

Pharmaco-Toxicologie Analytique

Chapitre 1: Etapes de l'étude d'un médicament



Depuis toujours, l'Homme cherche à se protéger . Il a naturellement puisé dans les ressources de la nature avec ses trois règnes : animal, végétal et minéral, afin de trouver ce quelque chose qui l'aiderait à mieux vivre.



Les plantes ont été utilisées sous différentes formes : baumes, onguents, mélanges, décoctions, huiles essentielles, infusions...

Pour cela la plante était utilisée sèche ou fraîche, entière ou seulement en partie.



I. Pharmacologie

Pharmacologie est un mot composé de 2 parties soient:

Pharmaco ou **Pharmakon**: Désigne médicament, drogue ou poison.

Logie: Etude ou description.

C'est la science des effets et du devenir dans l'organisme des médicaments.

Elle se différencie de la pharmacie qui fabrique et dispense le médicament.

Etudier les mécanismes d'action et les effets des différents médicaments permet d'avancer dans la connaissance des processus biologiques et des mécanismes physio-pathologiques mis en jeu dans la genèse et le développement des différentes maladies.

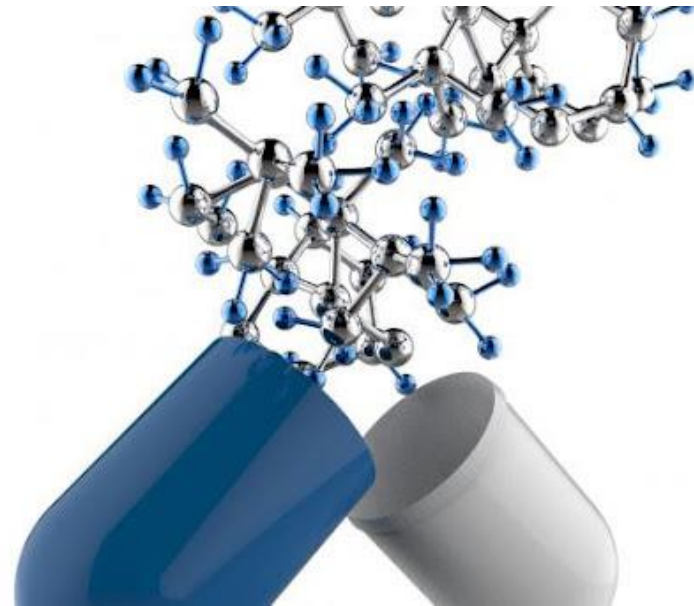
II. Définition d'un Médicament:

Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'Homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.



Les études de préformulation sont les premières étapes du développement d'un médicament et de la mise en point d'une forme galénique.

En fonction de la forme galénique choisie et de la voie d'administration, les études de préformulation sont orientées vers la recherche de caractéristiques bien spécifiques.



III. Le principe actif

Ce qui confère à un médicament son activité thérapeutique, c'est le **principe actif**

Tout nouveau principe actif ayant révélé une activité thérapeutique, doit être identifié et analysé selon des critères établis et validés par la Pharmacopée Européenne. Les propriétés étudiées sont classées en deux catégories : **Les propriétés chimiques** et **les propriétés physiques**.



III.1. les propriétés chimiques

III.1.1. La nature du principe actif:

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

- Principe actif d'origine végétale
- Principe actif d'origine animale
- Principes actifs d'origine minérale
- Principe actif d'origine microbiologique et biotechnologique
- Principe actif d'origine synthétique

A. Principe actif 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'.



A. Principe actif d'origine végétale

Cette thérapie par les plantes est basée, encore actuellement, sur la connaissance empirique, ancestrale, sur l'usage traditionnel, transmis oralement au cours des siècles et des millénaires.

Peu à peu, le nombre des plantes utilisées s'est accru et leur mode d'emploi a été constamment perfectionné, grâce aux progrès réalisés par l'expérience et l'intelligence humaine.



Plusieurs principales modes d'utilisation des végétaux en thérapeutique:

1. Plantes entières ou parties de plantes :

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



2. 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

LES TISANES



Macération: Contact entre plante + eau potable à température ambiante ou à froid pendant une durée appréciable, plusieurs heures à quelques semaines.



Cornichons dans le vinaigre, sardine dans l'huile, haricots en saumure...



Peaux grasses et mixtes, amincissant, drainant



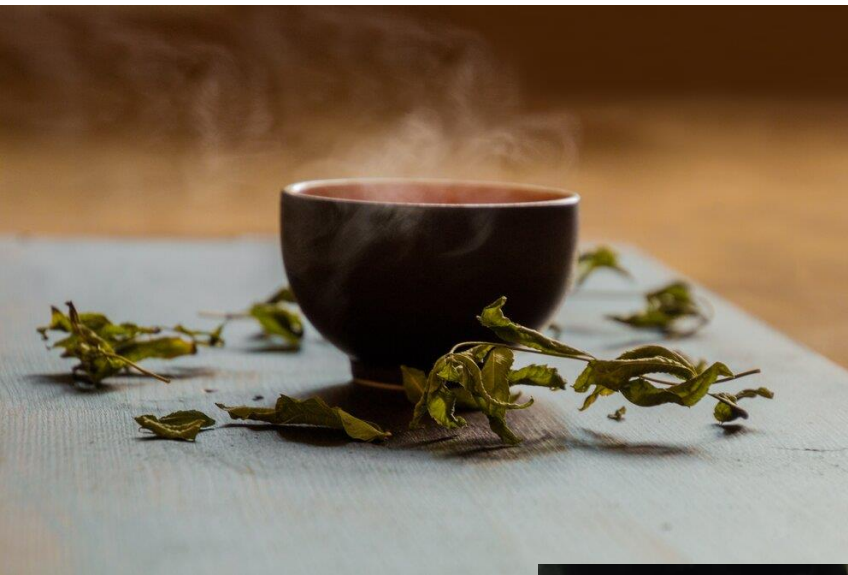
Inflammation du visage, rougeurs.

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



Méthode appliquée pour les substances dont les principes actifs ne supportent pas l'ébullition et en même temps ne permettent une extraction à froid.

Décoction: Contact plante + Eau , maintenir à ébullition



Méthode appliquée pour les plantes compactes qui libèrent difficilement leurs principes actifs.

En ce qui concerne le temps de préparation d'une décoction, comme on l'a vu il faut faire bouillir la préparation au moins une quinzaine de minutes. Plus les plantes utilisées sont dures et fibreuses, plus vous pouvez laisser la préparation sur le feu

La cannelle
Le gingembre
Le curcuma
Le clou de girofle



Infusion: Verser de l'eau bouillante sur la plante et laisser en contact.

infusion = macération à chaud pendant un temps court...



On privilégiera l'infusion pour les mélanges de plantes composés d'éléments fragiles (feuilles, fleurs, sommités fleuries ...).

LES TEINTURES VEGETALES

Les teintures sont des préparations liquides généralement obtenues soit à partir de 1 partie de la plante et de 10/5 parties de solvant d'extraction, L'éthanol est le solvant le plus souvent recommandé.



Teintures d'eucalyptus



Teintures d'arnica

LES EXTRAITS

Les extraits sont des préparations liquides (extraits fluides et teintures), de consistance semi-solide (extraits mous ou fermes) ou solide (extraits secs), obtenues à partir de plante à l'état sec, résultant généralement de l'évaporation ou de la concentration d'une solution extractive.

40 plantes aromatiques et médicinales

Extraction traditionnelle de qualité

77% des plantes sont d'origine française

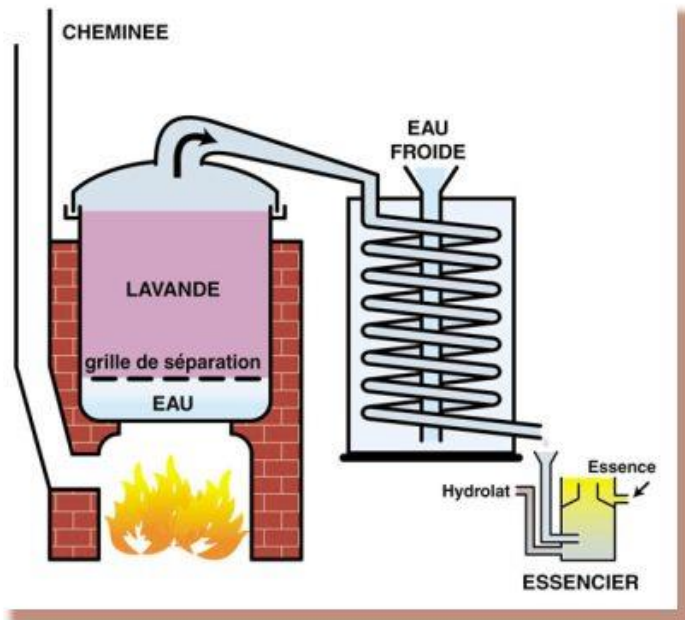
Fabrication française dans la Drôme

100% biologique

LES HUILES ESSENTIELLES

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...



Principe actif d'origine animale

Opothérapie :

Traitement par les tissus ou les organes animaux.

Elle se développa assez largement au XX^e siècle grâce à la technologie de conservation par le froid (chaîne du froid), mais vers la fin du XX^e siècle, la mise en évidence de risques de transmission de virus enclencha sa disparition au profit des produits définis.

➤ D'autres nombreux problèmes liés à l'utilisation des tissus animaux:

- **Mauvaise conservation des organes, activité inconstante...**
- **Caractères organoleptiques désagréables (mauvaise odeur...)**
- **Intolérance : allergies...**

- **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.

- **Extraits de tissus ou de glandes**

Extraits de foie, de bile, de la thyroïde.

Venins de serpent : action rapide sur le système nerveux et sanguin. Par exemple, le Jararacussu (serpent du Brésil) possède dans son venin du captopril qui est antihypertenseur.

- **Constituants purifiés**

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

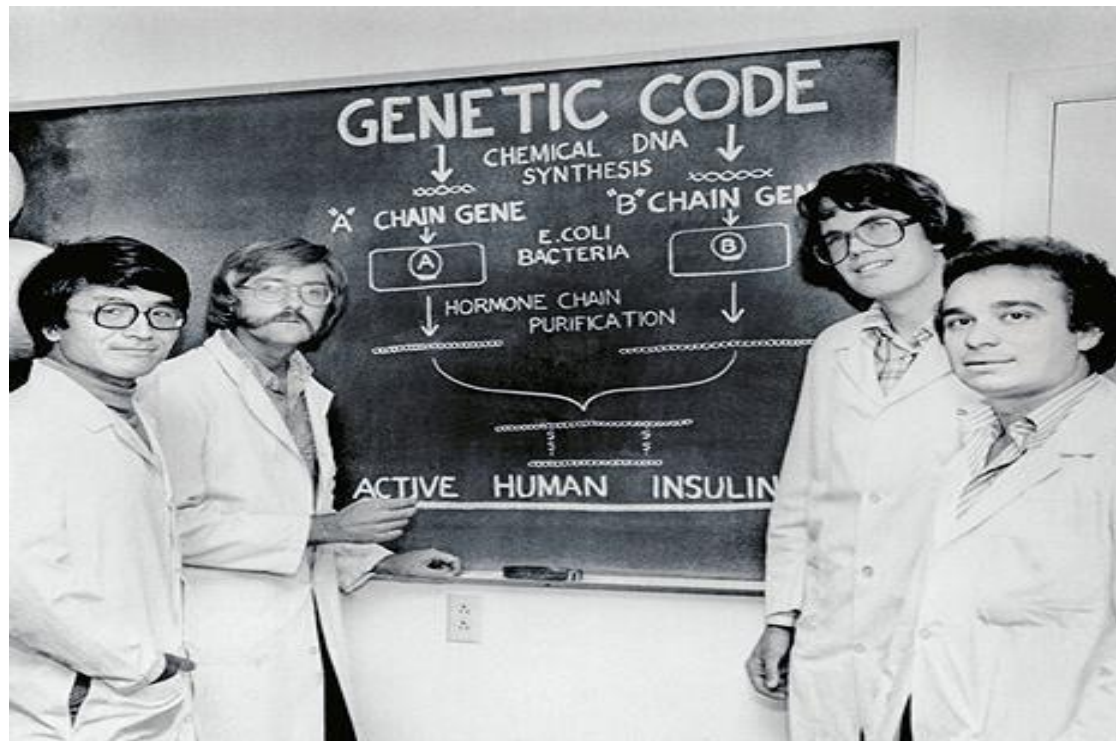
Ex. Hormones (insuline...), enzymes (trypsine...)

Inconvénients : faibles concentrations.

Principes actifs d'origine microbiologique et biotechnologique

Principe actif obtenu à partir de micro-organismes divers ou à partir de cellules.

- Micro-organismes *ex. champignon, levure de bière*



Utilisation des micro-organismes proprement dit

Exemples :

Ferments ou bacilles lactiques → Troubles digestifs

Vaccins (bactéries ou virus tués ou atténués) :

Antiviraux : contre la rage ; la fièvre jaune

Antibactériens : contre le choléra ; les infections à pneumocoques ; les infections à méningocoques

Immunoglobulines et sérums : sérums anti-gangréneux et anti-venimeux ;

Production des antibiotiques par des champignons inférieurs

ex. Penicillium pénicilline

Principes actifs issus de la biotechnologie

Obtention des protéines par techniques biotechnologiques

La technologie de l'ADN recombinant (génie génétique) : gène isolé, inséré dans cellule hôte , multiplication de nombreuses fois, extrait du milieu de culture + purification , administration au patient

Exemples (non exhaustifs) de classes de principe actif 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 :
- Erythropoïétine (EPO) contre anémies sévères...
- Facteurs de coagulation contre l'hémophilie
- Anticorps monoclonaux contre la 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 principe actif.

- 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 principes actifs d'origine synthétique ou semi-synthétique, qui représentent la plus grande source de principes actifs actuellement disponibles.

A côté de la synthèse totale, il est également possible à partir d'une source de composé naturel disponible en grande quantité de faire de l'hémisynthèse.

Donc d'utiliser le produit naturel purifié comme réactif sur lequel on va pouvoir opérer diverses réactions de synthèse organique pour apporter des modifications structurales et ainsi obtenir de nouveaux composés.

III.1.2. L'état de pureté

Les principes actifs contiennent en général certaines impuretés.

Ces dernières ont pour origine le procédé de synthèse (opérations de purification si elles sont insuffisantes) ou bien elles peuvent apparaître au cours du stockage. Elles peuvent également être le résultat d'une dégradation du composé.

Elles peuvent contenir les produits de départ et leurs impuretés, les produits de réactions secondaires, des traces de solvants de réaction, de catalyseurs et autres.

III.1.3. La monographie:

La monographie de produit fait partie intégrante des présentations de nouveau médicament.

La monographie de produit a pour but d'offrir les renseignements nécessaires pour assurer l'innocuité et l'efficacité du recours à un nouveau médicament et d'agir également à titre de document de référence auquel seront comparés tous les documents au sujet du médicament en question.

Etant donné que le produit est inconnu, sa monographie est réalisée par le laboratoire de synthèse.

1) Les titres des monographies de médicaments associent la dénomination de la substance active concernée et la forme pharmaceutique

Comprimés / Comprimés à croquer / Comprimés dispersibles / Capsules de substance active

2) Définition : Il convient de vérifier la structure chimique avec le plus de précision possible, afin de pouvoir établir exactement :!

La formule structurale et moléculaire

La masse moléculaire, la densité

3) La classification thérapeutique ou pharmacologique

Classe pharmacologique : Ensemble des médicaments ayant la même cible et la même propriété pharmacodynamique principale.

Exemples : anticalciques, bêta-bloquants, antihistaminiques

Classe thérapeutique : Ensemble des médicaments à même visée thérapeutique.

Exemples : antihypertenseurs, antiulcéreux, antiasthmatiques

4) La forme posologique voie d'administration

5) Description des caractères organoleptiques: La couleur/ L'odeur / Le goût

Les **caractéristiques organoleptiques** d'un produit, perçues par la **vue, odorat, goût, toucher** constituent les premiers bénéfices ressentis par les utilisateurs :
Le toucher spécifique d'une crème cosmétique, le goût d'un complément alimentaire ou la couleur caractéristique d'un médicament.

6) Les contre-indications, les mises en garde, les précautions et les effets indésirables :

Situation physiologique (**grossesse, âge, poids...**) ou pathologique (**Maladie, antécédents...**) ou situations d'associations médicamenteuses interdisant l'administration d'un médicament.

On distingue les contre-indications relatives, où, dans certains cas, la prise du médicament reste possible sous surveillance stricte, et les contre-indications absolues où le médicament ne doit jamais être pris, quel que soit le bénéfice escompté.

7) Les interactions médicamenteuses

Modification de l'effet (Pharmacologique ou indésirable), obtenu ou attendu avec un médicament, du fait de la prise simultanée d'une autre substance (médicamenteuse ou non, comme par exemple l'alimentation).

On parle d'interaction d'ordre **pharmacocinétique**, si le second médicament modifie, à un niveau quelconque, la pharmacocinétique, du premier (par exemple, en accélérant ou ralentissant son métabolisme hépatique ou son élimination urinaire).

Dans les interactions d'ordre **pharmacodynamique**, le second médicament ne modifie pas la pharmacocinétique du premier mais agit, à un niveau quelconque, sur son mécanisme d'action en l'inhibant (antagonisme) ou en le renforçant (potentialisation).

On parle d'interaction compétitive lorsque l'interaction pharmacodynamique résulte de la fixation de deux médicaments sur le même site actif

Exemple : Un antiparkinsonien agoniste dopaminergique et un neuroleptique (qui est un antagoniste dopaminergique)

8) L'étiquetage est régi par des accords internationaux et des règlements supranationaux et nationaux.

L'étiquetage des produits pharmaceutiques fait l'objet d'accords internationaux et des réglementations nationales et internationales ; de ce fait, les indications figurant dans la section Étiquetage d'une monographie ne sont pas exhaustives : elles comprennent des mentions à caractère obligatoire (nécessaires à l'application de la monographie) et d'autres mentions qui constituent de simples recommandations.

9) Les conservation

Il convient de fournir s'il y a lieu les informations utiles au maintien de la qualité de la substance au cours de sa conservation.

10) Les renseignements sur la pharmacologie, la toxicologie et la microbiologie

11) Les effets sur les essais de laboratoire, les symptômes et le traitement du surdosage.

III.1.4. Polymorphisme et état cristallin :

Un grand nombre de médicaments peuvent exister à l'état solide sous forme d'au moins deux mailles cristallines différentes, c'est le phénomène de polymorphisme.

Ces différentes formes cristallines sont appelées polymorphes. Ils diffèrent les uns des autres par leurs propriétés physiques telles que la solubilité, la densité vraie, les propriétés d'écoulement, le comportement à la compression.

Le polymorphisme influence :

- a) La biodisponibilité du principe actif.
- b) La stabilité chimique du principe actif.
- c) La compressibilité du principe actif.
- d) La stabilité physique du principe actif.

La stabilité des préparations pharmaceutiques est un élément crucial de leur bon usage.

La sécurité et l'efficacité d'un traitement peuvent être altérées par des problèmes de stabilité.

Une préparation est considérée comme stable lorsque, en un laps de temps déterminé, ses propriétés essentielles ne changent pas ou changent au plus dans des proportions tolérables



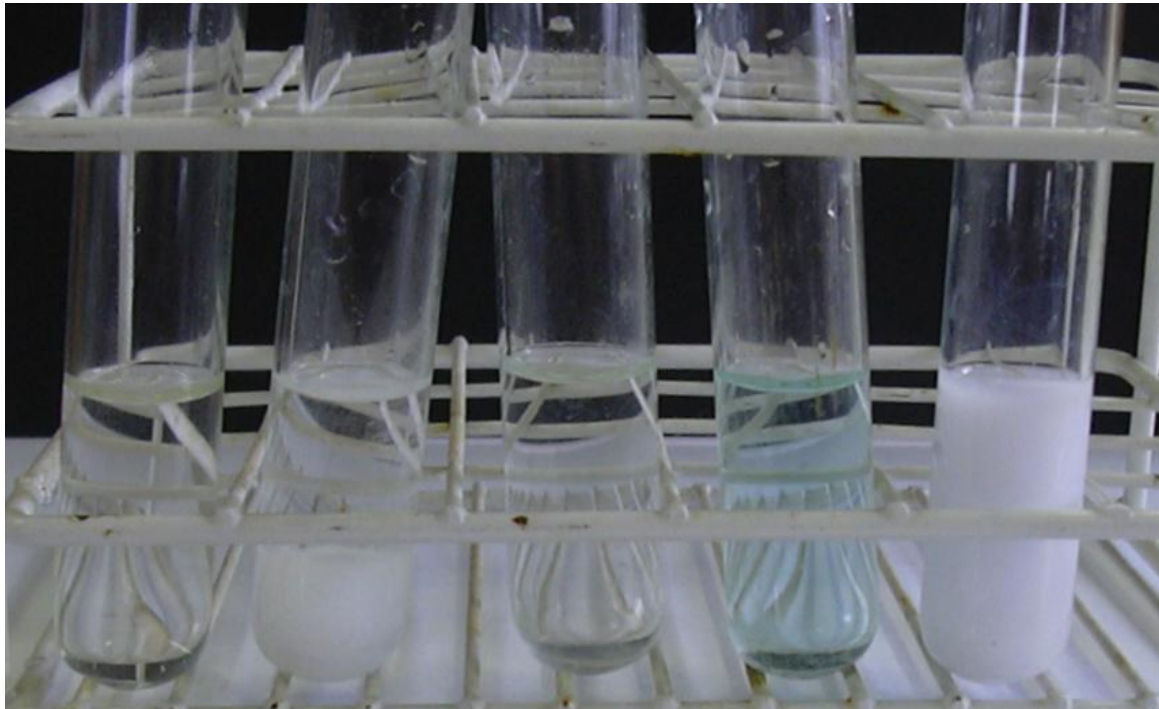
- **Stabilité chimique :**

Les principaux facteurs affectant la stabilité chimique des molécules sont la température, l'exposition à la lumière, à l'oxygène de l'air ou la présence d'eau (l'hydrolyse, l'oxydo-reduction, photolyse). Dans le cas d'une préparation orale liquide, d'autres facteurs interviennent tels que le pH, de solvants ou d'autres excipients .



Stabilité physique :

Dans le cas des formes liquides, l'instabilité peut également se traduire par des phénomènes physiques tels que l'apparition d'un trouble, une précipitation, un changement de coloration, de viscosité ou encore la séparation des phases pour les systèmes dispersés



III.2. Les propriétés Physique

L'objectif de la pharmacie galénique est de trouver pour chaque principe actif la forme médicamenteuse la mieux adaptée au traitement d'une maladie déterminée. L'opération de mise en forme galénique a pour but de :

- Favoriser la conservation des principes actifs en les protégeant contre les facteurs d'altération.
- Masquer et corriger les impressions et les effets secondaires : odeur et saveur désagréable, réactions douloureuses.
- Modifier la durée de l'activité du principe actif.



A. Le pouvoir de dissolution :

Consiste à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide. Le résultat est appelé solution car on obtient une phase unique homogène qui est constituée par le soluté et par le solvant.

Il existe deux types de dissolution : la dissolution simple ou complète et la dissolution extractive ou partielle.

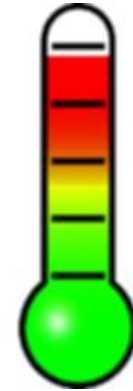


B. La solubilité du produit

La solubilité du produit qui est fonction de la nature chimique de la substance à dissoudre et de celle du solvant. Les principes actifs hydrophiles sont solubles dans les solvants polaires et les principes actifs hydrophobes sont quant à eux solubles dans les solvants apolaires.

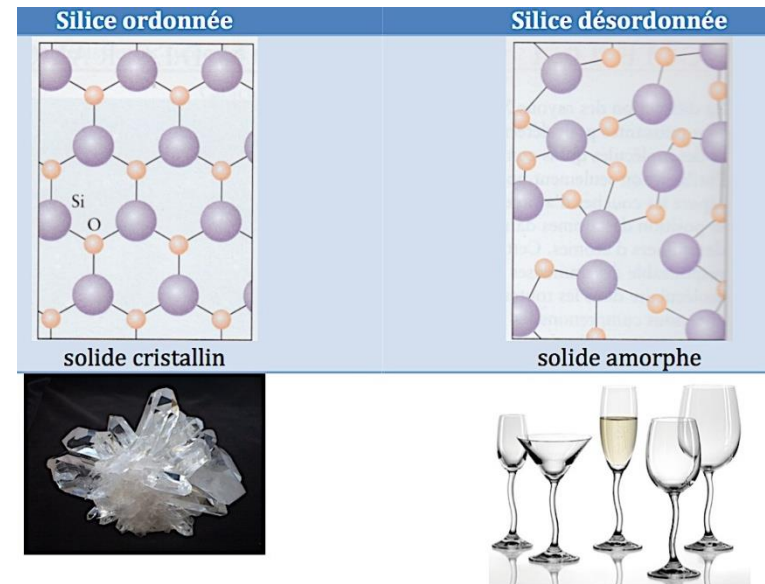


La solubilité est aussi en fonction de **la température** qui correspond en générale à la température ambiante soit 20°C sachant qu'elle augmente avec la température.



Le pH joue également un rôle dans le cas de la solubilité par ionisation.

Un produit est plus soluble à l'état **amorphe** qu'à l'état **cristallin** et sachant qu'à température donnée la forme cristalline la moins stable est la plus soluble, Le polymorphisme a donc son importance.



C. La granulométrie ou taille de particules :

La taille et la forme des particules de la molécule affectent certaines propriétés physico-chimiques ainsi que le comportement biopharmaceutique du produit.

La granulométrie influence :

La vitesse de dissolution/ L'homogénéité et la stabilité des mélanges de poudres

La qualité du comprimé/ Le dosage ou/ et répartition des poudres pour les comprimés



D. La chaleur et l'humidité :

La plupart des médicaments doivent être conservés à température ambiante, entre 20 et 25 °C, les ingrédients actifs de certains médicaments peuvent se décomposer à des températures supérieures à 30 °C.

