

UE6 - Pharmacie Galénique : Voies d'administration et Formes Pharmaceutiques

Chapitre 2 : Etapes d'élaboration d'un médicament : du p.a au produit fini place de la pharmacie galénique origines et classification des p.a.

Professeur Denis WOUESSI DJEWE

CONTENU DU CHAPITRE 2

◆ Etapes d'élaboration d'un médicament

- Rôles et place de la Pharmacie Galénique
- Notions de Bonnes Pratiques de Fabrication

◆ Classification des médicaments

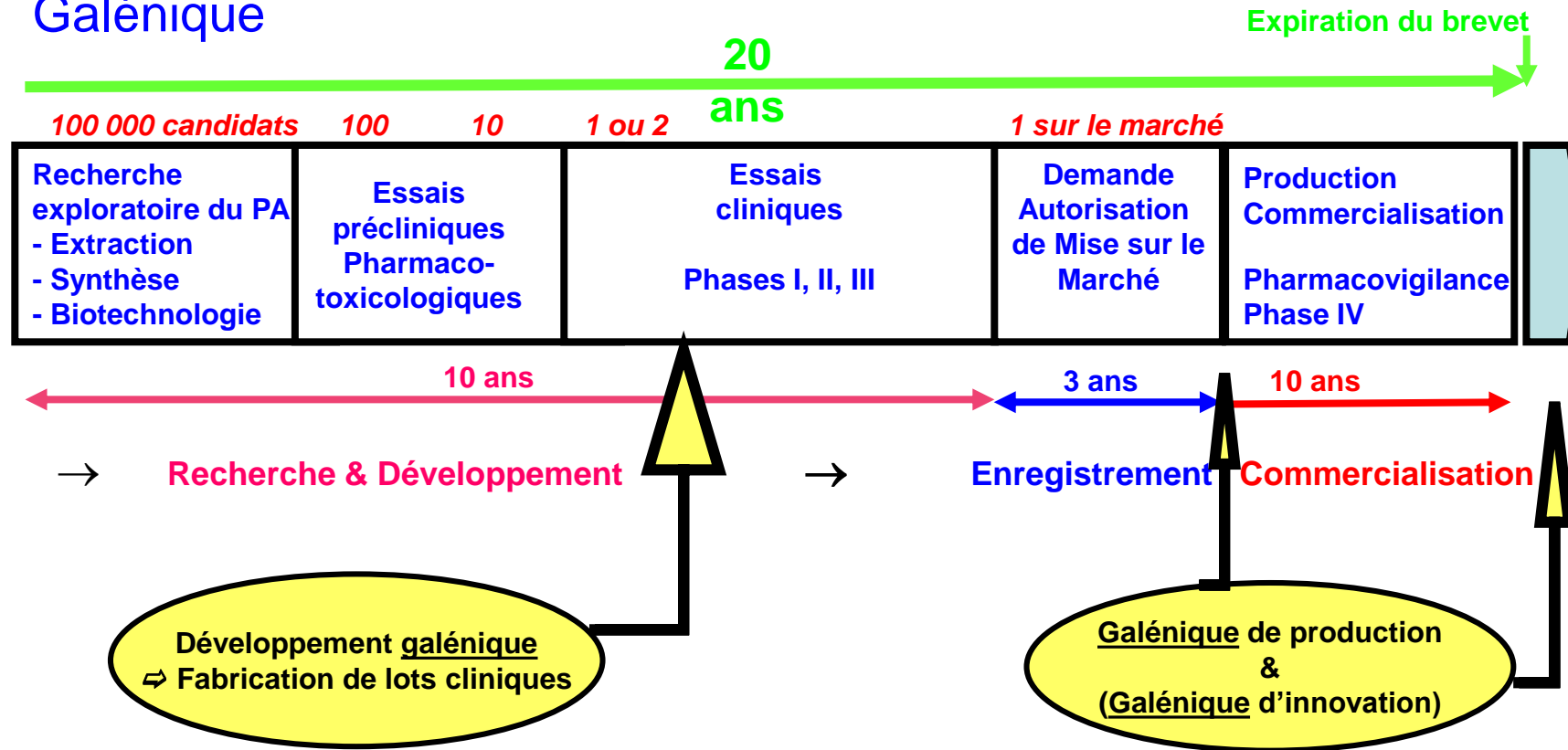
- Classification selon la réglementation
- Classification selon la méthode thérapeutique
 - Allopathie
 - Homéopathie

◆ Origines et classification des matières premières (MP)

- Origines et classification des principes actifs
- Origines et classification des excipients

◆ Etapes d'élaboration d'un médicament

Cycle de vie simplifié d'un médicament : place et rôle de la Pharmacie Galénique



Cycle de vie simplifié d'un médicament : place et rôle de la Pharmacie Galénique

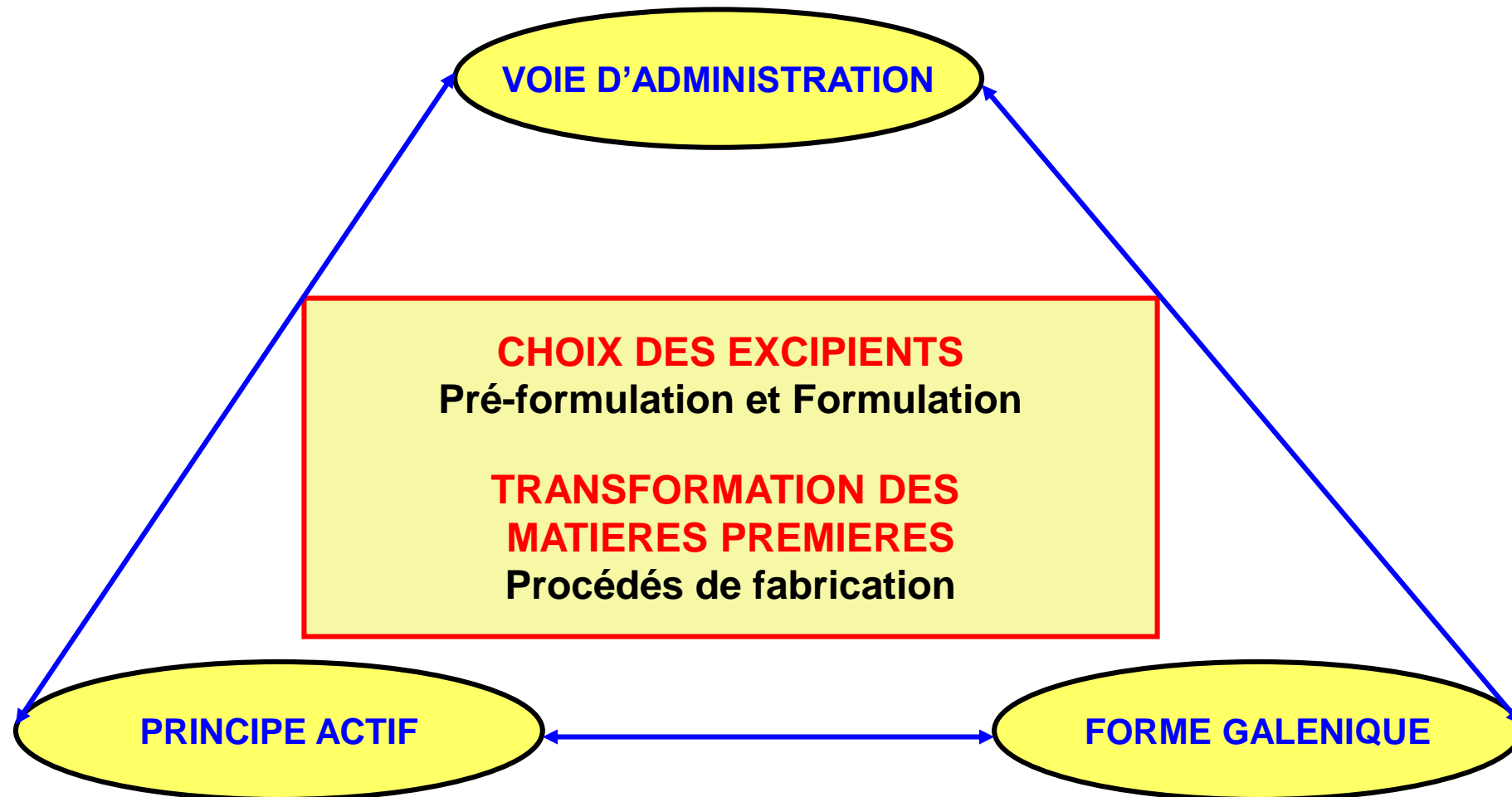
Comme le montre le schéma précédent, la Pharmacie Galénique intervient très tôt et tout au long du cycle de vie du médicament

⇒ Ses missions et ses objectifs vont consister à valoriser et optimiser l'action des principes actifs sur la base de :

- Choix réfléchis et rationnels des excipients,
- Choix de la forme galénique adéquate
- Choix de méthodes de fabrication robustes et reproductibles
- Proposition d'une galénique innovante pour une spécialité pré-existante

Le Pharmacien galéniste ou le Galéniste travaille à l'interface des autres disciplines du médicament.

Le trityque ci-dessous guide ses contributions à l'élaboration du médicament :



Compétences requises pour le galéniste :

■ En sciences de la matière :

- Connaître les matières premières, origine et nature, entrant dans la composition du médicament fabriqué
- Mettre en œuvre diverses techniques physico-chimiques pour étudier et caractériser les matières premières du médicament

■ En sciences de l'ingénieur :

- Maîtriser les opérations pharmaceutiques, opérations unitaires, procédés et appareillages, nécessaires à la fabrication

■ En réglementation :

- Connaître et appliquer les **directives** du Guide Européen de Bonnes Pratiques de Fabrication Industrielle **BO n° 2015 / 12 bis, février 2016)**
- Connaître et appliquer les **recommandations** des Bonnes Pratiques de Préparations **(J.O. n° 0265, 14 nov. 2014)**

■ Compétences en réglementation

Guide Européen de Bonnes Pratiques de Fabrication Industrielle des médicaments à usage humain, BPF (publié en France par l'ANSM, BO n° 2015 / 12 bis, février 2016)

Le guide comporte **9 chapitres** dans lesquels des **directives** sont édictées pour les fabricants de médicaments : parmi lesquels :

- Chapitre 1 : Gestion de la qualité
- Chapitre 2 : Le personnel
- Chapitre 3 : Les locaux
- Chapitre 5 : La production
- Chapitre 6 : Contrôle de la qualité
- Chapitre 9 : Auto-inspection : lignes directrices particulières
 - ♦ Fabrication de médicaments stériles
 - ♦ Fabrication des médicaments biologiques
 - ♦ Fabrication des médicaments à base de plantes
 - ♦ Fabrication des médicaments dérivés du sang ou du plasma humain
 - ♦ ...
- Chapitre A. : Préparations homéopathiques

■ Compétences en réglementation (suite)

Guide des Bonnes Pratiques de Préparations, BPP (J.O. n° 0265, 14 nov. 2014)

Ce guide regroupe les **recommandations** à respecter pour la *préparation de médicaments de qualité à l'officine et à l'hôpital*.

Il comporte **9 chapitres** et des **4 Annexes** parmi lesquels :

- Chapitre 1 : Définitions
- Chapitre 2 : Principes généraux
- Chapitre 3 : Locaux et matériel
- Chapitre 4 : Personnels
- Chapitre 5 : Matières premières et articles de conditionnement
- Chapitre 6 : Préparation
- Chapitre 7 : Documentation
- Chapitre 8 : Sous-traitance
- Chapitre 9 : Préparations homéopathiques

Annexes :- Matières premières : enregistrement et contrôle

- Préparations individuelles
- Préparations pour plusieurs individus
- Dossier de 'lot'

◆ Classification des médicaments

Introduction : avant d'aborder l'étude détaillée des composants des médicaments, il convient de compléter la classification des médicaments, brièvement abordées au cours du cycle 1.

■ Classification selon la réglementation

- Spécialités Pharmaceutiques
 - ▶ Spécialité de référence ou spécialité princeps
 - ▶ Spécialité générique
- Préparations Magistrales (officinale ou hospitalières)
- Médicaments officinaux

■ Classification selon la méthode thérapeutique

- Médicaments allopathiques
- Médicaments homéopathiques

■ Classification selon la réglementation

• Spécialités Pharmaceutiques (Art. L 511-1, CSP)

« Tout médicament préparés à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier, et caractérisé par une dénomination spéciale »

Ex. Efféalgan® 500 effervescent = comprimé de paracétamol, boîte de 16 comprimés, conditionnés sous film thermosoudé PVC/Alu (chlorure de polyvinyle / aluminium).

- Représentent plus de 98 % des médicaments en vente sur le marché...
- Sont fabriquées en quantité industrielle selon les BPF.
- Commercialisation soumise à une autorisation préalable (AMM) délivrée par une autorité compétente.

■ Classification selon la réglementation (suite)

▶ Spécialité de référence ou spécialité princeps :

Il s'agit d'une spécialité contenant un P.A. innovant, mise sur le marché ou utilisée à l'hôpital *pour la première fois*.

▶ Spécialité générique (*art. 5121-1 CSP*) :

Spécialité ayant :

- la même composition qualitative et quantitative en P.A. que la spécialité de référence dont elle veut être la copie
- la même forme pharmaceutique
- administrée par la même voie
- et donc la bioéquivalence avec la spécialité de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.

■ Classification selon la réglementation (suite)

● Préparations Magistrales (officinales ou hospitalières) (art. L 5121-1 CSP)

Médicaments préparés **extemporanément** en pharmacie d 'officine ou à l 'hôpital selon une **prescription destinée à un malade déterminé**.

La préparation doit être exécutée selon les Bonnes Pratiques de Préparations dans les pharmacies hospitalières et de ville, (**J.O. n° 0265, 14 nov. 2014**)

N.B.: Pour plus de détails et de commentaires sur les préparations magistrales, se reporter au chapitre 9 'Définition des Produits de Santé – Modalité de Commercialisation'

Intérêt des préparations magistrales :

- Ajustement posologique, notamment chez les enfants...
- adaptation posologique...ex. *traitement dermocorticoïde*...
- Associations de P.A. inexistantes sous forme de spécialités...

■ Classification selon la réglementation (suite)

● Médicaments officinaux

Médicament dont la formule ou la composition est consignée dans le document officiel « *Pharmacopée* » ou « *formulaire National* ».

Le pharmacien d 'Officine est autorisé à préparer le médicament dans son officine en respectant scrupuleusement les consignes du formulaire.

■ Classification selon les méthodes thérapeutiques

● Médicaments allopathiques

Allopathie : du grec : *allos* = autre ; *pathos* , *pathê* = souffrance

▶ Théorie fondée sur la « loi des contraires »

- Traitement de la maladie par une substance qui provoque chez le malade des symptômes contraires à ceux de la maladie.

- Le remède manifeste des symptômes opposés aux symptômes de la maladie à traiter.

- l'opium, suc tiré du pavot, calme et entraîne l'endormissement

- la douleur agite et tient éveillé

⇒ l'opium peut être utilisé comme remède contre la douleur

▶ Théorie nécessitant l'administration de « doses pondérales »

Le remède doit être administré en quantité « mesurable »...

Ex. Poudre d'opium : dose de 200 mg/prise : dose de 500 mg/jour

N.B. Allopathie demeure la méthode thérapeutique la plus répandue...

■ Classification selon les méthodes thérapeutiques (suite)

● Médicaments homéopathiques

Homéopathie du grec: *homoios*= semblable, *pathos*, *pathê* = souffrance

Doctrine médicale fondée en 1796 (Hahnemann) : l'homéopathie est à la fois une **conception médicale** et une **technique thérapeutique**.

L'homéopathie repose sur **3 principaux postulats** :

▶ La loi des semblables ou loi des similitudes :

L'homéopathie prescrit au malade une substance capable de déclencher, chez un individu sain, des symptômes semblables à ceux que présentent le malade.

Ex. le quinquina qui détruit la fièvre chez un malade peut provoquer chez un sujet sain les apparences de la fièvre

► La loi de l'infinitésimalité ou des doses infinitésimales

le médicament homéopathique doit être administré à des doses « *non pondérales* » : on parle de *dilutions hahnemaniennes* exprimées en décimale (DH) ou en centésimale (CH) hahnemanienne
→ 1 dilution 30 CH correspond à 10^{-60}

Ex. *Racines d'ipéca (ipécacuanha, famille des Rubiacées)*
provoquent des vomissements à la dose pondérale : 10^{-2} g .
Ces mêmes racines d'ipéca à dose infinitésimale : 10^{-18} g ont un effet anti-vomitif.

► La loi de globalité

L'homéopathie soigne 'un individu malade' et pas seulement une maladie.

L'organisme est considéré comme un 'tout' somatique et psychique...

N.B.: *La Pharmacopée Européenne, 6^e édition 2008, décrit et définit les « préparations homéopathiques »*

◆ Origines et classification des matières premières (MP)

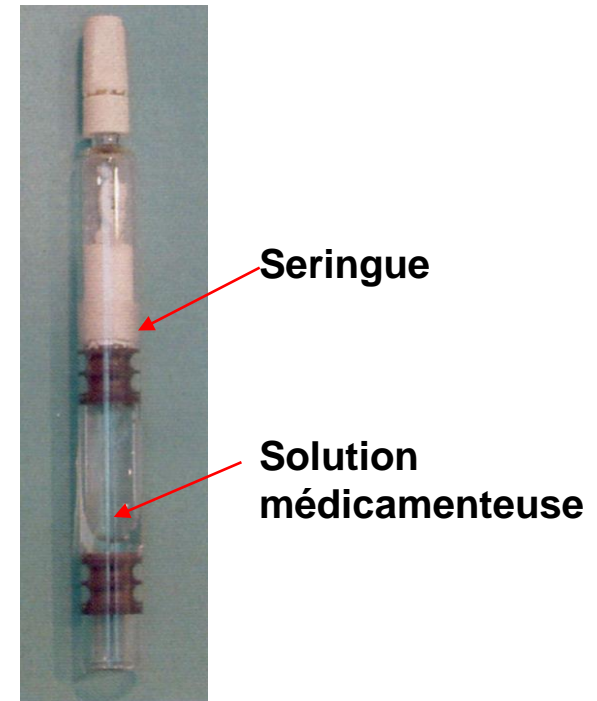
Rappel de la définition :

On entend par matières premières à usage pharmaceutique tous les composants des médicaments au sens de l'article

L. 5111-1, c'est-à-dire :

- les substances actives
- les excipients
- les éléments de mise en forme pharmaceutique pour l'utilisation du médicament

*Ex. Médicament seringue pré-remplie pour une injection :
→ La seringue vide (avant remplissage) est une matière première*



Approvisionnement en matières premières

- ▶ Les MP à usage pharmaceutique sont :
 - fabriquées, stockées selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF),
 - distribuées selon les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD)
- ▶ Il est recommandé aux fabricants de médicaments de s'approvisionner en matières premières de préférence auprès d'établissements justifiant d'un statut conforme aux BPF.

◆ Origines et classification des matières premières (MP) (suite)

■ Les principes actifs : Origines et classification

Les P.A. médicamenteux sont d'origines diverses et leur classification peut se faire selon plusieurs critères.

La classification adoptée est la suivante:

- P.A. d'origine végétale
- P.A. d'origine animale
- P.A. d'origine microbiologique et biotechnologique
- P.A. d'origine synthétique

Remarques : dans ce cours, étude des P.A. est volontairement sommaire, car reprise et détaillée dans d'autres disciplines.

■ P.A. d'origine végétale

Phytothérapie = traitement des affections par des substances actives végétales. Pratique très ancienne de nouveau très convoitée du fait de la recherche par le grand public du '*naturel et de l'écologique*'.

Trois principales modes d'utilisation des végétaux en thérapeutique:

- Plantes entières ou parties de plantes : Drogues végétales

Matières premières brutes, plantes ou parties de plantes ayant subi le minimum de manipulation et de transformation avant utilisation.

- Préparations à base de plantes : préparations extractives

Produits obtenus en traitant les plantes de façon à réunir les constituants actifs sous un volume réduit de liquide (solvant).

Procédés de dissolution extractive en *fonction des conditions* opératoires : nom des produits obtenus

♦ LES TISANES

Macération: contact entre drogue + eau potable à température ambiante ou à froid pendant une durée appréciable, de 30 min à plusieurs h (4 h)

Digestion: contact entre drogue + eau potable à température supérieure à l'ambiante (25 °C), mais inférieure à la température d'ébullition pendant 1 h à 15 h.

Décoction: Contact drogue + Eau , maintenir à ébullition pendant un certain temps, de quelques minutes à plusieurs heures.

Infusion: Verser de l'eau bouillante sur la drogue et laisser en contact.
infusion = macération à chaud pendant un temps court...

Lixiviation ou percolation: faire traverser lentement la drogue végétale pulvérisée (broyée) de haut en bas par le solvant froid qui entraîne les substances à extraire.

♦ LES TEINTURES VEGETALES

Liquides obtenus en traitant les plantes séchées par l'alcool.
En général, le rapport plante séchée / alcool est de 1/ 5.

L 'éthanol est le solvant le plus souvent recommandé.
Le degré alcoolique final de la préparation finale est entre 60° et 70°
Ex. teintures de belladone, d'eucalyptus, d 'arnica...

♦ LES EXTRAITS

Préparations de consistance liquide, semi-solides ou solides résultant généralement de l'évaporation ou de la concentration d'une solution extractive. Selon le degré de concentration, on obtient :

- **Extraits fluides** à consistance liquide (à base d'éthanol)
- **Extraits mous** ou extraits semi-solides à consistance pâteuse (10 à 20 % d'eau)
- **Extraits secs pulvérulents**, renferment environ 8 % d'humidité résiduelle.

♦ LES NEBULISATS

Ce sont des *extraits secs* pulvérulents obtenus par un procédé particulier appelé **nébulisation** ou **atomisation**.

Le procédé consiste à disperser la solution extractive sous la forme de fines gouttelettes ou de brouillard dans une enceinte traversée par un courant gazeux très chaud (150 à 200 °C). Les fines gouttelettes sont séchées instantanément pour donner une poudre.

- Caractéristiques physiques d'un nébulisat:
 - Faible densité, poudre très légère
 - Volume spécifique très élevé
 - Poudre très hygroscopique

♦ LES HUILES ESSENTIELLES (HE)

- Liquides de composition complexe, volatils, aromatiques (odorants), contenus dans les plantes à essence.
- Les essences sont libérées de la plante sous l'action de la vapeur et de la chaleur.
- Liquides mobiles, très peu denses, en général de densité < à celle de l'eau
- Ils sont facilement miscibles aux liquides apolaires : huiles, alcool...

Ex. d'huiles essentielles

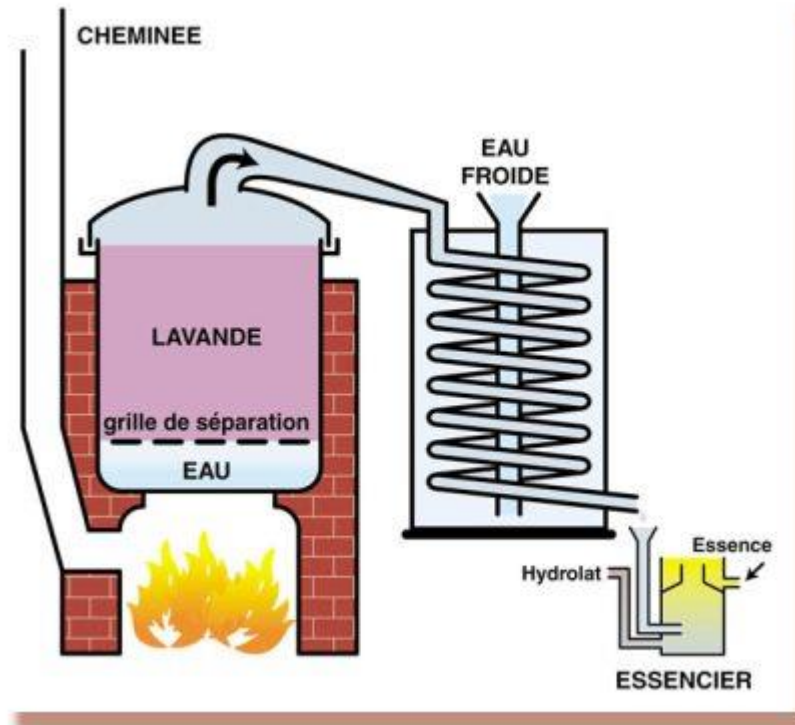
- HE d'eucalyptus : antiseptique
- HE de menthe poivrée : aromatisant et digestive

♦ LES HUILES ESSENTIELLES (HE) (suite)

La principale méthode de préparation des HE est la **distillation** :

Les plantes ou parties de plante placées dans de vastes récipients appelés « **alambics** ».

Sous l'effet de la chaleur, les vapeurs de solvant (eau) entraînent les eaux florales et les essences. Ces vapeurs sont condensées et séparées plus loin pour générer l'HE.



- Substances chimiques pures isolées des plantes

Constat:

Persistance d'impuretés ou de substances inutiles dans les préparations extractives (ex. chlorophylle)

⇒ Evolution vers l'obtention de P.A. purs à partir des teintures ou des extraits.

→ Mise en œuvre de techniques phytochimiques de séparation
'méthodes de fractionnement bioguidé'

rendues possibles par les progrès de la chimie (fin 19^{ème} S)

- Substances chimiques pures isolées des plantes (suite)

Avantages procurés par P. A. purifiés :

- Elimination des impuretés et autres substances inutiles
- P. A. définis chimiquement
- Meilleur contrôle de l'activité
- Activité constante et souvent plus intense

Quelques exemples marquants :

- *Feuilles de digitales*: 18^{ième} S : tisane, puis teinture :
propriété cardiotonique

19^{ième} S : digitaline cristallisée
(Nativelle, 1868)

- *Ecorces de quinquina*: 18^{ième} S : tisane puis teintures :
propriété fébrufuge

19^{ième} S : quinine cristallisée
(Pelletier et Caventou, 1820)

■ P.A. d'origine animale

Opothérapie :

Traitement par les tissus ou les organes animaux.

- Utilisation des tissus animaux remonte au 18ème siècle
- Progrès de la physiologie animale (19^{ième} S) : → meilleure connaissance des hormones (du pancréas, des surrénales...)
- Le 20^{ième} S correspond à l'essor de l'opothérapie.
- Cependant, nombreux problèmes liés à l'utilisation des tissus animaux:
 - **Mauvaise conservation des organes, activité inconstante...**
 - **Caractères organoleptiques désagréables (mauvaise odeur...)**
 - **Intolérance : allergies...**
 - **Encéphalopathie Bovine Spongiforme...**

■ P.A. d'origine animale (suite)

- Organes, tissus ou glandes desséchés

Produits ayant subi le minimum de transformation, administrés sous forme de poudre ou de liquide: *Ex.* Poudre de pancréas.. **sang** et **plasma...**

N.B. Poudres opothérapiques ne sont pratiquement plus utilisées...
En revanche, le sang, et surtout le **plasma** le sont largement.

- Extraits de tissus ou de glandes

Extraits de foie, de bile, de la thyroïde.... :

Concentration du P. A., mais activité toujours inconstante, allergies...

- Constituants purifiés

Obtenus par des étapes d'extraction souvent longues et difficiles...

Ex. *Hormones (insuline...), enzymes (trypsine...)*

Inconvénients : faibles concentrations...

⇒ Evolution: **hémi-synthèse** → **synthèse** → **biotechnologie...**

■ Principes actifs d 'origine microbiologique et biotechnologique

P.A. obtenus à partir de micro-organismes divers ou à partir de cellules.

→ Evolution des médicaments d 'origine microbiologique

- **Utilisation de micro-organismes proprement dits**

- Micro-organismes d 'organismes inférieurs

- ex.** champignon, levure de bière

- Utilisation des bactéries, de virus tués ou atténués

- ex.** les vaccins : antitétanique (bacille) – contre hépatite B (virus)

- **Produits élaborés par les micro-organismes** : techniques de fermentation

- Production des antibiotiques par des champignons inférieurs

- ex.** *Penicillium* → pénicilline

- **Produits élaborés par des cellules qui ont été préalablement modifiées à cet effet**

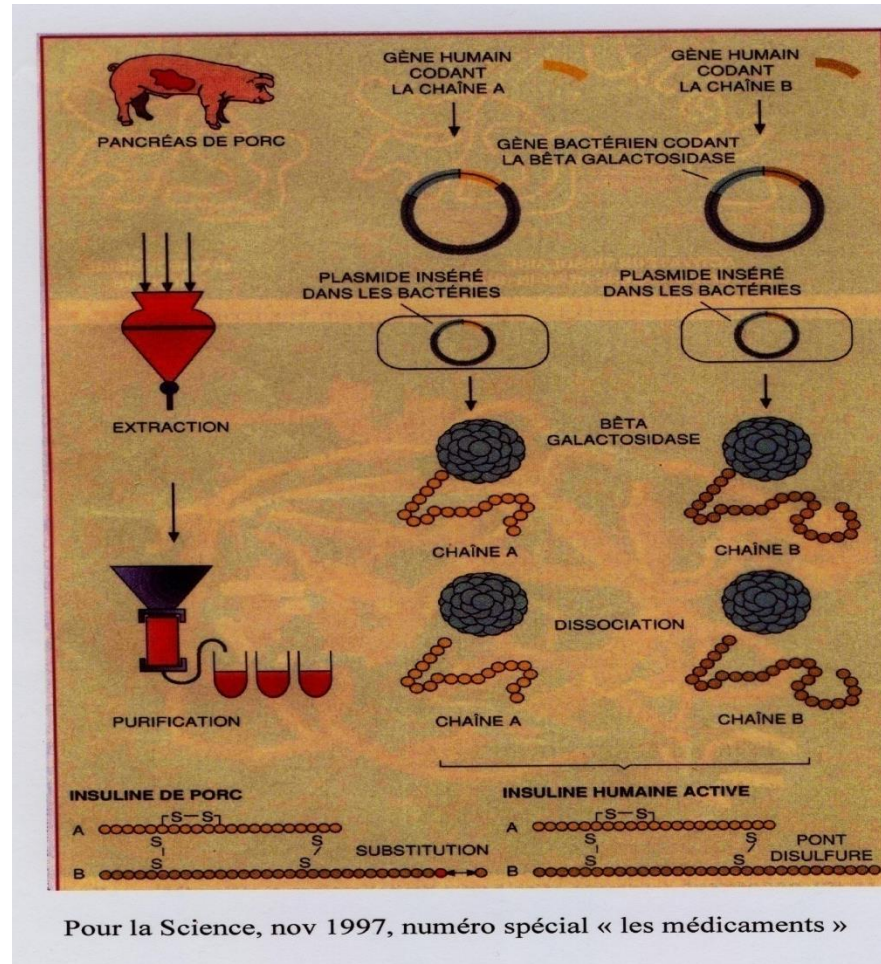
- Production de l 'insuline humaine par l 'intermédiaire d 'une bactérie

→ Evolution vers la biotechnologie moderne...

Principales étapes de la fabrication de P.A. biotechnologiques

- Extraire un fragment d '**ADN circulaire** d 'un micro-organisme
- Extraire délicatement de la cellule humaine un « **gène** » intéressant
- Insérer le gène intéressant dans le fragment d 'ADN circulaire extrait et recoller le fragment avec de la colle biologique...
- Réinsérer le fragment d 'ADN circulaire contenant le gène dans le micro-organisme
- Mettre ce montage (microorganisme + ADN circulaire contenant le gène) dans des conditions adéquates de croissance (**fermenteur**) afin que les microorganismes produisent la **protéine d'intérêt** encore dénommée **protéine recombinante**.

Illustration de la préparation biotechnologique de l'insuline humaine



Essor important des médicaments dont les P. A. sont d 'origine biotechnologique

Exemples (non exhaustifs) de classes de P.A. biotechnologiques :

- **Les hormones** : insuline contre le diabète - hormone de croissance...
- **Les interférons** contre l 'hépatite C, la sclérose en plaque
- **Les interleukines** contre le carcinome cellulaire rénal
- **Le facteur stimulant des cellules souches hématopoïétiques** : autogreffe de moelle osseuse
- **Erythropoïétine (EPO)** contre anémies sévères...
- **Facteurs de coagulation** contre l 'hémophilie
- **Anticorps monoclonaux** contre cancers du sein, leucémie, polyarthrite rhumatoïde
- **Vaccins recombinants** : ex. coqueluche, méningite à méningocoque...

■ Principes actifs d 'origine minérale

Utilisation ancienne. Très peu d'exemples actuellement et peu d'innovation attendue dans cette source de P.A.

Quelques exemples de P.A.

- Sulfate de Na, de Mg comme purgatifs
- Bicarbonate de Na comme correcteur d 'acidité gastrique
- Sulfates de cuivre et de zinc comme antiseptiques
- Carbonate de lithium contre les troubles bipolaires.

■ Principes actifs d 'origine synthétique

Fin du 19^{ième} S: Grands progrès de la synthèse organique

⇒ explosion des P.A. d'origine synthétique ou semi-synthétique, qui représentent la plus grande source de P. A. actuellement disponibles...

Situations favorables...aux P.A. de synthèse

- Le développement de la biologie moléculaire avec la notion de récepteur,
- La connaissance accrue sur la structure moléculaire des enzymes,
- La conception assistée de molécules par ordinateur ou modélisation
- Le développement de la Pharmacochimie et de la pharmacomodulation...

CONCLUSION SUR LES PRINCIPES ACTIFS

- Tour d 'horizon rapide montrant la grande diversité sur l'origine et la nature des substances actives
- Dans le cadre de ce cours, présentation sommaire des P.A. qui seront étudiés en détail dans d'autres disciplines du cursus pharmaceutique ou médical, notamment:
 - la pharmacologie
 - la pharmacognosie
 - la chimie thérapeutique
 - la microbiologie, la virologie, les biotechnologies...
- ⇒ Pour tous ces principes actifs et quelle que soit leur origine,
 - leur nature,
 - leurs propriétés biologiques,
 - leurs caractéristiques physico-chimiquessont à prendre en compte par le galéniste au cours de la pré-formulation, de la formulation et de la production des médicaments.

Mentions légales

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'Université Grenoble Alpes (UGA).

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits en Première Année Commune aux Etudes de Santé (PACES) à l'Université Grenoble Alpes, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.