Zeitschrift: Tracés : bulletin technique de la Suisse romande
Herausgeber: Société suisse des ingénieurs et des architectes
Band: 128 (2002)
Heft: 07

Artikel: Le confort du patient passe par la galénique
Autor: Kaestli, Françoise
DOI: https://doi.org/10.5169/seals-80271

Nutzungsbedingungen
Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation
L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use
The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 15.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Françoise Kaestli

Le **confort** du patient passe par la galénique

GALÉNIQUE

À sucer, croquer, vaporiser, coller sur la peau, injecter, le médicament diversifie ses modes d'administration, à l'instar des bonbons toujours plus affriolants étalés dans les kiosques. Dans le premier cas toutefois, les raisons n'en sont point frivoles mais médicales: à mesure qu'évoluent les connaissances en biophysique et biochimie notamment et que de nouvelles molécules sont découvertes, la galénique - soit la formulation ou la conception et l'ingénierie de médicaments - gagne en importance. De plus en plus, le remède intègre ainsi un système de libération et de transport, dont va dépendre son efficacité. Trop soluble, une molécule risque en effet d'être dissoute par la salive et de ne pas atteindre le système gatro-intestinal où elle doit agir, si bien qu'elle doit être protégée. Si elle est au conraire trop peu soluble, elle devra, par des astuces appropriées, transiter sous forme solubilisée dans l'intestin. Tout l'art consiste à trouver des voies d'administration inédites - même si la voie orale reste, et de loin, celle privilégiée par les patients - et à perfectionner les systèmes existants.

De nombreuses affections et l'entrée en jeu des protéines exigent cependant toujours le recours à la voie parentérale, avec des injections intraveineuses, intramusculaires ou intra-artérielles, ainsi qu'à des implants, des micropompes implantables, entre autres. Mais grâce aux changements, parfois invisibles parfois spectaculaires, du mode d'administration d'un médicament, le patient bénéficie d'un plus grand confort: de quotidienne, la prise d'une substance devient mensuelle, une fonction anesthésique locale est assurée par l'application d'un pansement, une injection annuelle se substitue à un implant oculaire... Autant de possibilités de diminuer chez le malade la peur, la douleur, la dépendance.

Plutôt discrète, *Debiopharm* offre l'exemple d'une société travaillant dans le domaine galénique.

1

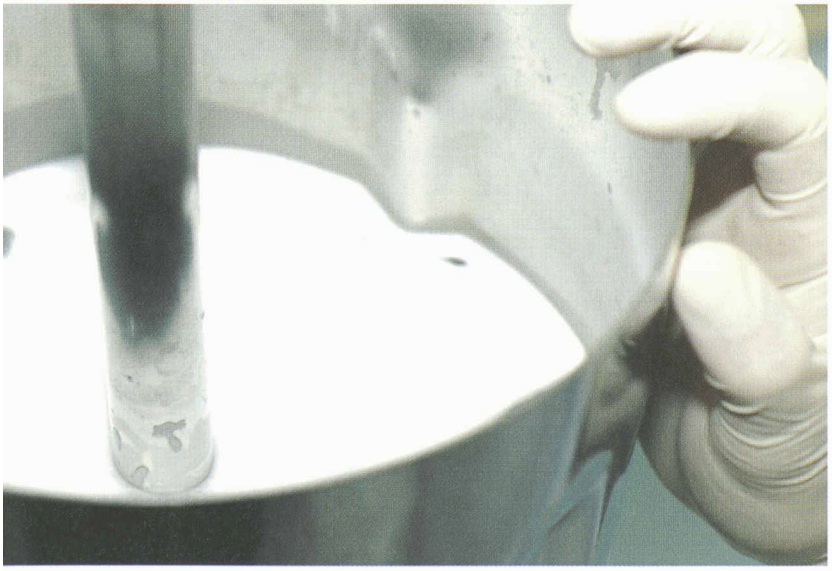


Fig. 1: Maîtriser le lieu d'action d'une substance active et augmenter la durée de sa diffusion se fait grâce aux formes galéniques à libération contrôlée. A cette fin, l'on fabrique des microparticules à base de polymères biodégradables. (Photo Debiopharm*)*

Fig. 2 et 3: La microscopie électronique révèle ici des particules de triptoréline d'un diamètre moyen de 50 microns qui constituent le principe actif du Décapeptyl, *médicament pour le traitement du cancer de la prostate. Celles-ci se dégradent dans le muscle durant un mois après l'injection (Photo* Debiopharm*)*

Des recherches très ciblées

Leader dans son domaine, le groupe *Debio* s'est spécialisé dans les formes galéniques dites à libération contrôlée, relevant ainsi un double défi: celui de maîtriser à la fois le lieu d'action d'une substance active et sa diffusion dans l'organisme, qu'elle s'étende sur une journée, un mois ou même une demie année (fig. 1).

À l'intérieur du groupe, c'est plus spécifiquement la société *Debiopharm* qui s'ingénie à trouver, depuis 1979, les formulations les mieux appropriées à chaque médicament. Sur le site du Parc d'affaires d'Archamps, en France, une unité de *Debiopharm* collabore avec le Laboratoire de galénique et biopharmacie de l'Université de Genève. Sous l'appellation «Pharmapeptides», cette association originale ouvre aux deux entités la porte européenne et renforce les synergies entre les deux organismes. Pour *Debiopharm*, l'accès à des résultats de recherche et à des instruments d'analyse perfectionnés est un plus indéniable.

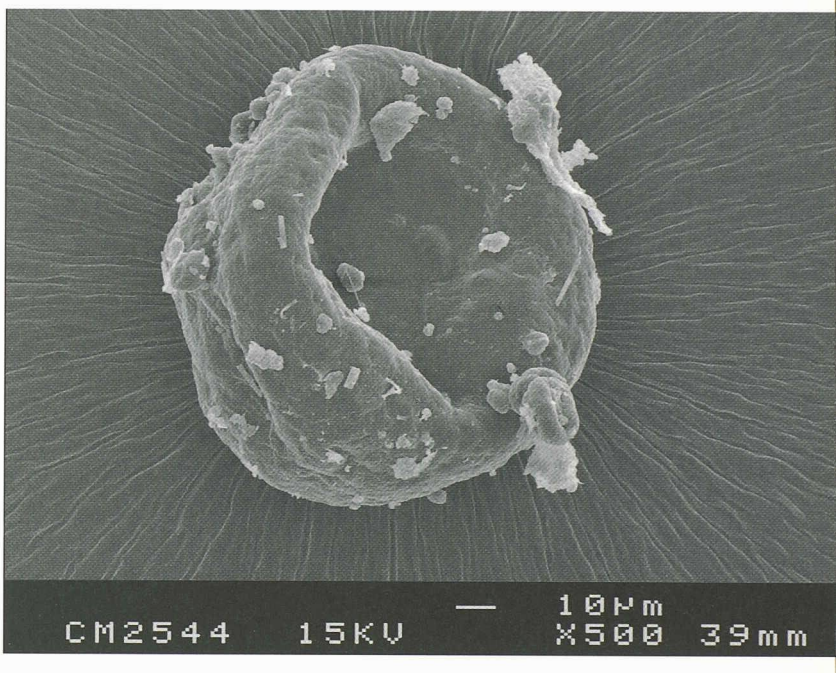
Diversification des modes d'application

Les voies d'application d'un médicament sont multiples. Ainsi, l'habituelle voie gastro-intestinale qu'empruntent cachets et suppositoires peut être inapplicable à certains types de molécules et il faut recourir à une forme parentérale. L'insuline, par exemple, ne peut être administrée par voie orale parce que la molécule est détruite dans l'estomac et les patients diabétiques doivent malheureusement toujours s'injecter leurs doses quotidiennes. La voie transdermale est principalement connue grâce aux patchs qui diffusent une substance à travers l'épiderme, mais d'autres technologies apparaissent, telle l'ionophorèse (voir p. 13 et ss) dont le principe consiste à favoriser la migration du médicament par delà la barrière de la peau au moyen d'un courant électrique local. Le passage d'un médicament peut encore se faire à travers les muqueuses du nez, de la bouche et des organes génitaux féminins, ou directement dans les poumons. La voie pulmonaire est très prometteuse; de nouveaux aérosols permettent en effet de doser très précisément et de façon individualisée des substances actives. Ce choix d'une voie d'application dépend donc essentiellement des composants chimiques du médicament.

De la molécule au médicament

Le point de départ de toute nouvelle recherche est une molécule. Lorsque celle-ci est connue et déjà utilisée sous des formes galéniques simples, la mise au point d'un nouveau système thérapeutique (fig. 2 et 3), brevetable, peut améliorer le confort du patient et prolonger la vie économique de

2



3

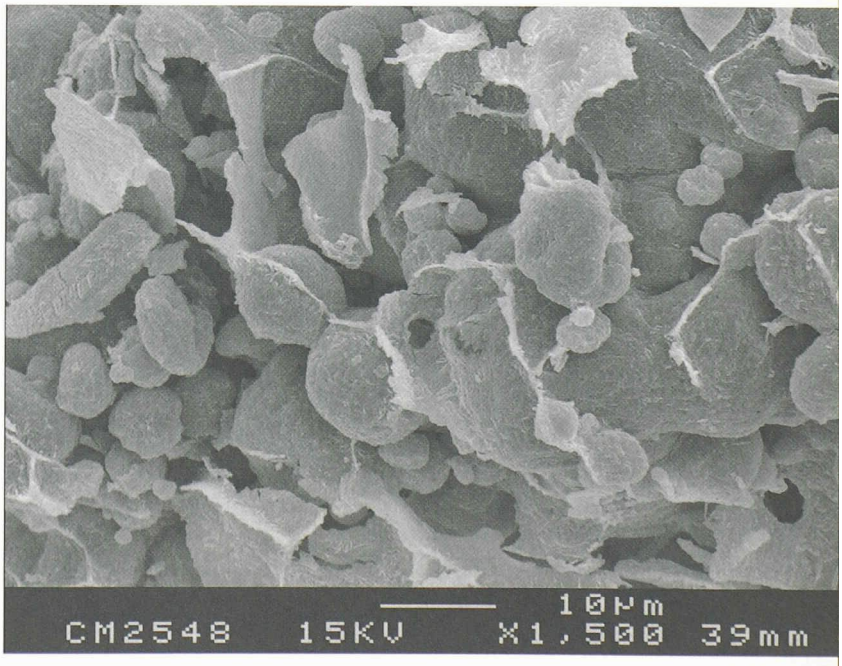
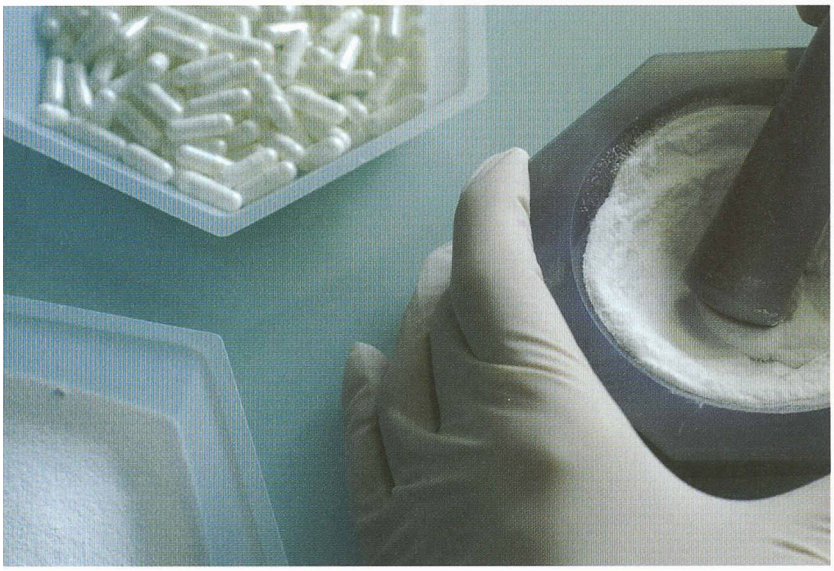
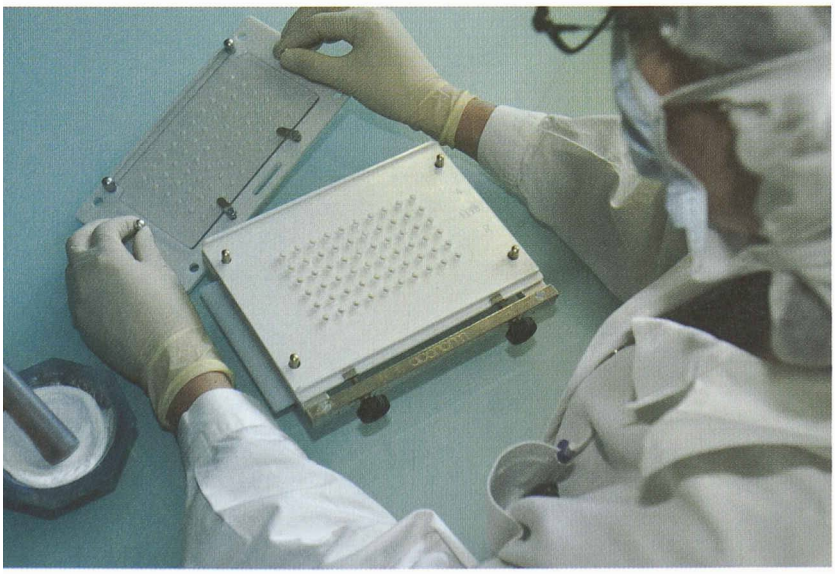


Fig. 4 à 7: Etapes de préparation et d'analyse de médicaments. Les moyens de la galénique conventionnelle (mortier pour la préparation de gélules, gélulier) servent aussi à préparer de nouveaux ingrédients. Pour la galénique d'aujourd'hui, l'analyse chimique des préparations est une étape cruciale. (Photo Debiopharm*)*

4



5



la molécule concernée. Les risques de développement sont alors mieux contrôlés, car les caractéristiques de la substance, sa chimie, son mode d'action et sa toxicité sont déjà connus. Les procédures d'enregistrement sont également plus aisées.

Lorsque la molécule n'est pas répertoriée, les premières étapes du développement d'une nouvelle forme galénique consistent à en étudier le principe actif: sa structure et sa stabilité avec divers excipients, notamment des polymères biodégradables dans le cas de *Debiopharm*. Les instruments à disposition du galéniste (fig. 4 à 7) font partie de la panoplie classique du chimiste: microscope optique, spectromètre, balance, étuves, chromatographe HPLC avec, de surcroît, les outils spécifiques à la technologie pharmaceutique: appareils de dissolution, appareils de mesure de la taille de particules, mortiers, filtres, broyeurs et mélangeurs. Les résultats obtenus détermineront le système thérapeutique adéquat: la voie orale est envisagée en priorité, mais si elle ne convient pas à la molécule administrée - qui risque d'être digérée ou détruite avant d'atteindre son but - d'autres pistes sont explorées.

Le groupe *Debio* travaille avec des polymères biodégradables qui se prêtent particulièrement bien à l'injection intramusculaire ou sous-cutanée. Le système thérapeutique se présente alors sous la forme de sphères d'une cinquantaine de microns de diamètre ou, dans les cas d'implants, de filaments de quelques millimètres de long. Le polymère est précipité ou extrudé avec la substance active afin de l'immobiliser en son sein. Une fois injectée, cette dernière sera ainsi libérée graduellement dans la circulation sanguine du patient au cours des jours.

Un problème fréquemment rencontré est celui de la faible solubilité des molécules. Près de 40% des produits potentiels souffrent d'une solubilité dans l'eau insuffisante, ce qui, naturellement, limite leur utilisation commerciale, ou les empêche d'être pleinement performants. Grâce à des recherches soutenues dans ce domaine, de nouvelles technologies sont maintenant disponibles. Enfin, de nouvelles molécules issues des biotechnologies apparaissent sur le marché. Il s'agit avant tout de protéines, dont la structure est nettement plus complexe et instable que celle de composés organiques. Elles sont en revanche beaucoup plus puissantes que ces derniers dans la mesure où elles peuvent apporter à un organe malade exactement la substance qui lui fait défaut.

Vérifications

Après avoir trouvé la formulation, il faut en vérifier l'efficacité et se conformer aux exigences requises pour l'enregis-

trement de nouveaux médicaments. Pour la vérification du taux de libération d'un principe actif dans l'organisme après injection de microparticules à libération prolongée, des tests de dissolution sont d'abord effectués *in vitro*, grâce à des modèles de laboratoire. Lorsque les temps de libération sont longs, de trois mois par exemple pour le *Décapeptyl* développé par *Debio*, il faut élaborer des moyens fiables de raccourcir les périodes d'essai, et appliquer des modèles mathématiques pour la comparaison et le calibrage des résultats *in vitro/in vivo*. D'autres tests viennent compléter l'investigation, entre autres, des tests de stabilité afin d'assurer la qualité du produit à différentes températures et humidités. L'entreprise s'intéresse également aux étapes ultérieures du processus: optimisation du procédé de fabrication et enregistrement du système galénique. En revanche, la société n'a pas de force de vente; elle préfère négocier des licences à des partenaires ou mener des développements sous contrat.

6

Précision, efficacité et convivialité accrues

Le but de ces recherches est d'obtenir des modes thérapeutiques plus efficaces et plus conviviaux. Efficaces parce que les systèmes à libération s'attachent à mieux contrôler la vitesse et le site de libération des substances actives, et conviviaux dans la mesure où ils favorisent une prise de médicaments, régulière et conforme à la posologie. Plus la technologie pharmaceutique est pointue, ciblant précisément les organes, les cellules d'un organe ou d'une tumeur, voire les organelles d'une cellule à atteindre, et plus elle potentialise les effets d'une substance. La thérapie génique est le secteur le plus perfectionné de ces nouvelles techniques médicales, car elle induit la production de protéines thérapeutiques par le corps lui-même. L'efficacité du médicament est ainsi accrue et les risques d'effets secondaires diminuent.

Parallèlement à l'accroissement du confort pour le malade, les technologies pharmaceutiques procurent un gain économique. Grâce à une meilleure biodisponibilité, les dosages de principes actifs sont réduits. Les nouvelles formulations peuvent aussi allonger l'existence commerciale d'un produit, le rendre plus compétitif, élargir son marché, prolonger ses brevets, dans un contexte où la vie d'une substance se raccourcit considérablement en même temps qu'augmentent les coûts de développement. C'est notamment le cas d'un antidépresseur sorti depuis peu sur le marché, qui s'administre par voie orale une fois par semaine au lieu de la prise journalière prescrite précédemment. Cette amélioration a été rendue possible par l'utilisation de comprimés enrobés de façon à résister plus longtemps à la dégradation dans le système gastro-intestinal.

7

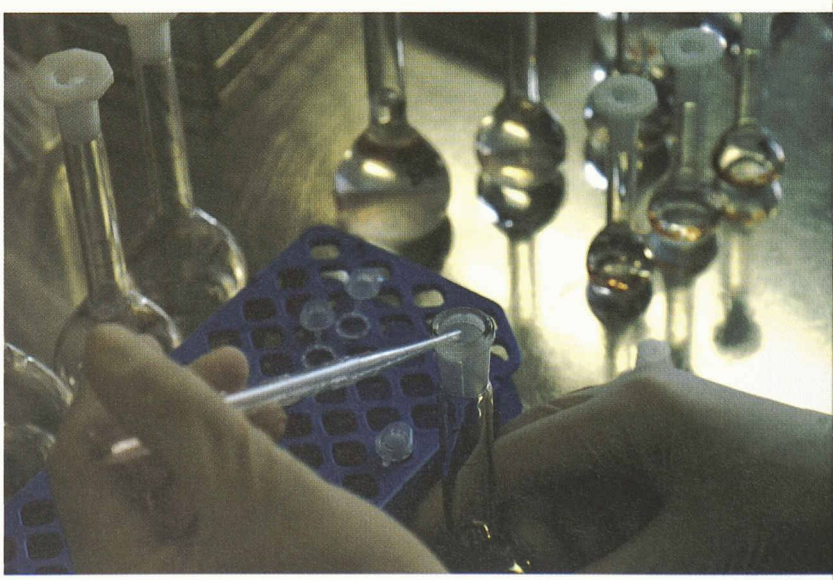
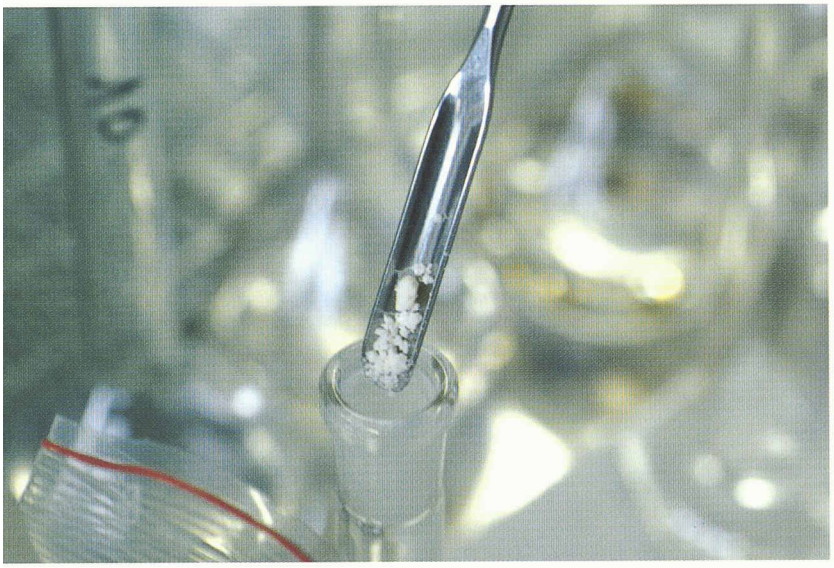


Fig. 8: De nombreuses analyses sont effectuées sur les microparticules préparées. (Photo Debiopharm*)*

Fig. 9: Le remplissage de microparticules à libération contrôlée dans des flacons nécessite un environnement protégé, celui de la salle blanche. (Photo Debiopharm*)*

8



Sus aux tumeurs!

Le groupe *Debiopharm* d'Archamps va prochainement déménager à Gland. S'éloignant de la recherche pour aller vers la pré-industrialisation des formes galéniques mises au point, le laboratoire a décidé de quitter le cocon académique pour s'installer dans des locaux industriels. Un nouvel axe de développement va profiter de cette installation: celui des formes galéniques pour les substances actives contre les tumeurs malignes (fig. 2 et 3, p. 19), le but étant notamment d'espacer les prises de médicament, notamment les injections. A côté des quatre locaux réservés aux appareillages d'analyse et de conditionnement (fig. 8 et 9), un laboratoire cytostatique accueillera ces recherches oncologiques. Il sera doté d'un air propre et contrôlé comme celui d'une salle blanche, tout en étant en sous-pression afin d'assurer la protection de l'opérateur.

Sous la houlette de Mme Evelyne Vuaridel, l'équipe profite de ce déménagement pour s'agrandir, passant de cinq collaborateurs à quinze personnes attendues d'ici la fin de l'année. Dans l'immédiat, l'unité galénique cherchera des techniciens de laboratoire afin d'augmenter la capacité de ses essais.

LE GROUPE *DEBIO*

Debio se décline en trois entreprises liées: *Debiopharm*, dont le siège est à Lausanne et qui a pour but l'identification de substances à fort potentiel pharmaceutique et le développement des systèmes galéniques appropriés, *Debio R.P.*, sise à Martigny, plutôt orientée vers le développement et la modélisation de la production industrielle de tels systèmes à libération contrôlée, et *Debioclinic*, responsable d'organiser et de conduire des études cliniques et d'assurer l'enregistrement de médicaments. *Debio* se définit comme un intégrateur qui, au croisement de technologies pluridisciplinaires donne à une invention (souvent une molécule) la forme nécessaire à un succès thérapeutique (un maximum de substances actives libérées au bon moment, au bon endroit) et commercial. De multiples compétences se cachent dans cette intégration: la conduite de projets complexes - de la réception d'une molécule particulière à sa mise en forme et son enregistrement (son agrégation/autorisation) auprès des organismes internationaux concernés -, la collaboration avec de nombreux partenaires tant scientifiques que commerciaux, la veille technologique afin de repérer les nouvelles molécules aux applications prometteuses.

9

L'entreprise connaît d'importants succès dans le traitement de maladies comme le cancer de la prostate avec un produit appelé *Decapeptyl*, constitué de microgranulés injectables à libération contrôlée. Le nouveau département de *Debiopharm*, intitulé *Unité galénique*, sera créé à Gland. Ce centre développera des nouvelles formes thérapeutiques.