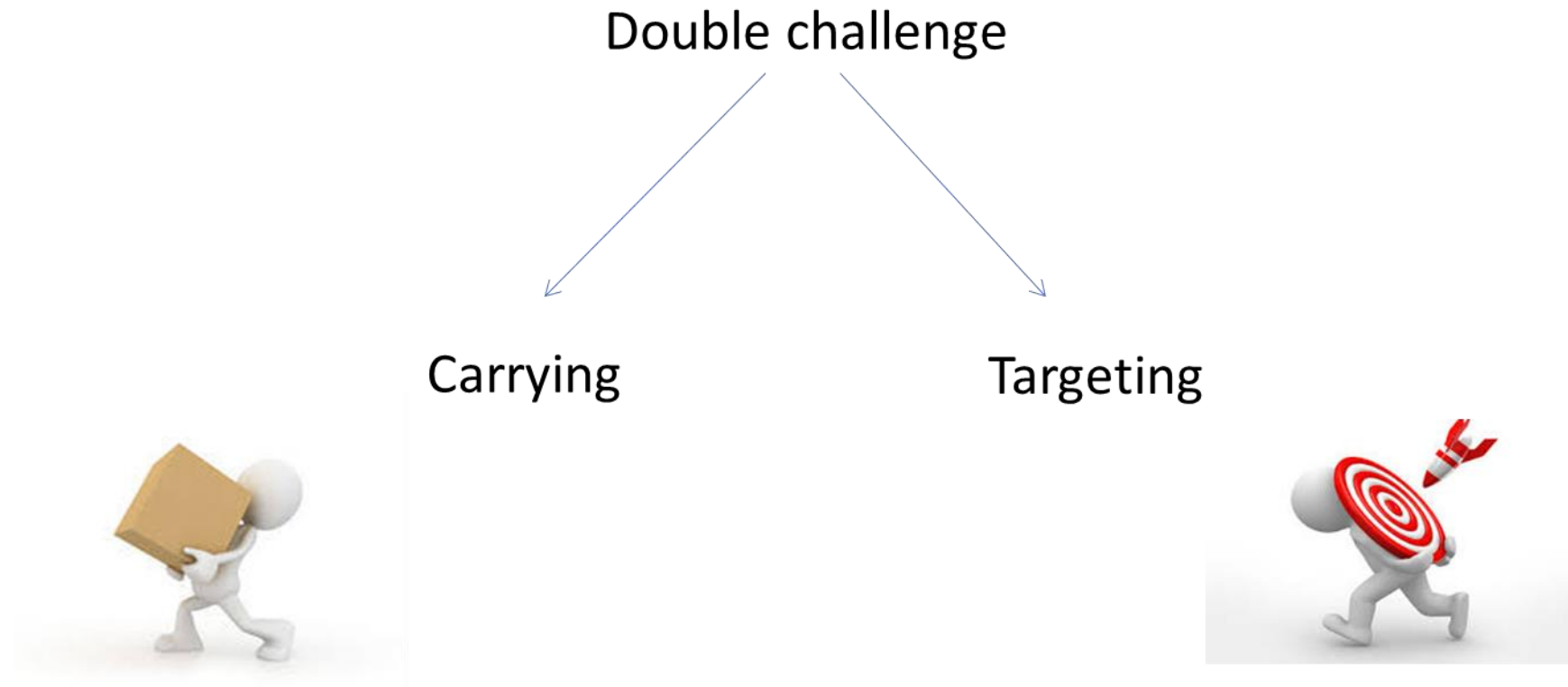


Micelle

2) Améliorer l'efficacité thérapeutique

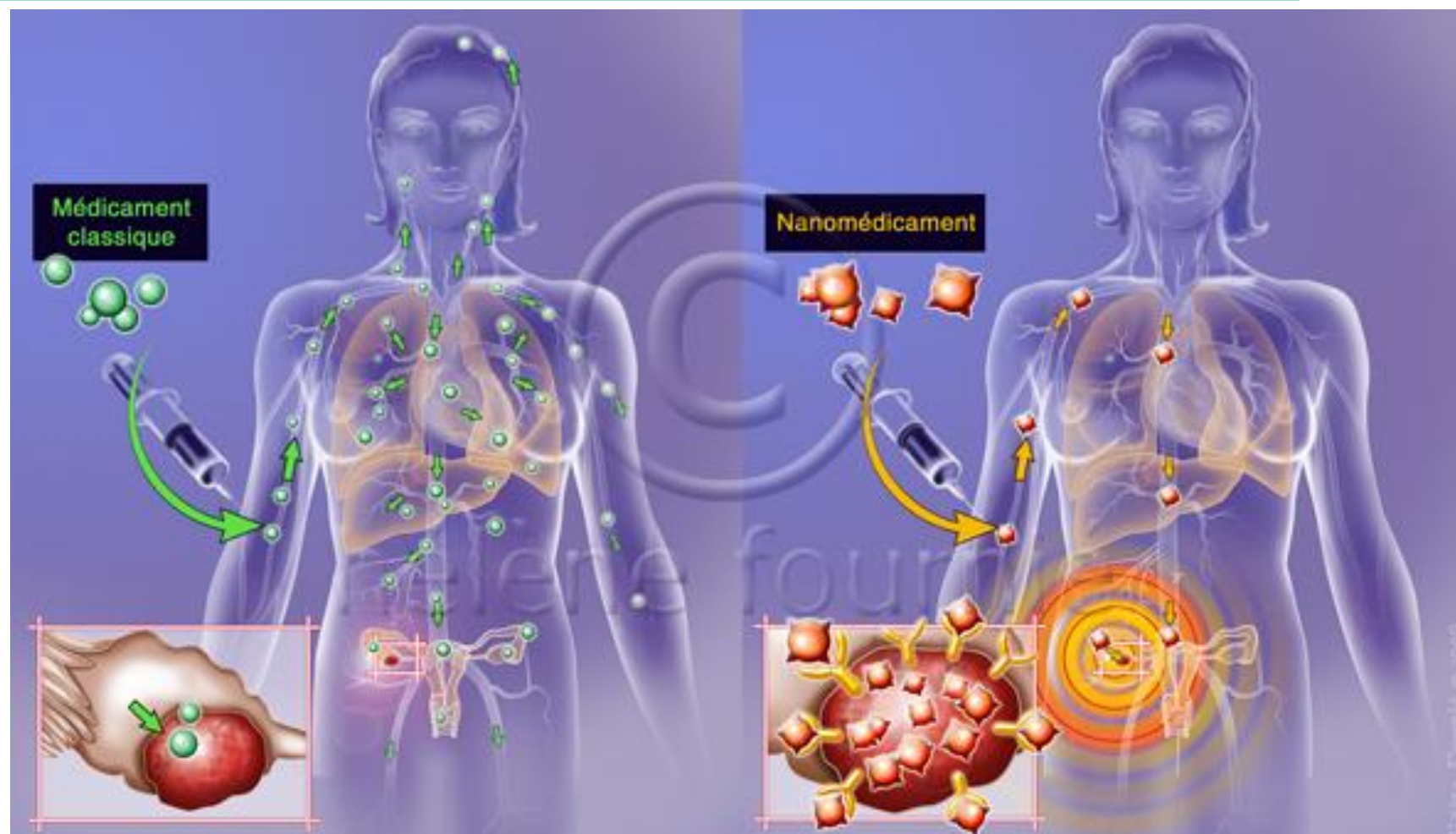
B) Ciblage

Utilisation des nanomédicaments



2) Améliorer l'efficacité thérapeutique

B) Ciblage



2)

Objectifs / Intérêts

1) Améliorer la compliance



2) Améliorer l'efficacité thérapeutique

A) Amélioration de la biodisponibilité orale

B) Ciblage



3) Diminuer les effets indésirables



4) Permettre l'administration de molécules sensibles



3) Diminuer les effets indésirables

Utilisation des nanomédicaments

Les liposomes sur le marché

Caelyx®
Doxorubicine

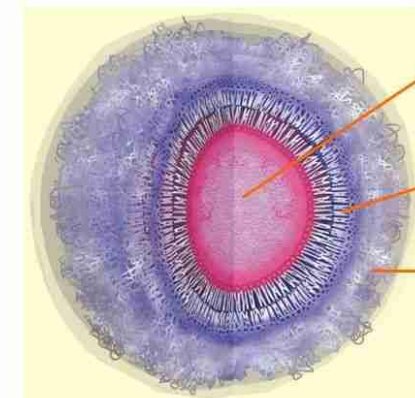
→ Anticancéreux, chimiothérapie

→ Cardiotoxique

→ Encapsulation dans des liposomes, diminution de la toxicité



CAELYX®: 1^{ère} anthracycline liposomale pégylée



Doxorubicine

Capsule bicouche lipidique
Stabilité plasmatique élevée

Enveloppe MPEG

- Pour éviter la détection et la dégradation par le système phagocytaire mononucléaire®
- Pour prolonger le temps de circulation plasmatique

3) Diminuer les effets indésirables

Utilisation des nanomédicaments

Les liposomes = nanoparticule lipidique = vecteurs lipidiques composés d'une double couche de phospholipides.

- Permettent de véhiculer des principes actifs hydrophiles et hydrophobes

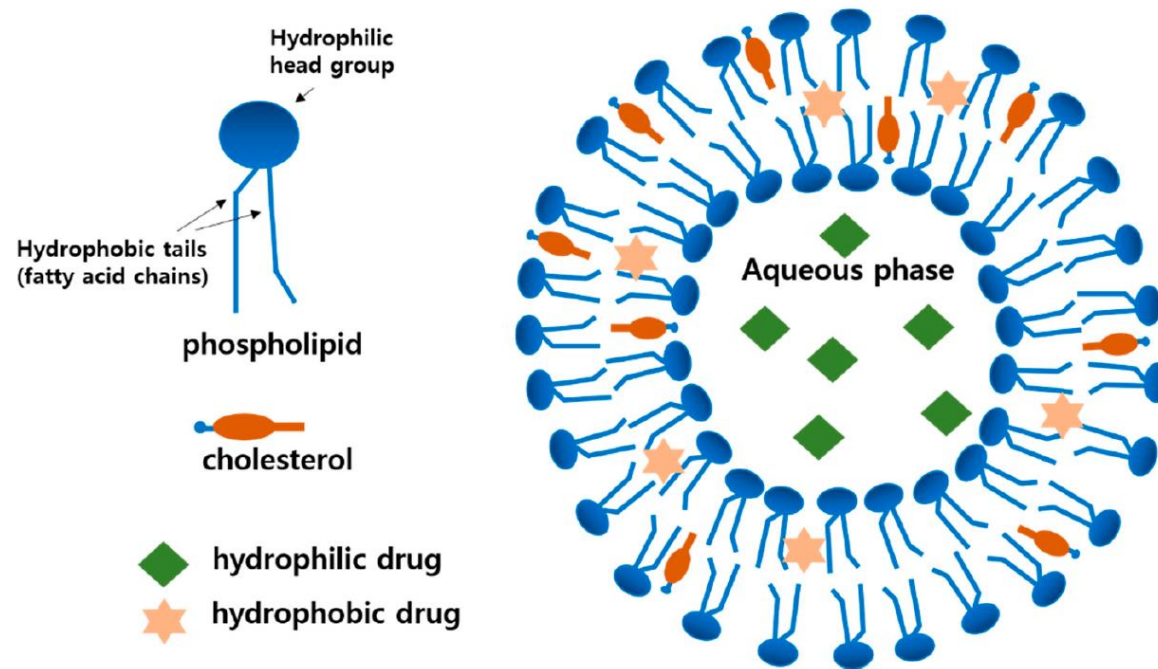


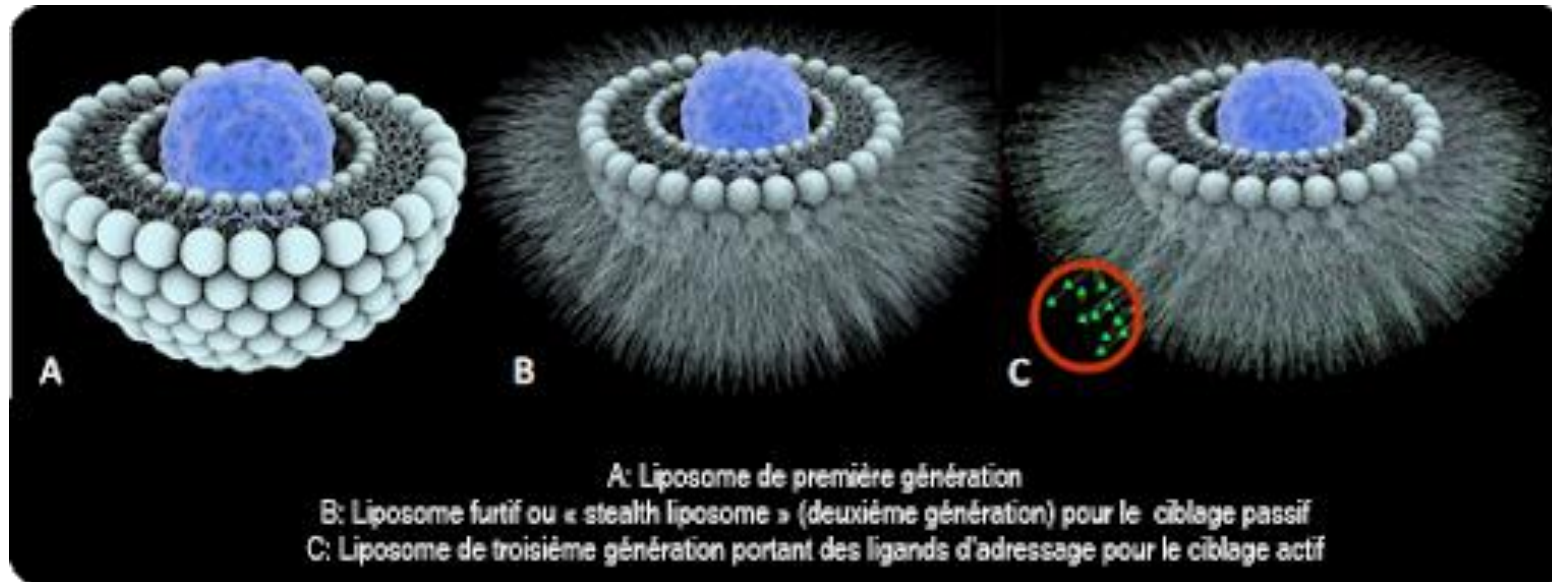
Figure 3. Structure of conventional liposome encapsulating hydrophilic and hydrophobic drugs.

3) Diminuer les effets indésirables

Utilisation des nanomédicaments

Les liposomes = nanoparticule lipidique = vecteurs lipidiques composés d'une double couche de phospholipides.

- Permettent de véhiculer des principes actifs hydrophiles et hydrophobes
- 3 générations:
 - 1^{er} génération: nu
 - 2^{ème} génération: PEGylé = furtif
 - 3^{ème} génération: PEGylé + ciblage actif

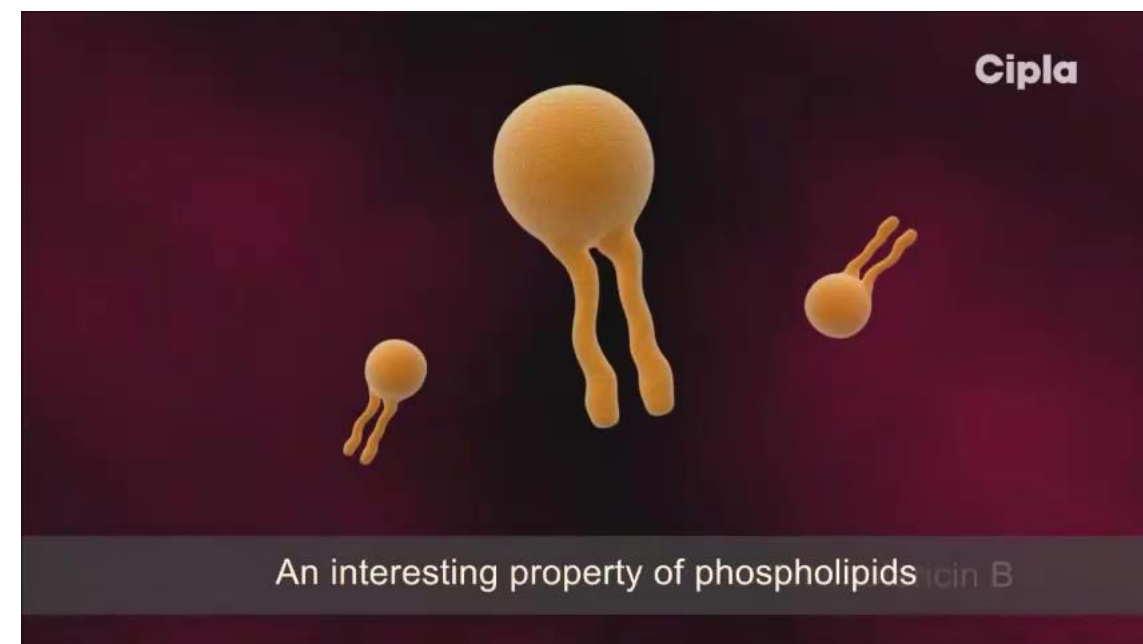
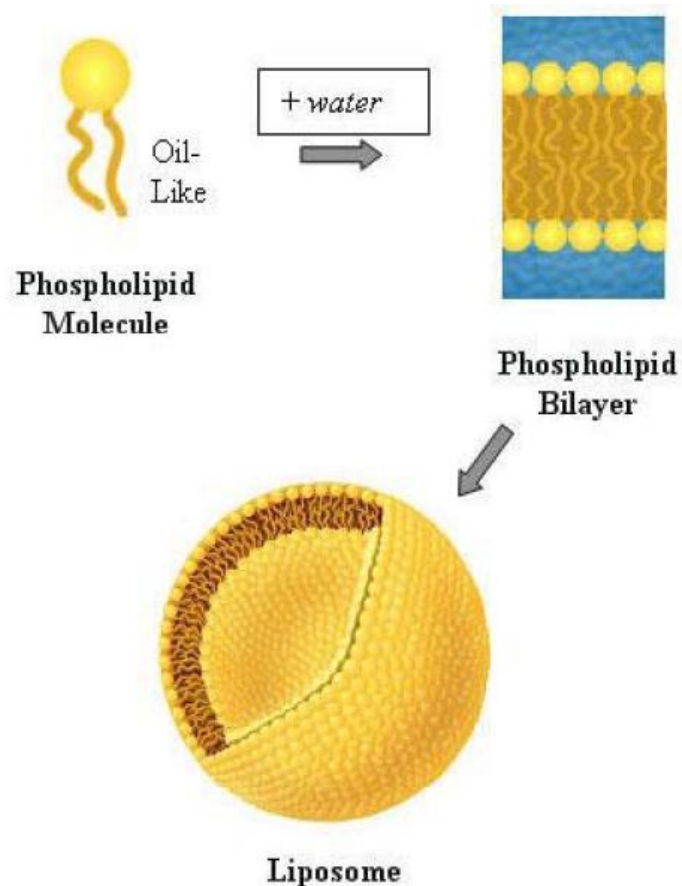


3) Diminuer les effets indésirables

Utilisation des nanomédicaments

Les liposomes = nanoparticule lipidique= vecteurs lipidiques composés d'une double couche de phospholipides.

- Permettent de véhiculer des principes actifs hydrophiles et hydrophobes

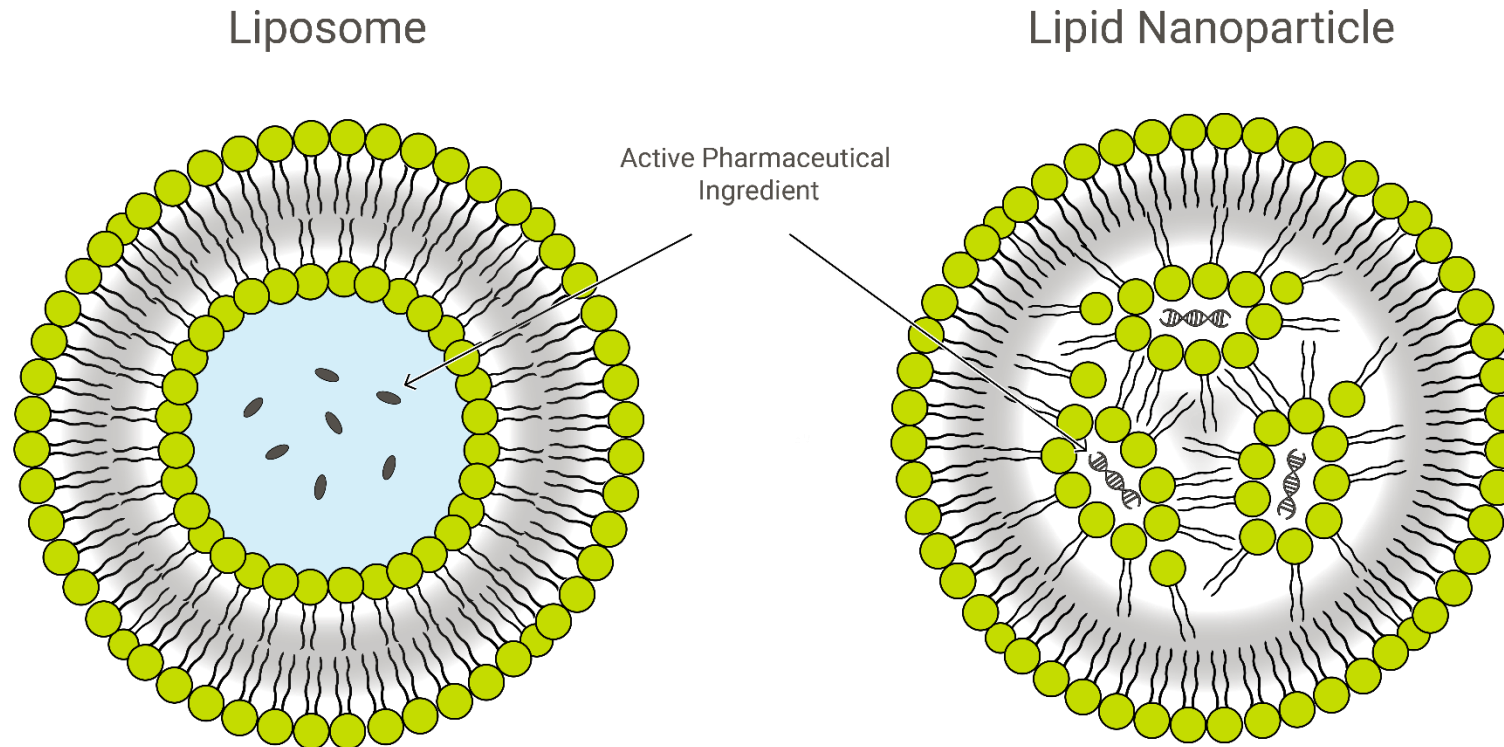


3) Diminuer les effets indésirables

Utilisation des nanomédicaments

Les liposomes = nanoparticule lipidique= vecteurs lipidiques composés d'une double couche de phospholipides.

- Permettent de véhiculer des principes actifs hydrophiles et hydrophobes



Objectifs / Intérêts

1) Améliorer la compliance



2) Améliorer l'efficacité thérapeutique

A) Amélioration de la biodisponibilité orale

B) Ciblage



3) Diminuer les effets indésirables



4) Permettre l'administration de molécules sensibles



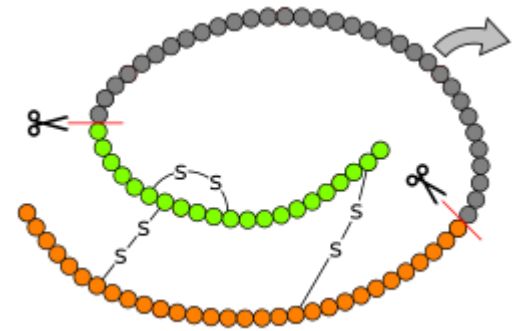
4) Permettre l'administration de molécules sensibles

Les biothérapeutiques = l'utilisation thérapeutique de substances d'origine biologique, moléculaires (ADN, protéines dont anticorps) ou cellulaires.

Molécules sensibles → vite dégradées → peu efficaces

Ex: insuline → administration sous-cutanée

Ex: vaccin (peptide, protéine recombinante) → administration sous-cutanée



4) Permettre l'administration de molécules sensibles

Les biothérapeutiques = l'utilisation thérapeutique de substances d'origine biologique, moléculaires (ADN, protéines dont anticorps) ou cellulaires.

- 1) Hematopoietic Growth Factors (erythropoétine)
- 2) Monoconal antibodies
- 3) Vaccines
- 4) Thrombolytic agent
- 5) Interferon (β , α)
- 6) Hormones (insuline)
- 7) Blood factor
- 8) Gene (ARN, ADN,...)



4) Permettre l'administration de molécules sensibles

Les biothérapeutiques = l'utilisation thérapeutique de substances d'origine biologique, moléculaires (ADN, protéines dont anticorps) ou cellulaires.

Actuellement, +- 10% des médicaments sur le marché sont à base d'une molécule biopharmaceutiques:

Contraintes technologiques:

- **Molécules sensibles**
- **Poids moléculaires élevés**
- **Administration par voie orale compliquée**
- **Voies parentérales -**

Avantage majeure: traitement spécifique et sélectif

- Diminution des effets secondaires
- Traitement de pathologies orphelines
- Traitement de pathologies complexes: e.i. cancer

4) Permettre l'administration de molécules sensibles

Les biothérapeutiques = l'utilisation thérapeutique de substances d'origine biologique, moléculaires (ADN, protéines dont anticorps) ou cellulaires.

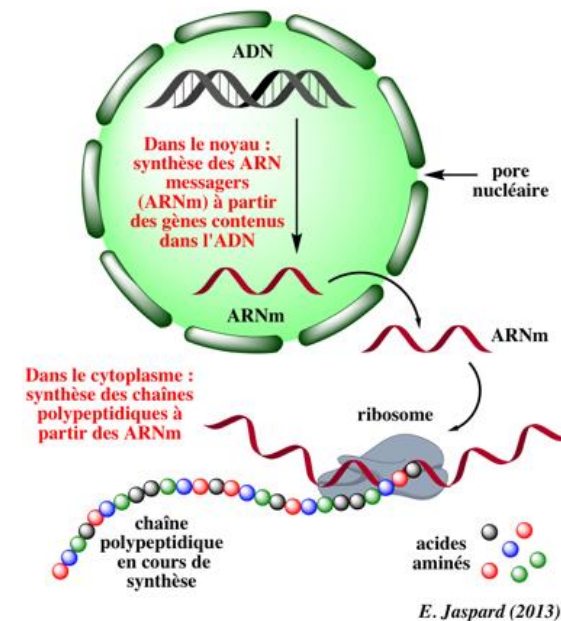
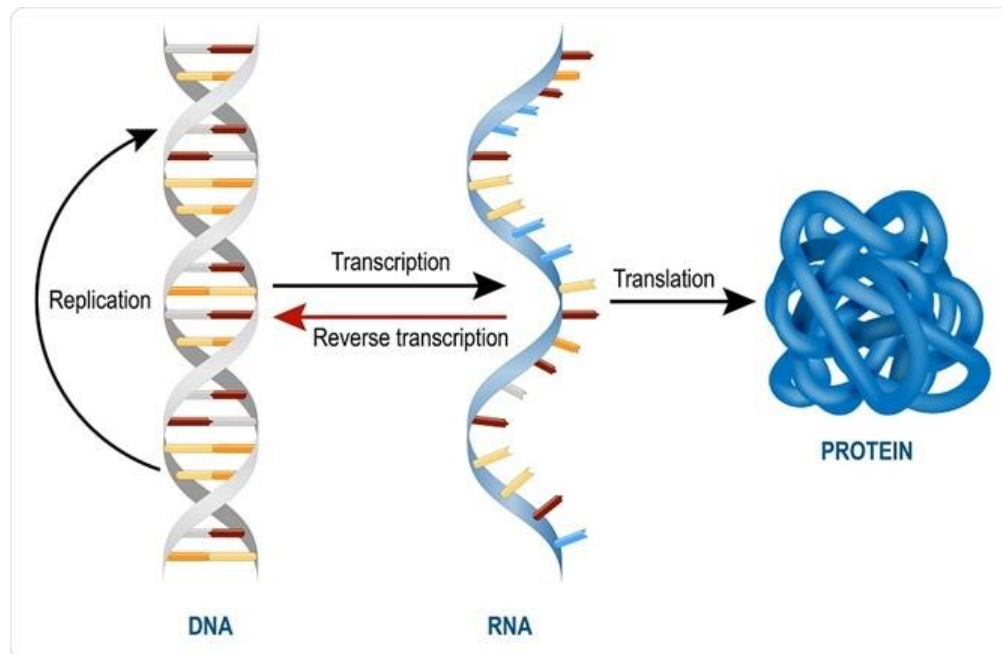
- 1) Hematopoietic Growth Factors (erythropoétine)
- 2) Monoconal antibodies
- 3) Vaccines
- 4) Thrombolytic agent
- 5) Interferon (β , α)
- 6) Hormones (insuline)
- 7) Blood factor
- 8) Gene (ARN, ADN,...)**



4) Permettre l'administration de molécules sensibles

Molécules géniques / antigéniques

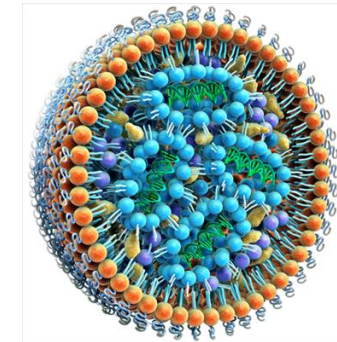
- Molécules géniques → permet l'expression d'un gène, d'une protéine → ADN, ARNm
- Molécules antigéniques → permet l'extinction d'un gène, d'une protéine → ARN interférant (siRNA)



E. Jaspard (2013)

4) Permettre l'administration de molécules sensibles

Molécules géniques → vaccin contre la covid-19



Solid lipid nanoparticles (LNP)

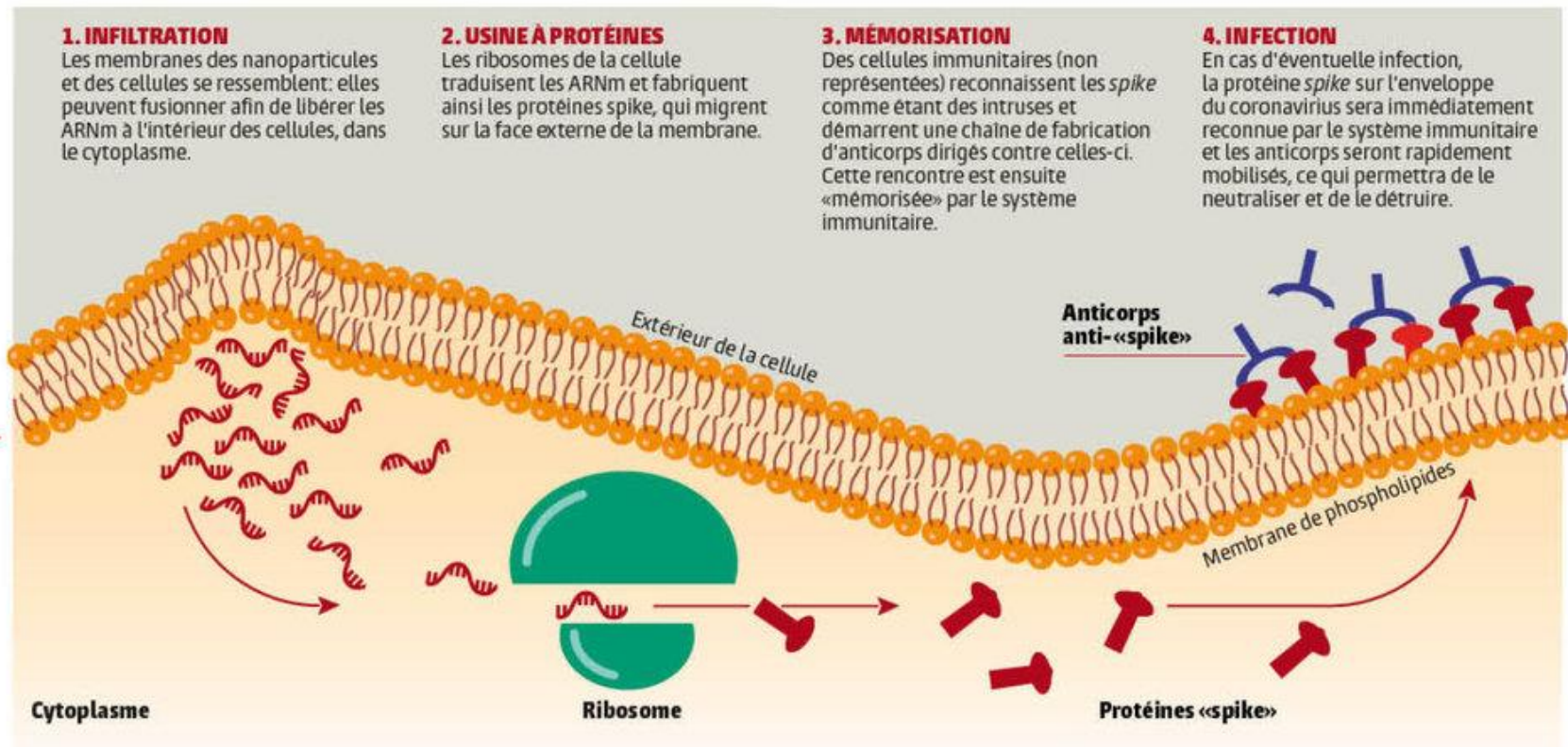
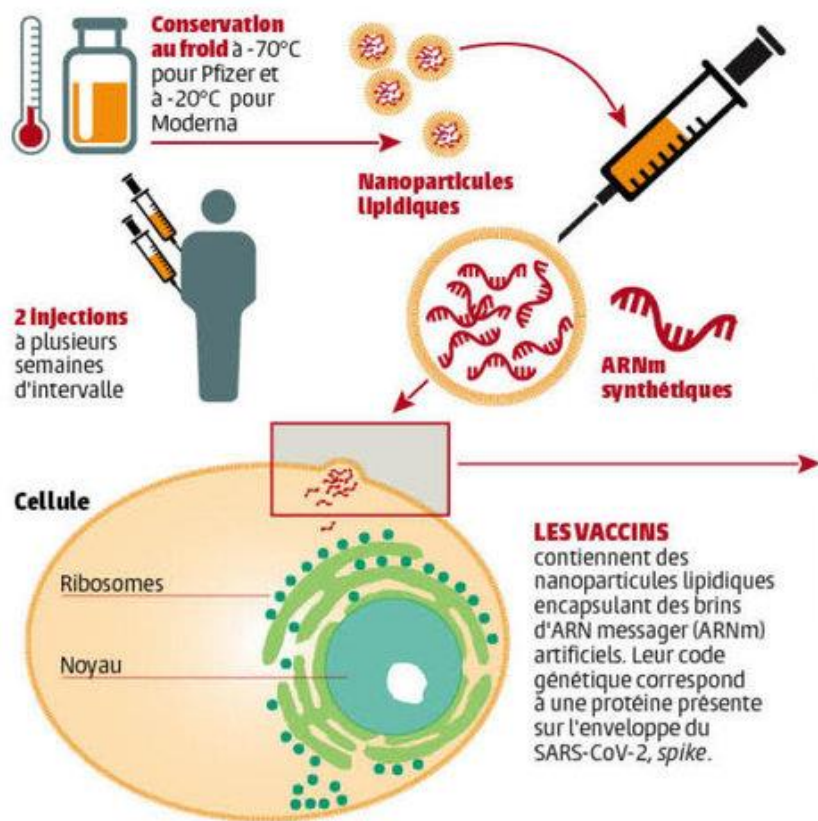
- Molécules géniques → permet l'expression d'un gène, d'une protéine → ADN, ARNm

4) Permettre l'administration de molécules sensibles

Molécules géniques → vaccin contre la covid-19

LES VACCINS À ARN MESSAGER, COMMENT ÇA MARCHE?

Les vaccins de Moderna et Pfizer utilisent de l'ARN messager pour déclencher la production d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2

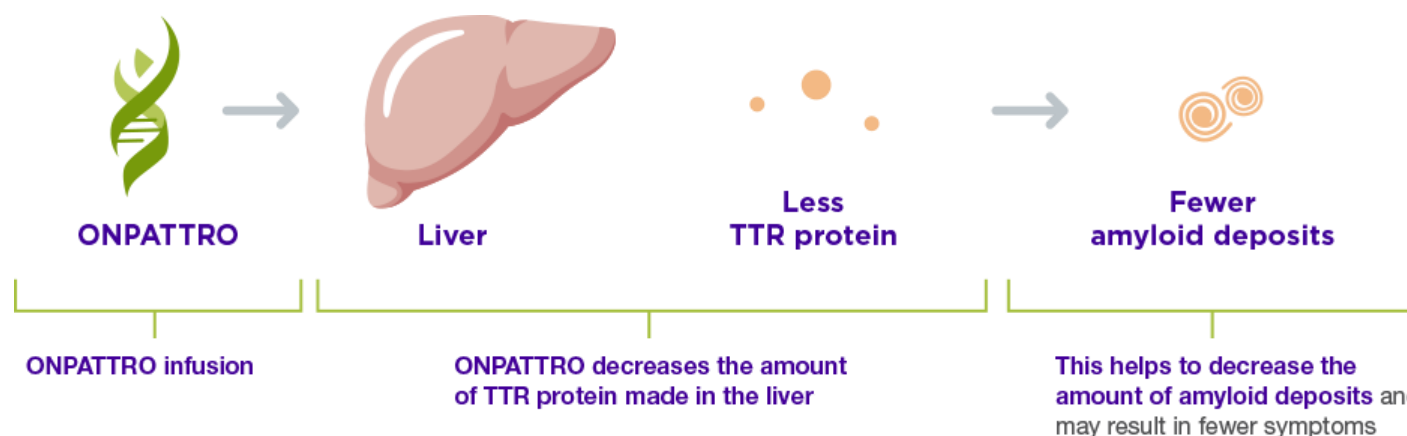


4) Permettre l'administration de molécules sensibles

Molécules antigéniques → traitement d'une polyneuropathie

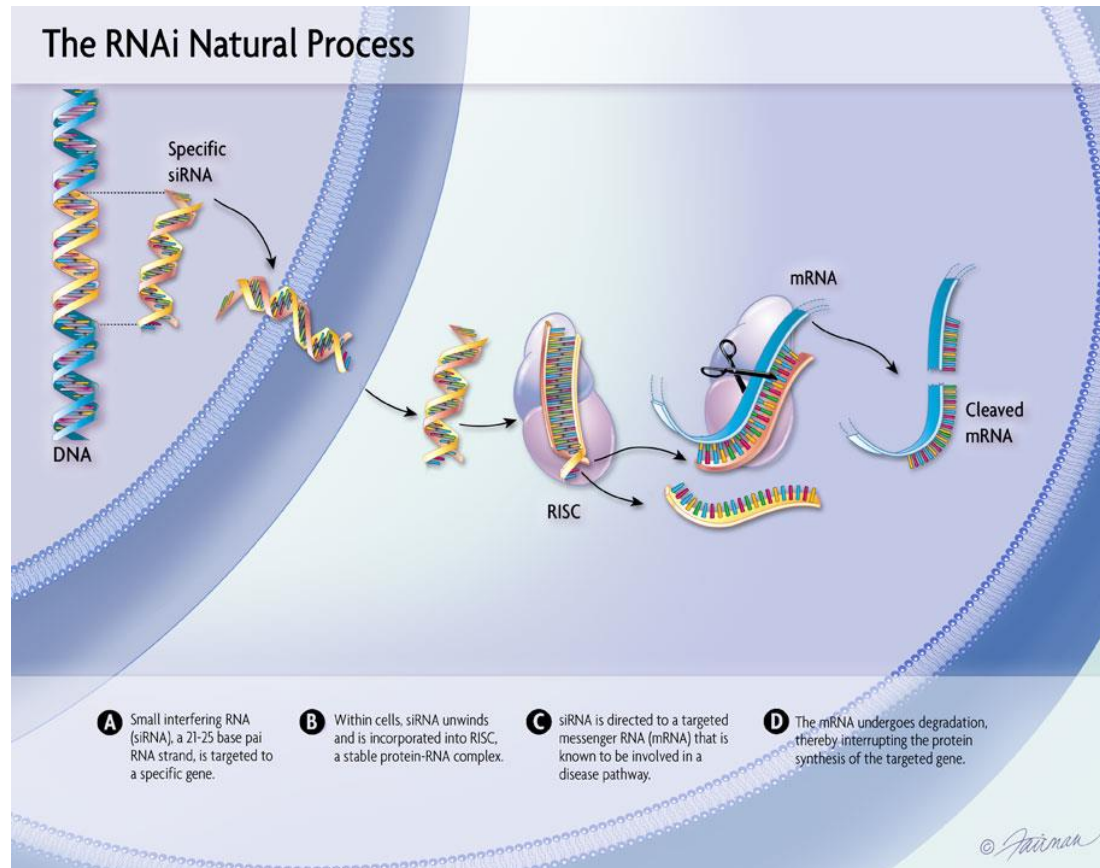


for the Treatment of Hereditary
ATTR Amyloidosis with
Polyneuropathy

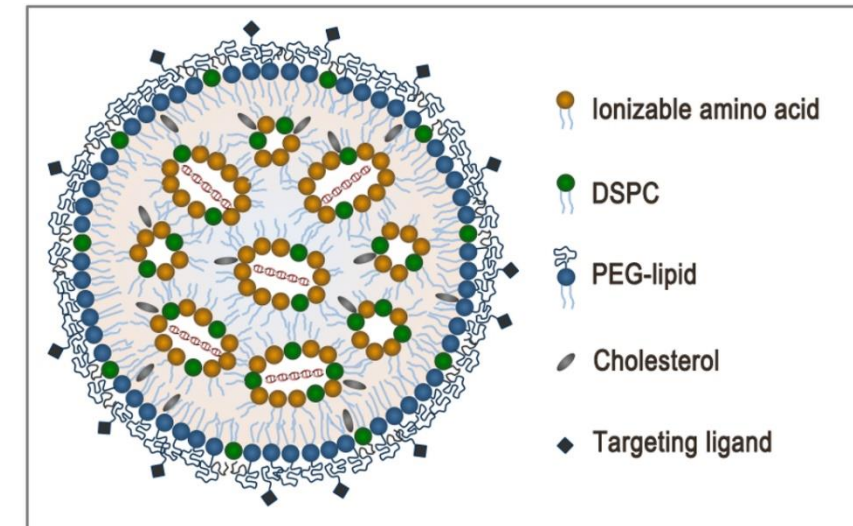
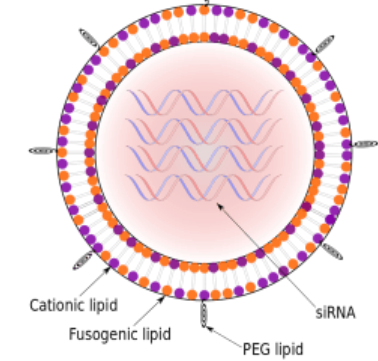


4) Permettre l'administration de molécules sensibles

Molécules antigéniques → traitement d'une polyneuropathie



Stable Nucleic Acid Lipid Particle



CONCLUSION

La composition de nos médicaments varie en fonction:

- Molécule(s) active(s)

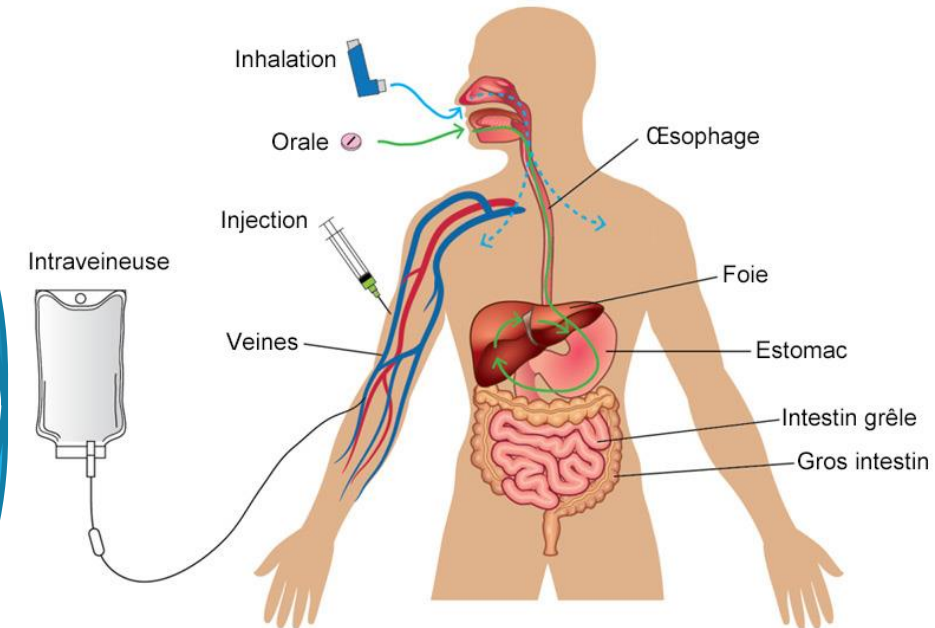
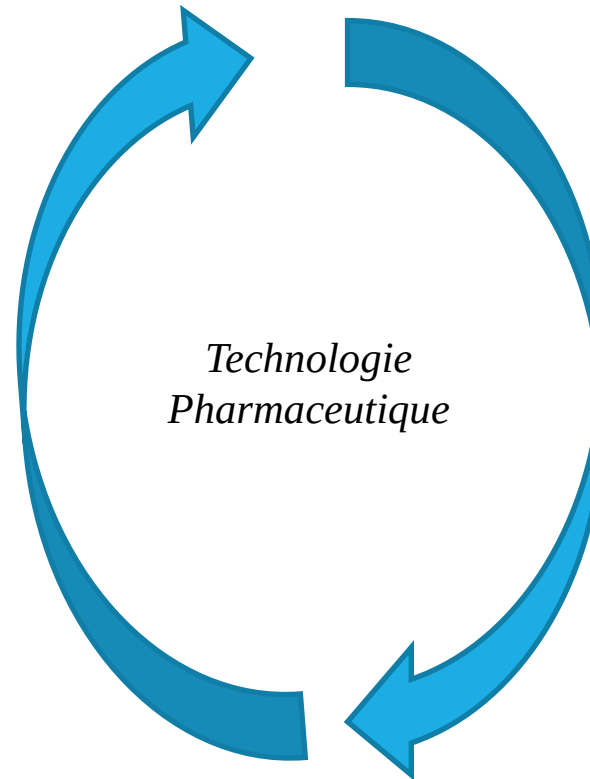
↳ Molécule(s) synthétique(s)
- ! solubilité

↳ Molécule(s) biosynthétique(s)

- Voie d'administration

↳ Action topique souhaitée

↳ Action systémique souhaitée



Thank you for your attention !



CONTACT:

Anna Lechanteur (anna.lechanteur@uliege.be)

