

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le  
Par M. Nicolas Lefebvre**

---

**La nutrition parentérale : plateforme prometteuse pour la délivrance  
d'APIs faiblement hydrosolubles**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

Monsieur le Professeur Juergen Siepmann, Faculté des sciences pharmaceutiques de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :**

Madame le Professeur Florence Siepmann, Faculté des sciences pharmaceutiques de Lille

**Assesseur(s) :**

Madame Chloé Lagon, Docteur en pharmacie - Chef de projet développement pharmaceutique galénique, Cenexi

Faculté de Pharmacie de Lille  
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille  
03 20 96 40 40  
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

#### Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

#### UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

#### Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86

M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87

M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

#### Maîtres de Conférences Associés

1 Civ.	2 Nom	3 Prénom	4 Service d'enseignement	5 Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86

M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

#### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

#### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

# **Faculté de Pharmacie de Lille**

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Florence Siepmann, ma directrice de thèse d'avoir accepté d'encadrer ce travail.

Je remercie le Professeur Benoit Deprez, directeur du laboratoire INSERM U1177 – M<sub>2</sub>SV Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants, de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire ainsi que le Professeur Rebecca Deprez-Poulain, le Docteur Damien Bosc et le Docteur Virgyl Camberlein, de m'avoir permis de découvrir le monde de la recherche universitaire et pour la qualité de l'encadrement dont j'ai pu bénéficier durant mon stage de chimie thérapeutique.

Je remercie Monsieur Paul Equipart, Président des laboratoires pharmaceutiques Rodael et Monsieur Laurent Equipart, Directeur général pour m'avoir accueilli au sein de leur entreprise ainsi que mon maître de stage Monsieur Felix Fournier qui m'a permis d'appréhender le fonctionnement d'une unité de production de médicaments ainsi que le rôle de chaque collaborateur à travers diverses missions représentatives de cette activité.

Je remercie encore les professeurs Florence et Juergen Siepmann, responsables de formation du Master 2 pharmacie galénique et industrielle, pour leur bienveillance, leur bonne humeur ainsi que pour la qualité de l'enseignement dispensée et l'ensemble des connaissances que j'ai pu acquérir durant cette année universitaire pour parfaire ma formation pharmaceutique.

Je remercie l'entreprise Baxter Healthcare de m'avoir accueilli au sein de ses laboratoires de recherche ainsi que mon manager Monsieur Baptiste Bodet de m'avoir donné l'opportunité de participer à un projet de recherche, ses conseils précieux et son esprit dynamique ont été un réel atout pour le développement de ce projet.

Je remercie également toute la technical team de la branche de recherche nutrition pour le partage de l'ensemble de leurs connaissances dans leurs différents champs d'activité respectifs, cela m'a permis d'appréhender globalement tous les aspects techniques inhérents au développement d'une émulsion parentérale lipidique que j'ai pu intégrer tout au long de mon stage.

Je remercie ma camarade de promotion Chloé pour l'entraide mais surtout pour l'ensemble des moments que nous avons partagé tout au long de ces années à la faculté de pharmacie de Lille.

Je remercie ma famille pour leur soutien indéfectible durant l'ensemble de mes années de formation pharmaceutique à la faculté de pharmacie de Lille.

## INTRODUCTION

Le développement pharmaceutique est un processus interdisciplinaire qui nécessite la collaboration de nombreux experts scientifiques. Ainsi, les progrès dans le domaine de la recherche fondamentale en biologie ont permis la mise en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques prometteuses pour le développement de nouveaux médicaments.

La première étape de ce développement passe par la découverte de molécules (hits) qui interagissent avec ces cibles impliquées dans les processus physiopathologiques à l'origine des maladies. La nature de cette interaction est régie par la relation structure activité qui constitue le fondement de la conception rationnelle des médicaments et est portée par le pharmacophore. Cette structure moléculaire régit également les paramètres pharmacocinétiques (ADME) de la molécule et donc sa capacité à atteindre sa cible. Ainsi, une étape de pharmacomodulation permet d'optimiser cette structure moléculaire afin d'obtenir des leads puis des candidats médicaments possédant les exigences pharmaceutiques requises (Target Product Profile). Cependant, les techniques de criblage à haut débit ainsi que le recours à la chimie combinatoire pour le développement des candidats médicaments a entraîné l'apparition de molécules possédant une faible hydrosolubilité. Cette caractéristique impacte fortement l'absorption des molécules et ipso facto leur efficacité ce qui entrave l'innovation thérapeutique. Plusieurs stratégies de formulation utilisées au cours du développement galénique permettent d'apporter une solution à ce problème. Parmi celles-ci, l'utilisation d'émulsions lipidiques injectables par voie parentérale constitue une stratégie viable de formulation de ces candidats médicaments. Le fondement de cette approche repose sur l'état de science des formulations des émulsions lipidiques de nutrition parentérale qui sont maintenant bien établies et sûres.

L'objectif de cette thèse est de décrire :

Tout d'abord de manière concise mais néanmoins exhaustive l'état de l'art de la nutrition artificielle ainsi que les enjeux de l'utilisation des émulsions lipidiques dans la nutrition parentérale.

Puis de présenter l'ensemble des stratégies de formulations applicables aux candidats médicaments possédant une faible hydrosolubilité.

Afin de les comparer à l'approche utilisant des émulsions lipidiques injectables par voie intraveineuse.

## ACRONYMES

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

TGI : Tractus GastroIntestinal

MUST : Outil de Dépistage de Malnutrition Universel

HAS : Haute Autorité de Santé

ONS : Supplémentation Nutritionnelle Orale

IV : IntraVeineuse

DE : Dépense Energétique

PNALD : Parenteral Nutrition Associated Liver Disease

EFA : Essential Fatty Acid

TAG : Triacylglycérols

Acétyle CoA : Acetyl CoEnzyme A

PUFA : PolyUnsaturated Fatty Acid

DHA : Acide Docosahexaénoïque

BCS : Biopharmaceutical Classification System

PKa : - 1 \* le logarithme décimal de la constante d'acidité

SD : Solid Dispersion

HPMC : HydroxyPropylMethylCellulose

CMC : Concentration Micellaire Critique

PLA : Acide PolyLactique

HP $\beta$ CD : HydroxyPropyl- $\beta$ -CycloDextrine

SB $\beta$ CD : SulfoButyl-Ether- $\beta$ -CycloDextrine

PK : Pharmacocinétique

SEDDS : Self Emulsifying Drug Delivery System

SNEDDS : Self Nanoemulsifying Drug Delivery System

LFCS : Lipid Formulation Classification System

IMC : Indice de Masse Corporel

BAPEN : Association Britannique de Nutrition Entérale et Parentéral

ESPEN : Société Européenne de Nutrition Entérale et Parentérale

AVC : Accident Vasculaire Cérébrale

ENS : Supplémentation Nutritionnelle Entérale

PNS : Supplémentation Nutritionnelle Parentérale

IFALD : Intestinal Failure Associated Disease

FA : Fatty Acid

IVLE : Emulsions Lipidiques injectable par voie IntraVeineuse

NASH : NonAlcoholic SteatoHepatitis

EFAD : Essential Fatty Acid Disease

EPA : Acide Eicosapentaénoïque

API : Active Pharmaceutical Ingredient

pH : Potentiel d'Hydrogène

Log P : Logarithme décimal du coefficient de partition (octanol/eau)

HME : Hot Melt Extrusion

HHP : Homogénéisateur à Haute Pression

PEG : PolyEthylene Glycol

CD : CycloDextrine

M $\beta$ CD : Méthyl- $\beta$ -CycloDextrine

LBDDS : Lipid Based Drug Delivery System

SLN : Solid Lipid Nanoparticle

SMEDDS : Self Microemulsifying Drug Delivery System

GL : Globule Lipidique

LF-PCS : Lipid Formulation Performance Classification System

MAG : MonoAcylGlycérol

DAG : DiAcylGlycérol

PL : Phospholipide

ER : Effet de Rétention

SE : AutoEmulsion

P-GP : Glycoprotéine P

CYP 450 : CYtochromes P 450

LCT : Triglycéride à Longue Chaîne

MCT : Triglycéride à Moyenne Chaîne

SCT : Triglycéride à Courte Chaîne

HLB : Hydrophil Lipophil Balance

USP : United State Pharmacopeia

MDS : Mean Droplet Size

PFAT5 : Percentage of FAT residing in globules larger than 5  $\mu$ m

IUPAC : International Union of Pure and Appplied Chemistry

SCFA : Small Chain Fatty Acid

MCFA : Medium Chain Fatty Acid

LCFA : Long Chain Fatty Acid

MUFA : MonoUnsaturated Fatty Acid

POE : PolyOxyEthylene

HDL : High Density Lipoprotein

VLDL : Very Low Density Lipoprotein

LPL : Lipase LipoProtein

PTP : Phospholipid Transfer Protein

CETP : Cholesterol Esterified Transfer Protein

LDL : Low Density Lipoprotein

TPP : Target Product Profile

## TABLE DES MATIERES

<b>1</b>	<b>La nutrition artificielle (NA)</b> .....	<b>16</b>
1.1	La malnutrition.....	16
1.1.1	Définition .....	16
1.1.2	Etiologie .....	17
1.1.3	Conséquences cliniques et biologiques.....	17
1.1.4	Dépistage et épidémiologie .....	19
1.1.5	Diagnostic de la malnutrition : recommandation de la haute autorité de santé (HAS)	20
1.1.6	Prise en charge : produits de soutien nutritionnel .....	20
1.2	Supplémentation nutritionnelle : généralités .....	21
1.2.1	Cas de l'accident vasculaire cérébrale (AVC).....	21
1.2.2	Nutrition artificielle : voies d'administration des produits de soutien nutritionnelles .....	21
1.3	Nutrition entérale (ENS) .....	22
1.4	Nutrition parentérale (PNS) .....	24
1.4.1	Calorimétrie indirecte .....	27
1.5	Nutrition parentérale à long terme .....	30
1.5.1	Insuffisance intestinale (intestinal failure) .....	30
1.5.2	Complications de la nutrition parentérale à long terme (IFALD).....	31
1.6	Emulsions lipidiques pour nutrition parentérale (IVLEs de PNS) .....	32
1.6.1	Effet de l'Apport en lipides.....	32
1.6.2	Requis inhérents à l'utilisation d'émulsion lipidique injectables.....	33
<b>2</b>	<b>Les enjeux du développement des APIs faiblement hydrosolubles dans l'innovation thérapeutique</b> .....	<b>34</b>
2.1	Emergence des APIs hydrophobes .....	34
2.2	Technologies utilisées pour la formulation des APIs peu hydrosolubles .....	35
2.2.1	Modification de la structure intra et intermoléculaire de l'API.....	36
2.2.2	Modification de la taille macromoléculaire des APIs .....	44
2.2.3	Modification du véhicule aqueux .....	51
2.2.4	Utilisation de vecteurs non lipidiques.....	53
2.2.5	Systèmes de délivrance à base de lipides (LBDDS).....	62
<b>3</b>	<b>LBDDS : émulsions autoémulsifiantes pour la voie orale</b> .....	<b>70</b>
3.1	Classification proposée par Pouton des LBDDS et intérêt dans les systèmes autoémulsifiants.....	70
3.1.1	Lipid formulation classification system (LFCS) .....	70
3.2	Caractérisation des autoémulsions.....	71
3.2.1	Paramètres organoleptiques .....	71

3.2.2	Paramètres physico-chimiques et capacité d'autodispersion.....	72
3.3	Mécanisme d'augmentation de la biodisponibilité par voie orale des systèmes autoémulsifiants.....	76
3.3.1	Augmentation de la solubilisation lors du processus de digestion .....	76
3.3.2	Modification de l'absorption.....	77
3.3.3	Variabilité .....	78
3.4	Nourriture et LBDDS .....	79
3.4.1	Nature de l'interaction .....	79
3.5	Formulation des systèmes autoémulsifiants .....	80
3.5.1	Les facteurs conditionnant le choix des excipients pour les formulations.....	81
3.5.2	Excipients.....	82
3.6	Mise en production.....	86
3.7	Avantage(s) et limite(s) .....	87
3.7.1	Avantage(s).....	87
3.7.2	Limite(s) .....	87
<b>4</b>	<b>Rôle des émulsions lipidiques injectables par voie IV (IVLEs) dans la délivrance des APIs.....</b>	<b>88</b>
4.1	Délivrance d'APIs par voie parentérale .....	88
4.1.1	Définition.....	88
4.1.2	Comparaison entre la voie entérale et parentérale pour la délivrance des APIs	88
4.1.3	Stratégie(s) de formulation des APIs faiblement hydrosolubles par voie IV .....	90
4.2	Les émulsions lipidiques injectables par voie (IVLEs).....	90
4.2.1	Estimation du risque toxique des excipients lipidiques .....	91
4.2.2	Emulsions : généralités .....	92
4.2.3	Caractéristique des IVLEs.....	95
4.2.4	IVLEs de nutrition parentérale : fondement de l'approche pour la délivrance d'APIs hydrophobes par voie parentérale.....	99
4.2.5	Processus de fabrication .....	111
4.2.6	Méthodes d'incorporation des APIs .....	123
4.2.7	Stérilisation .....	125
4.2.8	Etude de stabilité.....	127
4.2.9	Devenir biologique des IVLEs véhiculant un API.....	127
4.2.10	Avantage(s) .....	131
4.2.11	Inconvénient(s) .....	133
4.2.12	Exemple(s) d'IVLEs pour la délivrance d'APIs liposolubles.....	135
<b>5</b>	<b>Références.....</b>	<b>137</b>

# 1 La nutrition artificielle (NA)

## 1.1 La malnutrition

### 1.1.1 Définition

Le terme « malnutrition » n'a pas de définition universellement acceptée.

Il peut désigner vis-à-vis de l'ensemble des nutriments ou de nutriments spécifiques :

- Une déficience
- Un excès
- Un déséquilibre

L'utilisation de ce terme comme synonyme de sous nutrition est fréquent.<sup>(1)</sup>

Le terme « dénutrition » a fait également l'objet de nombreuses tentatives de définition.

On la dissocie de la malnutrition par excès (surpoids et obésité) et de la malnutrition par carence spécifique.

Elle est généralement perçue comme une malnutrition par défaut d'apports en nutriments.

Son absence de définition clinique universelle est le fait de raisons conceptuelles liées au fait qu'il n'y a pas de consensus concernant la pondération des critères permettant de la définir ainsi que le manque d'outils de mesure communs.

La définition la plus commune est l'état d'un organisme en déséquilibre nutritionnel en raison d'un bilan énergétique et/ou protéique négatif.

Elle peut donc être le résultat :

- D'un déficit d'apport isolé.
- D'une augmentation des dépenses ou des pertes.
- De l'association de ces deux causes.<sup>(2)</sup>

Il en résulte des troubles physiologiques de la fonction et de la composition corporelle associées à une aggravation du pronostic des maladies.<sup>(1,2)</sup>

La classification des maladies par l'organisation mondiale de la santé (OMS) utilise le terme de « malnutrition » et non de « dénutrition ».<sup>(2)</sup>

*N.B. Le terme de « malnutrition » sera employé comme synonyme de dénutrition dans les sections suivantes.*

### 1.1.2 Etiologie

La malnutrition peut être la cause et la conséquence de pathologies.<sup>(1)</sup>

On distingue deux formes :

- Le marasme, sans œdème lié à un déficit d'apport isolé qui résulte d'une diminution de la néoglucogenèse au profit de la cétoxygénèse provoquée par la lipolyse et in fine d'un amaigrissement et/ou d'un Indice de masse corporelle (IMC) faible.
- Une forme hypercatabolique liée à un stress métabolique qui se traduit par un syndrome inflammatoire et/ou une albuminémie diminuée et impliquée dans l'apparition d'œdèmes et une perte protéique issue de la néoglucogenèse utilisant les acides aminés comme substrats.

Cette forme hypercatabolique est également associée à un déficit d'apport.<sup>(2)</sup>

L'infarctus de l'intestin grêle est un exemple d'événements aigus qui provoque une incapacité pour les patients de subvenir à leurs besoins métaboliques tant à court terme qu'à long terme.

Dans la plupart des cas la malnutrition est associée avec des maladies et peut s'amplifier en raison de la baisse d'apport, la réduction de l'absorption ainsi que l'augmentation des pertes (e.g. fistule entérocutanée ou brûlure) et de la dépense énergétique (DE).<sup>(1)</sup>

### 1.1.3 Conséquences cliniques et biologiques

La malnutrition affecte les fonctions et la récupération de tous les organes de l'organisme.

Elle provoque à court terme un déclin rapide de la force musculaire.

Un état prolongé de malnutrition provoque une mobilisation des réserves tissulaires fonctionnelles de l'organisme ce qui entraîne une réduction de la masse des tissus musculaires, adipeux et osseux et donc un changement de la composition corporelle.

La réduction de la masse musculaire touche les tissus musculaires squelettiques mais également les tissus musculaires organiques.

Cette mobilisation provoque une perte fonctionnelle de ces tissus associée à un affaiblissement métabolique avec une décompensation rapide qui engendre des infections et traumatismes (voir **Tableau 1.**)<sup>(1)</sup>

**Tableau 1. Conséquences de la perte fonctionnelle des tissus de l'organisme malnutri. (1)**

Organe(s)	Cœur	Poumon	Intestin	Pancréas
<b>Conséquence(s) primaire(s)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réduction du tissu myocardique</li> <li style="text-align: center;">↓</li> <li>○ Baisse du débit cardiaque</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réduction de la fonction tissulaire du diaphragme et des muscles respiratoires</li> <li style="text-align: center;">↓</li> <li>○ Baisse la pression expiratoire lors de la toux</li> <li style="text-align: center;">↓</li> <li>○ Diminution de l'expectoration des sécrétions bronchiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation du débit sanguin intestinal</li> <li>- Changement des microvillosités intestinales</li> <li>- Variation de l'absorption intestinale</li> <li style="text-align: center;">↓</li> <li>○ Perte de la capacité de réabsorption d'eau et d'électrolytes du colon</li> <li>○ Sécrétion d'ions et de fluides physiologiques au sein de l'intestin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Changements dans la sécrétion pancréatique exocrine</li> </ul>
<b>Conséquence(s) Secondaire(s)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution de la perfusion rénale</li> <li style="text-align: center;">↓</li> <li>○ Diminution du débit de filtration glomérulaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation du temps de convalescence des infections bronchiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diarrhée</li> <li style="text-align: center;">↓</li> <li>○ Haute prévalence de la mortalité chez les patients malnutris</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Impact sur la fonction du tractus gastrointestinal (TGI)</li> </ul>

La malnutrition provoque également un affaiblissement de l'immunité cellulaire, des cytokines, du système du complément et de la fonction phagocytaire ce qui entraîne une augmentation du risque infectieux.

Parmi ces conséquences cliniques, on retrouve des impacts psychologiques (apathie, dépression, anxiété, autonégligence) ainsi qu'une augmentation du temps de cicatrisation.(1)

#### 1.1.4 Dépistage et épidémiologie

La malnutrition est un problème courant qui est cependant sous reconnu et sous-traité. Sa prévalence est au moins deux fois plus importante dans la population gériatrique et trois fois plus importante chez les individus pris en charge par les établissements de santé.

La prise en charge de la malnutrition au moyen d'un support nutritionnel améliore significativement les résultats cliniques des patients atteints de pathologies.

Son dépistage constitue donc un enjeu vital pour les patients qui en sont atteints.<sup>(1)</sup>

Plusieurs outils pour le dépistage de la malnutrition sont disponibles.<sup>(3,4)</sup>

L'association britannique pour la nutrition entérale et parentérale (BAPEN) a publié un outil de dépistage de malnutrition universel (MUST) qui permet de dépister les personnes à risque de malnutrition.

Il classifie la malnutrition selon son risque d'incidence qui est associé à un score tel que :

- Un risque faible est associé à un score de 0
- Un risque modéré est associé à un score de 1
- Un risque élevé est associé à un score supérieur ou égal à 2

Il permet ainsi d'identifier précocement les personnes à risque de malnutrition ou malnutries et prend également en considération le statut clinique des patients ce qui permet la mise en place de mesures efficaces.<sup>(1,3,5)</sup>

Le score de risque nutritionnel est un outil similaire recommandé par la société européenne de nutrition entérale et parentérale (ESPEN) qui prend également en considération la diminution du statut nutritionnel (baisse des apports) ainsi que la sévérité de la maladie qui augmente les besoins nutritifs des patients.

De plus, des méthodes complémentaires comme l'évaluation subjective globale du statut nutritionnel ainsi que des évaluations additionnelles de celui-ci sont effectuées.

La détermination de la composition du corps par des méthodes d'impédance électrique est un exemple de ces évaluations supplémentaires.<sup>(4)</sup>

### 1.1.5 Diagnostic de la malnutrition : recommandation de la haute autorité de santé (HAS)

La HAS recommande le diagnostic de la dénutrition selon des critères étiologiques et phénotypiques (voir **Figure 1.**)<sup>(2)</sup>

Critères phénotypiques	Critères étiologiques
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Perte de poids* :<ul style="list-style-type: none"><li>○ ≥ 5 % en 1 mois ou</li><li>○ ≥ 10 % en 6 mois ou</li><li>○ ≥ 10 %</li></ul></li></ul> <p>*par rapport au poids habituel avant le début de la maladie.</p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> IMC &lt; 18,5 kg/m<sup>2</sup></li><li><input type="checkbox"/> Réduction quantifiée de la masse et/ou de la fonction musculaires*</li></ul> <p>*Par des méthodes et seuils proposés diverses comme la dynamométrie qui mesure la force de préhension en kg ou l'impédancemétrie qui peut mesurer indice de masse musculaire et graisseuse en kg/m<sup>2</sup> et cetera ...</p>	<ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Réduction de la prise alimentaire* :<ul style="list-style-type: none"><li>○ ≥ 50 % pendant plus d'1 semaine ou</li><li>○ toute réduction des apports pendant plus de 2 semaines</li></ul></li></ul> <p>*par rapport à la consommation alimentaire habituelle quantifiée, ou aux besoins protéino-énergétiques estimés.</p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Absorption réduite (malabsorption/maldigestion)</li><li><input type="checkbox"/> Situation d'agression (hypercatabolisme protéique avec ou sans syndrome inflammatoire) :<ul style="list-style-type: none"><li>○ pathologie aiguë ou</li><li>○ pathologie chronique évolutive ou</li><li>○ pathologie maligne évolutive.</li></ul></li></ul>

**Figure 1. Critères étiologiques et phénotypiques recommandés par la HAS pour le diagnostic de la dénutrition.**<sup>(2)</sup>

Le diagnostic de la dénutrition nécessite au moins 1 critère étiologique et 1 critère phénotypique.<sup>(2)</sup>

### 1.1.6 Prise en charge : produits de soutien nutritionnel

Un soutien nutritionnel est à envisager dans plusieurs cas cliniques de malnutrition ou qui constituent eux même un risque de malnutrition comme :

- Un IMC inférieur à 18,5 kg.m.<sup>-2</sup>
- Une perte de poids récente (6 mois) qui est supérieure à 10% du poids initial avec un caractère non intentionnel.
- Une possibilité de ne pas ou peu s'alimenter pendant 5 jours ou plus.
- Une perte ou absence d'alimentation chez le patient dans les 5 derniers jours.<sup>(3,6)</sup>

La prise en charge de la malnutrition peut s'effectuer par des conseils diététiques et/ou un enrichissement de l'alimentation en collaboration avec un diététicien.<sup>(7)</sup>

On peut également avoir recours à des produits de soutien nutritionnel.<sup>(3,7)</sup>

## 1.2 Supplémentation nutritionnelle : généralités

La nutrition artificielle permet la supplémentation en nutriments quel que soit le contexte clinique associé (cancer, AVC, etc.) chez les patients.

Cette supplémentation s'effectue grâce à des produits de soutien nutritionnel qui incluent les protéines, minéraux et vitamines.<sup>(3,4)</sup>

### 1.2.1 Cas de l'accident vasculaire cérébrale (AVC)

Un contexte clinique d'accident vasculaire cérébrale (AVC) peut être associé à une malnutrition qui peut-elle même impacter la qualité de vie des patients.

En effet, l'AVC est la cause la plus courante de dysphagie aiguë qui peut mener à la malnutrition.

Elle est impliquée dans l'état de santé des patients et dans des indicateurs de santé tel que la morbidité et la mortalité et engendre des coûts supplémentaires dans les services de soins.

De plus, le caractère immédiat de cette association peut réduire la survie, les capacités fonctionnelles et les conditions de vie à 6 mois post AVC chez des personnes qui en sont concomitamment atteints.<sup>(3)</sup>

### 1.2.2 Nutrition artificielle : voies d'administration des produits de soutien nutritionnelles

On peut utiliser les produits de soutien nutritionnels par le biais d'une supplémentation nutritionnelle orale (ONS) lorsqu'aucune contre-indication ne l'empêche.

Elle constitue la voie privilégiée pour assurer un support nutritionnel au patient.<sup>(3)</sup>

Cependant, un état de dysphagie ou une conscience réduite des patients constituent des contre-indications à cette ONS et une supplémentation nutritionnelle entérale (ENS) via une sonde peut alors être envisagée.<sup>(3,8)</sup>

L'utilisation du TGI du patient permet donc l'ONS et l'ENS.

Dans certains cas la voie intraveineuse (IV) peut également être envisagée pour la supplémentation nutritionnelle du patient.<sup>(4)</sup>

Le choix de la méthode pour l'apport de nutriments aux patients prend donc en compte plusieurs facteurs tel que son statut nutritionnel, le niveau de fonctionnement de son TGI et l'ampleur de la thérapie associée.<sup>(9)</sup>

### 1.3 Nutrition entérale (ENS)

L'ENS représente une alternative à l'ONS lorsqu'il est nécessaire de combler les besoins énergétiques et protéiques des patients. <sup>(3,10)</sup>

La plupart des patients ayant recours à l'ENS sont atteints de maladies neurologiques, qui peuvent être secondaires à une autre pathologie comme dans le cas d'un AVC.

Ces maladies impactent le processus de déglutition ce qui cause une dysphagie. <sup>(3)</sup>

De plus, on recommande son utilisation pour les patients dans un état clinique grave. <sup>(11)</sup>

En effet, l'ENS est une méthode de supplémentation qui comporte des risques préjudiciable pour les patients à supplémenter. <sup>(3)</sup>

On peut effectuer une ENS via différentes sondes et méthodes d'administration qui possèdent différentes indications avec chacune leurs avantages et inconvénients (voir **Tableau 2.**)

On peut utiliser au choix :

- Une sonde naso-gastrique ou naso-intestinale qui est composée d'un tuyau fin et souple qui passe à travers le nez jusqu'au TGI.
- Une sonde de gastrostomie ou de jéjunostomie qui est installée à travers la paroi de l'abdomen par stomie. <sup>(12)</sup>

**Tableau 2. Comparaison des différentes sondes et méthodes de l'ENS (3,12)**

		ENS	
<b>Avantage(s)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation à l'hôpital ou à domicile</li> <li>- Stérilité non requise</li> </ul>		
<b>Limite(s)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Impacte sur la qualité de vie</li> <li>- Inconfort</li> <li>- Restriction des mouvements qui engendre un risque de lésions tissulaires par alitement</li> <li>- Perte de sensation</li> <li>- Perte de socialisation prandiale</li> <li>- Hygiène orale régulière</li> <li>- Diarrhée qui engendre un risque d'hypovolémie, d'ischémie ainsi que d'hypoprotéinémie et hypoalbuminémie sévère</li> </ul>		
Sonde(s)	Tube nasogastrique	Tube endoscopique percutané de gastrostomie	
<b>Indication(s)</b>	<p><u>Nutrition à court terme</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Recommander dans les 24h si impossibilité d'utiliser la voie orale</li> <li>- Possibilité d'utiliser une bride nasale si non toléré</li> </ul>	<p><u>Nutrition à long terme</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Recommander dans les 24H en cas de non-tolérance de la NGT</li> <li>- Justification médicale</li> <li>- Peut durer quelques années</li> </ul>	
<b>Avantage(s)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mise en place non douloureuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Plus faible incidence hémorragique du TGI</li> <li>- Meilleur soutien nutritionnel</li> </ul>	
<b>Inconvénient(s)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Complication pulmonaire : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Aspiration et régurgitation</li> <li>o Risque de pneumonie</li> </ul> </li> <li>- Changement régulier de la sonde</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque accru d'escarres de décubitus par manque de mobilité</li> <li>- Risque de déplacement de la sonde</li> <li>- Difficulté de maintenir la sonde dans l'estomac</li> <li>- Non pratique à long terme</li> <li>- Risque d'infection</li> <li>- Risque de Buried Bumper Syndrom</li> </ul>	
Méthode(s)	Bolus	Continu	
<b>Caractéristique(s)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation de seringue</li> <li>- Choix du moment d'administration</li> </ul>	<p>Utilisation d'une pompe</p> <p>Distribution en série de gouttes par minute pour contrôler le débit de nutriments</p>	

Le Buried Bumper Syndrom se définit comme la migration de la fixation interne du dispositif de la canule (bumper) qui migre à proximité de la voie de stomie en dehors de l'estomac.

Cette fixation migre aléatoirement entre l'estomac et la surface de l'abdomen jusqu'à la formation d'un abcès.<sup>(13)</sup>

#### 1.4 Nutrition parentérale (PNS)

La supplémentation nutritionnelle parentérale utilise la voie IV qui peut être centrale ou périphérique.

Elle n'est employée qu'en cas d'incapacité de recourir à l'ONS ou l'ENS.<sup>(9)</sup>

La PNS pourrait être plus sûre pour l'apport nutritionnel attendu mais est associée avec plus de complications infectieuses qui constituent sa principale limitation.

Ces complications sont probablement provoquées par l'apport élevé en nutriments et l'hyperglycémie ce qui est régulièrement observé dans des méta analyses.<sup>(8,14)</sup>

De plus, de récentes études ont remis en question son éviction au profil de l'ENS en démontrant que celle-ci était fréquemment associée à une sous nutrition énergétique et protéique, tandis que la PNS quant à elle ne devient seulement délétère que lorsqu'une surcharge nutritive est induite.<sup>(14)</sup>

La décontamination des mains est également importante dans la prévention des infections car elle permet la prévention du risque infectieux manuporté.

De plus, Les formulations parentérales pour la PNS ont considérablement évolué depuis plus de 50 ans et sont devenu plus sûr, plus physiologique et plus accessible ce qui a permis de diminuer les effets indésirables majeurs associés.<sup>(8)</sup>

En effet, des systèmes dit « All in one » qui contiennent l'ensemble des composants nécessaires à la PNS dans une seule poche de perfusion sont maintenant disponibles.<sup>(8,15)</sup>

Ces systèmes permettent de simplifier la PNS tout en diminuant l'incidence des événements infectieux en prévenant la manipulation ce qui réduit la probabilité de contamination infectieuse.

De plus, la transfusion ne nécessite qu'un seul accès veineux ce qui diminue également le risque infectieux.

L'ensemble de ces progrès dans le domaine de la PNS associée à un meilleur contrôle glycémique, une amélioration des formulations lipidiques et protéiques font de la PNS une alternative sûr à l'ENS.

Les formulations de PNS ont également pu être individualisées selon les conditions cliniques ou les besoins spécifiques du patients grâce à une meilleure compréhension des besoins nutritifs physiologiques.

Cependant, malgré les connaissances approfondies dans le domaine de la nutrition artificielle, la voie recommandée pour le support nutritionnel des patients reste un sujet qui ne fait pas consensus.

Des études récentes sur la PNS ont montré un meilleur contrôle de la glycémie ainsi que la réduction de l'incidence des événements infectieux lors de son utilisation.

Ainsi, les progrès des formulations d'émulsions lipidiques couplés à l'évaluation fréquente de la DE par calorimétrie indirect pour éviter le risque de sur ou sous nutrition font de la PNS une méthode viable de nutrition artificielle à court et long terme chez les patients.<sup>(8)</sup>

*Le **Tableau 3** résume les indications, avantages et inconvénients des ENS et PNS.*

**Tableau 3. Comparaison entre l'ENS et la PNS (4,8,9,11,14,16,17)**

	ENS	PNS
<b>Indication(s)</b>	Voie recommandée	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alternative en cas d'impossibilité d'utiliser l'ENS et d'assurer un statut nutritionnel suffisant : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Obstruction du TGI</li> <li>o défaillances intestinales</li> <li>o Iléus paralytique (perte transitoire du péristaltisme intestinal)</li> <li>o ischémie de l'intestin</li> </ul> </li> <li>- Malnutrition sévère</li> </ul> <p>N.B. Considérer comme dangereuse ce qui implique son utilisation en dernier recours</p>
<b>Avantage(s)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stérilité non requise</li> <li>- Incidence des complications infectieuses moins élevée</li> <li>- Plus physiologique</li> <li>- maintien de l'intégrité structurelle et fonctionnelle du TGI</li> <li>- Préservation le microbiote intestinal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Permet une alternative thérapeutique à l'ENS d'un enjeu vital</li> <li>- Pourrait être plus sûr pour l'apport nutritionnel</li> </ul>
<b>Inconvénient(s)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Restriction des mouvements qui engendre un risque de lésions tissulaires par alitement</li> <li>- Hygiène orale régulière</li> <li>- Vomissement et reflux d'aspiration</li> <li>- Diarrhée : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Risque d'hypovolémie, d'ischémie</li> <li>o Risque hypoprotéinémie et hypoalbuminémie sévère</li> </ul> </li> <li>- Faible potentiel nutritionnel : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Exacerbé dans les phases aiguës des maladies et lors de la présence de dysfonctions gastrointestinales</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Considérée comme dangereuse</li> <li>- Effets indésirables nombreux</li> <li>- Incidence des complications infectieuses plus élevée: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Inclut les pneumonies et abcès intraabdominales</li> </ul> </li> <li>- Moins physiologique</li> </ul>

### 1.4.1 Calorimétrie indirecte

La prédiction correcte des besoins nutritionnels chez les patients permet l'adaptation de la supplémentation nutritive qui peut se faire via plusieurs méthodes dont la calorimétrie indirecte.<sup>(18-20)</sup>

#### 1.4.1.1 Besoins énergétiques et estimations

L'ensemble des besoins énergétiques quotidiens est la résultante de la DE liée au métabolisme basal, à la métabolisation des nutriments qui provoque une dissipation énergétique thermique ainsi que la thermogénèse liée à l'activité physique.

L'estimation de ces besoins énergétiques peut se faire au moyen d'équations prédictives ou par mesure via diverses techniques comme la calorimétrie indirecte.

C'est donc ainsi que l'on estime habituellement la DE mais également les besoins protéiques chez les patients.<sup>(18,20)</sup>

La calorimétrie indirecte constitue la méthode de référence pour mesurer la DE au repos.

En effet, malgré la pléthore d'équations servant à estimer cette DE, elles restent peu précises dans leurs estimations.

Ceci s'explique par l'utilisation du poids comme variable au sein de l'équation qui varie selon l'état clinique des patients et qui ne peut pas toujours être mesuré.<sup>(18)</sup>

De plus, le contexte clinique peut entraîner des variations de cette DE.<sup>(18,20)</sup>

Une mauvaise évaluation de la DE entraîne un risque de déficit ou de surcharge énergétique.

Le déficit calorique est associé à une augmentation de la morbidité, du risque infectieux, la dénutrition tandis que la surcharge calorique augmente également le risque infectieux et particulièrement dans le cas de PNS.<sup>(18)</sup>

On recommande la méthode de mesure par calorimétrie indirecte dès que l'état du patient le permet ou qu'elle est disponible.<sup>(18,20)</sup>

#### 1.4.1.2 Principe de la calorimétrie indirecte

La calorimétrie indirecte repose sur la métabolisation oxydative des nutriments par l'oxygène (O<sub>2</sub>) qui résulte en la production d'énergie et de CO<sub>2</sub>.<sup>(18)</sup>

Ainsi, la corrélation entre la consommation du volume d'oxygène ( $V_{O_2}$ ) exprimé en ml/min et la consommation du volume de  $CO_2$  ( $V_{CO_2}$ ) exprimé en ml/min permet le calcul de la DE exprimée en Kcal (voir **Equation 1**).<sup>(18-20)</sup>

**Équation 1. équation de Brouwer corrigée pour le calcul de la DE (19)**

$$DE = 0.99 \times (3.866 \times V_{O_2} + 1.2 \times V_{CO_2})$$

avec  $V_{O_2}$  : Volume d'oxygène consommé  $ml.min^{-1}$   
 $V_{CO_2}$  : Volume de dioxyde de carbone rejeté  $ml.min^{-1}$

*DE : Dépense énergétique en kcal*

Il existe d'autres équations qui permettent une estimation similaire de cette corrélation et qui peuvent inclure d'autres termes pour le calcul de la DE (voir **Equation 2**).<sup>(18,19)</sup>

**Équation 2. équation permettant d'estimer la DE prenant en considération l'excrétion d'azote (18)**

$$DE = (3.91 \times V_{O_2} + 1.1 \times V_{CO_2} - 3.34 NE)$$

avec  $V_{O_2}$  : Volume d'oxygène consommé  $ml.min^{-1}$   
 $V_{CO_2}$  : Volume de dioxyde de carbone rejeté  $ml.min^{-1}$   
 $NE$  : Quantité d'azote excrétée en g/L

*DE : Dépense énergétique en kcal*

L'excrétion urinaire de l'azote est issue de l'oxydation des protéines et est principalement excrétée sous forme d'urée dans les urines.<sup>(18-22)</sup>

L'estimation de l'excrétion d'azote permet également le calcul de la balance azotée qui peut également être utilisé pour évaluer la réponse au soutien nutritionnel apporté.

Elle correspond à l'équilibre entre les apports et besoins en protéines et est mesurée par la différence entre la quantité d'azote ingérée et celle excrétée (voir **Equation 3**).

Ainsi, une balance positive reflète une prise alimentaire protéique satisfaisante.

Cependant une mesure précise n'est pas réalisable, mais son estimation reste toutefois un outil d'aide à l'évaluation du soutien nutritionnel apporté.<sup>(20)</sup>

### Équation 3. Balance azoté (20)

$$\text{i. Balance azoté (g)} = \frac{\sum \text{Apport en protéines (g)}}{6.25} - \sum \text{Excrétion de l'azote (g)} - 3 \text{ (g)}$$
$$\text{ii. } \sum \text{Excrétion de l'azote (g)} = \sum_{t_0}^{24H} \text{Azote urinaire} + \sum_{t_0}^{24H} \text{Azote fécale}$$

Cette équation prend en considération les pertes non mesurables qui correspondent à un retranchement de 3 g dans le calcul de l'équilibre azoté. (20)

Elle permet également d'estimer le rôle des différentes filières métaboliques dans la production énergétique (voir **Equations 4-5.**) (18)

### Équation 4. DE liée à la métabolisation des glucides (18)

$$DE = (-3.21 \times V_{O_2} + 4.45 \times V_{CO_2} - 2.87 NE) \text{ avec}$$

*DE* : Dépense énergétique en kcal  
*V<sub>O<sub>2</sub></sub>* : Volume d'oxygène consommé ml.min<sup>-1</sup>  
*V<sub>CO<sub>2</sub></sub>* : Volume de dioxyde de carbone rejeté ml.min<sup>-1</sup>  
*NE* : Quantité d'azote excrétée en g/L

### Équation 5. DE liée à la métabolisation des lipides (18)

$$DE = (1.67 \times V_{O_2} - 1.67 \times V_{CO_2} - 1.92 NE) \text{ avec}$$

*DE* : Dépense énergétique en kcal  
*V<sub>O<sub>2</sub></sub>* : Volume d'oxygène consommé ml.min<sup>-1</sup>  
*V<sub>CO<sub>2</sub></sub>* : Volume de dioxyde de carbone rejeté ml.min<sup>-1</sup>  
*NE* : Quantité d'azote excrétée en g/L

#### 1.4.1.3 Quotient respiratoire et détermination des substrats énergétiques

La DE est issu de l'oxydation des lipides, glucides et protéines qui constituent les nutriments.

Chacun de ces substrats énergétiques à une consommation d'oxygène relatifs à son oxydation qui lui est propre tel que pour 1 litres d'O<sub>2</sub> consommé pendant la réaction d'oxydation :

- Le glucose fournit 5.01 kcal
- Les lipides 4.66 Kcal
- Les protéines 4.34 <sup>(19,22)</sup>

L'utilisation de la valeur moyenne du quotient respiratoire à l'équilibre permet de déterminer le rôle des différents substrats énergétiques dans la production d'énergie (voir **Equation 6.**) tel que :

- un quotient respiratoire égal à 1 correspond à l'utilisation énergétique des glucides
- un quotient respiratoire égal à 0.7 correspond à l'utilisation énergétique des lipides
- un quotient respiratoire égale à 0.8 correspond à l'utilisation énergétique des protéines <sup>(19,23)</sup>

L'apport des protéines dans la production énergétique peut être également estimé par l'excrétion urinaire de l'azote <sup>(19)</sup>

#### Équation 6. Quotient respiratoire <sup>(19,23)</sup>

$$QR = \frac{V_{CO_2}}{V_{O_2}} \quad \text{avec}$$

*QR : Quotient respiratoire sans unité*  
*V<sub>O<sub>2</sub></sub>* : Volume d'oxygène consommé ml.min<sup>-1</sup>  
*V<sub>CO<sub>2</sub></sub>* : Volume de dioxyde de carbone rejeté ml.min<sup>-1</sup>

## 1.5 Nutrition parentérale à long terme

### 1.5.1 Insuffisance intestinale (intestinal failure)

L'insuffisance intestinale est l'incapacité de maintenir l'état d'équilibre protéino-énergétique, liquidien, électrolytique ainsi que des micronutriments.

Elle peut être le résultat de la résection ou de l'obstruction de l'intestin, du dysfonctionnement de sa motilité, de sa malformation congénitale ou d'un défaut d'absorption consécutive à une maladie.

On distingue trois types :

- Type 1 : correspond à un état transitoire et évolue en une restauration complète de la fonction intestinale sans séquelles

- Type 2 : correspond à un état d'incertitude où le patient retrouve une fonction intestinale complète sans séquelles ou évolue vers le type 3
- Type 3 : correspond à un état chronique où le patient requiert une nutrition parentérale à domicile

-

En effet les patients qui nécessitent une nutrition parentérale à long terme ne peuvent pas être gardé à l'hôpital indéfiniment, et ainsi une transition est donc effectuée vers une nutrition parentérale à domicile quand ils sont cliniquement stables.<sup>(24)</sup>

### 1.5.2 Complications de la nutrition parentérale à long terme (IFALD)

L'Intestinal failure associated liver disease (IFALD) a souvent remplacé le terme parenteral nutrition associated liver disease (PNALD) et comprend une pléthore de facteurs liés ou non aux nutriments impliqués dans le dysfonctionnement hépatique.

Toutefois, il n'y a pas de consensus concernant la théorie explicative de l'IFALD.

D'un point de vue pathologique, les manifestations des IFLADS sont des stéatoses hépatiques et des cholestases intrahépatiques.<sup>(24)</sup>

#### 1.5.2.1 Facteurs de risques

Les facteurs non liés aux nutriments incluent les médicaments hépatotoxiques, l'endotoxémie liée au sepsis et la prolifération bactérienne ainsi que les maladies hépatiques intrinsèques.

La contribution supposée des nutriments dans la survenu de l'IFALD est à la fois liée à leur toxicité et à leur déficience.

Le risque significatif de maladie hépatique augmente également avec la durée de la nutrition parentérale à domicile.

En effet, de légères anomalies dans la biochimie hépatique sont très communes et retrouvés chez 30 à 40% des patients sous nutrition parentérale à domicile.

La surcharge lipidique et particulièrement les acides gras (FAs)  $\omega$ -6 au-delà de 1g/kg/jour ont été associés à des dysfonctionnements hépatiques.

La lithiase biliaire est courante dans le cadre de la nutrition parentérale à domicile est lié à un déficit de l'apport oral, ce qui induit un manque de stimulation de la vésicule biliaire.

Cela peut mener à une obstruction biliaire chez de petites proportions de patients.<sup>(24)</sup>

#### 1.5.2.2 Facteurs protecteurs

Le recours à une nutrition parentérale totale intermittente constitue un facteur protecteur contre l'IFALD.

Le risque d'IFALD peut également être réduit en limitant la dose lipidique à 1 g/kg/jours et en ayant recours à des émulsions lipidiques qui ne sont pas composées totalement d'huile de soja.

Si la dysfonction du foie est progressive, la dose de lipide administrée peut être réduite ou même suspendue temporairement et le changement d'émulsion peut également être envisagé.

Le manque d'acides gras essentiels (EFAs) ainsi que la choline ont également été impliqués dans les IFALDs.

La nutrition entérale constitue également un facteur protecteur, ce qui est certainement dû à la stimulation de l'écoulement de la bile.<sup>(24)</sup>

## 1.6 Emulsions lipidiques pour nutrition parentérale (IVLEs de PNS)

Les émulsions lipidiques pour l'administration par voie IV (IVLEs) sont devenues disponibles aux États-Unis dans les années 1970 pour subvenir aux besoins en lipide des patients qui souffraient de défaillance intestinale et devaient donc avoir recours à la nutrition parentérale à long terme.

Actuellement, ces produits continuent de se développer avec pour objectif une nutrition optimale par voie IV.

Les émulsions lipidiques parentérales sont d'un intérêt majeur car elles constituent une source d'énergie dense en calories et fournissent des EFAs qui ne peuvent pas être synthétisés par voie endogène.<sup>(16)</sup>

### 1.6.1 Effet de l'Apport en lipides

Les lipides sont des macronutriments importants dans l'alimentation.

L'addition de lipide à des nutriments parentéraux isocaloriques a permis la prévention du développement de la stéatose hépatique et normalise la lipogénèse de novo comparée aux formulations sans cet apport.<sup>(16)</sup>

#### 1.6.1.1 Excès de lipides

Les FAs synthétisés de manière endogène dans le cadre d'un excès de nutriments sont regroupés en Triacylglycérols (TAGs), qui s'accumulent dans les adipocytes et le foie, et peuvent mener à une stéatose hépatique non alcoolique (NASH).

En effet, la consommation d'un excès de lipides ou de glucides peut être converti en TAGs par lipogenèse de novo.

Au sein de cette voie, les TAGs sont produits à partir de molécules d'acétyle CoA qui sont des intermédiaires courants dans le métabolisme des protéines et des glucides.<sup>(16)</sup>

#### 1.6.1.2 Déficit en lipides

Les besoins en calories peuvent être assuré par les glucides et protéines, cependant, une haute dose en glucide ou une déficience en lipide peut entraîner une EFAD (Essential Fatty Acid Disease) avec également le développement d'une stéatose hépatique chez le patient.<sup>(16)</sup>

#### 1.6.1.3 Acides gras (FAs) essentiels

Les déficits enzymatiques en désaturases chez les mammifères constituent le fondement de leur incapacité à synthétiser des acides gras polyinsaturés (PUFAs)  $\omega$ -3 et  $\omega$ -6 à longue chaînes.

En effet, ces enzymes possèdent la capacité de catalyser la formation de doubles liaisons au début de la chaîne carbonée (queue) constitutive des FAs et plus précisément sur les carbones situés en position 3 et 6.

De plus, ils sont essentiels doivent donc être apportés par l'alimentation.

L'acide alpha linoléique (18:3 n-3) et l'acide linoléique (18:2 n-6) sont des EFAs et jouent le rôle de précurseurs pour la synthèse des autres EFAs n-3 et n-6.

Ils constituent les substrats des élongases, qui allongent la taille du FA par sa queue, et des désaturases, qui insèrent une double liaison additionnelle afin de former le reste des EFAs.

Ainsi, le LA par cette voie donne l'acide arachidonique et l'acide eicosatétraénoïque (20:4n-6).

Le ALA quant à lui donne par cette voie l'acide eicosapentaénoïque (EPA ; 20:5n-3) et l'acide docosahexaénoïque (DHA 22:6n-3).<sup>(16)</sup>

### 1.6.2 Requis inhérents à l'utilisation d'émulsion lipidique injectables

Les lipides de l'alimentation sont naturellement émulsifiés par les sels biliaires dans la lumière intestinale et hydrolysés par les lipases pancréatiques puis absorbés par les entérocytes intestinaux.

La longue chaîne de FA libérée est ensuite intégrée dans les chylomicrons afin de pénétrer dans les canaux lymphatiques puis dans le système veineux

Les FAs à petite et moyenne chaîne peuvent être absorbés directement à partir des entérocytes dans la circulation comme des acides gras libre (FFAs) liés à l'albumine.

Ces processus sont extrêmement régulés pour que les FAs puissent circuler dans le système sanguin sous une forme stable.

Hors l'injection IV contourne la lumière intestinale et par conséquent ne subit pas l'hydrolyse par les lipases, la solubilisation par la bile, la captation dans les entérocytes, ou le transport par les chylomicrons compatibles pour le transport vers les organes cibles.

Les lipides injectés par voie IV doivent donc être préparés pour le transport à travers l'environnement physiologique aqueux. <sup>(16)</sup>

## 2 Les enjeux du développement des APIs faiblement hydrosolubles dans l'innovation thérapeutique

### 2.1 Emergence des APIs hydrophobes

Depuis une trentaine d'année, il y a eu une très forte augmentation de la complexité et de la spécificité des récepteurs ciblées par les Active pharmaceutical ingredients (APIs).

Les avancées dans le domaine de la chimie combinatoire ainsi que du criblage à haut débit ont rendu possible la conception d'APIs pour ces différentes cibles.

Malheureusement, cette conception a été accompagnée d'une augmentation de la complexité structurale des APIs avec une diminution de leur solubilité dans l'eau. <sup>(25)</sup>

En effet, l'utilisation de la chimie combinatoire dans le cadre d'une conception rationnelle basée sur la relation structure activité des APIs pour le développement de nouveaux médicaments a conduit à la sélection de molécules possédant une grande lipophilie avec un haut poids moléculaire et de ce fait une faible hydrosolubilité. <sup>(26,27)</sup>

Ainsi, la plupart des nouveaux APIs développés sont donc hydrophobes et faiblement solubles dans un milieu aqueux. <sup>(28)</sup>

On estime à 40 % le nombre d'APIs approuvés sur le marché et à 90 % le nombre d'APIs en développement possédant une faible hydrosolubilité. <sup>(9)</sup>

Ces molécules sont classées selon le Biopharmaceutical Classification System (BCS) soit dans la deuxième catégorie pour celles présentant une faible hydrosolubilité mais une haute absorption soit dans la quatrième catégorie pour les molécules possédant une faible hydrosolubilité ainsi qu'une faible absorption. <sup>(28)</sup>

Le BCS définit une faible solubilité pour les APIs comme le fait que le plus haut dosage de la spécialité utilisée soit insoluble dans un volume maximal de 250 ml d'eau avec

une gamme de pH (potentiel d'hydrogène) allant de 1.0 à 7.5 ce qui inclut les classes 2 et 4. <sup>(29)</sup>

La faible hydrosolubilité de ces nouvelles molécules entraîne la majorité des échecs dans le développement de nouveaux médicaments en raison de leurs délivrances qui est non optimale et directement liée à leur faible biodisponibilité. <sup>(27)</sup>

En effet, la voie orale est la voie la plus courante pour l'administration des médicaments aux patients et les médicaments administrés par cette voie ne sont complètement absorbés que lorsqu'ils sont totalement dissous dans le milieu gastrique. <sup>(28)</sup>

Un manque de solubilité mène également à l'apparition de variabilités inter et intra individuelles qui de surcroît provoquent une non proportionnalité de la relation dose réponse de ces médicaments en développement. <sup>(26)</sup>

Ainsi, le développement de stratégies de formulation permettant d'améliorer la solubilité de ces APIs faiblement hydrosolubles est primordiale pour l'innovation thérapeutique. <sup>(25)</sup>

De récentes études ont démontré que la découverte et le développement de nouveaux médicaments n'étaient pas suffisant pour l'obtention de résultats thérapeutiques optimales et également permettre de placer des nouvelles spécialités sur le marché pharmaceutique.

Toutefois de nombreux APIs possédant les mêmes contraintes de développement ont réussi à être formulés et plusieurs médicaments sur le marché ont pu également être reformulés afin d'améliorer leur efficacité, leur sécurité et améliorer l'observance des patients.

En effet, l'amélioration des formulations existantes de médicaments s'avèrent être prometteuse financièrement pour les industries pharmaceutiques qui font face à un déficit d'innovation actuellement pour trouver de nouveaux APIs.

C'est pourquoi on observe un regain d'intérêt de la part de nombreuses entreprises pharmaceutiques concernant la reformulation de médicaments actuellement commercialisés contenant des APIs peu hydrosolubles.

Elles emploient donc des technologies adaptées à la formulation de ce type de composés dans le but d'obtenir l'exclusivité sur le marché pour certaines spécialités grâce à l'obtention de nouveaux brevets. <sup>(27)</sup>

## 2.2 Technologies utilisées pour la formulation des APIs peu hydrosolubles

Aujourd'hui, l'industrie pharmaceutique a à sa disposition un ensemble de stratégies de formulations fiables et adaptées à la production à grande échelle de médicaments qui constituent des solutions viables pour le développement des APIs faiblement hydrosolubles.

Cependant, en raison du manque de compréhension des fondements physico-chimiques à la base de ces stratégies, le développement empirique de ces formulations reste toujours guidé par des essais et erreurs.<sup>(25)</sup>

### 2.2.1 Modification de la structure intra et intermoléculaire de l'API

Il y a eu un intérêt grandissant concernant les stratégies pouvant améliorer l'hydrosolubilité des APIs sans changer leurs structures intramoléculaires à la base de leurs activités.<sup>(30)</sup>

Certaines stratégies permettent tout de même de modifier la structure intramoléculaire de ces APIs sans impacter leurs activité vis-à-vis de la cible moléculaire.<sup>(27,30-33)</sup>

#### 2.2.1.1 Modifications intramoléculaires : pH et sels d'APIs

- Hydrosolubilité dépendante du pH

A peu près 70 % des APIs sont ionisables et parmi ceux-ci la plupart sont des molécules basiques, ce qui leur procure une solubilité dépendante du pH (Voir **Figure 2. et 3.**).

En effet les molécules possédant un caractère acide sont plus solubles à un pH supérieur à leurs PKa et les molécules possédant un caractère basiques sont plus solubles à un pH inférieur à leurs pKa.<sup>(27)</sup>

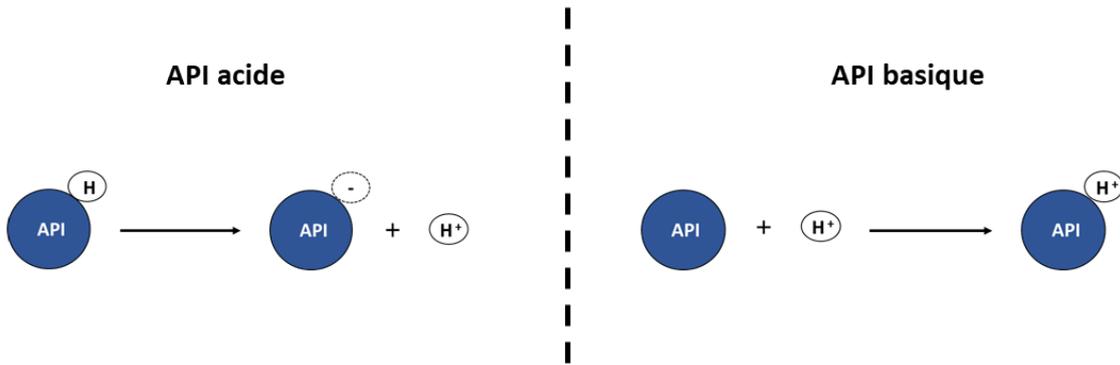


Figure 2. Ionisation des APIs selon leur caractère acido-basique <sup>(27)</sup>

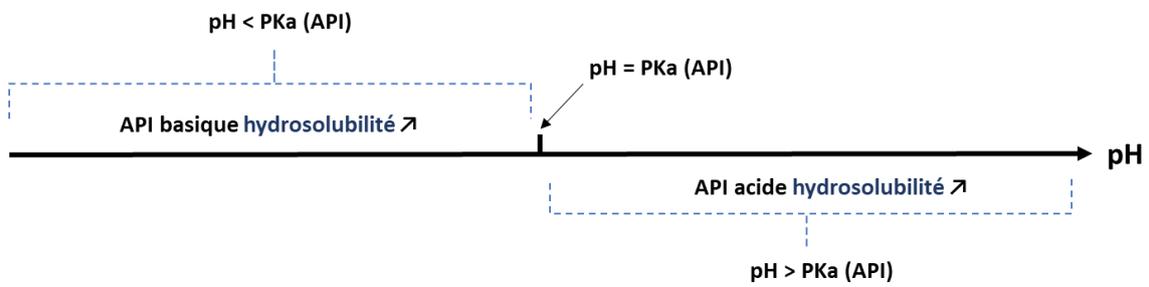


Figure 3. Solubilité des APIs en fonction du pH et de leur caractère acido-basique <sup>(27)</sup>

*Avantage(s) et inconvénient(s)*

L'incorporation d'excipients modifiant le pH rend les formulations ainsi que leurs procédés de production complexes à développer.

Toutefois, cette complexité augmente également la difficulté pour concevoir des spécialités génériques de la formulation princeps ce qui représente un avantage économique pour les industries pharmaceutiques qui les utilisent. <sup>(27)</sup>

Exemple d'APIs avec une hydrosolubilité dépendante du pH

### *Le carvedilol*

Le carvedilol est une base faible dont l'activité basique est portée par un groupement moléculaire qui possède un PKa de 7.8.

Cet API appartient à la classe II du BCS et possède un log P qui est estimé in silico à 3.8.

Il possède une solubilité dépendante du pH et se dissout dans le pH acide de l'estomac sous forme ionisée.

A contrario dans la partie distale de l'intestin grêle qui est basique, le carvedilol peut précipiter.

Ceci a été observé in vitro dans des milieux simulant ces conditions où la solubilité est plus grande pour des valeurs de pH faibles comme celui de l'estomac [1.4 ; 2.1] et beaucoup plus faible pour des valeurs similaires à l'intestin grêle [5.5 ; 8.3].<sup>(31)</sup>

### *La ciprofloxacine*

La ciprofloxacine est un API basique qui est pratiquement insoluble dans l'eau à pH neutre.

Elle est souvent formulée avec de l'acide lactique lorsqu'elle est injectée par voie IV afin de provoquer une diminution du pH et ainsi augmenter sa solubilité.<sup>(27)</sup>

### *Le telmisartan*

Le Telmisartan a été formulé par voie orale grâce à l'utilisation d'excipients basifiants comme la soude caustique (NaOH) et la méglumine grâce à un procédé de spray drying ce qui lui a également permis d'obtenir un profil de dissolution indépendant du pH.<sup>(27,32)</sup>

### *L'aspirine*

L'aspirine a été reformulée en utilisant du bicarbonate de sodium ainsi que de l'acide citrique afin d'augmenter sa solubilité et également permettre l'effervescence du comprimé.

Ainsi la spécialité Asproclear® permet d'obtenir un effet plus rapide sur la suppression de la douleur comparée aux comprimés classiques.<sup>(27)</sup>

- Formation de sels cristallins

Les APIs faiblement hydrosolubles contenant des groupements moléculaires ionisables peuvent être formulés sous forme de sels afin d'augmenter leurs hydrosolubilités (Voir **Figure 4.**).

Ainsi, il est estimé que plus de 50% des APIs actuellement disponibles sur le marché sont formulés de cette manière.<sup>(30)</sup>

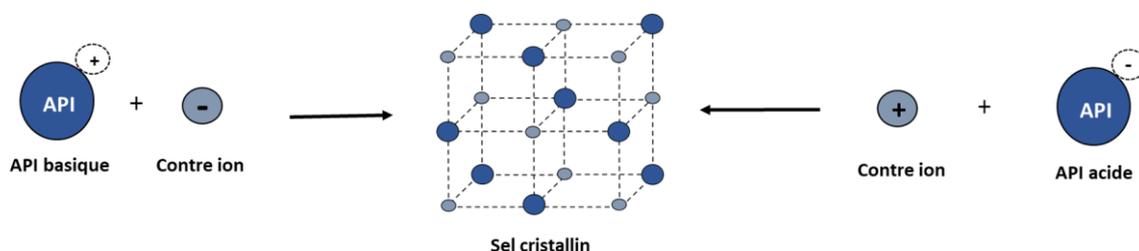


Figure 4. Formation d'un sel cristallin selon le caractère acido-basique de l'API et la nature du contre ion associé (10,30)

L'utilisation de cette stratégie ne nécessite pas de modification du pH dans le milieu de libération.

Toutefois, le contre ion associé à l'API dont l'ensemble forme le sel peut également fournir lors de sa dissociation dans le milieu un pH favorable à la dissolution de l'API.

Ainsi, on peut obtenir un pH proche du pH de solubilisation maximal de l'API.<sup>(10)</sup>

Pour sa formation, l'ionisation de l'API doit être complète, il est donc nécessaire d'avoir au moins une différence de 2 unités de logarithme décimal entre le PKa de l'API et le pH du milieu utilisé pour sa production.

La valeur du pH de solubilisation maximale à laquelle on obtient la solubilité maximale de l'API est un paramètre important à prendre en considération et ceux-ci spécialement dans le cas de la délivrance par voie orale.

En effet, le pH de solubilisation maximal régit l'équilibre entre la forme ionisée et de la forme non ionisée de la base ou de l'acide correspondant et par conséquent sa précipitation dans le TGI au moment de sa libération.

Les paramètres à prendre en compte pour le choix du sel à utiliser sont :

- Sa solubilité
- Sa vitesse de dissolution
- Sa stabilité
- Sa production à grande échelle
- Son hygroscopie
- Sa forme cristalline (polymorphisme)
- Ses propriétés mécaniques<sup>(33)</sup>

## Avantage(s)

La formation de sel est simple à mettre en œuvre et constitue donc la stratégie préférée pour améliorer l'hydrosolubilité des APIs.

De plus, les APIs sous forme de sels sont connus comme améliorant la cristallinité, la stabilité et la faisabilité du processus de production.<sup>(27)</sup>

L'avantage majeur de cette méthode est qu'elle peut fournir une augmentation considérable de la solubilité (>1000) et de la vitesse de dissolution sans avoir recours à des modifications importantes de la structure chimique de L'API (pro-drug) ou à des formulations complexes.<sup>(33)</sup>

## Inconvénient(s)

Les inconvénients de cette stratégie sont liés aux contraintes techniques qui peuvent se manifester comme un manque de cristallinité, une stabilité insuffisante ou un problème de déliquescence de ces sels d'APIs.<sup>(27)</sup>

## Exemple(s)

### *Hydrosolubilité des sels d'APIs comparée aux formes d'APIs seules*

La solubilité du sel de monomaléate ainsi que celui de dimaléate d'Olanzapinium est respectivement 225 et 550 fois plus grande que l'Olanzapine seule.

Les sels d'Amoxapine et de Sildenafil ont également une plus grande solubilité que sous formes d'APIs seules.<sup>(30)</sup>

### *Ecart d'hydrosolubilité entre différents sels d'un même API*

Le sel de maléate de Ziprasidone possède une solubilité quatorze fois plus grande comparée au sel d'acide chlorhydrique (HCL) actuellement sur le marché.<sup>(30)</sup>

### *Screening de l'hydrosolubilité des sels de l'Atazanavir lors de son développement*

L'Atazanavir en tant que base libre est pratiquement insoluble dans l'eau (<µg/ml) et a également une faible biodisponibilité par voie orale chez l'animal.

Ce manque d'absorption a été un obstacle lors de son développement et fut surmonté par un criblage de la solubilité de ces différentes formes salines.

En effet, l'utilisation du Bisulfate comme contre ion au lieu de l'acide chlorhydrique (HCL) ou du méthane sulfonate ( $\text{CH}_3\text{SO}_3^-$ ) a permis d'éviter la précipitation de l'Atazanavir lors de la dissociation du sel et de la saturation de sa solubilité à un pH qui était supérieur (plus basique) à son  $\text{pH}_{\text{max}}$  (plus acide).

La base libre de l'Atazanavir ne précipitant pas à un pH plus élevé, la solubilité de ce sel fut donc beaucoup plus élevée par rapport à la forme d'Atazanavir seule ou à d'autres formes salines.

Ceci a permis d'obtenir l'exclusivité du marché ainsi qu'une extension de la durée du Brevet pour l'entreprise qui a développé cette spécialité.<sup>(27)</sup>

### 2.2.1.2 Modifications intermoléculaires : forme amorphe et cocrystal

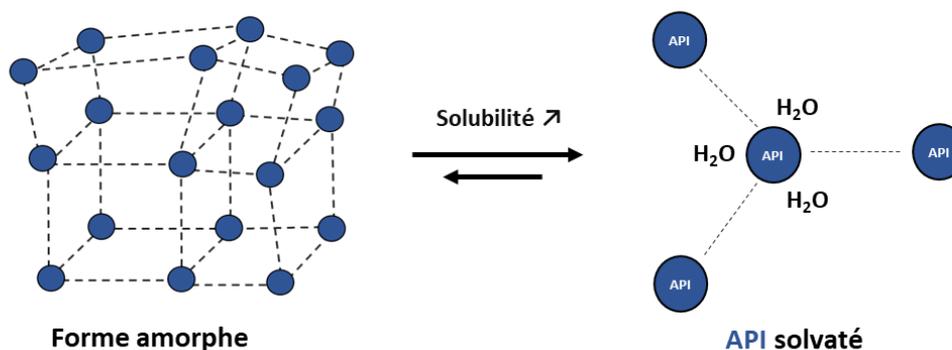
Certains APIs manquent de groupes fonctionnels ionisables ou ne sont pas suffisamment acides ou basiques pour permettre la formation de sel.

De plus, leurs structures chimiques peuvent inclure une partie sensible susceptible de se décomposer ou alors de se racémiser.

L'approche traditionnelle qui utilise des sels d'APIs peut donc s'avérer infructueuse.<sup>(34)</sup>

- **Forme amorphe**

Les solides amorphes ont un déficit d'ordre tri-dimensionnelle à grande distance comparés aux formes cristallines (Voir **Figure 5.**)<sup>(35)</sup>.



**Figure 5. API sous forme amorphe et sous forme solvatée**<sup>(35)</sup>

Une de leurs caractéristiques spécifiques est leur meilleure solubilité comparée à leurs équivalents cristallins ce qui leur permet d'améliorer la biodisponibilité des APIs faiblement hydrosolubles.<sup>(35)</sup>

En effet, les formes stables de cristaux posent des problèmes de solubilisation en raison du haut niveau d'énergie de leurs mailles.

De facto, la forme amorphe offre des avantages au niveau de son instabilité qui peut être utilisée pour rendre les APIs plus hydrosolubles. <sup>(27)</sup>

### Avantage(s) et Inconvénient(s)

Au moment de leur dissolution, une solution super saturée est créée et possède un potentiel chimique plus élevé en comparaison au potentiel thermodynamique à l'équilibre de dissolution de la forme cristalline. <sup>(35)</sup>

Ceci constitue leur principal avantage et leur principal inconvénient.

En effet, l'excès d'enthalpie, d'entropie et l'énergie des formes amorphes les rendent également susceptibles de se cristalliser en un cristal plus stable énergétiquement.

Le processus de production de la forme amorphe est compliqué à mettre en œuvre et la stabilité de ces formes est affectée par plusieurs facteurs ce qui contribue également à la réduction de la compétition entre entreprise pour la fabrication de génériques. <sup>(27)</sup>

La forme amorphe implique donc le risque de cristallisation tout au long de sa durée de vie avec des impacts conséquents sur la qualité du produit et également sa bioperformance. <sup>(33)</sup>

### Exemple(s)

Le Cefuroxime d'axetil est pratiquement insoluble dans l'eau.

L'entreprise GSK a développé le ceftins® qui est une forme amorphe protégée par plusieurs brevets ce qui empêche son générique de sortir.

Beaucoup de médicaments utilisent une forme amorphe comme le mésylate de nelfinavir, l'acide chlorhydrique de quinapril et le calcium de rosuvastatine. <sup>(27)</sup>

*On remarque à travers ces exemples, la combinaison à la fois de la formation de sel et d'une forme amorphe pour augmenter la solubilité des APIs.*

- Cocristaux

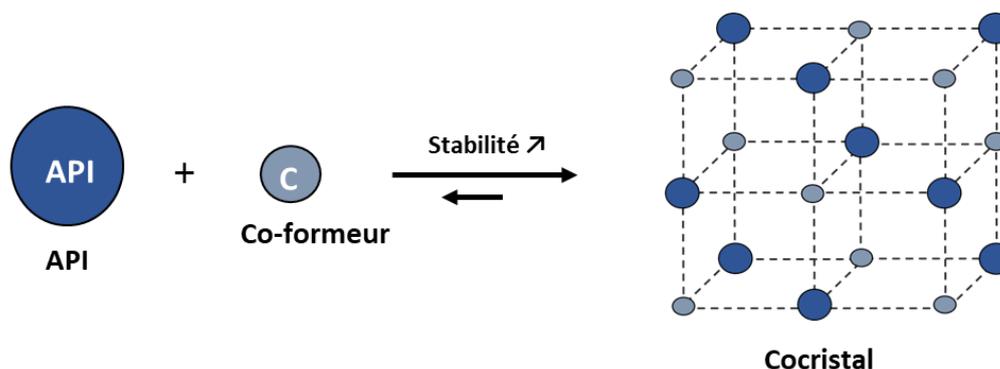
La stratégie reposant sur l'utilisation de cocristaux a également été un succès pour la délivrance d'APIs insolubles dans l'eau. <sup>(27)</sup>

Elle permet d'améliorer les propriétés spécifiques désirées des APIs tels que la solubilité, la vitesse de dissolution ainsi que la stabilité.

En général, les propriétés physiques d'un composé sont attribuables à l'arrangement moléculaire et aux interactions intermoléculaires de celui-ci.

Ainsi, la manipulation de ces facteurs que l'on retrouve lors de la formation de sels et de cocristaux permet d'améliorer les propriétés désirées des APIs.<sup>(30)</sup>

Un cocrystal est un cristal formé par des APIs cristallisés en proportion stœchiométrique avec des co-formeurs grâce à des liaisons non covalentes entre des fonctions acides, amides et des liaisons hydrogènes ce qui permet d'augmenter la solubilité par augmentation de l'affinité avec le solvant et également d'obtenir une énergie de réticulation inférieure (Voir **Figure 6.**)<sup>(27)</sup>



**Figure 6. Formation d'un cocrystal** <sup>(27,34)</sup>

### Propriétés des co-formeurs et sélection

Le co-formeur est non toxique et ne doit pas interférer avec l'activité de L'API mais améliorer simplement certaines de ces propriétés physiques.

L'hydrosolubilité des co-formeurs est souvent utilisée comme un indicateur pour l'amélioration de l'hydrosolubilité des cocristaux.

Ainsi, en plus de posséder des groupes fonctionnels complémentaires, un co-formeur peut être sélectionné en se basant sur son hydrosolubilité.

La relation entre l'amélioration de l'hydrosolubilité globale et l'hydrosolubilité du co-formeur est attribuée à la baisse de la barrière énergétique de solvation pour un cocrystal avec une amplitude qui est proportionnelle au co-formeur pur.<sup>(30)</sup>

Exemples de co-formeurs :

-Acide organique (acide fumarique, malique, glutarique, succinique, oxalique) <sup>(27)</sup>

### Dissolution des cocristaux

Le pic de dissolution pour les cocristaux pharmaceutiques apparaît dans un temps court (< 30min), et une haute solubilité est maintenue pendant une période suffisamment longue (4-6H) dans le cas le plus favorable.

La solubilité améliorée des APIs sous forme de cocristaux possède des caractéristiques similaires aux caractéristiques des phénomènes rencontrés avec les APIs sous forme amorphe.<sup>(34)</sup>

### Avantage(s) et inconvénient(s)

Contrairement à la nature métastable des formes amorphes, les cocristaux sont stables en raison de leurs natures cristallines.

Pourtant, les cocristaux peuvent montrer un avantage de solubilité spectaculaire par rapport à la forme stable cristalline, souvent comparable à la forme amorphe.<sup>(34)</sup>

Cependant, bien que l'API et les co-formeurs peuvent posséder des groupes conformationnels complémentaires, l'incapacité de la prédiction structurale d'un cocrystal à partir des sous unités qui le composent reste le plus grand défi de l'approche par cocrystallisation et de la conception de cristaux en général.<sup>(30)</sup>

### Exemple(s) d'APIs utilisant cette stratégie

Cette stratégie a été utilisée pour augmenter la solubilité de l'itraconazole, la carbamazépine, la gabapentine, le modafinil, le piroxicam et la caféine.<sup>(27)</sup>

## 2.2.2 Modification de la taille macromoléculaire des APIs

*Ces stratégies évitent toutes modifications de la structure chimique interne propre aux APIs (formation de formes acides/basiques ou de sels cristallins) et dans une certaine mesure la modification de la structure supramoléculaire cristalline ou amorphe formée par les molécules d'APIs entre elles (formation de formes amorphes ou de cocristaux).*

### 2.2.2.1 Dispersion solide (SD)

La dispersion de particules solides (SD) a également été largement utilisée pour résoudre les problèmes d'insolubilité.<sup>(27)</sup>

Elles ont gagné en popularité et sont de plus en plus utilisées comme approches conventionnelles pour améliorer la dissolution et l'absorption orale des APIs.

Les SDs sont basées sur une dispersion moléculaire ou amorphe d'un API dans une matrice polymérique vectrice (Voir **Figure 7.**)<sup>(33)</sup>

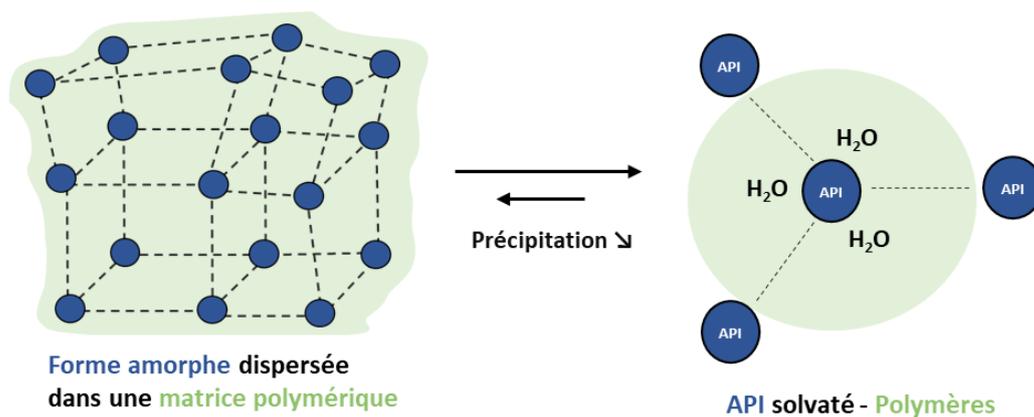


Figure 7. Forme amorphe d'API dans une matrice polymérique et API solvato en présence de polymères (33)

Cette approche améliore la solubilité grâce à une déstabilisation du réseau cristallin et la réduction de l'énergie nécessaire pour sa dissolution.

Dans le milieu physiologique, la dissolution de la SD forme un état thermodynamique métastable sursaturé qui est stabilisé par le vecteur matriciel polymérique ou les autres excipients.<sup>(33)</sup>

En effet, l'API se trouve dans un état métastable pendant une longue période lors de la sursaturation et ainsi le polymère qui sert de véhicule peut stabiliser à son tour cet état en empêchant la nucléation.<sup>(27)</sup>

La sélection du vecteur matriciel polymérique et des autres excipients (e.g. surfactants) est basée sur la miscibilité du système [API (amorphe) – polymère].<sup>(33)</sup>

- Mise en production

Le développement des SDs nécessite une technique de production adéquate pouvant être étendue à une production commerciale à plus grande échelle telle que le spray drying et l'extrusion par fusion à chaud (HME).<sup>(33)</sup>

Les avancées de l'HME ainsi que du spray drying ont pu accélérer les applications industrielles de ce type de formulation.<sup>(27)</sup>

#### Extrusion par fusion à chaud (HME)

L'HME est un procédé sans solvant et est réalisée en utilisant un extrudeur simple ou à double vis.<sup>(33)</sup>

### *Avantage(s) et inconvénient(s) de l'HME*

L'absence de solvants organiques évite les préoccupations potentielles concernant la toxicité du solvant.

L'HME offre également l'opportunité d'une mise en forme directe, et est applicable aux APIs sensibles à l'hygroscopie et l'humidité.

Cependant, l'HME ne pourra pas être employée pour des APIs thermolabiles ou avec un haut point de fusion.

De plus, la quantité d'API pouvant être incorporée est limitée.

Le spray drying peut être utilisé comme alternative à l'HME.<sup>(33)</sup>

### *Spray drying*

On solubilise l'API et le polymère dans un solvant organique puis la solution est dispersée par une buse à haute pression à une température qui se situe au-delà du point d'ébullition du solvant.

N.B. L'ajout d'un surfactant au sein de la solution est possible si il s'avère nécessaire à l'étape de solubilisation.<sup>(33)</sup>

### *Avantage(s) et inconvénient(s) du spray drying*

Le spray drying ne requiert pas une température excessive lors du processus de production et peut ainsi convenir à une large gamme d'APIs et de polymères.

Cependant, le spray drying possède de nombreux inconvénients tel que :

- L'utilisation de solvants organiques possiblement toxiques
- Le profil de distribution de la taille particulaire de l'API en dispersion
- Des difficultés de reproductibilité de la forme particulaire des APIs
- Le coût élevé de la mise en œuvre du procédé.<sup>(33)</sup>

#### • *Avantage(s)*

Les formulations SDs fournissent le bénéfice d'une dissolution rapide des APIs faiblement hydrosolubles tout en minimisant la recristallisation ou les regroupements en raison des interactions moléculaires et de la gêne stérique dans les matrices vectrices.<sup>(33)</sup>

*Elles constituent d'un certain point de vue une amélioration de la stratégie basée sur l'utilisation de la forme amorphe des APIs.*

- Inconvénient(s)

La formulation des SDs présente certains défis incluant :

- La miscibilité entre les APIs et les vecteurs polymériques
- Le maintien de l'état métastable après la production de la formulation
- Le manque de modèle adéquat capable de prédire avec fiabilité la miscibilité et la stabilité de la SD.

En considérant le caractère propre des propriétés physicochimiques de chaque APIs liposoluble, il est improbable que la technologie de production soit simple à mettre en œuvre.<sup>(33)</sup>

- Exemple(s)

Plusieurs produits commerciaux développés utilisant cette technologie ont été successivement lancés dans différentes aires thérapeutiques comme le traitement des infections au VIH, la transplantation médicale et l'oncologie.<sup>(33)</sup>

Le sporaxox® est une spécialité qui a été formulée en utilisant une SD contenant l'itraconazole qui a une solubilité de 1 ng/ml dans l'eau à pH neutre.

Un procédé de spray drying avec comme polymère l'Hydroxy-propyl-méthyl-cellulose (HPMC) a été utilisé.

Ce polymère constitue également la solution organique qui a été dispersée sur des particules sphériques de sucres.

Ceci a permis de former un film composé d'HPMC et d'itraconazole sous une forme amorphe beaucoup plus soluble.

La spécialité a ainsi obtenu un bénéfice thérapeutique en augmentant la biodisponibilité de l'itraconazole et représente donc un succès commercial protégé par brevet.<sup>(27)</sup>

#### *2.2.2.2 Diminution de la taille et nanonisation*

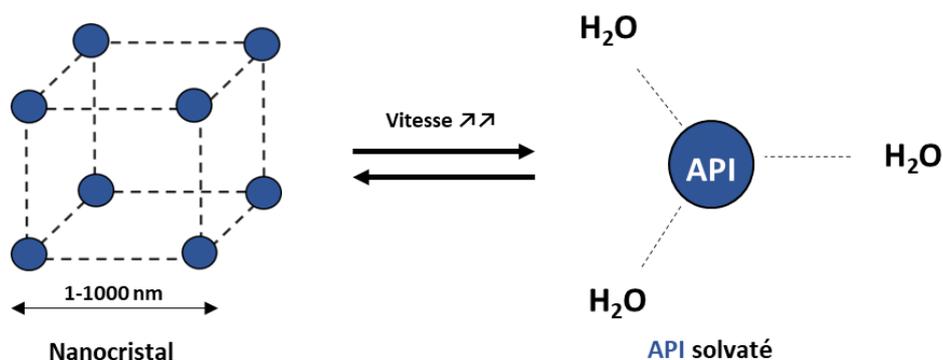
L'approche nanocristalline est plus adaptée à une sous ensemble d'APIs possédant un haut niveau d'énergie cristalline et donc hautement ou rapidement cristallisable.

En effet, une stratégie utilisant une SD amorphe peut être difficile à mettre en œuvre avec de tels APIs.

Le recours à la SD peut être également limité par des problèmes de solubilité de ces APIs dans les solvants organiques, un point de fusion trop élevé ou encore une miscibilité insuffisante avec les polymères pharmaceutiques employés.

Ceci limite donc leurs productions par des moyens de spray drying ou d'HME.

Les formulations nanocristallines sont des systèmes dont la taille particulière des APIs se situe dans un intervalle de 1 à 100 nm ou, plus largement, de 1 à 1000 nm (Voir **Figure 8.**)<sup>(33)</sup>



**Figure 8. Nanocrystal d'API et API solvaté** <sup>(33)</sup>

Ces systèmes montrent une amélioration de l'état d'équilibre de solubilité atteint par saturation comparé à celui atteint avec les tailles particulières microniques conventionnelles.

Cependant cette amélioration est modérée pour la plupart des formulations possédant des tailles particulières comprises entre une dizaine et une centaine de nanomètres.

En effet l'amélioration de la vitesse de dissolution est plus significative au sein de ces systèmes et résulte de l'augmentation de l'aire de la surface disponible.<sup>(33)</sup>

La dissolution est impactée majoritairement et proportionnellement par l'aire de surface disponible des particules nanométriques d'APIs.

Selon l'équation de Noyes et Whitney, la vitesse de dissolution d'un soluté dépend de plusieurs facteurs dont l'aire de la surface (S) disponible pour la dissolution (Voir **Equation 7.**)<sup>(36)</sup>

### Équation 7. Vitesse de dissolution <sup>(36)</sup>

$$Vd = -\frac{1}{V} * \frac{dm}{dt} = \frac{DS}{h} * \Delta C \quad \text{avec}$$

*Vd* : vitesse de dissolution ; *V* : Volume de solution ; *D* : coefficient de

$\frac{dm}{dt}$  : variation de la masse de soluté par rapport au temps ;

*h* : l'épaisseur de la couche de diffusion ; *S* : surface disponible

$\Delta C$  : variation de concentration entre la couche de diffusion et la solution

Pour un API avec une faible hydrosolubilité, la taille particulaire et l'aire de surface résultante peut avoir un impact majeur sur la vitesse de dissolution et donc la biodisponibilité.<sup>(36)</sup>

Les formulations nanocristallines atteignent donc une vitesse de dissolution plus élevée.

Il amplifie l'absorption par voie orale des APIs peu hydrosolubles comparée aux formulations utilisant des tailles particulières conventionnelles.

Comme les nanocristaux possèdent une haute énergie de surface en raison de leurs tailles infimes, ils sont donc stabilisés par des excipients afin de minimiser l'agrégation particulaire.

Les sucres, surfactants et polymères sont les excipients les plus communément utilisés à ces fins.<sup>(33)</sup>

- Méthodes de production

Il y a essentiellement deux approches pour produire des APIs nanocristallins :

-L'approche du « Bottom up » dans laquelle l'API est cristallisé dans un intervalle de taille de particule désiré par un procédé de spray drying ou une précipitation par un antisolvant.<sup>(33)</sup>

-L'approche « top down » dans laquelle les particules d'API de tailles plus grandes sont réduites dans l'intervalle de taille de particules désiré en utilisant un broyage en milieu humide ou un homogénéisateur à haute pression (HHP) ou en combinant les deux méthodes.<sup>(27,33)</sup>

Une technique brevetée permettant de produire des nanocristaux grâce à un antisolvant a été développée par la firme pharmaceutique Novartis pour une application IV.

L'API est dissout puis l'ajout d'un solvant permettant la nucléation de celui-ci par sursaturation permet de former des nanoparticules sous forme amorphe après leurs filtrations.<sup>(27,37)</sup>

Dans les techniques de « top down », les APIs cristallins sont réduits en taille par une attrition de haute intensité pour atteindre la taille de particules désirée.

Ces APIs nanocristallins obtenus sous forme de suspensions doivent ensuite être transformés en formes solides adaptées pour formuler des granules, des perles, des comprimés, des capsules, des bandes de films, ou encore d'autres formes solides.

Les techniques de spray drying, spray granulation ou de lit d'air fluidisé peuvent être utilisées à ces fins.<sup>(33)</sup>

- **Avantage(s)**

Le principale avantage de cette approche est que l'API est à l'état de cristal qui est thermodynamiquement stable ce qui implique un faible risque de changement de sa forme physique tout au long de la durée de vie du produit ou lors de son administration.

Dans quelques situations, ces formulations ont permis d'atténuer l'effet de la nourriture sur l'absorption des APIs faiblement hydrosolubles.<sup>(33)</sup>

Les nanoparticules possèdent également une meilleure absorption intracellulaire que les particules de taille micronique.<sup>(27)</sup>

- **Inconvénient(s)**

Son désavantage principal est lié à l'étape de nanonisation qui est généralement effectué dans un milieu liquide qui doit être ensuite transformé en une forme posologique solide.

Il en résulte une production relativement complexe du procédé avec un coût élevé.

Le maintien de la taille nanométrique de l'API lors du processus de production, du stockage et de la dispersion dans un milieu aqueux au moment de l'administration représente donc un défi lors du développement de telles formulations.<sup>(33)</sup>

- **Exemple(s) et limitation de l'application**

L'Abraxane® est une formulation de paclitaxel qui a été développée pour la voie IV avec des tailles nanométriques de 130 nm.<sup>(27)</sup>

Le Megace® ES est une suspension d'acétate de mégestrol et est le seul exemple commercialement disponible de formulations liquides de nanocristaux stables destinées à la voie orale.<sup>(33)</sup>

De nombreux APIs nanonisés destinés à la voie orale ont été fructueusement développés et commercialisés.

Cependant, la complexité technique de la stabilisation, la complexité et le coût pour la transformation des nanocristaux dispersés dans un milieu liquide en une forme posologique solide ainsi que les protections attribuées par les brevets limitent l'usage de cette technologie pour le développement de spécialités sur le marché pharmaceutique.

Pour ces différentes raisons, cette approche atteint un succès commercial relativement limité.<sup>(33)</sup>

### 2.2.3 Modification du véhicule aqueux

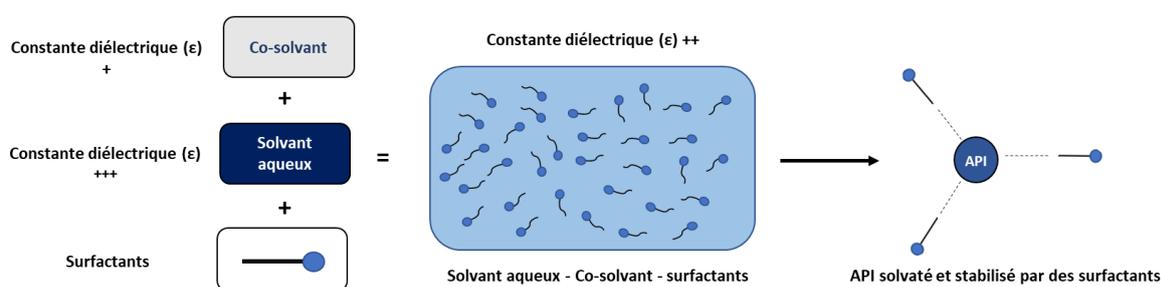
*Ces stratégies sont destinées aux formulations liquides.*

#### 2.2.3.1 Cosolvants et utilisation de surfactants

L'utilisation des cosolvants pour améliorer l'hydrosolubilité des APIs est la plus vieille et la plus répandue des stratégies destinées aux formulations liquides administrées par voie orale ou par voie IV.

L'addition de cosolvants permet de réduire la constante diélectrique ( $\epsilon$ ) de la solution ce qui augmente la solubilité des APIs apolaires.

L'ajout de surfactants et d'excipients modifiant le pH permet d'éviter la précipitation des APIs lors de la dilution de la formulation dans le milieu physiologique (Voir **Figure 9.**)<sup>(27)</sup>



**Figure 9.** Influence de l'ajout d'un cosolvant sur la constante diélectrique ( $\epsilon$ ) et de l'ajout de surfactants sur la stabilisation de l'API solvatoé <sup>(27)</sup>

- Influence de la constante diélectrique ( $\epsilon$ ) sur la solubilisation d'entités chimiques ioniques

On définit la force d'attraction électrostatique comme la force générée par deux charges électriques au repos qui s'attirent.

Cette force est déterminée par la loi de coulomb (voir **Equation 8 i,ii.**)<sup>(38,39)</sup>

**Équation 8 i,ii. Loi de Coulomb** <sup>(38,39)</sup>

<p>i. <math>F = k \times \frac{1}{\epsilon} \times \frac{q \cdot q'}{d^2}</math></p>	<p>avec</p> <p><math>F</math> : Force électrostatique (N)</p> <p><math>k</math> : constante (sans unité)</p> <p><math>\epsilon</math> : permittivité du milieu (<math>N^{-1} \cdot m^2 \cdot C^2</math>)</p> <p><math>q</math> et <math>q'</math> : charge des entités chimiques (C)</p> <p><math>d</math> : distance séparant les deux entités chimiques chargées (m)</p>
<p>ii. <math>\epsilon = \epsilon_r \times \epsilon_o</math></p>	<p>avec <math>\epsilon</math> : permittivité du milieu ; <math>\epsilon_r</math> : permittivité relative ; <math>\epsilon_o</math> : permittivité du vide</p>

Les forces de cohésion au sein d'un cristal ionique sont inversement proportionnelles à la permittivité à l'intérieur du cristal qui correspond à la permittivité du vide et est égal à 1.

A la périphérie du cristal, les forces d'attractions électrostatiques à l'origine de la cohésion du réseau cristallin sont inversement proportionnelles à la permittivité du milieu de dissolution qui est supérieure à celle du vide.

Ainsi, une constante diélectrique ( $\epsilon$ ) élevée diminue suffisamment les forces de cohésion à la périphérie du cristal pour entraîner la dissociation des ions composant le réseau cristallin.

Ce phénomène de dissociation est amplifiée par des forces attractives générées par les molécules qui composent le solvant et qui permettent par la suite la stabilisation par solvatation des ions en solution.<sup>(40)</sup>

A contrario, l'abaissement de la constante diélectrique augmente les forces électrostatiques ainsi que la solubilité des composés apolaires.<sup>(27,40)</sup>

*N.B. le terme « permittivité » est synonyme de « constante diélectrique ».*

- Inconvénient(s) et exemple de formulation

Le Taxol® est une injection IV de paclitaxel composé de 49 % d'éthanol déshydraté et 527 mg de Crémophore EL35 à diluer juste avant l'injection.<sup>(27,41)</sup>

Cependant, la toxicité du Crémophore EL35 (surfactant) engendre la prise d'antihistaminique juste avant l'administration de la spécialité.

L'efficacité de cette technique est donc à nuancer en raison de quelques désavantages qu'elle possède :

- En cas d'administration chronique, étant donné la quantité élevée de surfactants utilisée, la tolérance de la spécialité est présumée faible

Il existe un risque de précipitation de l'API qui pourrait survenir en cas de dilution de la formulation dans le milieu biologique et/ou lors de son administration ce qui constitue un risque embolique et d'apparition d'effets indésirables au site d'injection.<sup>(27)</sup>

## 2.2.4 Utilisation de vecteurs non lipidiques

### 2.2.4.1 Micelles polymériques

Les micelles lipidiques étaient initialement composées de surfactants hydrophiles et destinées à la voie orale ou injectable.<sup>(27)</sup>

Ce sont des systèmes reconnus pour leur capacité à améliorer l'hydrosolubilité des APIs hydrophobes et leurs homologues polymériques sont spécialement utilisés pour la formulation parentérale d'API insoluble dans l'eau.<sup>(27,42)</sup>

Les APIs lipophiles ont une meilleure affinité pour les solvants hydrophobes à cause de leurs interactions de même nature.

Le même principe s'applique aux régions hydrophobes des micelles ce qui permet l'encapsulation des APIs hydrophobes à l'intérieur de celles-ci et ainsi de pouvoir concevoir une formulation aqueuse.<sup>(27)</sup>

Les formes solides cristallines d'APIs ont généralement une faible solubilité dans les micelles comparées aux formes liquides cristallines.<sup>(43)</sup>

- Les surfactants : pierre angulaire de l'encapsulation

Les surfactants sont des molécules amphiphiles composées d'une partie polaire appelée « tête » et une partie hydrophobe constituée d'une longue chaîne d'hydrocarbures apolaires appelée « queue » (Voir **Figure 10.**)<sup>(43)</sup>

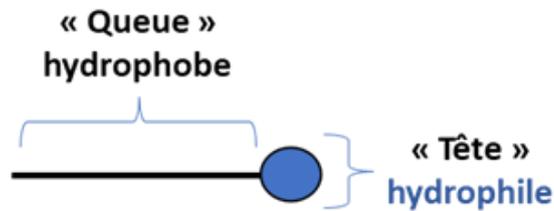


Figure 10. Représentation schématique d'un surfactant <sup>(43)</sup>

La tête du surfactant peut être chargée (anionique ou cationique), dipolaire (zwitterion), ou non chargée (non ionique).

En faible concentration dans un milieu, ils abaissent l'énergie libre de surface ou de l'interface entre deux milieux immiscibles.

En plus forte concentration dans un milieu, au-delà de la concentration micellaire critique (CMC), ils forment des agrégats appelés micelles (Voir **Figure 11.**)<sup>(43)</sup>

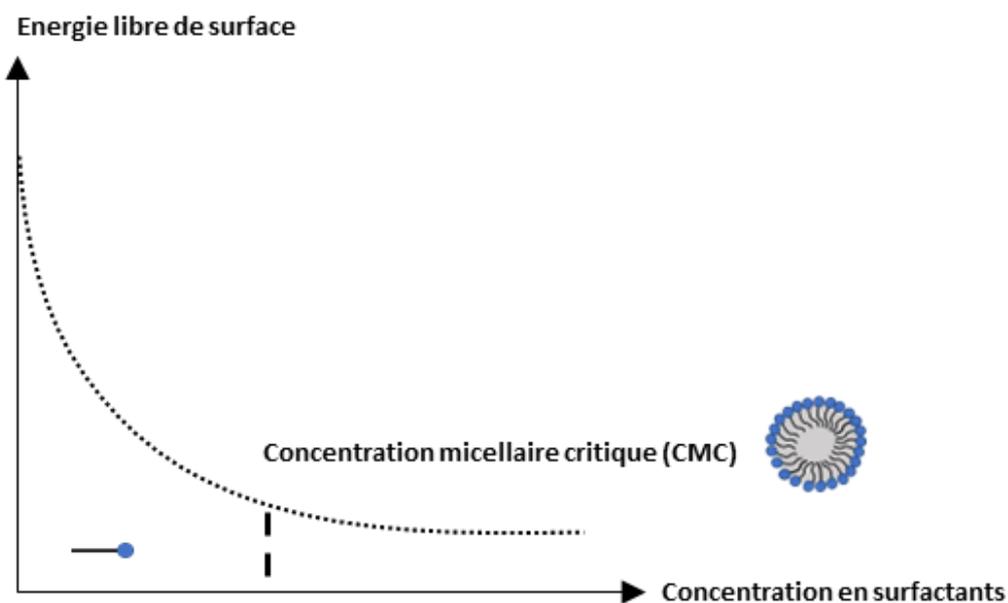
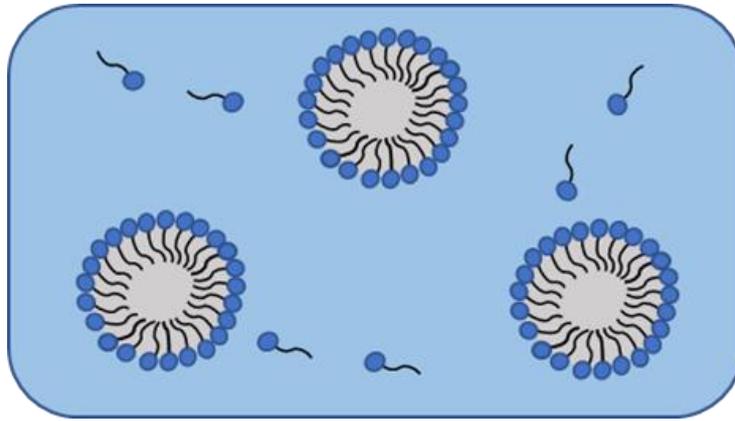


Figure 11. Energie de libre de surface en fonction de la concentration en surfactants <sup>(43)</sup>

Dans une micelle, les queues hydrophobes affluent vers l'intérieur pour minimiser leur contact avec l'eau, et à contrario les têtes hydrophiles restent à l'extérieur pour le maximiser (Voir **Figure 12.**)<sup>(43)</sup>



**Figure 12. Formation de micelles en solution** <sup>(43)</sup>

La phase aqueuse peut pénétrer dans la micelle au-delà de la « tête » mais seulement jusqu'au premiers groupes méthylénique adjacents ce qui correspond à l'hydratation de la sphère.

Elles peuvent être sphériques, cylindriques, ou planes (disques ou bicouches) et de différentes tailles selon les types et les associations de surfactants, la température, le pH et la force ionique de la solution.

La forme de la micelle peut être déterminée grâce au calcul d'un l'indicateur (voir **Equation 9.**)<sup>(43)</sup>

**Équation 9. Indicateur de la forme micellaire (Ifm)** <sup>(43)</sup>

$$I_{fm} = \frac{VH}{LH} \times Ai(Hi) \quad \text{avec}$$

$I_{fm}$  : Indicateur de la forme micellaire  
 $VH$  : Volume du groupement hydrophobe  
 $LH$  : longueur du groupement hydrophobe  
 $Ai(Hi)$  : aire de la section transversale du groupe hydrophile situé à l'interface

Le rayon de l'intérieur de la micelle correspond approximativement au rayon de la taille de la queue hydrophobe complètement dépliée.

L'origine de ce processus de micellisation dans l'eau résulte d'un équilibre sensible des forces intermoléculaires attractives et répulsives.

Les forces attractives correspondent aux forces de van der Waals qui sont à l'origine des interactions hydrophobes entre les « queues » non polaires des surfactants.

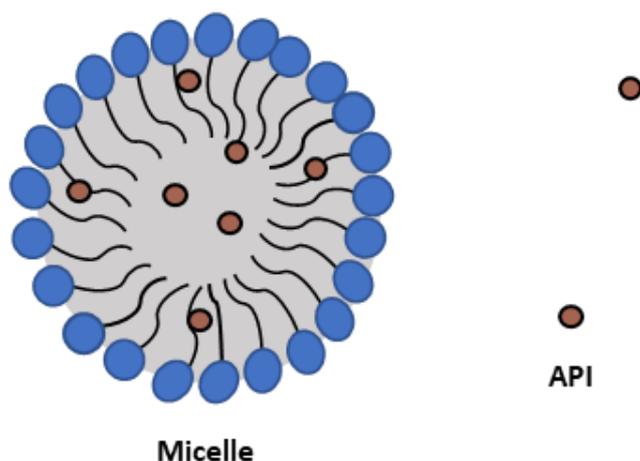
Les forces répulsives correspondent aux interactions électrostatiques et l'effet d'encombrement stérique entre les têtes polaires des surfactants.

La solubilisation micellaire dépend de sa forme ainsi que de la localisation intramicellaire de l'API.<sup>(43)</sup>

- Localisation de l'API dans la micelle

Il y a beaucoup de localisations possibles des APIs dans la micelle selon leur polarité :

- Les APIs hydrophiles peuvent être adsorbés à la surface de la micelle.
- Les APIs avec une hydrophilie intermédiaire peuvent se localiser dans le cœur extérieur de la micelle situé entre les groupements hydrophiles et les premiers atomes de carbones des groupements hydrophobes.
- Les APIs hydrophobes se localisent dans le cœur interne de la micelle (Voir **Figure 13.**)<sup>(43)</sup>



**Figure 13. Localisation des APIs hydrophobes au sein de la micelle** <sup>(43)</sup>

De plus, la microviscosité et l'hydratation influent sur les sites de localisation des APIs.

L'encapsulation implique des interactions réversibles entre l'API et la micelle ce qui peut être défini comme une dissolution spontanée de l'API avec les surfactants constituant la micelle au sein d'un environnement aqueux.

Ceci forme une solution isotopique thermodynamiquement stable par baisse de l'activité thermodynamique du système.

La solubilité représente la distribution de l'API entre deux phases du système : les micelles et le solvant aqueux.

Ainsi la solubilité est très faible tant que la CMC n'est pas atteinte.<sup>(43)</sup>

- Influence de la CMC sur la solubilité de l'API dans la formulation aqueuse

Au-delà de la CMC, la solubilité est proportionnelle à la concentration en surfactants en lien avec la micellisation.

Plus la valeur de la CMC est basse pour un surfactant donné, plus les micelles sont stables.

Les surfactants non ioniques ont CMC plus basse.

La CMC des surfactants ioniques est influencée par la force ionique de la solution car l'addition de sels provoque une diminution de la répulsion des charges situées sur les groupements de la « tête » ainsi qu'une augmentation du volume de la micelle par une augmentation du nombre de molécules de surfactant qui la constituent.

Ceci favorise l'encapsulation des APIs hydrophobes dans le cœur interne de la micelle.<sup>(43)</sup>

- Avantage(s) et Inconvénient(s) des micelles lipidiques

Les micelles sont facilement produites et stables dans le temps.<sup>(42)</sup>

Cependant, lors de la dilution dans un milieu physiologique comme le milieu sanguin dans le cas des formulations injectables, les micelles possédant une valeur de CMC trop élevée peuvent se dissocier en monomères de surfactants et entraîner la précipitation de l'API.<sup>(42,43)</sup>

Leur capacité de solubilisation limitée, la valeur de leurs CMC et leurs effets secondaires par voie IV ont restreint leur application.

Les micelles à base de polymères possèdent l'avantage d'avoir une meilleure solubilisation, une CMC plus basse et une meilleure tolérance.<sup>(43)</sup>

- Micelle polymérique : composition , avantage(s) et inconvénient(s)

Les micelles polymériques sont formées en utilisant des hétérodimères de PEG-PLA ou des hétérotrimères de PLA-PEG-PLA.

Le polyéthylène glycol (PEG) correspond à la partie hydrophile tandis que la partie hydrophobe est constituée d'acide poly lactique (PLA).

Les acides polyaspartiques ou poly caprolactiques peuvent être utilisés comme partie hydrophobe.

La faible CMC permet à la micelle de rester stable même après l'étape de dilution dans le milieu physiologique.

De plus, la taille nanométrique de ces micelles polymériques permet de promouvoir la rétention et la perméabilité pour le ciblage des tumeurs.

La surface hydrophile du PEG permet à ces micelles de mieux résister au recyclage par le système réticulo endothéliale ce qui permet d'avoir un temps de circulation plus long.

On peut également concevoir un ciblage tissulaire spécifique en fonction du pH tissulaire de la cible ou par l'intermédiaire d'un ligand spécifique.

Cependant, les polymères requièrent un apport d'énergie pour se regrouper sous forme de micelles et sont plutôt instable d'un point de vue thermodynamique et forme fréquemment de larges agrégats.<sup>(43)</sup>

- Exemple(s) de micelles polymériques

Le Genexo-PM® est une micelle polymérique de PEG (D, L-lactique) qui encapsule le Paclitaxel et a une meilleure tolérance et sécurité comparée à la formulation utilisant l'éthanol et de Crémophore EL.<sup>(27)</sup>

#### 2.2.4.2 Cyclodextrine

Pendant plus de 50 ans, Les cyclodextrines (CD) ont été utilisées principalement comme agents de solubilisation pour l'encapsulation des APIs faiblement hydrosolubles dans le but d'améliorer leur biodisponibilité.<sup>(27,44)</sup>

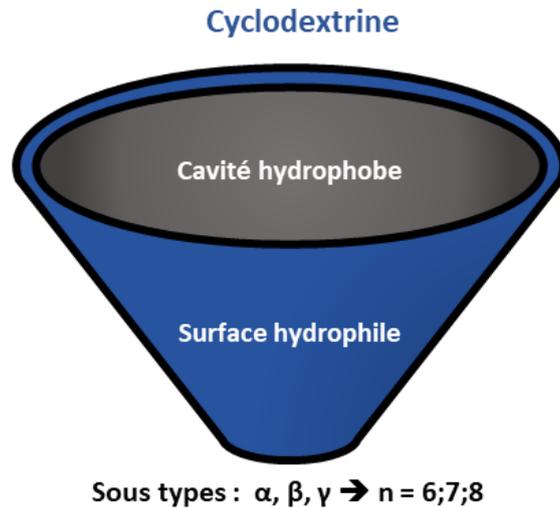
La cyclodextrine a une origine naturelle, elle est issue de la dégradation bactérienne enzymatique de l'amidon.<sup>(44)</sup>

- Structure, sous-types et mécanisme impliqué dans la complexation des APIs

La structure générale est basée sur des sous-unités d' $\alpha$ ,D,glucopyranose liées par des liaisons osidiques  $\alpha$ ,1-4 qui forment une structure tronconique, avec une cavité hydrophobe et une surface externe hydrophile, ce qui lui permet de se complexer spontanément avec des composants faiblement solubles dans un environnement aqueux (Voir **Figure 14.**)<sup>(27,44)</sup>

Les trois sous-types les plus communs sont :

- L'Alpha cyclodextrine ( $\alpha$ -CD) avec 6 sous-unités
- La Béta cyclodextrine ( $\beta$ -CD) avec 7 sous-unités
- La Gamma cyclodextrine ( $\gamma$ -CD) avec 8 sous-unités <sup>(27,44)</sup>



**Figure 14. Cyclodextrine et ses différents sous-types** <sup>(27,34)</sup>

La  $\beta$ -CD possède un diamètre de cavité optimal pour loger de nombreuses entités chimiques.

Cependant, la solubilité aqueuse des polysaccharides cycliques est beaucoup plus faible que leurs homologues linéaires en raison de la haute énergie cristalline à l'état solide.

De plus, la  $\beta$ -CD possède une solubilité aqueuse plus faible que l' $\alpha$ -CD et la  $\gamma$ -CD en raison des liaisons intramoléculaires formées entre les groupements hydroxyles des sous-unités de glucopyranose adjacentes.<sup>(44)</sup>

Toutefois, la  $\beta$ -CD existe également sous forme synthétique avec une meilleure solubilité et une meilleure sécurité.<sup>(27)</sup>

En effet, la substitution des groupements hydroxyles par d'autres groupements chimiques hydrophiles permet d'augmenter sa solubilité.<sup>(44)</sup>

### Mécanisme de complexation de l'API avec la CD

Dans le cas où une molécule de ligand (API) se complexe avec une molécule de substrat (CD) (Voir **Figure 15.**)<sup>(44)</sup>



- **Avantage(s) et inconvénient(s) de la CD**

Les CD permettent la stabilisation contre la lumière, la chaleur, le stress oxydatif ainsi que le masquage du goût et protège contre l'irritation oculaire, intestinale ou dermique.<sup>(27)</sup>

Cependant, le prix de la CD est élevé et une faible complexation avec l'API est possible.<sup>(45)</sup>

- **Utilisation des CD sur le marché pharmaceutique**

La CD est utilisée dans des formulations comprenant des sprays nasaux, des solutions orales, des formes solides, des préparations oculaires et dermiques, des suppositoires et des solutions parentérales.

Actuellement, plus de 40 produits pharmaceutiques contenant des CD sont disponibles sur le marché à travers le monde, et la vaste majorité de ceux-ci utilise la  $\beta$ -CD ainsi que ses dérivés avec une meilleure hydrosolubilité telle que l'hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine (HP $\beta$ CD), la méthyl- $\beta$ -cyclodextrine (M $\beta$ CD), et la sulfobutyl-ether- $\beta$ -cyclodextrine SBE $\beta$ CD.

La plupart de ces  $\beta$ CD sont approuvés par l'agence européenne du médicament (EMA) pour toutes les voies d'administration.

Cependant seulement HP $\beta$ CD et le SBE $\beta$ CD sont approuvées pour une utilisation parentérale

L'application de la M $\beta$ CD est limitée à l'administration nasale et oculaire à cause d'effets indésirables hémolytiques.

Il est supposé que cet effet hémolytique soit principalement lié à la rétention du cholestérol qui entraîne la déplétion de celui-ci dans les membranes plasmiques des érythrocytes.<sup>(44)</sup>

La CD synthétique HP $\beta$ CD a été utilisée pour la formulation du sporaxox par voie orale ou IV ce qui a permis d'obtenir des traitements plus efficaces.<sup>(27,46)</sup>

*L'ensemble des spécialités pharmaceutiques commercialisées en Europe est indiqué dans le **Tableau 4**.*

Tableau 4. Ensemble des CDs utilisées dans les spécialités pharmaceutiques commercialisées en Europe (46–50)

	$\alpha$ CD	$\beta$ CD	$\gamma$ CD	HP $\beta$ CD	M $\beta$ CD	SBE $\beta$ CD
<b>Orale</b>		Cétirizine Comprimé  Ethinyl œstradiol Comprimé  Nicotine Comprimé  Nimesulide Comprimé  Piroxicam Comprimé		Itraconazole Solution  Hydrocortisone bain de bouche  Perindopril Comprimé		Ziprazidone Capsule
<b>Nasale</b>					17 $\beta$ œstradiol Spray	
<b>Rectale</b>		Cisapride Suppositoire  Piroxicam Suppositoire		Cisapride Suppositoire		
<b>Dermique</b>			Minoxidil Solution			
<b>Oculaire</b>				Indométacine Gouttes  Diclofénac Gouttes		
<b>Parentérale</b>	Alprostadil (PGE1) Poudre			Itraconazole Solution  Diclofénac Solution IV-IM  Mitomycine Infusion IV  Televancine Solution IV		Voriconazole solution  Aripiprazole Solution IM  Ziprazidone Solution IM

### 2.2.5 Systèmes de délivrance à base de lipides (LBDDS)

La formation de sels d'APIs, l'utilisation de surfactants, la complexation avec les CDs, le recours aux SDs ainsi qu'aux nanoparticules font partie des approches conventionnelles destinées à améliorer l'hydrosolubilité des APIs.

Les systèmes de délivrance d'APIs basés sur les lipides (LBDDS) constituent une autre approche innovante qui s'avère être prometteuse pour répondre à la problématique imposée par les APIs faiblement hydrosolubles appartenant à la classe II et IV du BCS.<sup>(28)</sup>

En effet, ces formulations sont biocompatibles, polyvalentes et commercialement viables pour concevoir des spécialités pharmaceutiques destinées à la voie parentérale, topique, orale ou pulmonaire.

De plus, elles sont capables de diminuer l'effet de la nourriture sur l'absorption de ces APIs et d'augmentent la reproductibilité du profil pharmacocinétique (PK).<sup>(51)</sup>

### *2.2.5.1 Vue générale des LBDDS*

Ils peuvent se présenter sous diverses formes comprenant des solutions, des émulsions, des suspensions, des microémulsions, des nanoparticules lipidiques solides (SLNs), des liposomes, des self emulsifying drug delivery system (SEDDS), des self microemulsifying drug delivery system (SMEDDS), des self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) ainsi que des formes posologiques solides qui contiennent un LBDDS.<sup>(28)</sup>

Dans le but de simplifier et de regrouper ces systèmes, plusieurs classifications ont été proposées.

Elles tiennent compte de la composition, de la présence de solvants hydrophiles, de la dispersion, de la taille des globules lipidiques (GLs), de l'impact de la dilution aqueuse, de la digestion in vivo et de la miscibilité des composants du système.

Benamer a classifié les LBDDS en deux catégories qui sont les vecteurs lipidiques particuliers qui comprennent les liposomes et les SLNs et les autres types de formulations à base de lipides.<sup>(33)</sup>

Pouton a quant à lui introduit le lipid formulation classification system (LFCS) en 2000.

Cependant malgré la contribution de plusieurs auteurs pour le développer, certains éléments des LBDDS ne sont toujours pas pris en compte par ce système de classification.<sup>(28,33)</sup>

Ce système de classification a été l'objet de discussion au sein de l'industrie pharmaceutique en vue de trouver un consensus de classification afin de pouvoir comparer les systèmes LBDDS entre eux.<sup>(51)</sup>

Plus récemment, une classification basée sur les performances in vitro plutôt que la composition seule comme critère a été proposée.

En effet, le consortium de classification des LBDDS a généré une vaste base de donnée pour décrire le comportement de ces systèmes, et l'a utilisé afin de créer le lipid formulation performance classification system (LF-PCS ) qui classifie les

systèmes en se basant sur les performances in vitro de dispersion et les tests de digestion.<sup>(33)</sup>

Les LBDDS sont basées sur trois principaux types de systèmes avec différents sous-types qui leur sont associés (**Voir Figure 16.**) :

- Les systèmes vésiculaires
- Les systèmes particulaires
- Les autres systèmes lipidiques incluant les émulsions <sup>(28,51)</sup>

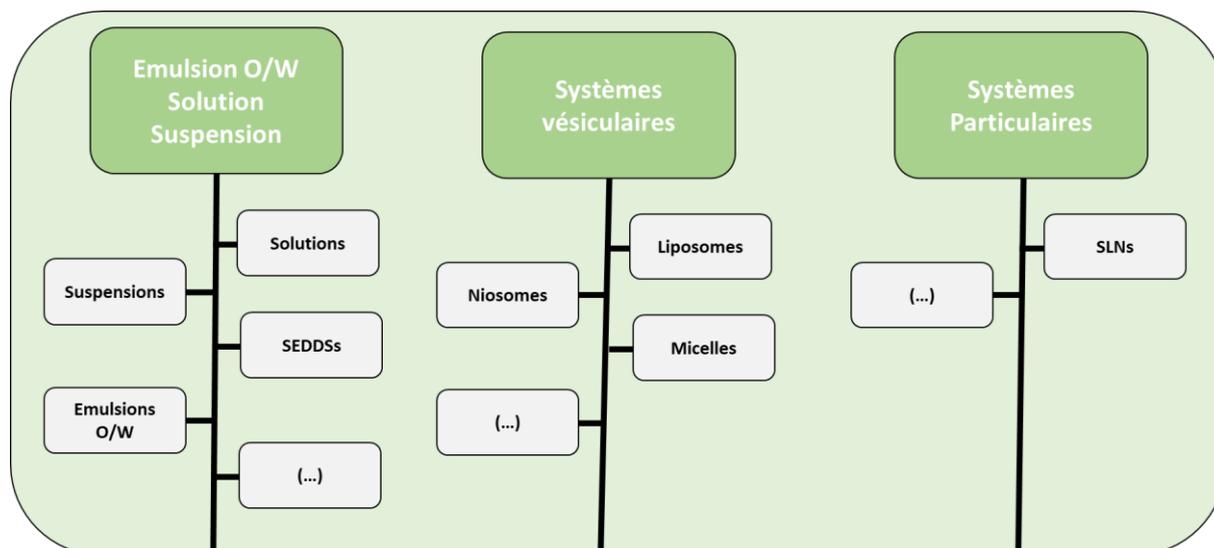


Figure 16. Vue générale des formulations à base de lipides (LBDDS) <sup>(28,51)</sup>

### 2.2.5.2 Systèmes lipidiques particulaires

- Nanoparticules lipidiques solides (SLNs)

Les SLNs représentent une stratégie prometteuse avec des excipients biocompatibles et biodégradables.<sup>(27)</sup>

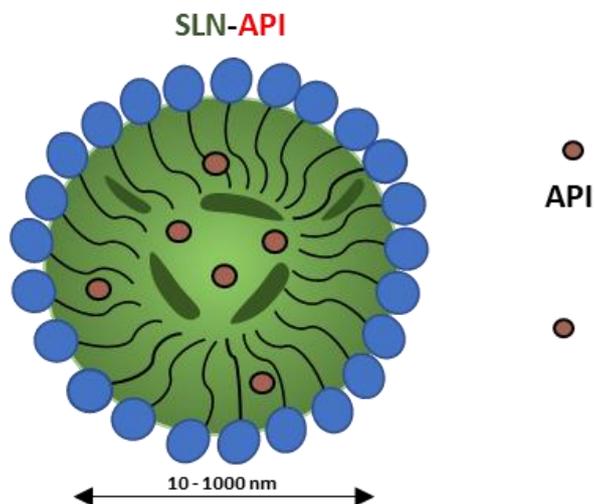
En effet, en plus d'améliorer la biodisponibilité des APIs hydrophobes, les SLNs permettent une délivrance contrôlée et spécifique par voie orale, intestinale et lymphatique.<sup>(26)</sup>

#### Composition

Les SLNs sont des particules sphériques de 10 à 1000 nm qui possèdent un cœur lipidique solide qui forme une matrice.

Ce cœur lipidique est stabilisé par des surfactants et permet la solubilisation de molécules lipophiles (**Voir Figure 17.**).

Les lipides principalement utilisés pour sa formation incluent des mono/di/triglycérides (MAGs/DAGs/TAGs), des FAs, des stéroïdes (cholestérol), et des cires.<sup>(26)</sup>



**Figure 17. Nanoparticule lipidique solide – API <sup>(26)</sup>**

### Avantage(s)

Ces nanoparticules lipidiques adhèrent à la paroi intestinale ce qui augmente leur temps de résidence in situ.

Cette propriété associée à l'augmentation de la surface disponible pour la dissolution augmente la biodisponibilité des APIs.

En effet, cela provoque l'augmentation de la vitesse de dissolution ce qui permet ainsi d'augmenter la concentration de l'API dans le TGI.

Ainsi elles ont la capacité de contrôler la libération de l'API dans le TGI tout en augmentant sa biodisponibilité et elles réduisent également les variabilités inter-individuelles d'absorption.

De plus, cette stratégie permet d'éviter l'utilisation de solvants organiques, d'augmenter la stabilité de l'API et permet également une production à grande échelle.

Cependant, aucune spécialité à base de SLNs n'est disponible sur le marché pharmaceutique.<sup>(27)</sup>

### Exemple(s) de SLNs en développement

Des SLNs d'Ofloxacin et de Paclitaxel ont été développées ce qui a permis d'augmenter leur biodisponibilité.

Le développement de Cyclosporine A sous forme de SLNs a quant à lui permis d'obtenir une libération contrôlée de celle-ci.<sup>(27)</sup>

### 2.2.5.3 Systèmes vésiculaires

- Liposomes et Proliposomes

#### Composition

Les liposomes sont des vésicules sphériques et formées par une ou plusieurs bicouches lipidiques de phospholipides (PLs) qui encapsulent une phase aqueuse similaire à la membrane des cellules (**Voir Figure 18.**)<sup>(26,27)</sup>

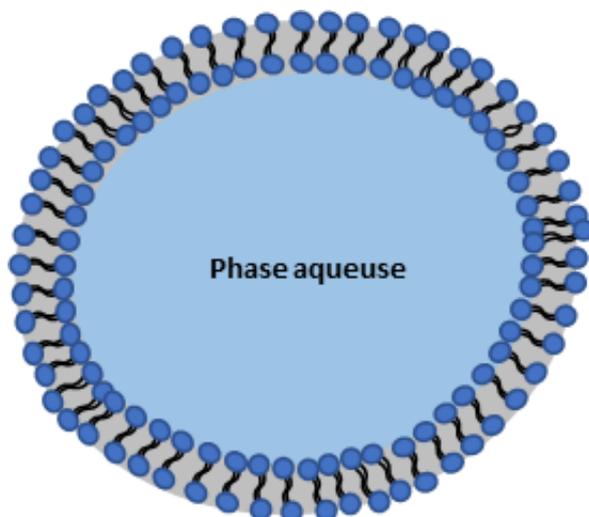


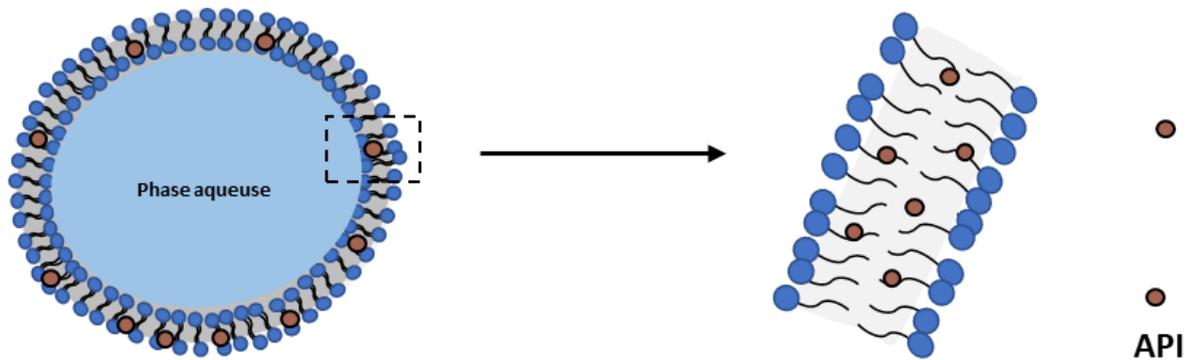
Figure 18. Structure vésiculaire d'un liposome <sup>(26,27)</sup>

Les lipides principalement utilisés sont des PLs, qui sont amphiphiles par nature avec une « tête » hydrophile et une « queue » hydrophobe (FA).

Ces PLs quand ils sont hydratés dans l'eau forme une structure sphérique en bicouche, orientée avec leurs parties hydrophobes se faisant face entre elles (vers l'intérieur) et leurs parties hydrophiles dirigées vers l'extérieur.<sup>(26)</sup>

L'avantage de ces systèmes est que les substances hydrophiles peuvent être intégrées dans l'espace aqueux interne des globules (cœur), alors que les APIs hydrophobes peut être intégrés dans la bicouche lipidique membranaire.<sup>(26,42)</sup>

Ainsi des molécules hydrophiles peuvent être distribuées dans la phase aqueuse et lipophiles à travers la membrane ou à l'interface (**Voir Figure 19.**)<sup>(27)</sup>



**Figure 19. Distribution des APIs hydrophobes dans la bicouche lipidique liposomale (26,27,42)**

### Avantage(s)

Les liposomes ont montré la capacité d'améliorer la pharmacodynamie et pharmacocinétique (PK) des APIs, en évitant leur association avec des récepteurs non ciblés (off Target) qui sont toxiques.

Ils peuvent également être en outre conçu avec des parties fonctionnelles pour améliorer leurs performances en terme d'action prolongée, de spécificité, de pénétration intracellulaire, de contraste pour les thérapies guidées par imagerie ainsi que la sensibilité à divers stimuli.<sup>(42)</sup>

Les liposomes ont montré une bonne perméabilité au niveau de la membrane cellulaire et nucléaire des cellules tumorales.<sup>(26)</sup>

Ils peuvent être produits dans un intervalle de 50 à 150 nm ce qui favorise la perméabilité et l'effet de rétention (ER).

Cela leur permet de s'extravaser à partir des vaisseaux sanguins et s'accumuler à l'intérieur des tissus tumoraux.

Les liposomes conventionnels sont reconnus par le système immunitaire de l'hôte par le biais du système mononucléaire phagocytaire et sont rapidement épurés par le système RES.

Ainsi, il est nécessaire qu'ils acquièrent des propriétés de furtivité pour éviter la dégradation par le foie et la rate afin d'optimiser la PK des APIs encapsulés.<sup>(42)</sup>

ils constituent donc une stratégie alternative pour la formulation d'APIs peu hydrosolubles avec l'avantage d'être non toxiques, non immunogéniques, biocompatibles et biodégradables.<sup>(27)</sup>

### Inconvénient(s)

Les problèmes de stabilité lors du stockage des suspensions de liposomes sont courants.

Cependant, les pro-liposomes constituent une solution à ce problème de stabilité.

En effet, ceux sont des poudres libres et sèches qui peuvent former des vésicules multi lamellaires après leur contact avec l'eau ou les fluides biologiques in vivo semblable aux liposomes.<sup>(27)</sup>

Toutefois, les liposomes génèrent un coût élevé lors de leur production.<sup>(45)</sup>

### Exemple(s) de spécialités d'APIs liposomales

L'Amphotéricine B est un API faiblement hydrosoluble appartenant à la classe IV du BCS qui a été formulée sous forme liposomale dans le cadre d'infections fongiques.<sup>(27,52)</sup>

La Vincristine est un anticancéreux hydrophile indiqué dans la prise en charge des tumeurs cancéreuses solides qui lorsqu'elle est encapsulée dans la phase aqueuse interne d'un liposome montre une activité thérapeutique améliorée avec une légère diminution de la toxicité associée.<sup>(27,53)</sup>

#### 2.2.5.4 Emulsions pour la délivrance d'APIs peu hydrosolubles

- Microémulsion

Les microémulsions sont des mélanges isotropiques d'eau, d'huile, de surfactants et de co-surfactants thermodynamiquement stables (**Voir Figure 20.**)<sup>(27)</sup>

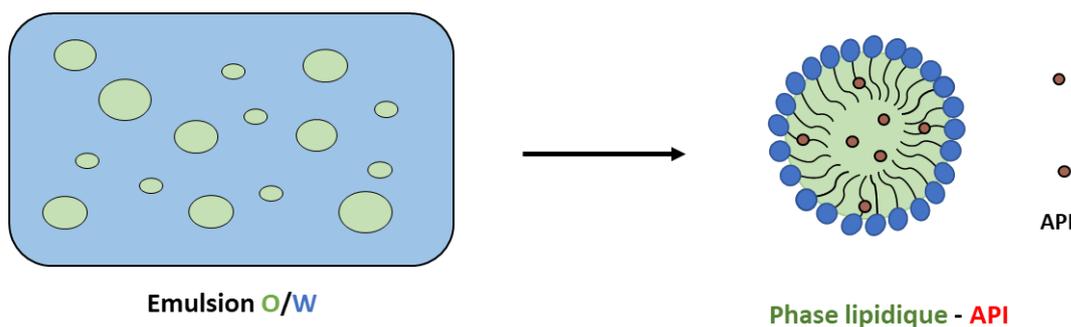


Figure 20. Emulsion huile dans eau (O/W) et globule lipidique – API <sup>(27)</sup>

Elles possèdent un aspect transparent après une légère agitation et sont stable par rapport aux émulsions classiques.

Elles permettent l'injection parentérale de composés insolubles dans l'eau et contiennent 10 à 20 % de GLs, des agents osmotiques et des émulsifiants et éventuellement un antimicrobien pour le multidose.<sup>(27)</sup>

Cependant, elles portent le risque de séparation de phase tout au long du stockage ou au moment de l'administration, avec des impacts conséquents sur la qualité du produit et/ou la bioperformance.<sup>(33)</sup>

## Exemple(s)

Le Restasis® est une spécialité de Cyclosporine qui a été formulée sous forme de microémulsion pour usage parentéral indiquée dans l'immunomodulation.<sup>(27)</sup>

- Les émulsions autoémulsifiantes

Les APIs lipophiles tels que la cyclosporine, le Saquinavir et le Ritonavir lorsqu'ils sont pris de manière concomitante avec un repas riche en lipide montrent une augmentation de leur biodisponibilité.

Ce phénomène s'avère donc très intéressant pour la conception d'un système galénique de délivrance d'APIs semblable possédant une composition proche et ainsi un effet similaire sur leur biodisponibilité : les autoémulsions .

Ainsi, ces systèmes autoémulsifiants ont été utilisés pour le développement des spécialités Sandimmune®/Neoral® (cyclosporine A), Fortovase® (Saquinavir) et Norvir® (Ritonavir) et ont connu un succès commercial.<sup>(28)</sup>

Les autoémulsions sont des systèmes capables de s'émulsifier au contact du milieu aqueux du TGI en produisant des émulsions fines, des microémulsions ou des nanoémulsions.<sup>(27,28)</sup>

Les formulations lipidiques SEDDS, SMEDDS et SNEDDS constituent une stratégie efficace pour améliorer la biodisponibilité et de la vitesse de dissolution des APIs faiblement hydrosolubles.

Leur utilisation est grandissante en raison de la polyvalence des excipients et des formulations, ainsi que leur compatibilité avec les formes posologiques solides, semi-solides et liquides.

Un de leurs meilleurs avantages est leur émulsification spontanée dans un milieu aqueux.<sup>(28)</sup>

### 3 LBDDS : émulsions autoémulsifiantes pour la voie orale

Les formulations de LBDDS sont très diverses et comprennent de simples solutions ou suspensions d'huile ainsi que des émulsions qui peuvent être simples ou plus complexes comme les SEDDS, SMEDDS et SNEDDS qui ont une composition relativement similaire.

Les SEDDS, SMEDDS et SNEDDS sont formulées grâce à un mélange d'huile, de surfactants, et pour certains de cosolvants.<sup>(28)</sup>

#### 3.1 Classification proposée par Pouton des LBDDS et intérêt dans les systèmes autoémulsifiants

*Le système de classification de Pouton est un outil pratique pour la formulation des systèmes autoémulsifiants*

##### 3.1.1 Lipid formulation classification system (LFCS)

Les LBDDS sont divisés en quatre groupes (I-IV), qui dépendent de leur composition et de leur capacité à prévenir la précipitation de l'API lors de la dilution ou de la digestion (voir **Tableau 5.**).

Ce système de classification permet la différenciation des nombreux types de LBDDS et offre également une meilleure explication et comparaison des données recueillies concernant les formulations de ces systèmes.<sup>(28)</sup>

Le LFCS permet d'identifier la formulation la plus adaptée en fonction de l'API et permet d'interpréter facilement le comportement in vivo de la formulation.<sup>(26,51)</sup>

##### **Les systèmes de classe I :**

Ce sont des solutions d'huile simples contenant seulement des MAGs/DAGs/TAGs.

##### **Les systèmes de classe II :**

Ils ont la même composition que les systèmes de classe I mais on ajoute des surfactants lipophiles afin d'augmenter la capacité de solubilisation de l'API et augmenter la stabilité de l'émulsion formée au moment de la dilution.

Ils forment des SEDDS lors de leur contact avec l'eau.

### Les systèmes de classe III :

Ils ont la même composition que les systèmes de classe II mais on ajoute des composants hydrophiles (surfactants et/ou cosolvants) ce qui crée des SMEDDS.

### Les systèmes de classe IV :

Ceux sont les systèmes les plus hydrophiles qui sont seulement composés de surfactants et de cosolvants hydrophiles ce qui forme une dispersion colloïdale micellaire au moment de la dilution avec le milieu aqueux.<sup>(28)</sup>

Tableau 5. Système de classification des formulations lipidiques <sup>(51)</sup>

	Composition	Caractéristique(s)	Avantage(s)	Inconvénient(s)
<b>Type I</b>	Huile	Non dispersible Digestion requise	Sûr Simple Compatible (capsule)	Solvant faible (Nécessite un API très lipophile)
<b>Type II</b>	Huile Surfactants hydrophobes	SEDSS	Précipitation peu probable	Dispersion trouble (0.25-2µm)  Doit être digéré
<b>Type III</b>	Huile Surfactants hydrophobes/hydrophiles Cosolvants	SEDSS/ SMEDDS	Dispersion claire  Absorption de l'API sans digestion	Précipitation possible lors de la dispersion  Moins facilement digestible
<b>Type IV</b>	Surfactants hydrophiles Cosolvants	La formulation se disperse pour former une solution micellaire	Bon solvant pour beaucoup d'APIs	Précipitation probable lors de la dispersion  Probablement non digestible

## 3.2 Caractérisation des autoémulsions

### 3.2.1 Paramètres organoleptiques

On observe l'uniformité et la couleur de l'émulsion au travers d'un conditionnement transparent au repos.

La couleur, l'odeur et le goût sont des paramètres à prendre en compte qui peuvent indiquer une instabilité chimique.

Ils sont particulièrement importants pour la voie orale.<sup>(51)</sup>

### 3.2.2 Paramètres physico-chimiques et capacité d'autodispersion

Les paramètres physico-chimiques des autoémulsions sont :

- La densité (une baisse peut témoigner d'une incorporation d'air au sein du système)
- Le pH
- La viscosité
- La taille globulaire
- Le potentiel zêta ( $\zeta$ ) :

Dans le cas des nanoémulsions, il doit être supérieur à une valeur absolue de  $|30 \text{ mV}|$  pour éviter les phénomènes de coalescence et de floculation qui déstabilisent les systèmes émulsionnés.

- La capacité d'autodispersion :

C'est un paramètre d'évaluation important des autoémulsions qui peut être évalué par microscopie optique.<sup>(51)</sup>

#### 3.2.2.1 Rôle de ces paramètres dans la stabilité des émulsions.

*Ces paramètres physico-chimiques sont des facteurs impliqués dans la stabilité des émulsions.*

- Loi de Stokes

La sédimentation ou le crémage font partie des mécanismes de déstabilisation des émulsions.

Dans le cas où les GLs sont moins denses que la phase aqueuse, un phénomène de crémage apparaît au fil du temps qui correspond à la migration de ces GLs vers la surface du système.

A contrario, la sédimentation correspond à leur migration vers le fond du système lorsqu'ils possèdent une densité plus grande que la phase dans laquelle ils sont dispersés.

La loi de Stokes permet d'estimer la vitesse de cette sédimentation ou de ce crémage (voir **Equation 10.**)<sup>(54)</sup>

**Equation 10. loi de Stokes (54)**

$$v = \frac{g \cdot \Delta\rho \cdot 2r^2}{9\eta}$$

avec

$v$  : vitesse de sédimentation ou de crémage ( $\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$ )

$g$  : force de pesanteur ( $\text{cm} \cdot \text{s}^{-2}$ )

$\Delta\rho$  : gradient de densité entre les deux phases ( $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ )

$r$  : rayon du globule lipidique ( $\text{cm}$ )

$\eta$  : viscosité de la phase continue ( $\text{g} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ )

Ainsi, la loi de Stokes montre l'influence de la viscosité, de la densité et de la taille globulaire sur la stabilité de l'émulsion.<sup>(54)</sup>

- Le potentiel zêta ( $\zeta$ )

Les GLs des émulsions possèdent une charge électrique située à leur surface.<sup>(55,56)</sup>

Cette charge provoque l'adsorption de contre ions présent au sein de la phase aqueuse via des interactions de type électrostatique.<sup>(55)</sup>

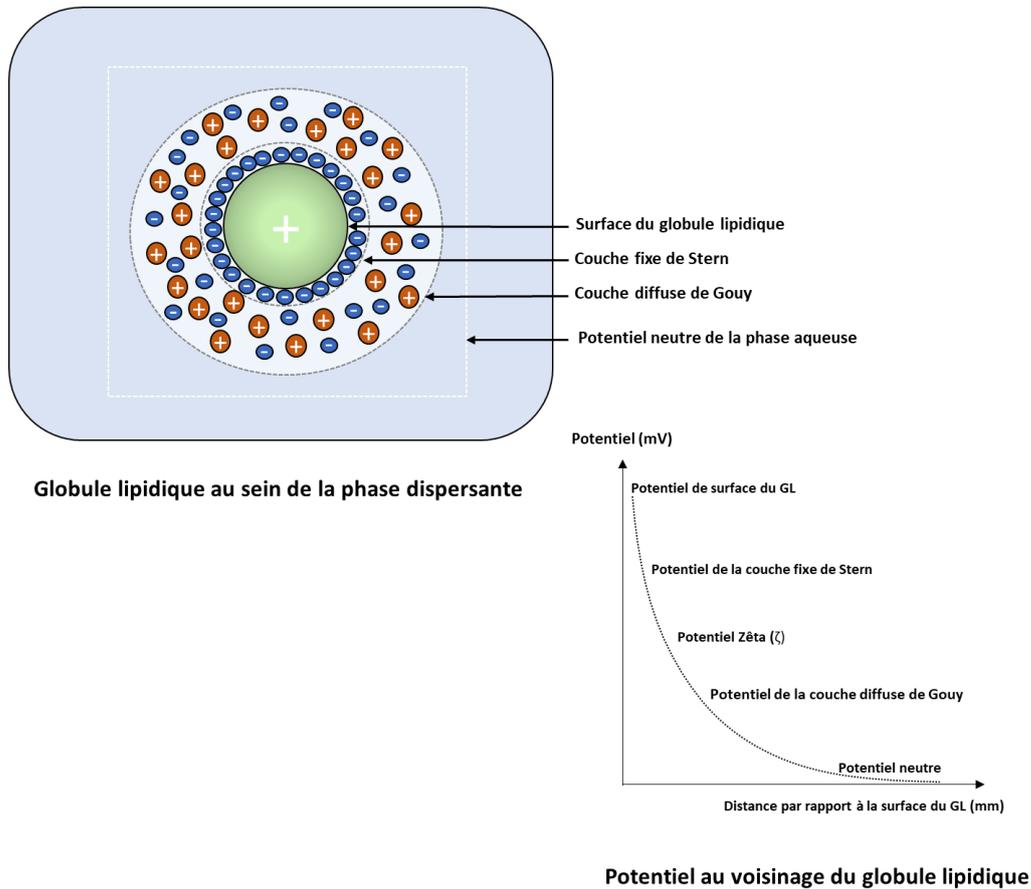
Cette couche de contre ions adsorbée est appelée couche de Stern et abaisse le potentiel électrique ( $\psi$ ) à la surface des GLs.

Elle est solidaire de la surface globulaire et forme un écran protecteur contre le rapprochement des GLs.

La couche de Stern interagit avec une deuxième couche d'ions dite diffuse qui est mobile et forme un nuage qui s'estompe avec l'augmentation de la distance par rapport à la couche de Stern.

Le potentiel zêta ( $\zeta$ ) correspond aux potentiels électriques ( $\psi$ ) des points à partir desquels les ions deviennent mobiles et l'ensemble de ces points appartient aux plans de cisaillement entre la couche solidaire de Stern et la couche diffuse de Gouy (voir **Figure 21.**)<sup>(55,56)</sup>

( $\zeta$ ) est presque identique au potentiel électrique ( $\psi$ ) de la couche de Stern.<sup>(56)</sup>



**Figure 21. Potentiel Zêta ( $\zeta$ ) (55–57)**

Ainsi, la charge effective des GLs diffèrent de leur charge réelle du fait des contre ions présents au sein du système.

De plus, la concentration en contre ions diminue rapidement avec l'éloignement par rapport à la surface du GL pour atteindre la concentration d'équilibre de la phase aqueuse ce qui implique la décroissance du potentiel électrique ( $\psi$ ) jusqu'à ce qu'il atteigne une valeur neutre au cœur de la phase aqueuse.<sup>(55)</sup>

### Modèles utilisés pour l'estimation du potentiel zêta ( $\zeta$ )

On peut estimer le potentiel zêta ( $\zeta$ ) des GLs par approximation à partir de la relation mathématique générale qui relie le potentiel électrique ( $\psi_x$ ) d'un point  $x$  séparé par une distance  $X$  avec le centre d'une sphère possédant une charge électrique ( $Q$ ) uniformément répartie à sa surface. (voir **Equation 11i.**)<sup>(56)</sup>

Il existe plusieurs modèles avec diverses approximations de ce potentiel électrique ( $\psi_x$ ) qui permettent de le relier ensuite à une vitesse de déplacement électrophorétique ( $v$ ) des GLs que l'on peut mesurer via divers dispositifs.<sup>(57,58)</sup>

On sélectionne le modèle ou l'approximation en fonction du type de dispersion.<sup>(57)</sup>

Parmi ces modèles, le modèle d'Henry permet d'estimer le potentiel zêta ( $\zeta$ ) par approximation en fonction du coefficient d'Henry qui peut prendre deux valeurs en fonction de différents cas de figures rencontrés.<sup>(58)</sup>

Le coefficient de Henry est basé sur le rapport entre l'épaisseur de la double couche électrique composé de la couche solide de Stern et de la couche diffuse de Gouy (D) et le rayon entre le centre du GL et le plan de cisaillement.<sup>(57)</sup>

Ce modèle prend en compte deux cas de figures :

- Si  $r \ll D$  alors le coefficient d'Henry vaut 1,5 ce qui correspond à l'approximation de Hückel
- Si  $r \gg D$  alors le coefficient d'Henry vaut 1 ce qui correspond à l'approximation de Smoluchowski<sup>(56,58)</sup>

Ainsi, on utilise pour les systèmes aqueux l'approximation de Smoluchowski (émulsion) et pour les systèmes apolaires l'approximation de Hückel (voir **Equation 11 ii.**)<sup>(57)</sup>

**Equation 11. (i ; ii) Equation du potentiel électrique (i) et calcul du potentiel zêta ( $\zeta$ ) (ii)**<sup>(55–58)</sup>

		$\psi_x$ : potentiel électrique au point x (mV)
		$Q$ : charge électrique (C)
i.	$\psi_x = \frac{Q}{4\pi\epsilon X}$ avec	$\epsilon$ : permittivité du milieu ( $N^{-1} \cdot mm^{-2} \cdot C^2$ )
		$X$ : distance entre le point x et la de la surface du globule lipidique (mm)
ii.	Si $r \ll D$ alors $\zeta = \frac{1,5 \cdot v \cdot \eta}{E \cdot \epsilon}$	Si $r \gg D$ alors $\zeta = \frac{v \cdot \eta}{E \cdot \epsilon}$
	avec $\zeta$ : potentiel électrique zêta (mV) ; $v$ : vitesse du globule lipidique soumis à un champ électrique E ( $mm \cdot s^{-1}$ ) ;	
	$\eta$ : viscosité de la phase continue ( $kg \cdot mm^{-1} \cdot s^{-1}$ ) ; $E$ : Champs électrique appliquée à l'émulsion ( $N \cdot C^{-1}$ ) ;	
	$\epsilon$ : permittivité du milieu ( $N^{-1} \cdot mm^{-2} \cdot C^2$ )	
	et $r$ : rayon formé par le centre du globule lipidique et le point du plan de cisaillement ;	
	D : distance de Debye qui correspond à l'épaisseur de la couche de stern et la couche diffuse de Gouy	

## Rôle du potentiel zêta ( $\zeta$ ) dans la stabilité de l'émulsion

Le potentiel zêta ( $\zeta$ ) entraîne une répulsion électrostatique entre les GLs qui empêche leur rapprochement.<sup>(55,57)</sup>

Lorsque deux GLs se rapprochent l'un de l'autre, les forces de Van der Waals exercent un effet attracteur ce qui favorise alors leur rapprochement puis la coalescence et la floculation des GLs qui sont deux mécanismes de déstabilisation des émulsions.<sup>(57,59)</sup>

Ainsi, une valeur nulle de ce potentiel favorise la déstabilisation de l'émulsion et à contrario une valeur élevée favorise la stabilisation de celle-ci.<sup>(55,57)</sup>

La modification de la composition et de la concentration en électrolyte du système entraîne un déplacement de ce potentiel et provoquer sa neutralisation.<sup>(57)</sup>

En effet, la modification du pH ainsi que de la concentration en sel sont des méthodes de déstabilisation efficaces des émulsions.<sup>(56,57)</sup>

Le potentiel zêta ( $\zeta$ ) ne constitue pas une mesure directe de la stabilité mais représente un bon indicateur facile et rapide de la stabilité de l'émulsion et permet d'évaluer sa qualité.<sup>(57)</sup>

### 3.3 Mécanisme d'augmentation de la biodisponibilité par voie orale des systèmes autoémulsifiants

La performance des LBDDS utilisés par voie orale est régie par leur destin dans le TGI où ils seront dilués dans le milieu aqueux et digérés.

L'introduction de lipides dans le TGI déclenche une action péristaltique associée à une baisse de la vidange de celui-ci, ce qui augmente le temps de rétention dans la partie haute de l'intestin où l'absorption se déroule.

Cela contribue à une dissolution plus efficace et influence positivement l'absorption.

Cependant, l'amélioration de l'absorption est supposée être majoritairement due à leur capacité de solubilisation élevée, qui constitue également un prérequis pour l'absorption d'APIs dans le TGI.<sup>(28)</sup>

#### 3.3.1 Augmentation de la solubilisation lors du processus de digestion

Ces systèmes augmentent l'absorption en réduisant la taille des particules d'APIs à un niveau moléculaire ce qui facilite la formation de phases solubilisées et accélère la dissolution.<sup>(26)</sup>

Les GLs formées au moment de la dispersion des systèmes autoémulsifiants pourraient directement faciliter l'absorption de L'API, indépendamment du système de transport par micelles formées par les sels biliaires physiologiques.<sup>(28)</sup>

En effet, Il est supposé que l'API se détache lors de la scission des micelles colloïdales et est ensuite absorbé par les entérocytes.<sup>(51)</sup>

Toutefois, la présence de lipides dans le TGI stimule l'excrétion de sels et lipides biliaires endogènes (incluant le cholestérol et les PLs), ce qui facilite également l'émulsification des lipides présents et la solubilisation de l'API.<sup>(26,28)</sup>

### *3.3.1.1 Processus de digestion*

Après l'administration des émulsions autoémulsifiantes, la lipase gastrique initie la digestion des TAGs exogènes provenant de l'alimentation et de la formulation.

Simultanément, le mélange mécanique (propulsion, broyage et rétropulsion) de l'estomac facilite la formation d'une émulsion brute (composée de fluides aqueux gastriques et des produits lipidiques de digestion).

Puis dans l'intestin grêle, les TAGs sont décomposés en DAGs/MAGs et FAs par la lipase pancréatique et ses cofacteurs.

Elle produit principalement des 2-MAGs et des FAs.

La phospholipase A2 pancréatique digère les PLs issus de la bile ou de la formulation par hydrolyse en position 2 du glycérol (Sn2) pour donner des lysophosphatidylcholines (LPCs) et des FAs.

Les MAGs, FAs et lysophospholipides (produit par la digestion lipidique) précédemment formés sont ensuite incorporés dans une série de structures colloïdales, incluant des micelles et des vésicules uni/multilamellaires en présence de sels biliaires.<sup>(26)</sup>

Cela mène à la formation intestinale de micelles d'une origine endogène et à une augmentation de la capacité de solubilisation de l'API.<sup>(28)</sup>

La solubilisation et la capacité d'absorption de l'intestin grêle pour les produits de digestion lipidique et les APIs sont significativement améliorées en raison de ces métabolites lipidiques formés.

L'équilibre entre la solubilité de l'API dans le milieu aqueux de la lumière du TGI et sa perméabilité au travers la membrane lipophile des entérocytes détermine la vitesse et l'ampleur de son absorption.<sup>(26)</sup>

## **3.3.2 Modification de l'absorption**

### *3.3.2.1 Mécanisme d'Inhibition*

Quelques lipides et surfactants peuvent réduire l'efflux des entérocytes (glycoprotéine P (P-GP)) et inhiber l'activité métabolique à l'intérieur de ceux-ci ainsi que dans la lumière du TGI (cytochromes P 450 (CYP 450)), ce qui contribue à augmenter la concentration intracellulaire et le temps de résidence des APIs qui sont les substrats de ces enzymes ou transporteurs.<sup>(26,28)</sup>

### 3.3.2.2 Mécanisme de Stimulation

Les surfactants peuvent causer la fluidisation de la membrane de l'entérocyte et ouvrir les jonctions serrées, ce qui permet l'augmentation de la perméabilité de la membrane.<sup>(26)</sup>

D'autres mécanismes sont supposés comme la protection de l'API à l'intérieur des GLs de la dégradation chimique et enzymatique qui est localisée dans l'environnement aqueux ainsi que la promotion du transport lymphatique de ceux-ci.<sup>(26,28)</sup>

En effet, le système lymphatique joue un rôle important dans le transport des APIs dans la circulation systémique et les lipides stimulent également la production des chylomicrons.<sup>(26)</sup>

Les lipides composés de triglycérides à chaînes longues (LCTs) ou à chaînes moyennes (MCTs) sont transportés différemment dans le corps alors que ceux composés uniquement de MCTs sont directement transportés par la circulation portale à la circulation systémique

De plus, les LCTs stimulent la formation de lipoprotéines ce qui facilite leur transport lymphatique.

Les formulations contenant des LCTs sont ainsi susceptibles d'améliorer le transport lymphatique des APIs lipophiles, et peuvent modifier l'ampleur de l'effet du premier passage hépatique étant donné que la circulation lymphatique contourne le foie.<sup>(28)</sup>

En dehors de la capacité de solubilisation et de la taille des GLs de la dispersion formée, l'efficacité de l'émulsion SE dépend également des autres fonctions des excipients qui influencent le processus d'absorption de l'API.<sup>(28)</sup>

### 3.3.3 Variabilité

En raison de la diversité de leur composition, les formulations classifiées par le LFCS se comportent différemment in vivo.

Les classes III et IV du LFCS peuvent, par exemple, perdre leur capacité de solubilisation au moment de la dispersion en raison de la diffusion de composants solubles vers la phase aqueuse, menant à la précipitation de l'API.<sup>(28)</sup>

De plus, la digestion de certains composants de la formulation peut également contribuer à la diminution de la solubilisation de l'API.

Les APIs hautement lipophiles (log P >5) peuvent être captés dans le système lymphatique par distribution dans les chylomicrons et éviter l'effet du premier passage hépatique.<sup>(28)</sup>

### 3.4 Nourriture et LBDDS

La plupart des APIs ont une interaction négligeable avec la nourriture.<sup>(26)</sup>

C'est le cas de ceux appartenant à la classe I du BCS alors que les APIs peu hydrosolubles appartenant à la classe II et IV de celui-ci montrent une amélioration de la biodisponibilité lors d'une prise alimentaire concomitante.<sup>(26,51)</sup>

#### 3.4.1 Nature de l'interaction

Un repas riche en lipide élève le taux de lipoprotéines riches en TAGs qui sont elles-mêmes impliquées dans le transport lymphatique des APIs.

Ainsi, les lipides favorisent le transport intestinal lymphatique des APIs et mènent à des changements pharmacocinétiques.

Les TAGs et LCFAs ont quant à eux un impact majeur en prolongeant le temps de résidence dans le TGI.<sup>(26)</sup>

*L'ensemble des effets des lipides provenant de l'alimentation sur la PK des APIs faiblement hydrosolubles est résumé dans le **Tableau 6**.*

**Tableau 6. Effets d'une prise alimentaire concomitante de lipides sur la PK des APIs faiblement hydrosolubles<sup>(26)</sup>**

Lipides alimentaires	Effet(s) activateur(s) (+)	Effet(s) inhibiteur(s) (-)
Nature de l'effet	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sécrétion biliaire et pancréatiques</li> <li>- Perméabilité intestinale</li> <li>- Temps de résidence dans le TGI</li> <li>- Transport lymphatique des</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Métabolisme des APIs</li> <li>- Transporteurs d'efflux des APIs</li> </ul>
Conséquence(s)	Solubilité et perméabilité des APIs favorisées	

Cet effet de l'alimentation entraîne une modification de la PK des APIs faiblement hydrosolubles et peut donc entraîner des variations au niveau de leur concentration plasmatique sanguine avec des conséquences sur le plan clinique et thérapeutique :

- En cas d'absence de prise alimentaire lipidique concomitante, il est possible que la concentration plasmatique thérapeutique ne puisse être atteinte.
- En cas de prise alimentaire lipidique concomitante, il est possible que la concentration plasmatique toxique puisse être atteinte dans le cas des APIs avec un index thérapeutique étroit et mener à des effets indésirables sérieux.

Les LBDDS permettent de réduire significativement cet impact de l'alimentation.<sup>(26)</sup>

### 3.5 Formulation des systèmes autoémulsifiants

Ces formulations sont composées :

- D'une phase huileuse à base d'une huile pure en TAGs ou constituée d'un mélange de MAGs, DAGs et TAGs
- De surfactants hydrophiles et/ou lipophiles
- Et éventuellement de cosolvants hydrosolubles.<sup>(26)</sup>

Le mélange d'huile et de surfactants doit être approprié à l'API pour qu'il y soit incorporé.

Ainsi le développement de formulations commence principalement par la sélection des excipients.

Ce processus de sélection utilise des critères généraux qui permettent de réduire les coûts et le temps de développement en raison du nombre important d'excipients lipidiques disponibles.<sup>(28)</sup>

Suite à cette première étape de sélection, un diagramme de phases est réalisé pour identifier les taux des excipients mélangés qui sont favorables à l'obtention de formulations homogènes.<sup>(28)</sup>

*La **Figure 22** représente un exemple de diagramme de phase d'un mélange d'huile, d'eau et de surfactants avec différentes phases formées en fonction des proportions relatives des constituants.*

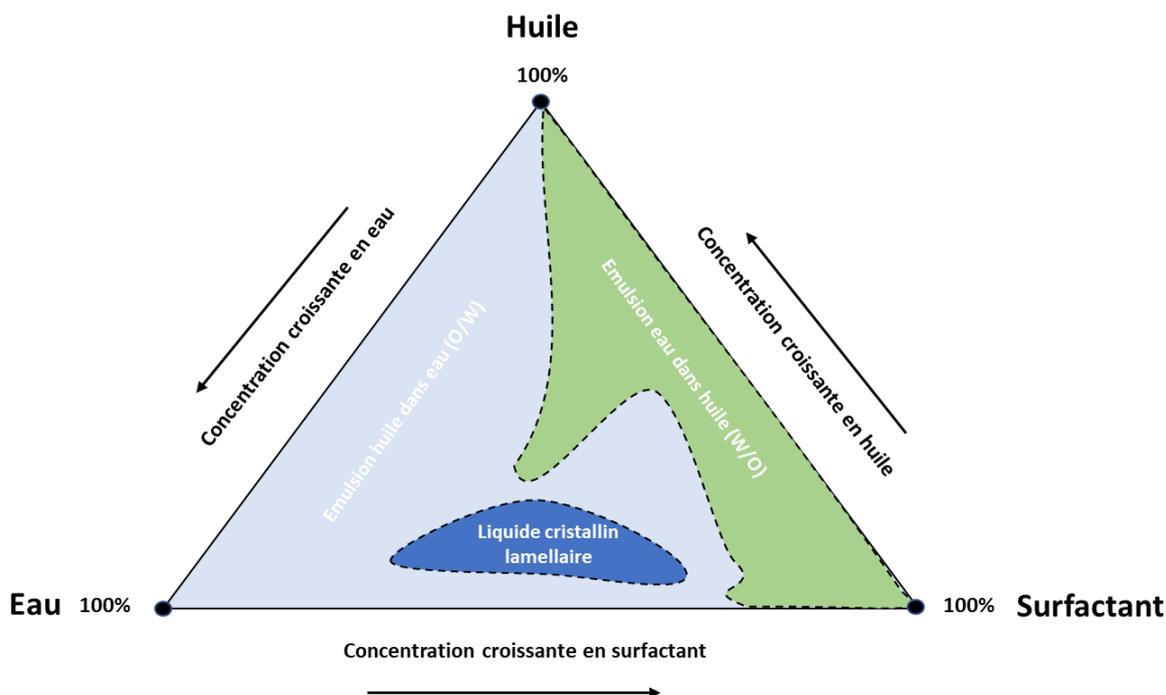


Figure 22. Diagramme ternaire du mélange huile-eau-surfactants (51)

Puis une dispersion in vitro et des tests de digestion pour extrapoler le devenir de l'API dans le TGI sont réalisés.<sup>(28)</sup>

### 3.5.1 Les facteurs conditionnant le choix des excipients pour les formulations

#### 3.5.1.1 Liposolubilité, dispersion de l'émulsion et structure de l'API

les APIs faiblement hydrosolubles sont hydrophobes mais pas nécessairement suffisamment lipophiles pour manifester une liposolubilité suffisante.

La connaissance de leurs propriétés physicochimiques liées à leurs structures peut permettre la sélection des formulations les plus appropriées.

Par exemple, si l'API possède une fonction amine dans sa structure, il peut se solubiliser au contact de l'acide oléique par interactions ioniques.

Les formulations commerciales de ritonavir et l'association ritonavir/lopinavir utilise ce principe.<sup>(28)</sup>

La solubilisation de ces APIs est assurée essentiellement par la phase huileuse avec un ou plusieurs surfactants, et éventuellement un cosolvant hydrophile comme adjuvant de solubilisation.

L'autodispersion et la précipitation dans le TGI peut également être influencé par la phase huileuse.

Ils sont donc évalués dans un milieu aqueux et l'absence de précipitation de l'API est également observé.<sup>(26,28,51)</sup>

### 3.5.1.2 Digestion, absorption, taille et charge des GLs

La taille des GLs est principalement influencée par le type et la concentration en surfactants.

En effet, l'augmentation de la concentration entraîne une diminution de leur taille ce qui augmente l'aire de surface interfaciale et la vitesse de libération de l'API.

Lors de la dispersion, des gouttelettes d'émulsions (LCFS II et III) ou des gouttelettes lipidiques (LCFS I) sont formées puis le processus de digestion forme un mélange de micelles colloïdales.

Ainsi, la digestion permet également la création d'une petite taille de GLs et d'une large surface ce qui pourrait rendre l'utilisation d'une grande quantité de surfactants non nécessaire.

Cependant, la libération de l'API indépendamment du processus de digestion possède des avantages comme la reproductibilité, qui peut rendre la libération indépendante des caractéristiques gastrointestinales du patient et de son état nutritif (nourris/à jeun).

De plus les GLs peuvent être chargés positivement ou négativement et interagir avec la paroi de la muqueuse intestinale chargée négativement

Par voie de conséquence, les émulsions cationiques peuvent pénétrer plus profondément dans l'iléon et montrent une meilleure biodisponibilité que les émulsions anioniques.<sup>(26,28,51)</sup>

### 3.5.1.3 Autres facteurs

Les problèmes réglementaires, l'irritabilité, la toxicité, la pureté, la stabilité chimique, la compatibilité des capsules, le point de fusion, ainsi que le coût sont également des paramètres à prendre en compte lors de la formulation.<sup>(26,28)</sup>

## 3.5.2 Excipients

Une large gamme d'excipients lipidiques sont disponibles et beaucoup d'entre eux sont amphiphiles par nature

Les huiles alimentaires composées de LCTs et MCTs, avec des solvants et surfactants sont fréquemment choisis.

Les FAs ont un point de fusion qui augmente avec la longueur de leur chaîne carbonée.

Le taux d'insaturation de cette chaîne abaisse leurs point de fusion mais augmente également la susceptibilité à l'oxydation.<sup>(26)</sup>

### 3.5.2.1 La phase huileuse

Elle peut être formulée à partir d'huiles végétales raffinées qui possèdent de nombreux composants non polaires sous forme de TAGs purs.

Cependant, elle est habituellement composée d'un mélange de TAGs, DAGs et MAGs provenant des huiles végétales partiellement hydrolysées avec des proportions différentes en FAs libres selon la source utilisée.<sup>(26,28)</sup>

La composition chimique du mélange est déterminée par l'amplitude de l'hydrolyse et la quantité de TAGs présents initialement.<sup>(26)</sup>

Comme ces lipides sont complètement digérés et absorbés, ils ne présentent donc aucun problème de sécurité, et possèdent de surcroît un faible coût.<sup>(26,28)</sup>

- Propriétés des TAGs et de leurs dérivés

Les TAGs existent sous forme dite à longue chaîne (LCT), à moyenne chaîne (MCT) et à courte chaîne (SCT).<sup>(26)</sup>

Les propriétés des TAGs et de leurs dérivés sont résumés dans le **Tableau 7**.

**Tableau 7. Propriété(s) des TAGs, DAGs et MAGs <sup>(26,28)</sup>**

	TAGs : LCTs/MCTs/SCTs	DAGs et MAGs
<b>Propriété(s)</b>	<p style="text-align: center;"><b><u>MCTs</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Meilleurs solvants</li><li>- Susceptibilité à l'oxydation réduite</li><li>- Meilleures stabilités chimiques des APIs</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Polaire et huileux</li><li>- Solubilité améliorée</li><li>- Dispersion améliorée</li></ul>

### 3.5.2.2 Surfactants

La sécurité est le facteur prépondérant dans la sélection d'un surfactant et très peu sont utilisables pour l'administration orale ce qui limite les choix possibles.

Ainsi, dans le but de prévenir les irritations gastriques, il est nécessaire d'utiliser la plus faible concentration possible et les émulsifiants d'origine naturelle sont préférés puisqu'ils sont considérés comme étant plus sûrs que les surfactants synthétiques.

De plus, le type de surfactant est un des facteurs les plus importants qui détermine la stabilité de l'émulsion à différents stress environnementaux tels que le pH, la force ionique et les variations de température.

Les émulsions les plus stables sont formées grâce à une combinaison de surfactants.

Selon leur valeur de leur Hydrophil Lipophil Balance (HLB), un agit comme un émulsifiant et l'autre comme un coémulsifiant.<sup>(28)</sup>

- Propriétés des différents types de surfactants

Ils se distribuent à l'interface entre l'huile et l'eau et stabilise la phase lipidique émulsifiée en abaissant la tension interfaciale et empêche le phénomène d'agrégation des GLs.

Leur concentration a un impact sur la taille des GLs et une SMEDDS stable est formée quand elle se situe dans un rapport de 30 à 60% (m/m) au sein de la formulation.<sup>(28)</sup>

Les propriétés des différentes types de surfactants sont résumées dans le **Tableau 8 et 9**.

**Tableau 8. Propriétés des surfactants ioniques et non ioniques <sup>(28)</sup>**

	<b>Ioniques : cationiques ou anioniques</b>	<b>Non ioniques</b>
<b>Propriété(s)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxicité plus importante</li> <li>- Influence sur la perméabilité intestinale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Largement Recommandé</li> <li>- Faible toxicité</li> <li>- Bonne stabilisation contre la force ionique et le pH</li> </ul>

Selon leur valeur de HLB, ils sont également catégorisés comme lipophile (HLB<10) ou hydrophile (HLB>10).<sup>(28)</sup>

**Tableau 9. Propriétés des surfactants hydrosolubles et non hydrosolubles <sup>(26,28)</sup>**

	Hydrosoluble <b>HLB ≥ 12</b>	Non hydrosoluble <b>HLB € [8 – 12]</b>
<b>Propriété(s)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FAs, alcool, ou glycérides liées à des unités PEG</li> <li>- Forme des solutions micellaires à faible concentration dans l'eau</li> <li>- Généralement requis pour former des SEDDS et SMEDDS (&lt; 100 nm) si non ioniques.</li> <li>- Exemple : Crémophore EL<sup>®</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hydrosolubilité selon le degrés d'éthoxylation</li> <li>- Forme des émulsions par cisaillement</li> <li>- Incapable de SE</li> </ul>

### 3.5.2.3 Cosolvants

Les cosolvants couramment utilisés incluent l'éthanol, le glycérol, le propylène glycol et le polyéthylène glycols (PEG)-400.<sup>(26,28)</sup>

Les formulations sans alcool et autres solvants volatiles sont préférés pour éviter les interactions avec le conditionnement primaire.<sup>(28)</sup>

La plupart des spécialités commercialisées utilisent un cosolvant qui améliore la solubilisation et également la dispersion des surfactants hydrophiles dans la phase huileuse et favorise ainsi l'homogénéité et la stabilité de la formulation.

Cependant, le risque de précipitation de l'API lors de la dispersion dans le milieu aqueux est une limite à son utilisation.

Ceci est lié à la grande quantité de cosolvant habituellement nécessaire qui augmente le risque de précipitation.<sup>(26,28)</sup>

- **Limites de l'utilisation de cosolvants**

il y a plusieurs inconvénients qui limitent leur utilisation :

- Précipitation de l'API au moment de la dilution
- Immiscibilité de la plupart des cosolvants avec les huiles
- Incompatibilités des solvants à faible poids moléculaires avec les enveloppes qui forment les capsules.
- Augmentation de la complexité du processus de production.<sup>(26,28)</sup>

### 3.5.2.4 Additifs

Les lipides insaturés peuvent subir une peroxydation lipidique qui peut être minimisée par l'utilisation de MCTs (C6-C12) saturés et l'utilisation d'antioxydants appropriés comme la vitamine E (l' $\alpha$ -tocophérol) qui peut agir synergiquement avec des chélateurs d'oxygène comme la vitamine C.<sup>(51)</sup>

On peut également utiliser d'autres lipides solubles antioxydants tels que le  $\beta$ -carotène, le propyl gallate, le Toluène hydroxy butylé ou l'hydroxyanisole butylé.<sup>(26)</sup>

### 3.6 Mise en production

Ces systèmes peuvent être transformés en poudres, granules et microsphères afin de les présenter sous des formes posologiques solides comme des gélules ou des comprimés.<sup>(26,51)</sup>

On peut également les administrer sous forme de capsules à enveloppe molle et des technologies spéciales sont nécessaires pour remplir les gélules ou ces dernières.

Toutefois, les excipients lipidiques sont sensibles et friables ce qui peut rendre les LBDDS difficiles à comprimer ou à utiliser pour le pelliculage et des problèmes de fuites, de ramollissement et de fragilité des capsules dures ou molles apparaissent avec les formulations liquides.<sup>(33)</sup>

Le **Tableau 10** résume les différentes techniques de productions des formes solides de LBDDS.

**Tableau 10. Comparaison des différentes techniques de production des formes solides de LBDDS** <sup>(26,51)</sup>

	Spray Drying	Spray Cooling	Granulation humide	Adsorption sur vecteur solide
Principe	Dissolution de l'API puis nébulisation et évaporation de la phase liquide	Dissolution de l'API puis nébulisation et refroidissement de la phase liquide par l'air	Mélange de poudre d'API et de liant fondu (15-25%) dans un mélangeur	Adsorption sur un vecteur solide (SiO <sub>2</sub> / silicate de calcium/ aluminometasilicate de magnésium) d'une phase liquide
Solvant	Phase organique	Phase lipidique	Phase lipidique	Phase lipidique
Liant			Phase lipidique	
Produit formé	Microparticule D'API + Ajout d'excipients lipidiques $\pm$ vecteur solide	Microsphères	Granule Microsphère	Vecteurs solides

Dans la technique de spray drying, l'ajout d'excipient lipidique permet la formation de liaisons hydrogènes avec l'API ce qui stabilise la forme amorphe produite.

Dans la technique de granulation humide, la fusion du liant est assurée par la friction des particules (solides/semi-solides) pendant le mélange.

Dans la technique d'adsorption sur vecteur solide, Le vecteur est sélectionné de manière à favoriser l'adsorption et obtenir le meilleur écoulement possible après cette étape d'adsorption.

Les avantages de ce procédé sont une bonne uniformité de teneur et une forte exposition aux lipides.<sup>(51)</sup>

### 3.7 Avantage(s) et limite(s)

#### 3.7.1 Avantage(s)

Ces systèmes permettent de contrôler la libération d'un contenu élevé d'APIs faiblement hydrosolubles en réduisant l'influence du bol alimentaire au sein d'une formulation stable, biodégradable et biocompatible.

De plus une grande variété d'excipients sont disponibles.

Malgré cette réalité, les spécialités de LBDDS commercialisées sont en infériorité numérique(25/1) par rapport aux formulations conventionnelles.<sup>(51)</sup>

Une exacte caractérisation et évaluation de ces systèmes de délivrance, de leur stabilité, de leur classification et des problèmes juridiques affectent le nombre de formulations.<sup>(51)</sup>

#### 3.7.2 Limite(s)

Les APIs faiblement solubles dans l'eau avec un log de P et une solubilité dans les lipides élevée mais possédant un point de fusion bas sont pertinents pour une formulation de LBDDS.

Cependant beaucoup d'APIs ne possèdent pas une solubilité lipidique suffisante comme ceux avec une forme cristalline très stable

La limite de solubilité à atteindre a été estimée dans une publication entre 25 et 50 mg/ml.

De plus, il est difficile de modéliser le comportement complexe des LBDDS in vivo et si un API est un candidat pertinent pour être formulé sous forme de LBDDS.

En effet, il existe un déficit d'outils qui permettraient de correctement classer, caractériser et modéliser les performances in vivo de telles formulations.<sup>(33)</sup>

Leur développement requiert donc une compréhension correcte des propriétés physicochimique liées à l'API, aux excipients lipidiques et aux processus de digestions gastro intestinales.

Ainsi, la variété de classes de composés au sein des excipients lipidiques représente le défi majeur dans le développement de ces systèmes.

De fait, les LBDDS constituent une technologie complexe inhérente à la pléthore de facteurs et d'excipients lipidiques (lipides, cosolvants et surfactants) à sélectionner pour leur formulation et qui influent sur leur performance.

Cependant la perspective de ces systèmes de délivrance paraît prometteuse.<sup>(51)</sup>

## 4 Rôle des émulsions lipidiques injectables par voie IV (IVLEs) dans la délivrance des APIs

### 4.1 Délivrance d'APIs par voie parentérale

#### 4.1.1 Définition

Le terme parentéral est constitué de deux racines grecques : « para » signifiant à côté de et « enteron » signifiant intestin.

Ainsi toutes voies d'administrations qui contournent le système digestif sont qualifiées de parentérales.<sup>(45)</sup>

Les formes parentérales incluent les implants biodégradables, les patchs transdermiques ainsi que les systèmes de délivrance oculaire.

Cependant leur utilisation dans les systèmes de soins implique bien souvent l'injection des APIs de manière intradermique, sous-cutané, intramusculaire, IV et intra-artériel.

Bien qu'étant invasive, les injections restent une voie d'administration indispensable pour une large gamme d'APIs.

Habituellement, les formes parentérales sont présentées sous formes de solutions, de suspensions ou d'émulsions.<sup>(29)</sup>

#### 4.1.2 Comparaison entre la voie entérale et parentérale pour la délivrance des APIs

*Les avantages de la voie parentérale constituent les limites de la voie entérale et réciproquement (voir **Tableau 11**).*

Table 11. Comparaison entre la voie orale et la voie parentérale (IV) dans l'administration d'APIs aux patients (26,28,29,60,61)

	Entérale	Parentérale (IV)
<b>Utilisation</b>	Voie idéale la plus courante pour l'administration de médicaments aux patients	Destiné aux patients hospitalisés présentant un état d'inconscience ou un TGI non fonctionnel.
<b>Avantage(s)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bien acceptée par le patient</li> <li>- Facile à administrer</li> <li>- Economique</li> <li>- Sûr</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rapidité d'action</li> <li>- Haut profil d'absorption</li> <li>- Evite l'effet du premier passage hépatique et peut donc augmenter la durée de l'effet thérapeutique</li> <li>- Evite le contact avec le TGI qui peut entraîner la dégradation de l'API</li> <li>- Capable de délivrer des APIs de haut poids moléculaire possédant une faible absorption par voie orale (e.g. protéines)</li> </ul>
<b>Limite(s)</b>	<p><b><u>Faible biodisponibilité dans certain cas :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Faible hydrosolubilité de l'API</li> <li>- Faible perméabilité de l'API</li> <li>- Instabilité de l'API</li> <li>- Métabolisme rapide de l'API</li> </ul>	<p><b><u>Sécurité :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque d'occlusion des vaisseaux sanguins pour les APIs faiblement hydrosolubles</li> <li>- Invasive</li> <li>- Stérilité requise</li> </ul>

#### 4.1.2.1 La voie orale

Les spécialités commercialisées par voie orale permettent généralement d'atteindre les concentrations thérapeutiques nécessaires à l'efficacité des APIs.<sup>(60)</sup>

Cependant, elle peut être limitée lors de l'utilisation d'APIs possédant certaines propriétés physico-chimiques qui engendrent une faible biodisponibilité de celui-ci.<sup>(26,28)</sup>

Plusieurs médicaments sur le marché souffrent de ces problèmes avec une faible tolérance et sécurité qui y sont associée.<sup>(27)</sup>

#### 4.1.2.2 La voie parentérale (IV)

De fait, la méthode la plus critiquée pour la délivrance d'APIs est la voie IV.

La voie IV offre un haut profil d'absorption et par conséquent favorise l'absorption des médicaments.

En raison de la faible solubilité des APIs, il est impossible et en fait dangereux d'administrer des solutions IV car cela peut potentiellement précipiter et provoquer l'occlusion des vaisseaux sanguins.

Les galénistes ont donc eu recours à de nombreuses stratégies pour la formulation d'APIs hydrophobes via cette voie.<sup>(45)</sup>

#### 4.1.3 Stratégie(s) de formulation des APIs faiblement hydrosolubles par voie IV

La stratégie de formulation la plus largement utilisée consiste en l'utilisation d'un système hétérogène qui consiste simplement à l'utilisation d'une émulsion huile dans eau (O/W) simple ou d'une émulsion multiple eau dans huile dans eau (W/O/W).

Les autres approches les plus communes et les plus traditionnelles pour la délivrance parentérale IV d'APIs faiblement solubles sont la complexation et la solubilisation dans des micelles et liposomes comme vecteurs parmi tant d'autres.

Cependant ces approches possèdent plusieurs limitations :

- La cyclodextrine est chère et peut montrer une faible complexation avec l'API
- La capacité de solubilisation et de complexation des micelles.
- Le haut coût de production des liposomes.

C'est pourquoi, il y a un besoin croissant d'améliorer les stratégies de formulation afin d'améliorer la délivrance parentérale IV des APIs hydrophobes.

Les émulsions ainsi que les microémulsions sont largement utilisées pour la délivrance d'APIs lipophiles ou même hydrophiles en incluant ceux possédant une faible perméabilité.<sup>(45)</sup>

En effet, la synthèse de prodrugs lipophiles ou de dérivés d'APIs peut permettre aux APIs hydrophiles ou faiblement lipophiles de se localiser dans la phase huileuse de l'émulsion.<sup>(61)</sup>

Récemment, les micros et nanoémulsions ont acquis un intérêt croissant comme véhicule pharmaceutique d'APIs depuis qu'elles ont montré un grand potentiel dans la gestion des problèmes liés à la délivrance de substances faiblement hydro et lipo soluble.<sup>(45)</sup>

## 4.2 Les émulsions lipidiques injectables par voie (IVLEs)

Les émulsions de nutrition parentérale injectables ont été utilisées traditionnellement en clinique dans le monde entier pendant plus de 40 ans.<sup>(62)</sup>

Récemment, les émulsions lipidiques injectables par voie IV (IVLEs) ont commencé à être considérées comme un véhicule cohérent pour la délivrance d'APIs hydrophobes et ont donc été utilisées.<sup>(41,63)</sup>

Cette approche pour la délivrance d'APIs trouve sa voie par le biais des formulations de nutrition parentérale qui sont maintenant bien établies.<sup>(41)</sup>

L'Intralipid® constitue un exemple d'IVLE de nutrition parentérale lipidique largement utilisé et possédant une bonne tolérance clinique qui offre ainsi la possibilité de l'utiliser comme véhicule de délivrance pour les APIs faiblement hydrosolubles.<sup>(61,64)</sup>

#### 4.2.1 Estimation du risque toxique des excipients lipidiques

Bien que des effets secondaires aient été associés à l'administration d'un grand volume de lipides dans le cadre de la nutrition parentérale, leurs potentiels effets négatifs ne devraient cependant pas être aussi sévères quand ils sont utilisés dans le cadre de la délivrance d'APIs si l'on considère la petite quantité impliquée.

Un exemple pratique est le Diprivan® qui est une IVLE dosée à 10 mg de propofol pour 1 ml de véhicule qui contient lui-même 10 g de lipides pour 100 ml de véhicule.<sup>(41,65)</sup>

Cette spécialité est indiquée dans l'anesthésie et si on considère le cas le plus défavorable pour son utilisation, c'est-à-dire le cas d'un adulte de 70 kg en soins intensifs avec une infusion continue d'une dose de 6mg/Kg/H de propofol pendant 24 heures :

- i. La dose de propofol nécessaire sera de  $6 \times 70 \times 24$  mg soit 10.08 g ce qui correspond approximativement à  $1000 \times 10$  mg soit 1000 ml **de Diprivan®** et donc **100 g de lipides**
- ii. Or le dosage journalier d'**Intralipid® 20%** pour un adulte de 70 kg ne doit pas excéder **175 g de lipides**
- iii. Par conséquent, comparé à l'**Intralipid®**, 1.8 fois moins de lipides sera administré.

Ainsi dans le cas d'émulsions formulées avec des petits volumes d'injections, les effets secondaires potentiels associés aux lipides ne constituent pas vraiment un problème en soi.<sup>(41)</sup>

## 4.2.2 Emulsions : généralités

*Les IVLEs sont des systèmes de même nature que les SEDDS.*

### 4.2.2.1 Les émulsions

Un mélange immiscible d'huile et d'eau peut être émulsifié en utilisant un surfactant pour créer :

- Une émulsion huile dans eau (O/W) avec des globules d'huile entourés par la phase aqueuse
- Une émulsion eau dans huile (W/O) avec des globules d'eau entourés par la phase huileuse.

Dans une émulsion O/W, il est généralement supposé que les globules d'huiles soient entourés par des surfactants émulsifiants, qui sont en contact avec la phase aqueuse.

Certaines nécessitent un haut niveau d'énergie qui peut être atteint par l'augmentation de la température, le mélange, la sonication, et l'homogénéisation à haute pression (e.g. microfluidisation, homogénéisateur à haute pression (HHP)) et d'autres une faible énergie comme les émulsions autoémulsifiantes

Le diamètre des globules peut se situer dans un intervalle allant du nanomètre jusqu'au micromètre et plus encore.

Le type d'émulsion créé est déterminé par :

- La concentration en huile, en eau et en surfactant(s)
- La structure des huiles et des surfactants
- La température
- Les conditions du processus d'émulsification<sup>(66)</sup>

### 4.2.2.2 Propriété(s) des émulsions et surfactants

En général, les émulsions O/W sont considérées comme possédant une meilleure biocompatibilité que les émulsions W/O émulsions.

La sélection optimale des surfactants est souvent basée sur la nature de l'huile et du type d'émulsion désiré (O/W ou W/O).

Les émulsions W/O sont plus visqueuses, restent plus longtemps au site d'injection, et ont plus de réaction au niveau de celui-ci.<sup>(66)</sup>

Les émulsions sont également instables par nature et sujette à plusieurs types de déstabilisation.<sup>(67)</sup>

La taille des globules a un impact majeur sur l'apparence, la rhéologie, la couleur, la texture, la stabilité, et la durée de vie de l'émulsion.<sup>(63)</sup>

- Surfactants

Les huiles qui composent les émulsions W/O ou W/O ont une valeur de HLB spécifique pour stabiliser de manière optimale ces systèmes émulsionnés via les surfactants.<sup>(66)</sup>

### Hydrophylic Lipophylic Balance (HLB)

Une échelle appelée Hydrophylic Lipophylic Balance (HLB) a été créée pour classifier les propriétés émulsifiantes des surfactants et leur attribue une valeur de 1 pour les plus lipophiles à 20 pour les plus hydrophiles.

Un surfactant avec une haute valeur de HLB interagit fortement avec l'eau et à contrario une faible valeur de HLB indique une interaction préférentielle avec l'huile.

Un surfactant possédant une faible valeur de HLB peut être combiné avec un autre surfactant qui lui possède une haute valeur de HLB pour créer un film interfacial stable entre les deux milieux composant l'émulsion.

Les combinaisons de surfactants créent des émulsions plus stables, ce qui pourrait être expliqué par leurs distributions moléculaires plus étroites à l'interface entre les deux phases.<sup>(66)</sup>

- Instabilité

Les émulsions subissent des phénomènes de déstabilisation irréversible qui correspondent à un changement de la taille globulaire avec un retour impossible à l'état initial.

Elles subissent également des phénomènes réversibles avec une taille stable mais avec un système qui devient moins homogène avec un retour possible à l'état initial par simple agitation.

Les mécanismes à l'origine de la déstabilisation irréversible ne se produisent pas toujours séparément ni avec la même ampleur et peuvent interagir entre eux en s'amplifiant mutuellement.<sup>(59)</sup>

Ces mécanismes sont principalement la floculation, la coalescence, le crémage et le vieillissement d'Ostwald.<sup>(66)</sup>

### Murissement d'Ostwald

Il correspond à l'augmentation de la taille globulaire au cours du temps.

Il trouve son origine dans la polydispersité de la taille globulaire ainsi que l'existence de la pression de Laplace.

La pression de Laplace correspond à la différence de pression entre l'intérieur et l'extérieur du globule.

Elle est inversement proportionnelle au rayon globulaire ce qui implique que les globules de petites tailles possèdent un plus grand potentiel chimique que les globules de grandes tailles.

Il en résulte dans le cas d'une émulsion (O/W) une plus grande solubilité dans la phase dispersée des lipides contenus par les plus petits globules suivie par leur diffusion vers les globules de plus grandes tailles jusqu'à la disparition complète de ces globules de taille inférieure.<sup>(59)</sup>

Autrement dit, ce phénomène physicochimique provoque l'augmentation de la taille globulaire en raison de la diffusion des molécules lipidiques des plus petits vers les plus grands globules en raison de la pression de Laplace située à l'interface des deux milieux émulsionnés.<sup>(66)</sup>

En pratique à partir d'une taille globulaire de 1  $\mu\text{m}$  la différence de solubilité est trop faible pour entraîner ce phénomène.<sup>(59)</sup>

### Le phénomène de coalescence

Cela correspond à la fusion des globules suite à la rupture du film (espace interglobulaire) formé par la phase continue ce qui entraîne un déphasage in fine.

Il représente donc le phénomène inverse observé lors d'une dispersion.

De facto, les phénomènes qui favorisent le rapprochement des globules entre eux favorisent donc également la coalescence.<sup>(59)</sup>

### Floculation

Cela correspond à l'agglomération des globules en grappe appelée floccs.

Ce phénomène est régi par l'équilibre entre les forces d'agitation et les forces d'interactions globulaires.

Les forces d'agitation sont dues au mouvement brownien qui correspond aux chocs entre les molécules de solvant et les globules qui induisent des chocs entre globules eux-mêmes.<sup>(59)</sup>

Les forces d'interactions correspondent aux forces attractives de Van der Waals ainsi qu'aux forces répulsives liées à la présence à la surface des globules de la double couche électrostatique (couche de Stern et couche diffuse de Gouy).<sup>(55,59)</sup>

### Crémage ou sédimentation

Le crémage ou sédimentation correspond à l'équilibre entre les forces de pesanteurs que subissent les globules et les mouvements browniens du système.

La résultante de ce phénomène entraîne une inhomogénéité de l'émulsion au repos.  
(54,59)

- Taille des globules

La taille des globules ainsi que sa distribution peuvent être influencées par plusieurs facteurs inhérents à la conception de la formulation comme :

- Les caractéristiques de la phase lipidique et aqueuse
- Les caractéristiques des surfactants
- le conditionnement <sup>(63)</sup>

La taille exerce également une influence sur la stabilité de l'émulsion.

En effet, les globules de plus grande taille sont susceptibles d'entraîner une déstabilisation par des mécanismes de crémage et de coalescence hétérogène jusqu'à la séparation des deux phases constitutives de l'émulsion.<sup>(67)</sup>

#### 4.2.3 Caractéristique des IVLEs

Les IVLEs ont des exigences de sécurité et de stabilité additionnelles qui doivent être prises en compte lors de leur formulation et de leur utilisation.<sup>(66)</sup>

L'utilisation parentérale de ces systèmes implique qu'ils ne sont pas préparés physiologiquement in situ au sein du système digestif via l'hydrolyse par les lipases pancréatiques, l'émulsification par les acides biliaires, et la répartition au sein des chylomicrons endogènes comme pour les lipides alimentaires.

Ainsi, les lipides utilisés en IV doivent être préparés avant leur transfert dans le compartiment sanguin hydrophile en utilisant des PLs qui permettent l'émulsification d'un cœur hydrophobe de TAGs.

Les IVLEs ont donc une similarité structurale analogue aux chylomicrons physiologiques.<sup>(68)</sup>

##### 4.2.3.1 Exigences de sécurité

Le problème majeur de sécurité lors de l'utilisation de ces systèmes est le risque embolique des GLs.<sup>(62)</sup>

En effet, un des mécanismes à l'origine de l'embolie lipidique est l'agglutination des lipides exogènes injectés comme cela peut être le cas avec les émulsions de nutrition parentérale tel que l'Intralipid®.<sup>(64,69)</sup>

L'embolie graisseuse est définie comme la présence de GLs dans la microcirculation et est associée au syndrome d'embolie graisseuse qui représente une manifestation systémique dans le continuum de cette dissémination.<sup>(70)</sup>

De facto, les caractéristiques physicochimiques de l'émulsion jouent un rôle important dans son activité et sa sécurité.<sup>(66)</sup>

- Taille des GLs

Les GLs d'une taille supérieure à 5 µm engendrent un risque embolique ou d'occlusion des capillaires au cours de l'injection de l'émulsion et sont donc associés à sa sécurité.<sup>(63,67)</sup>

Les agrégats de GLs instables formés sont piégés dans les poumons, le foie, et le système réticulo endothéliale.

Les GLs entre 4µm et 9µm s'accumulent quant à eux dans les capillaires pulmonaires.<sup>(71)</sup>

Cela peut mener à un dysfonctionnement hépatique et à des embolies pulmonaires.<sup>(63)</sup>

- Stérilité

Les IVLEs doivent être stériles, soit au moyen d'une filtration stérilisante à 0.2µm ou par l'utilisation d'autres moyens tel que l'autoclave.<sup>(66)</sup>

- Innocuité et stabilité des excipients

Les excipients des émulsions doivent être considérés comme généralement sûrs pour l'usage parentérale.<sup>(66)</sup>

Par exemple, l'oxydation des lipides de l'émulsion forment des peroxydes qui peuvent causer des maladies cardiovasculaires et peuvent provoquer la mort cellulaire ou endommager l'ADN, les lipides ainsi que les protéines.<sup>(41,63)</sup>

Ainsi, ils font partie des indicateurs du contrôle qualité.<sup>(63)</sup>

Les phytostérols qui sont des isomères du cholestérol ont été associés à des effets secondaires sur la fonction hépatique.<sup>(41)</sup>

- pH et tonicité

Les IVLEs doivent éviter les valeurs de pH extrêmes et sont préférablement isotoniques pour assurer la biocompatibilité du système de délivrance.<sup>(66)</sup>

#### 4.2.3.2 Exigences de stabilité

Comme les IVLEs sont des systèmes instables sujet à des changements physiques au cours du temps, la stabilité constitue également un problème majeur de sécurité en lien avec le changement de la taille globulaire et la dégradation chimique des lipides.<sup>(59,62,63,70)</sup>

De plus, les GLs supérieurs à 5 µm ont un impact sur la stabilité de l'émulsion et donc également un impact indirect sur sa sécurité.<sup>(63)</sup>

En effet, pour être un véhicule pharmaceutique efficace, il est essentiel que les excipients créent une formulation stable qui n'affecte pas le profil de sécurité de l'API.

Ainsi, la stabilité de l'émulsion est la principale préoccupation pour les fabricants.<sup>(66)</sup>

Elle peut être optimisée par une sélection appropriée d'huile, de surfactants, et de composants aqueux ainsi que les conditions du procédé de production.<sup>(66)</sup>

- Stockage

Lors de sa production, l'utilisation d'azote pour le conditionnement de celle-ci permet de réduire l'oxydation des lipides et ainsi la quantité de peroxyde formée et a également un impact sur la taille globulaire.<sup>(63)</sup>

Un emballage extérieur lors du conditionnement peut également être ajouté pour éviter l'oxydation par un effet barrière.

L'ajout d'un absorbeur d'oxygène permet la chélation de l'oxygène restant entre le suremballage et l'emballage du conditionnement qui peut être couplé à un indicateur d'intégrité qui change de couleur en cas de la perte de l'intégrité du suremballage.<sup>(64)</sup>

La température est également un paramètre important pour le stockage car elle influe sur la taille des GLs et la peroxydation lipidique.<sup>(63)</sup>

Cependant, les IVLEs ne doivent pas être congelées et doivent être réfrigérées en dessous de 25°C.<sup>(63,64)</sup>

De plus, cet intervalle de température pourrait être trop étendu car à une valeur proche de cette température la taille des GLs est instable et une plus faible température pourrait limiter l'oxydation.

Ainsi, l'utilisation d'intervalles de température de stockage plus rigoureux qui seraient inférieurs à 15°C serait bénéfique pour étendre la durée de vie des produits.

Une étude a également montré que la surface disponible des GLs pouvait accélérer l'oxydation lipidique.

En effet, la vitesse de cette oxydation avait augmenté parallèlement à la diminution de la taille globulaire.

Ceci trouve une explication en raison de l'augmentation de la surface par unité de volume offerte aux pro-oxydants à l'interface des globules lors de la diminution de leur taille.<sup>(63)</sup>

#### 4.2.3.3 *Contrôle qualité*

Les indicateurs de contrôle qualité des IVLEs incluent l'apparence, la taille globulaire et sa distribution, le pH, le potentiel zêta ( $\zeta$ ) et l'oxydation lipidique.<sup>(63)</sup>

- **Taille des GLs**

L'United State Pharmacopeia (USP) indique que les deux régions caractéristiques de la distribution de la taille des GLs que sont le Mean Droplet Size (MDS) et le Percentage of FAT residing in globules larger than 5  $\mu\text{m}$  (PFAT5) doivent être contrôlées dans des limites spécifiées.<sup>(63)</sup>

##### *Méthode de contrôle : MDS et PFAT5*

Elle recommande deux méthodes pour la détermination de celles-ci qui ont été développées avec des critères qui permettent de vérifier la stabilité des IVLEs.<sup>(62,63)</sup>

La première mesure la taille moyenne des globules (MSD) et la deuxième la distribution qui correspond à la distribution de la taille globulaire supérieure à 5 $\mu\text{m}$  (PFAT5).<sup>(62)</sup>

##### *Mean Droplet Size (MDS)*

La première méthode implique des techniques de diffusion de la lumière qui sont utilisées pour la détermination de la taille globulaire moyenne dans les IVLEs.

Le MDS ne doit pas excéder 500 nm pour toute la durée de vie du produit.<sup>(41,63)</sup>

Par exemple, l'Intralipid® 10% et l'Intralipid 20% ont respectivement un MDS de 276 nm et 324 nm.<sup>(41)</sup>

##### *Percentage of fat residing in globules larger than 5 $\mu\text{m}$ (PFAT 5)*

La deuxième méthode est basée sur l'extinction de la lumière ou son obscuration qui est utilisée pour déterminer l'ampleur de l'étendue de la valeur du diamètre des globules (>5 $\mu\text{m}$ ) dans les IVLEs et correspond au paramètre nommé PFAT5.<sup>(63)</sup>

Le PFAT5 est défini par l'USP comme le pourcentage de lipides comprenant les globules supérieurs à 5 µm (PFAT5) pour IVLE donnée qui ne doit pas dépasser 0.05% et ceci tout au long de la durée de vie du produit.<sup>(41,63,71)</sup>

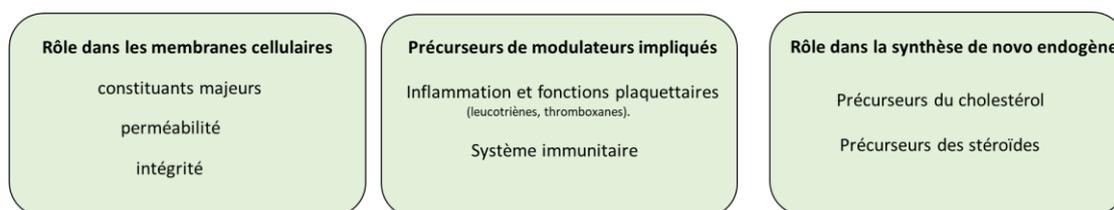
C'est ce paramètre qui est le plus important pour la sécurité de l'injection.<sup>(62)</sup>

En effet des valeurs de PFAT5 supérieures aux limites exigées peut causer des problèmes de sécurité, tel que des embolies pulmonaires et des dysfonctionnements hépatiques.

Une séparation de phase est visuellement observable quand ce paramètre excède 0.4%.<sup>(63)</sup>

#### 4.2.4 IVLEs de nutrition parentérale : fondement de l'approche pour la délivrance d'APIs hydrophobes par voie parentérale

Les lipides ont de multiples rôles physiologiques qui sont vitales (voir **Figure 23.**).



**Figure 23. Fonctions physiologiques des lipides** <sup>(28)</sup>

Les IVLEs ont pour but de reproduire le système de délivrance physiologique des lipides en imitant artificiellement les chylomicrons.<sup>(16,68)</sup>

Les progrès dans la conception de ces systèmes au niveau de leur composition ont engendré de nouvelles perspectives pour leurs futures applications cliniques.

En effet, les nouveaux lipides contenus dans l'huile d'olive et de poisson pourraient fournir un meilleur profil de sécurité par rapport aux LCFAs et MCFAs traditionnellement utilisés.<sup>(41)</sup>

##### 4.2.4.1 Historique

Des efforts de recherche considérables ont été entrepris pour obtenir des produits suffisamment stables et sûrs afin convenir à la demande nutritionnelle des patients sous PNS (Voir **Figure 24.**)<sup>(68)</sup>

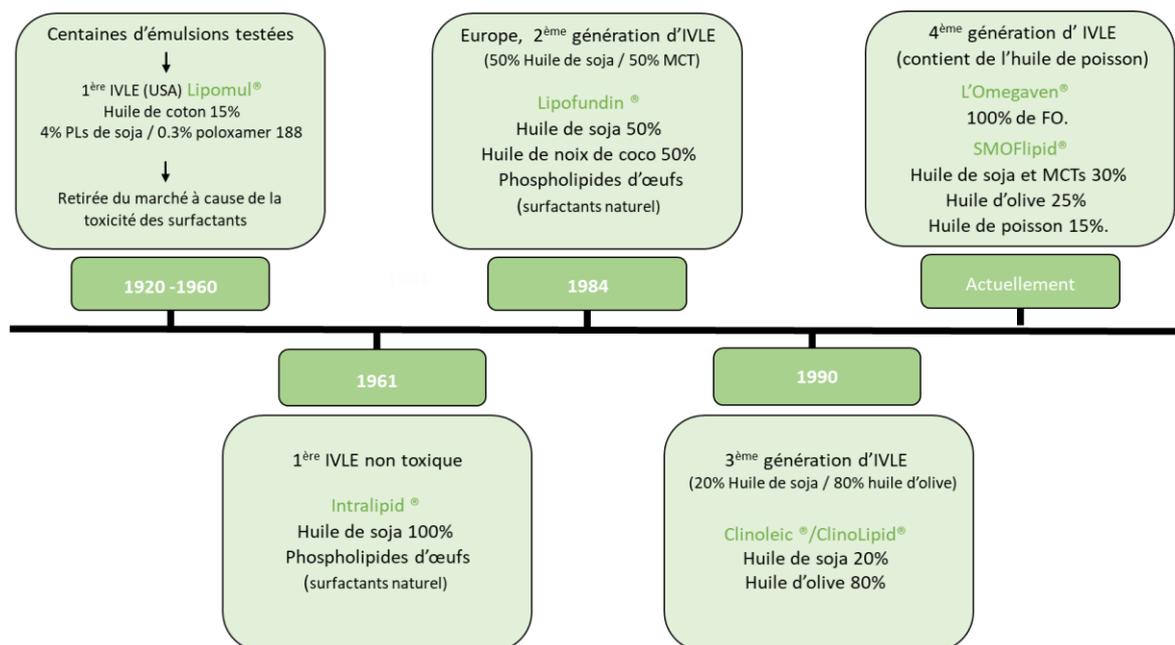


Figure 24. Timeline des IVLEs de PNS (41,68,72-74)

La spécialité d'IVLE Intralipid® a constitué le pilier de la PNS lipidique.

Toutefois, le haut contenu en  $\omega_6$  de l'huile de soja entraîne des complications inflammatoires systémiques et un dysfonctionnement du SRE.

De nouvelles générations d'IVLEs ont donc été successivement développées pour résoudre ces problèmes.

Actuellement, une quatrième génération d'IVLEs riche en  $\omega_3$  est disponible sur le marché.<sup>(68)</sup>

#### 4.2.4.2 Composition

Comme pour les SEDDS, la phase lipidique (TAGs) des IVLEs peut provenir de différentes sources végétales qui possèdent des contenus différents en FAs.<sup>(26,28,68)</sup>

Les différentes sources de TAGs sont l'huile de soja, l'huile d'olive, l'huile de carthame, l'huile de noix de coco et l'huile de poisson.

Chaque huile diffère également par son contenu en phytostérol,  $\alpha$  tocophérol et son impact dans l'EFAD.

En plus des émulsifiants, de l'oléate de sodium est ajouté comme agent stabilisant ainsi que de la glycérine comme agent osmotique.<sup>(68)</sup>

- Acides gras (FAs)

## Nomenclature oméga ( $\omega$ ) et delta ( $\Delta$ )

Dans le domaine de la biologie, la localisation des insaturations s'effectue selon la nomenclature oméga ( $\omega$ ).<sup>(68)</sup>

A contrario, dans le domaine de la chimie, on localise ces insaturations selon la nomenclature delta ( $\Delta$ ) appartenant à l'International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC).

Selon l'IUPAC, les positions des carbones constituant la chaîne carbonée sont déterminées en fonction de la position d'un carbone de référence qui correspond au carbone appartenant à la fonction carboxylique du FA.

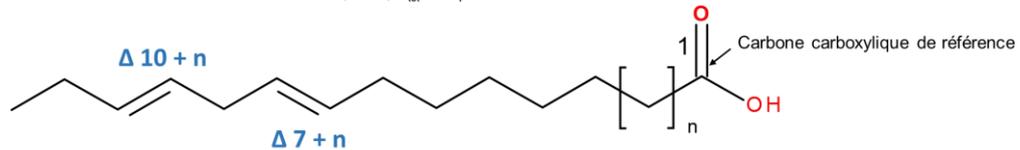
Celui-ci est désigné comme le premier carbone ( $C_1$ ) et est noté delta ( $\Delta$ ) et les positions des insaturations présentes sur la chaîne carbonée sont également référencées de cette manière.

La classification oméga ( $\omega$ ) utilise quant à elle le dernier carbone\* de la chaîne carbonée comme référence (voir **Figure 25**).

Elle a été instaurée dans un but pratique afin de faciliter les recherches dans le domaine de la biologie.<sup>(75)</sup>

### Nomenclature Delta ( $\Delta$ )

$n$  : nombre de carbones additionel ;  $n \geq 1$  ;  $n_{tot} \geq 14$  pour les PUFAs/MUFAs



### Nomenclature Oméga ( $\omega$ )

$n$  : nombre de carbones additionel ;  $n \geq 1$  ;  $n_{tot} \geq 14$  pour les PUFAs/MUFAs

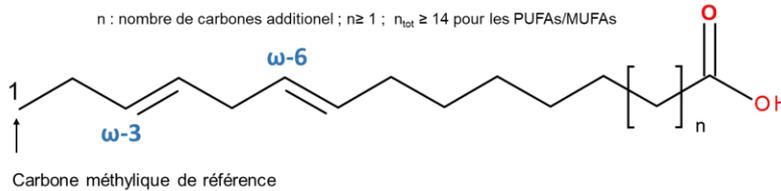


Figure 25. Nomenclature oméga ( $\omega$ ) et delta ( $\Delta$ ) (75)

*N.B. \*selon la classification delta ( $\Delta$ )*

### Classification des FAs

Les FAs sont des composants importants des IVLEs de PNS et sont classifiés selon plusieurs de leurs caractéristiques (voir **Tableau 12.**)<sup>(68)</sup>

**Tableau 12. Classification des FAs selon la longueur de la chaîne carbonée et le degré d'insaturations** (68)

	Longueur de la chaîne carbonée	Degré d'insaturations
SCFAs : FAs à chaîne courte	[2 ; 4]	[Saturé = 0]
MCFAs : FAs à chaîne moyenne	[6 ; 12]	[Saturé = 0]
LCFAs : FAs à chaîne longue	$\geq 14$	[Saturé = 0 ; MUFAs* = 1 ; PUFAs $\geq 2$ ]

\*MUFAs : Acides gras monoinsaturés

### Comparaison de la composition lipidique des différentes huiles

Les sources végétales d'huile se différencient par leur composition relative en lipides (voir **Tableau 13 et 14.**)<sup>(68)</sup>

**Tableau 13. Type de FAs % (m/m) selon la source végétale d'huile (68)**

	Huile de soja	Huile de coco	Huile d'olive	Huile de poisson
A.Linoléique ( $\omega$ -6)	50	2	4	1-3
A. $\alpha$ linoléique ( $\omega$ -3)	10	0	0	1.3-5.2
EPA ( $\omega$ -3)	0	0	0	5.4-13.9
DHA ( $\omega$ -3)	0	0	0	5.4-26.8
A. Oléique ( $\omega$ -9) (MUFA)	25	6	85	16-20
MCTs	0	65	0	0
SCFAs	15	27	11	10-20
<b>Légende*</b>	<b>Minoritaire &lt; 15 %</b>	<b>Modéré [15 % - 40 %]</b>		<b>Majoritaire &gt; 40 %</b>

**Tableau 14. Autres composants lipidiques en mg/100 mg d'huile selon la source végétale d'huile (68)**

	Huile de soja	Huile de coco	Huile d'olive	Huile de poisson
Phytostérols	300	70	200	Trace
$\alpha$ tocophérole	6.4-7.5	0.2-2	10-37	45-70
<b>Légende*</b>	<b>Faible &lt; 10 mg/100 mg</b>		<b>Modéré</b>	<b>Elevé</b>

Les phytostérols sont des stérols dérivés des plantes qui ressemblent structurellement au cholestérol mais ne sont pas métabolisés par le corps humain.

L'  $\alpha$  tocophérol possède une fonction antioxydante qui permet donc le recyclage des radicaux libres provenant des lipides peroxydés et ainsi la prévention de la propagation de l'oxydation dommageable des lipides. (68)

*N.B. \* les légendes des différents tableaux sont issues d'interprétations personnelles de la proportion relative des différents composants des sources végétales d'huile entre-elles.*

## Cas d'un mélange d'huile

Les proportions des différents composants des huiles varient en fonction de la fraction d'huile mélangée (voir **Equation 12 i,ii,iii,iv**).

Equation 12. (i,ii,iii,iv) Equation de la proportion relative d'un composant d'une huile(i), d'un mélange d'huile (iii) et propriété mathématique (ii ; iv)

i.	$F_{mi} \% = \frac{m_i}{m_{tot}}$	avec	$F_{mi} \% : \text{Fraction massique du composant de l'huile (\%)} m_i : \text{masse du composant (g)} m_{tot} : \text{masse de l'ensemble des composants de l'huile (g)}$
ii.	$\sum_{i=k}^n F_{mi} \% = 1$		
iii.	$F_{Mi} \% = \sum_{i=k}^n a_i \cdot F_{mi} \%$	avec	$F_{Mi} \% : \text{Fraction massique du composant dans le mélange d'huiles (\%)} a_i : \text{pourcentage d'huile dans le mélange (\%)} F_{mi} \% : \text{Fraction massique du composant de l'huile (\%)}$
iv.	$\sum_{i=k}^n F_{Mi} \% = 1$		

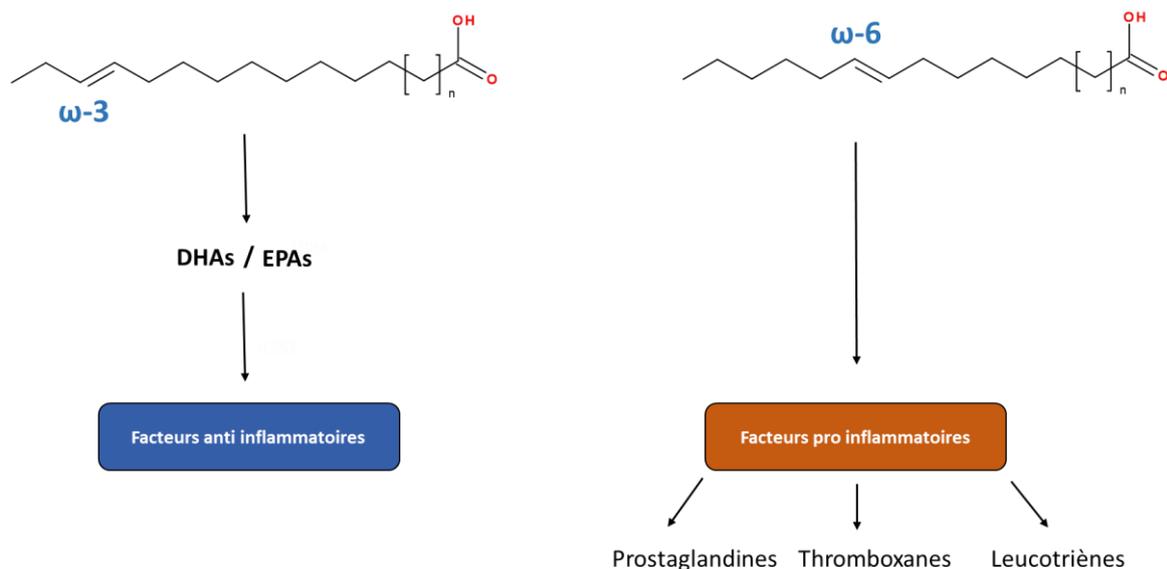
#### 4.2.4.3 Classification des IVLEs de PNS selon leur composition et propriétés associées

Les IVLEs ont un contenu lipidique qui leur est propre ce qui peut mener à des conséquences différentes sur le plan biologique et clinique.

Ainsi, elles se différencient principalement par le type de FAs qui les compose et par la réponse inflammatoire qu'elles génèrent (voir **Tableau 15.**)<sup>(68)</sup>

Les principaux métabolites des FAs  $\omega 3$  sont les EPAs et les DHAs, qui agissent comme des précurseurs dans la synthèse des facteurs anti-inflammatoires.<sup>(16,68)</sup>

Les FAs  $\omega 6$  sont quant à eux les précurseurs des médiateurs pro inflammatoires qui comprennent les prostaglandines, les thromboxanes et les leucotriènes (voir **Figure 26.**)<sup>(68)</sup>



**Figure 26. Modulateurs inflammatoires et métabolites des  $\omega 3$  et  $\omega 6$  <sup>(68)</sup>**

Ainsi il a été suggéré qu'un facteur important dans le développement d'une IVLE était le ratio  $\omega 6:\omega 3$ .

Ceci a mené au développement de nombreuses combinaisons de phases huileuses d'IVLEs qui peuvent jouer un rôle dans l'immunité et inflammation.

Beaucoup de bénéfiques sont attendus de la part de lipides alternatifs comparés à ceux contenus dans l'huile de soja.

En effet, les formulations à base d'un mélange d'huile de soja et de MCTs, d'huile d'olive et d'huile de poisson sont immunomodulatrices et génèrent moins d'inflammation avec un contenu élevé en antioxydants et baissent le risque de cholestase.<sup>(68)</sup>

**Tableau 15. Propriétés et composition en  $\omega 3$  et  $\omega 6$  selon la génération d'IVLEs <sup>(41,68)</sup>**

	IVLEs 1 <sup>ère</sup> génération	IVLEs 2 <sup>ème</sup> génération	IVLEs 3 <sup>ème</sup> génération	IVLEs 4 <sup>ème</sup> génération
<b>Réponse inflammatoire</b>	Positive	Neutre	Neutre	Négatif
<b>Réponse immunitaire</b>	Négative	positive	Neutre	
<b>Valeur absolue <math>\omega 6</math></b>	Elevé	Réduite de 50%	Réduite de 80%	Faible à modéré
<b>Valeur absolue <math>\omega 3</math></b>	Faible	Réduite de 50%	Réduite de 80%	Modéré à forte
<b>Ratio <math>\omega 6 / \omega 3</math></b>	Elevé 7:1	Elevé 7:1	Elevé 9:1	Faible 2.5 :1 1 : 8 (100% huile de poisson)

- IVLEs de première génération

Les lipides contenus dans l'huile de soja constituent la première génération de lipides qui a été utilisée pendant des décennies.<sup>(68)</sup>

Ceux sont des LCTs qui permettent de fournir une source d'énergie en dehors du glucose avec des PUFAs essentielles comme l'acide linoléique ( $\omega$ -6) et l'acide  $\alpha$  linoléique ( $\omega$ -3) ainsi que de la vitamine E et K.<sup>(41)</sup>

Ils contiennent une haute proportion de PUFAs avec 25% de FAs  $\omega$ -9 (acide oléique), sont riches en phytostérols avec un ratio en  $\omega$ -6 :  $\omega$ -3 élevé et estimé à 7:1.<sup>(68)</sup>

Un haut niveau de PUFA  $\omega$ -6 provoque l'augmentation de la production d'acide arachidonique qui à son tour mène à une augmentation de puissants médiateurs pro-inflammatoires comme le TNF  $\alpha$  et d'interleukine-6.

Ce haut niveau de PUFA a été également lié à une action immunosuppressive avec une diminution de la fonction du système réticulo endothéliale et l'inhibition des lymphocytes macrophages ainsi que de la fonction des neutrophiles bien que les données concernant ce sujet soient quelque peu contradictoires.<sup>(41,68)</sup>

La présence également d'un nombre élevé de doubles liaisons dans les PUFAs  $\omega$  -3 ou  $\omega$  -6 les rend sujet à la peroxydation lipidique.<sup>(41)</sup>

- IVLEs de deuxième génération

La seconde génération d'IVLEs a été développée à partir de MCTs provenant des huiles de coco ou d'autres huiles de noix tropicales pour résoudre les problèmes associés avec les LCTs (voir **Tableau 16.**).

Comme les MCTs ont un faible taux d'EFAs, on ne peut pas les utiliser comme seule source de lipide et le mélange avec de l'huile de soja (50% ) est donc nécessaire.

Elles contiennent donc 50% de moins de PUFAs  $\omega$ -6 mais le ratio en  $\omega$ -6: $\omega$ -3 reste inchangé.<sup>(41,68)</sup>

**Table 16. Caractéristiques des MCTs comparés aux LCTs** (16,26,28,41,68)

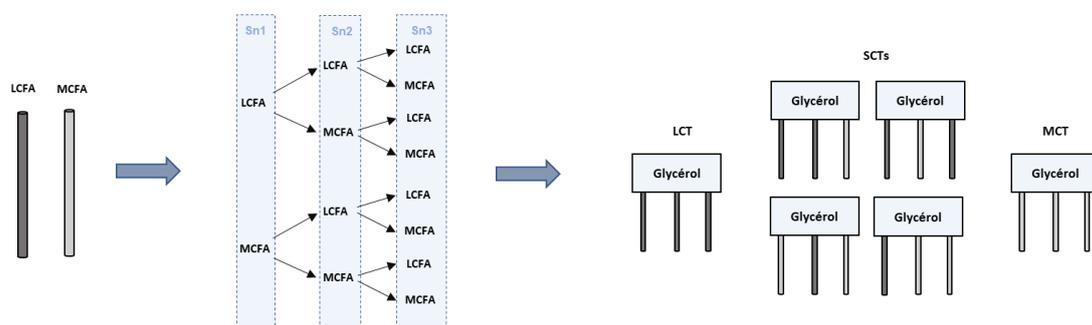
	MCTs	
<b>Propriété(s) physicochimique(s)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meilleurs solvants que les LCTs et SCTs</li> <li style="text-align: center;">↓</li> <li>○ Meilleure solubilisation des APIs</li> <li>- Réduction de la susceptibilité à l'oxydation</li> <li>- Meilleures stabilisations des APIs</li> </ul>	
<b>Stabilité chimique</b>	Résistant à la peroxydation	
<b>Métabolisation</b>	<p style="text-align: center;"><b><u>Avantage(s)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Clairance rapide : oxydation rapide et complète</li> <li style="text-align: center;">↓</li> <li>○ Augmentation de la production énergétique</li> <li>- Diminution de l'accumulation dans les adipocytes et les hépatocytes</li> <li style="text-align: center;">↓</li> <li>○ Facteur protecteur de la stéatose hépatique</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b><u>Inconvénients(s)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation de la DE et de la température</li> <li>- Toxicité du système nerveux centrale (SNC)</li> <li>- Cétose due à la métabolisation rapide</li> <li style="text-align: center;">↓</li> <li>○ Aggravation du diabète et des états cliniques d'acidose ou de cétozes</li> </ul>
<b>Réponse inflammatoire</b>	Inférieure	
<b>Réponse immunitaire</b>	Supposée être améliorée	

### Triglycérides structurés artificielles STAGs : Structolipid®

Une solution est de créer artificiellement des triglycérides structurés (STAGs) produits chimiquement ou enzymatiquement par des réactions d'interestérifications sur les groupements hydroxyles du glycérol.<sup>(41)</sup>

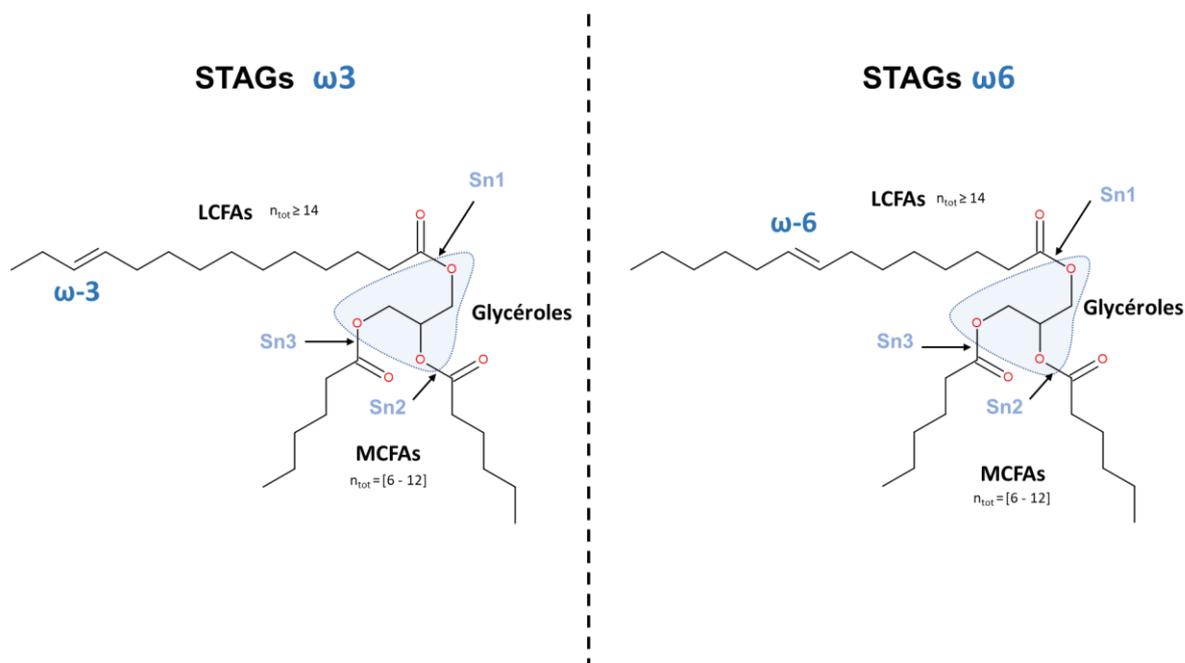
La spécialité commercialisée **Structolipid®** est composée de 75% de STAGs et d'une proportion minoritaire de LCTs provenant de l'huile de soja et d'MCTs provenant de l'huile de coco et/ou du noyau de palme.<sup>(76)</sup>

Les LCFAs et MCFAs sont distribués au hasard lors de l'hydrolyse, grâce à un mélange équimolaire de LCTs 64% (m/m) et MCTs 36% (m/m) (voir **Figure 27.**)<sup>(76,77)</sup>



**Figure 27. Processus de production des STAGs** <sup>(76)</sup>

On peut par exemple obtenir lors de ce procédé des LMM-STAGs avec un LCFA qui substitue le carbone en position 1 (Sn1) et deux MCFAs qui substituent les carbones en position 2 et 3 (Sn2/Sn3) (voir **Figure 28.**)<sup>(41)</sup>



**Figure 28. Triglycérides structurés artificiellement (STAGs)** <sup>(41)</sup>

Les STAGs permettent de diminuer les phénomènes inflammatoires ainsi que les troubles hépatiques induits.

De plus, ils n'ont pas d'effet sur la fonction du système de phagocytose mononucléaire, ne stimulent pas la production de médiateurs pro-inflammatoires et entraînent une altération amoindrie des fonctions hépatiques par rapport aux IVLEs à base de LCTs et MCTs.<sup>(41)</sup>

- **IVLEs de troisième génération**

L'huile d'olive a également été utilisée dans les IVLEs afin de réduire la quantité de PUFAs  $\omega$ -6.<sup>(41)</sup>

Ainsi, la troisième génération d'IVLEs est composée d'un mélange d'huile d'olive (80%) et d'huile de soja (20%).

Le **Clinoleic®** est une IVLE de PNS appartenant à cette troisième génération qui contient 60% de MUFAs, et 20% de PUFAs essentielles.<sup>(78)</sup>

Les MUFAs présentent une susceptibilité à la peroxydation moindre que les PUFAs, et ne possèdent peu ou pas d'effets inflammatoires comparés aux IVLEs de première et deuxième génération contenant de l'huile de soja selon plusieurs études.<sup>(68)</sup>

Le **Clinoleic®** a un effet immunologique neutre et il est donc adapté pour les patients qui sont à risque d'immunosuppression ou d'immunodiminution.

Il démontre également une meilleure tolérance hépatique comparé aux IVLEs de deuxième génération.

Toutefois, des études cliniques importantes et bien conçues dans des populations ciblées sont nécessaires pour démontrer ses avantages comparés aux IVLEs de deuxième génération et obtenir une approbation internationale.<sup>(41)</sup>

- **IVLEs quatrième génération**

La quatrième génération d'IVLEs est conçue par l'ajout d'huile de poisson dans la formulation lipidique et constitue le développement le plus récent.<sup>(41,68)</sup>

L'huile de poisson est riche en PUFAs  $\omega$ -3 et particulièrement en EPAs et DHAs qui possèdent un moindre potentiel inflammatoire et vasomoteur bien qu'ils pourraient exercer des fonctions antagonistes.<sup>(41)</sup>

Cet ajout permet donc d'obtenir une haute valeur absolue d'EPAs et de DHAs avec un faible rapport  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 (1:8).

Cette importante différence par rapport aux IVLEs de 3<sup>ème</sup> génération leur octroie un effet anti inflammatoire.

En effet, les PUFAs  $\omega$ -3 inhibent la production de cytokines pro-inflammatoires (Tumor Necrosis Factor alpha (TNF $\alpha$ ), Interleukine 6 (IL-6) et Interleukine 1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ )) et modulent la production de cytokines anti inflammatoires (Interleukine 10 (IL-10)).

Ils possèdent également le potentiel pour prévenir les arythmies cardiaques.

Ces différentes propriétés font de l'huile de poisson un composant idéal des IVLEs destinées aux patients dans un état critique avec des maladies variées.<sup>(41)</sup>

#### IVLEs de quatrième génération commercialement disponibles

L'huile de poisson est habituellement trouvée dans trois IVLEs de PNS:

- L'Omegaven® : huile de poisson pure
- Le Lipoplus® (50% MCTs : 40% huile de soja et 10% d'huile de poisson)
- Le SMOFlipid® (30 % MCTs : 30% d'huile de soja : 25% d'huile d'olive : 15% d'huile de poisson).<sup>(41)</sup>

L'Omegaven® est le seul produit commercialement disponible en Europe qui contient 100% d'huile de poisson.

Il est principalement utilisé pour prévenir l'IFALD mais ne doit pas être utilisé seul car il constitue une source de lipide incomplète qui pourrait provoquer des EFADs.

Sa production est plus coûteuse et il est donc réservé à la gestion de l'IFALD.

Le SMOFlipid® quant à lui est un produit avec une concentration d'huile de soja, de MCTs, d'huile d'olive et d'huile de poisson qui est respectivement de 30%, 30%, 25% et 15% et possède donc un mélange des FAs majeures.

Le ratio  $\omega$ -6: $\omega$ -3 est de 2.5:1, ce qui lui octroie un profil biologique favorable comparé aux autres produits riches en  $\omega$ -6.<sup>(68)</sup>

#### 4.2.4.4 Contre-indication(s)

Les contre-indications avec les IVLEs standards de soja sont l'hypersensibilité à l'œuf, au soja, ou protéines des arachides.

Pour les IVLEs à base d'huile d'olive en plus des contre-indications communes, l'hypersensibilité aux olives doit être prise en considération.

De la même manière pour la SMOFlipid®, l'hypersensibilité aux poissons doit être également pris en compte.

Généralement, les IVLEs doivent être évitées ou utilisées avec précaution lors :

- De sévères hyperlipidémies
- D'infarctus cardiaque récent, d'AVC, et d'embolie
- D'un statut comateux indéfini
- D'une insuffisance sévère hépatique.

Les IVLEs basées sur l'huile d'olive doivent être administrées avec précaution chez les patients qui nécessitent une thérapie par anticoagulant, étant donné que ces lipides ne contiennent que 10 à 50µg /L de vitamine K.

Les IVLEs basées sur les huiles de soja peuvent être utilisées chez des patients qui ont ou sont à risque d'EFAD ainsi que chez les patients qui sont allergiques aux poissons ou à l'huile d'olive.<sup>(68)</sup>

#### 4.2.5 Processus de fabrication

Afin de produire des IVLEs fines qui possèdent des GLs d'une taille suffisamment petite (PFAT5 < 5µm ; MDS < 500 nm) conforme aux exigences de sécurité avec une distribution étroite, il est nécessaire d'utiliser une grande quantité d'énergie et/ou de surfactants.<sup>(41,63,71)</sup>

D'autres facteurs tels que la température, la concentration et le type de surfactants ainsi que d'huile ont également un impact sur la taille globulaire.<sup>(41)</sup>

De plus, l'incorporation d'un API au sein d'une IVLE présente un impact sur les paramètres de l'émulsion.

En effet, une étude sur une IVLE de paclitaxel a constaté des différences entre des IVLEs qui contenaient ou non le paclitaxel et qui concernaient la taille des GLs (MDS/PFAT5) et sa distribution.

Ceux sont donc des paramètres importants du procédé de production des IVLEs.

On peut les produire soit par des méthodes de faibles apport énergétique soit par des méthodes nécessitant un apport énergétique élevé (voir **Figure 29**).<sup>(63)</sup>

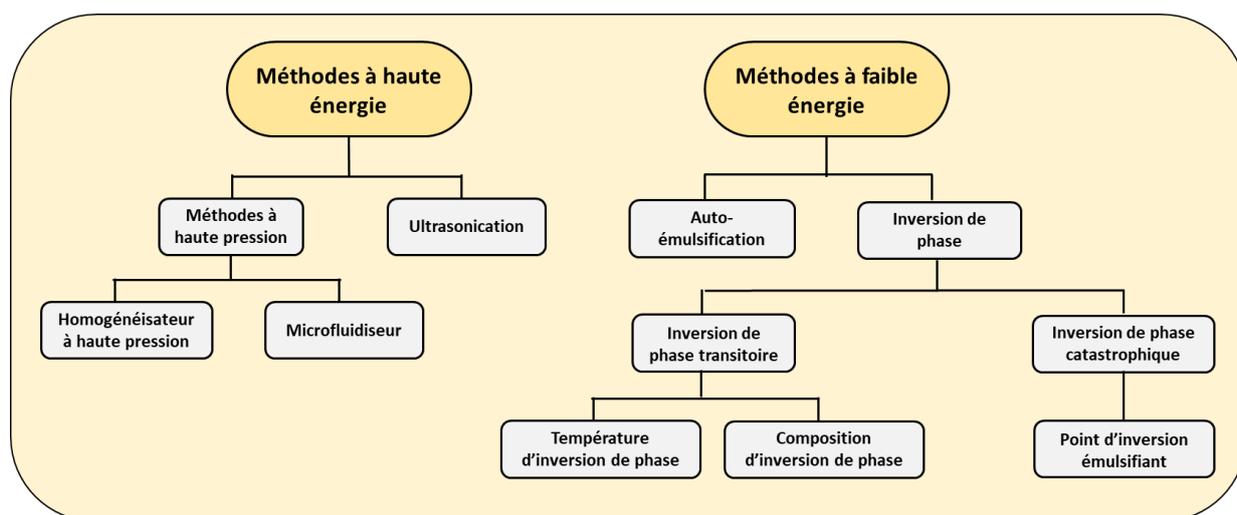


Figure 29. Méthodes d'émulsification (79)

#### 4.2.5.1 Méthodes à faible énergie

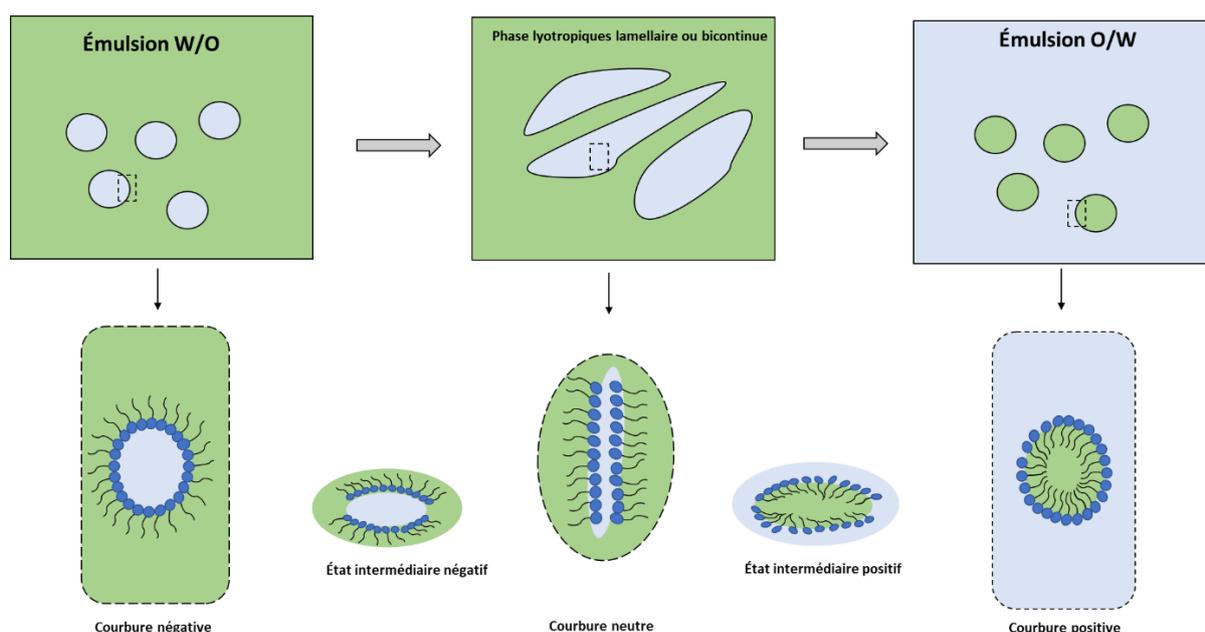
Ces méthodes utilisent l'énergie chimique interne du système ce qui permet la formation de l'émulsion avec un mélange nécessitant une faible énergie.<sup>(79)</sup>

Cependant, elles nécessitent une grande quantité de surfactants et ne sont pas adaptées à une production industrielle à grande échelle.<sup>(63)</sup>

- Méthodes d'émulsification par inversion de phase

Dans ces méthodes, des changements physicochimiques induits au sein du système entraînent un changement spontané de la courbure du surfactant qui provoque une transition de phase.

Cette inversion de phase à partir de l'émulsion W/O initiale entraîne la formation de structures liquides cristallines (e.g. lamellaire) ou bicontinues puis la formation d'une émulsion O/W (voir **Figure.30**).<sup>(79)</sup>



**Figure 30. Inversion de phase avec changement de la courbure des surfactants** <sup>(79)</sup>

On distingue deux types de méthode d'émulsification utilisant le principe d'inversion de phase :

Les méthodes d'inversion de phase transitoire comprenant les températures d'inversion de phase et la composition d'inversion de phase et les méthodes d'inversion de phase catastrophique comprenant les points d'inversion émulsifiants (Voir **Tableau 17.**).<sup>(79)</sup>

**Tableau 17. Comparaison des méthodes d'émulsification à basse énergie utilisant l'inversion de phase** <sup>(79)</sup>

	Inversion de phase transitoire		Inversion de phase catastrophique
<b>Principe</b>	Changement dans la valeur du HLB du surfactant ce qui induit un changement dans la courbure de celui-ci puis l'inversion de phase		Changement soudain dit catastrophique du comportement du système devenu instable par l'ajout de la phase dispersée mélangée en continu ce qui provoque l'agrégation des globules aqueux puis le retour à un état stable par le phénomène d'inversion de phase
<b>Paramètre(s) impactant le système</b>	<b>Température d'inversion de phase</b>	<b>Composition d'inversion de phase</b>	<b>Point d'inversion émulsifiant</b>
	Température	[phase dispersée ± surfactants] [sels] [H <sup>+</sup> ]	Fraction de la phase dispersée
<b>Surfactants</b>	Non ioniques e.g. Polyethoxylés (POEs)		Capables de stabiliser à la fois les émulsions <b>W/O</b> et <b>O/W</b>

## Inversion de phase transitoire

### *Température d'inversion de phase*

La courbure spontanée du surfactant est provoquée par le changement de température du système.<sup>(79)</sup>

Ce changement de température provoque pour les surfactants non ioniques comme les surfactants POEs une perte de l'hydrophilie par une réaction de déshydratation ce qui modifie la valeur de leur HLB et les rend plus lipophiles et augmente ainsi leur affinité pour la phase huileuse.<sup>(63,79)</sup>

A des températures intermédiaires correspondant à des valeurs de HLB intermédiaires, les surfactants non ioniques n'ont pas de courbures et montrent une affinité similaire pour les phases aqueuses et huileuses.

A terme, avec l'augmentation de la température, l'inversion de phase se produit.

Ainsi, pour une inversion de phase efficace, un chauffage rapide est nécessaire.

Le refroidissement rapide permet également de revenir à l'état initial (**O/W**).

Un changement de température rapide permet de produire des nanoémulsions cinétiquement stables.<sup>(79)</sup>

### *Composition d'inversion de phase)*

Le principe est similaire à la méthode température d'inversion de phase à l'exception de la variation du type de paramètres appartenant au système.

Ici, le changement de la composition du système entraîne la modification de la courbure des surfactants.

Cette méthode permet également de former des nanogoutellettes.<sup>(79)</sup>

#### *Cas d'un ajout d'eau pour une émulsion (W/O) avec des surfactants POEs non ioniques*

Dans le cas d'un ajout d'eau contrôlé à faible vitesse, la fraction d'eau du système augmente ce qui provoque l'hydratation des chaînes de surfactants possédant les groupements POEs et la modification du HLB.

Comme pour la température d'inversion de phase, le système passe par un état liquide cristallin ou bicontinu caractérisé par une courbure des surfactants nulle puis une inversion de phase correspondant au changement positif de la courbure des surfactants.<sup>(79)</sup>

#### *Inversion de phase catastrophique*

La règle de Bancroft énonce que la phase continue d'une émulsion correspond généralement à la phase pour laquelle le surfactant possède la meilleure affinité.<sup>(80)</sup>

Ainsi selon Bancroft, pour qu'une émulsion soit stable, le surfactant doit être présent de manière prédominante dans la phase continue.

L'inversion de phase catastrophique correspond au retour à l'état stable d'une émulsion qui a été déstabilisée par l'ajout de la phase dispersée.

En effet, à partir d'un certain seuil, le surfactant est principalement présent dans la phase dispersée qui forme une émulsion instable qui n'obéit donc pas à la loi de Bancroft.

Pour qu'une inversion de phase catastrophique apparaisse, il est important que le surfactant soit principalement distribué dans la phase dispersée qui doit être mélangée en continu pour permettre d'atteindre une vitesse de coalescence élevée, ceci mène in fine à une inversion de phase rapide.<sup>(79)</sup>

#### *Point d'inversion émulsifiant :*

L'inversion de phase catastrophique est induite par un changement dans le volume de la phase dispersée plutôt que par des changements dans les propriétés des surfactants.

Pour une émulsion W/O, l'augmentation de la fraction de phase aqueuse provoque un changement dans le comportement du système qui commence à se comporter comme une émulsion O/W.

On désigne le point d'inversion de phase comme le point à partir duquel la fraction en phase aqueuse dans le système atteint un seuil critique où les globules d'eau fusionnent entre eux pour former une structure bicontinue ou lamellaire.

Une dilution supplémentaire du système avec la phase aqueuse entraîne le phénomène d'inversion de phase.

Ainsi à partir d'une émulsion W/O on obtient une émulsion O/W en passant par un état intermédiaire de courbure nulle.

La distribution de la taille globulaire dépend des paramètres du processus d'émulsification c'est à dire la vitesse d'ajout de la fraction de phase aqueuse et du mélange de celle-ci.

Les surfactants utilisés pour ce procédé peuvent être de petites entités chimiques et sont capables de stabiliser les deux types d'émulsions que sont les émulsions W/O et O/W.<sup>(79)</sup>

#### 4.2.5.2 Méthodes à haute énergie

Ces méthodes sont largement utilisées pour produire des nanoémulsions et permettent un meilleur contrôle flexible de la distribution des GLs de différentes formulations d'émulsions et sont donc applicables à la production industrielle à grande échelle.<sup>(63,79)</sup>

Elles permettent également le contrôle de la stabilité, de la rhéologie ainsi que de la couleur de l'émulsion.<sup>(79)</sup>

Cependant, il est nécessaire d'utiliser des instruments sophistiqués qui permettent d'atteindre les niveaux d'énergie nécessaires à l'émulsification et sont donc plus coûteuses que les méthodes à faible énergie.

Elles utilisent des dispositifs mécaniques tels que l'HHP, le microfluidiseur, et l'ultrasonicateur.

La haute énergie mécanique est utilisée pour fournir des forces disruptives intenses, qui décomposent les grands GLs en GLs nanonisés et produit des nanoémulsions qui possèdent une haute énergie cinétique.<sup>(63,79)</sup>

- **Prétraitement de l'émulsion**

Dans la plupart des cas pour la préparation des émulsions, il est plus efficace et pratique de les produire en deux étapes :

Tout d'abord, on forme une pré-émulsion grossière qui est habituellement obtenue par l'utilisation de dispositifs de type « rotor-stator ».<sup>(63,81)</sup>

L'émulsion grossière est ensuite traitée par des systèmes à haute énergie, qui consistent le plus souvent en l'utilisation d'une haute pression grâce à laquelle les GLs traversent un orifice de taille réduite.<sup>(63,79)</sup>

On procède à la préparation séparée des deux phases à émulsionner (voir **Figure 31.**).

On dissout les entités chimiques hydrophiles dans la phase aqueuse alors que les entités chimiques lipophiles sont quant à elles dissoutes dans la phase huileuse.

Les PLs amphiphiles peuvent être soit dissous dans la phase aqueuse soit dans la phase huileuse.

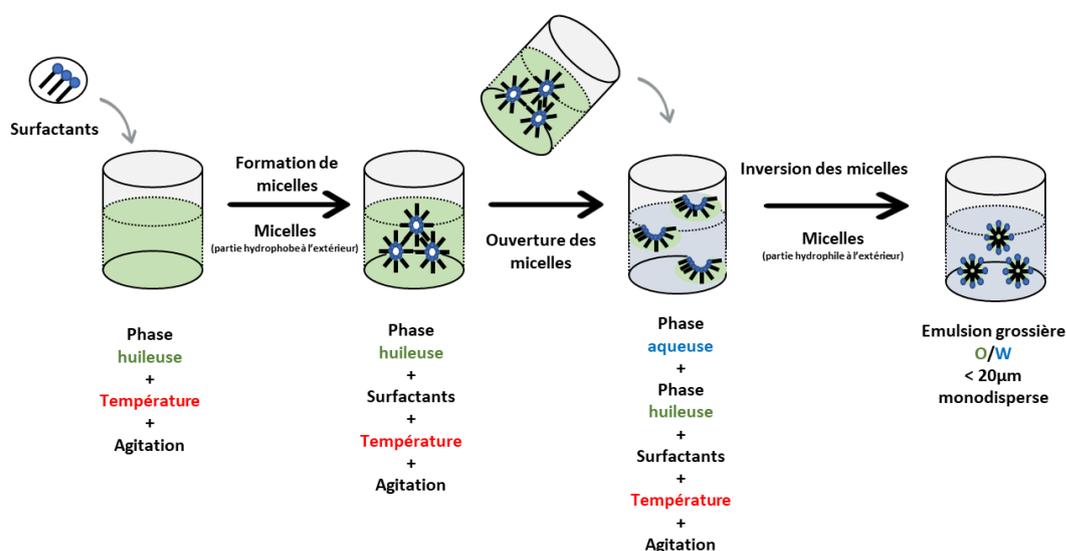
Chaque phase est chauffée et mélangée afin de solubiliser ou disperser correctement les ingrédients.

On procède ensuite généralement à l'ajout de la phase lipidique au sein de la phase aqueuse avec un contrôle de la température et de l'agitation au moyen d'un mélangeur à haut taux de cisaillement.

Cela permet la formation d'une émulsion dispersée homogène qualifiée de grossière.

Ce type d'émulsion possède des GLs avec une taille inférieure à 20 µm ce qui permet généralement d'obtenir une émulsion stable et monodisperse.<sup>(41)</sup>

L'émulsion brute est alors homogénéisée en utilisant le plus souvent un homogénéiseur à haute pression avec une température, une pression et un nombre de cycle optimisés pour former une émulsion fine en réduisant la taille des GLs. <sup>(41,63)</sup>



**Figure 31. Procédé de formation de pré-émulsions <sup>(41)</sup>**

*N.B. Le schéma représente ici le cas où les surfactants sont dissous dans la phase huileuse.*

Les paramètres impliqués dans le procédé de formation des pré-émulsions sont :

- Les paramètres fixes comme la distance de l'entrefer et le type de rotor
- Les paramètres de l'apport énergétique tel que la vitesse de rotation du système
- Le temps d'exposition et la température appartenant au système rotor-stator <sup>(63)</sup>

N.B. les paramètres du dispositif rotor-stator tels que l'entrefer (distance séparant le rotor du stator), le type de rotor sont des variables fixes que l'on ne peut pas modifier.<sup>(63,81)</sup>

- Homogénéisateur à haute pression (HHP)

C'est la méthode la plus répandue pour la production de nanoémulsions pharmaceutiques.

En effet elle permet la génération de GLs pouvant atteindre 1 nm de diamètre avec un débit homogène.

La taille des GLs produit dépend :

- Des caractéristiques de l'échantillon
- Des caractéristiques du dispositif
- Des paramètres de fonctionnement : intensité de l'énergie, temps et température.

De manière générale plus l'homogénéisation est intense est plus la taille globulaires est faible.<sup>(79)</sup>

#### Principe de fonctionnement

Au sein du dispositif, le fluide à homogénéiser subit une haute pression qui le projette à grande vitesse contre une valve qui module l'orifice de sortie ce qui permet d'obtenir des nanoémulsions extrêmement fines (voir **Figure 32.**)<sup>(79,81,82)</sup>

Les forces à l'œuvre dans le phénomène d'homogénéisation sont les forces de turbulence intenses, de cisaillement hydrauliques et de cavitation.<sup>(79)</sup>

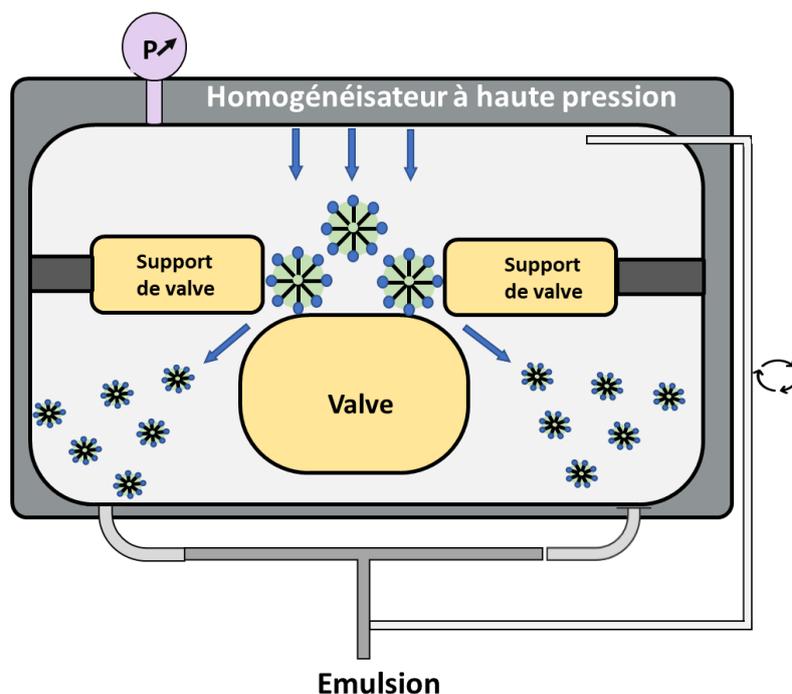


Figure 32. Principe de fonctionnement de l'homogénéisateur à haute pression (HHP)<sup>(79,81,82)</sup>

### Paramètres du système

Les paramètres du processus de formation des émulsions sont :

- La pression d'homogénéisation
- Le nombre de cycles
- La conception de la buse des systèmes haute pression.

N.B. les paramètres propres au type d'HHP sont fixes, ce qui implique que le type de buses est une variable fixe que l'on ne peut pas modifier.

Les paramètres majeurs pour la production de l'émulsion sont la pression d'homogénéisation et le nombre de cycles du processus.<sup>(63)</sup>

### Influences des paramètres sur les caractéristiques de l'émulsion

#### *Mean Diameter Size (MDS)*

L'augmentation de la pression au sein de l'homogénéisateur à haute pression ainsi que le nombre de cycle de traitement de l'émulsion entraîne une diminution du MDS.

Toutefois, un effet seuil apparaît à partir d'une certaine valeur de MDS pour laquelle l'augmentation de la pression et du nombre de cycles n'a aucun effet sur la diminution de la taille des GLs.

De plus, un phénomène de surtraitement pourrait apparaître pouvant entraîner l'augmentation du MDS bien qu'aucune certitude à ce sujet ne soit pour l'instant émise.

Cette augmentation pourrait être également causée par un manque de stabilité des GLs formés in situ lors du processus d'émulsification.<sup>(63)</sup>

### *Phénomène de surtraitement*

La taille globulaire est la résultante de la dissociation (rupture) des GLs et de leurs associations (recoalescence).

Lors de leurs ruptures, l'adsorption des surfactants au niveau de l'interface entre les GLs et l'environnement aqueux prévient leurs recoalescences.

Cependant, si la rencontre entre deux GLs formés in situ est plus rapide que l'adsorption des surfactants à l'interface alors une partie de l'interface est dépourvue de surfactants et la recoalescence peut apparaître.

Ainsi, même si l'apport d'énergie amplifie la rupture des GLs, les émulsions formées sont moins fines que celles qui ne subiraient pas la recoalescence des GLs formés lors de l'émulsification.

Ce phénomène est appelé surtraitement.<sup>(63)</sup>

### *Etude de l'effet des paramètres majeures d'homogénéisation sur les caractéristiques d'une IVLE de paclitaxel produite par un homogénéisateur à haute pression (HHP)*

Des chercheurs ont étudié l'effet de la pression d'homogénéisation et du nombre de cycles d'homogénéisation sur les caractéristiques d'une IVLE de paclitaxel produite à partir d'un HHP et à partir de pré-émulsions contenant du paclitaxel en les évaluant sur deux caractéristiques qui sont le MDS et le PFAT5.

Les résultats de cette étude ont montré que la valeur minimale du PFAT5 pouvait être atteinte à une pression d'homogénéisation fixe après seulement quelques cycles (n=3) puis un effet seuil apparaissait indépendamment du nombre de cycles additionnels.

La valeur minimale du MDS était quant à elle atteinte après un nombre de cycles plus important que celui observé avec le PFAT5 puis un effet seuil similaire apparaissait.

Ainsi, la taille globulaire optimale correspond donc à l'atteinte de ces deux seuils.

Toutefois, à une haute pression d'homogénéisation, un nombre trop important de cycles peut entraîner un phénomène de surtraitement qui augmente les valeurs du PFAT5 et du MDS.

Il est donc préférable de contrôler ces deux paramètres lors du processus de production afin d'obtenir la taille globulaire souhaitée.<sup>(63)</sup>

Selon cette étude, le changement des paramètres fournissant l'énergie au système tel que la température, le temps d'homogénéisation et la vitesse de rotation du rotor n'exerçait presque aucune influence sur le MDS ainsi que sur le PFAT5.

Ainsi, une altération dans le processus de production des pré-émulsions n'affecte ni le MDS ni le PFAT5 de l'émulsion finale et le même niveau de finesse est atteint indépendamment des caractéristiques de la pré-émulsion produite lors de l'utilisation de l'HHP avec des paramètres similaires.

Ceci est dû à l'efficacité du dispositif à haute pression pour réduire de GLs sous certaines pressions de fonctionnement.

Cela met donc en évidence son efficacité particulière pour réduire la taille des GLs comparé aux systèmes rotor-stator utilisés pour produire les pré-émulsions.

De facto, le système rotor-stator possède habituellement une zone d'homogénéisation plus large (entrefer) avec une densité énergétique et une vitesse de débit volumique constante ce qui entraîne une puissance moyenne plus faible que celle présente au sein des buses à haute pression de l'homogénéisateur.

L'utilité de la formation d'une pré-émulsion préalable à l'utilisation de l'HHP réside dans l'atténuation de l'usure du dispositif car le système rotor-stator peut néanmoins convertir efficacement un système biphasique en un système monophasique de taille macroscopique (macroémulsion).<sup>(63)</sup>

#### Effet de la pression et du nombre de cycle sur les caractéristiques de l'IVLE de paclitaxel

Dans cette étude, les chercheurs ont observé les caractéristiques de l'émulsion produite par l'HHP en utilisant un des paramètres majeures comme variable et l'autre comme constante.<sup>(63)</sup>

##### *Nombre de cycles constant (n=7) et pression variable (P = [400 ; 1300] bars)*

Une valeur de pression trop faible n'a pas permis d'obtenir une émulsion fine.

L'augmentation de la pression a entraîné une diminution du MDS et du PFAT5 mais pas de l'index de polydispersité (PI) qui est resté constant.

N.N. L'index de polydispersité (PI) est un paramètre important qui permet de refléter la distribution globulaire de l'émulsion.

Une faible valeur est associée à une distribution de taille plus étroite.<sup>(63)</sup>

##### *Nombre de cycles variable (n= [1 - 9]) et pression constante (P = 1000 bars)*

Un premier cycle a démontré une efficacité importante pour réduire la taille des GLs mais n'était pas suffisant pour former des émulsions avec un niveau de finesse adéquat.

Il est donc nécessaire de renouveler les cycles d'homogénéisation pour obtenir la finesse d'émulsion souhaitée.

Le PI diminuait quant à lui avec l'augmentation du nombre de cycles tout comme le MDS et PFAT5.

Cependant, après un certain nombre de cycles, la taille des GLs fluctuait dans un intervalle étroit mais tendait globalement vers une valeur seuil qui apparaissait précocement pour le PFAT5.

Ainsi, la production d'émulsion fine dépend de la sélection appropriée du couple pression/nombre de cycles qui constituent les facteurs majeures du procédé de production.<sup>(63)</sup>

#### *Couple de valeurs pression/nombre de cycles pour la production d'émulsion fine*

L'utilisation d'une haute pression permet la production d'émulsion fine et l'augmentation du nombre de cycle de réhomogénéisation permet de parfaire la réduction globulaire jusqu'à atteindre un certain seuil.

Il est donc nécessaire d'utiliser à la fois une haute pression et plusieurs cycles pour obtenir les valeurs de MDS et PFAT5 requises.<sup>(63)</sup>

#### *Variabilité de production intralot*

Des précédentes recherches ont démontré que le phénomène de surtraitement influence le MSD.

Cependant, l'influence du surtraitement sur **le PFAT5** n'a pas été évalué lors de ces études.

Pour un même lot soumis aux mêmes nombres de cycles d'homogénéisation et à la même pression une variation du PFAT5 apparaît parfois entre les échantillons.

Les produits commercialisés subissent également ce phénomène sans constance.

En effet, il apparaît qu'un nombre excessif de cycles d'homogénéisation pourrait augmenter le PFAT5 et ne serait pas lié à une pression excessive.

En outre, l'apparition de ce phénomène serait courant avec l'augmentation du nombre de cycle.

L'augmentation du PFAT5 serait le résultat de la haute vitesse de recoaléscence des globules produits sous une ultrahaute pression.

L'ajout du poloxamer aux émulsions utilisées lors de l'étude de l'IVLE de paclitaxel pourrait expliquer la raison de la non apparition du phénomène de surtraitement et de

la non-augmentation du MDS après la répétition du nombre de cycles d'homogénéisation.<sup>(63)</sup>

#### 4.2.5.3 *Microfluidiseur*

Le microfluidiseur est une technologie qui utilise également une haute pression comme source d'énergie.

Les macroémulsions préalablement produites circulent à travers des microcanaux grâce à la haute pression qui règne au sein du système ce qui permet une homogénéisation de l'émulsion à un niveau micronique.

Ces canaux guident l'émulsion vers des chambres d'interactions où les deux flux d'émulsions se percutent entre eux avec une haute vitesse.

Cette collision provoque un impact et crée des forces de cisaillement et de cavitation qui donnent naissance à des nanoémulsions stables.

Les nanoémulsions produites par ce dispositif ont une distribution plus étroite et plus fine qu'avec l'HHP et sont également plus stable avec une faible concentration en surfactants.<sup>(79)</sup>

La pression ainsi que le nombre de cycle peut également influencer la taille des GLs.<sup>(41)</sup>

#### 4.2.5.4 *Ultrasonication*

Les ultrasonicateurs sont des dispositifs, qui possèdent une sonde apportant de l'énergie sous forme d'ondes ultrasoniques et ont été largement utilisés pour la production de nanoémulsions d'API.

Cette technologie utilise les longueurs d'ondes ultrasoniques pour créer un phénomène de cavitation acoustique qui provoque un cisaillement physique au sein de la macroémulsion.

La cavitation correspond à la formation et la croissance de microbulles puis s'en suit une implosion causée par les fluctuations de pression de l'onde acoustique.

Cet effondrement des microbulles sur elles-mêmes provoque une intense turbulence et permet la formation de nanoglobules lipidiques stables.

Les paramètres du système pouvant être modifiés sont l'apport énergétique de l'onde ultrasonique et le temps d'homogénéisation.

L'apport de surfactant n'est pas nécessaire avec cette méthode cependant une étude récente a montré que l'efficacité de l'homogénéisation était non seulement dépendante de l'apport énergétique et du temps d'émulsification mais aussi de la nature du surfactant utilisé.

De plus, l'ultrasonicateur est un dispositif plus commode pour les opérations de nettoyage post production.<sup>(79)</sup>

#### 4.2.5.5 Mise sous conditionnement

Avant la mise sous conditionnement, le pH de l'émulsion est ajusté avant d'être filtré à travers un filtre d'une porosité comprise entre 1µm et 5µm.

L'émulsion est ensuite conditionnée dans des contenants en verre (USP de type 1) qui peuvent être siliconés pour éviter la coalescence des GLs.

L'utilisation de matière plastique pour le conditionnement est généralement évitée en raison de la perméabilité à l'oxygène et aux interactions contenant-contenu avec les plastifiants solubles dans l'huile.

Les obturateurs possèdent un revêtement en téflon pour éviter la diffusion de l'oxygène au sein de l'émulsion et permettent un contact modéré avec la phase huileuse.

Il est préférable que l'ensemble du processus soit effectué sous une atmosphère d'azote protectrice et particulièrement en cas de sensibilité à l'oxydation.<sup>(41)</sup>

#### 4.2.6 Méthodes d'incorporation des APIs

Il y a deux méthodes d'incorporation des APIs au sein de l'émulsion :

- La méthode de novo où l'API est incorporée avant la formation de l'émulsion
- La méthode extemporanée où l'API est incorporée dans l'émulsion déjà formée juste avant l'administration au patient.<sup>(41,61)</sup>

##### 4.2.6.1 Incorporation de novo

Cette méthode est utilisée habituellement pour les APIs hautement liposoluble car ils seront dissous par la phase huileuse.

Cependant, plusieurs stratégies peuvent être utilisées dans le cas d'une liposolubilité de l'API trop faible pour envisager sa dissolution dans la phase huileuse.

Dans certains cas, l'élévation de température de la phase huileuse ainsi que la formation de sels d'APIs avec des FAs libres comme contre ions lipophiles peuvent suffire à faciliter la solubilisation.

On peut également utiliser des cosolvants qui seront ensuite évaporés mais cela implique une évaluation rigoureuse de la précipitation de l'API, de la stabilité physico-chimique de l'émulsion et de la distribution de L'API dans le système formé.

Une technique alternative consiste à la dissolution de l'API dans un solvant organique avec des PLs qui sera évaporée par dépression ce qui forme un film mince, solide.

S'en suit une sonication de ce film dans la phase aqueuse, ce qui permet de produire une dispersion similaire à des liposomes, qui sera ensuite ajoutée à la phase huileuse.

SolEmuls® est une nouvelle technique sans solvant dans laquelle l'API est sous forme d'une poudre ultrafine nanocristalline qui peut être ajoutée à la pré-émulsion et qui sera ensuite homogénéisée jusqu'à la dissolution complète de l'API qui se localisera à l'interface des GLs.<sup>(41)</sup>

- Exemple(s)

L'amphotéricine B a été formulée en utilisant la technique SolEmuls® ce qui lui donne une meilleure efficacité et moins de toxicité par rapport aux formulations commercialement disponibles.<sup>(41)</sup>

#### 4.2.6.2 Incorporation extemporanée

Cette méthode est encore utilisée pour la recherche mais elle ne l'est plus pour la formulation de nouveaux produits commercialisés.

On procède à l'ajout de l'API dans une IVLE de PNS juste avant son administration aux patients (extemporané).<sup>(61)</sup>

On peut utiliser par exemple l'Intralipid®.<sup>(41,61)</sup>

Les APIs sous forme liquide à température ambiante comme l'halothane et le propofol peuvent être ajoutés extemporanément dans une pré-émulsion où les molécules se répartissent préférentiellement dans la phase huileuse.<sup>(41)</sup>

La technique SolEmuls® est également applicable et peut-être utilisée avec le Lipofundin® par exemple.

Cependant, l'ajout extemporané entraîne un risque de déstabilisation de l'API (précipitation) ou de déstabilisation de l'émulsion (séparation de phase).<sup>(61)</sup>

#### 4.2.6.3 Distribution des APIs dans l'IVLE

On peut séparer les différentes phases où se distribue l'API par centrifugation.

Il peut se répartir dans les deux phases formant l'émulsion (aqueuse et huileuse) où s'intégrer dans deux phases phospholipidiques : la mésophase et une phase qui correspond à des structures phospholipidiques isolées.

La mésophase se forme par l'excès de PLs présent dans le système et elle est supposée être essentiellement formée par des liposomes alors que l'autre phase de PLs provient des PLs à la surface des GLs ou de structures phospholipidiques libres formés par l'excès de PLs dans le système (voir **Figure 33.**)<sup>(41)</sup>

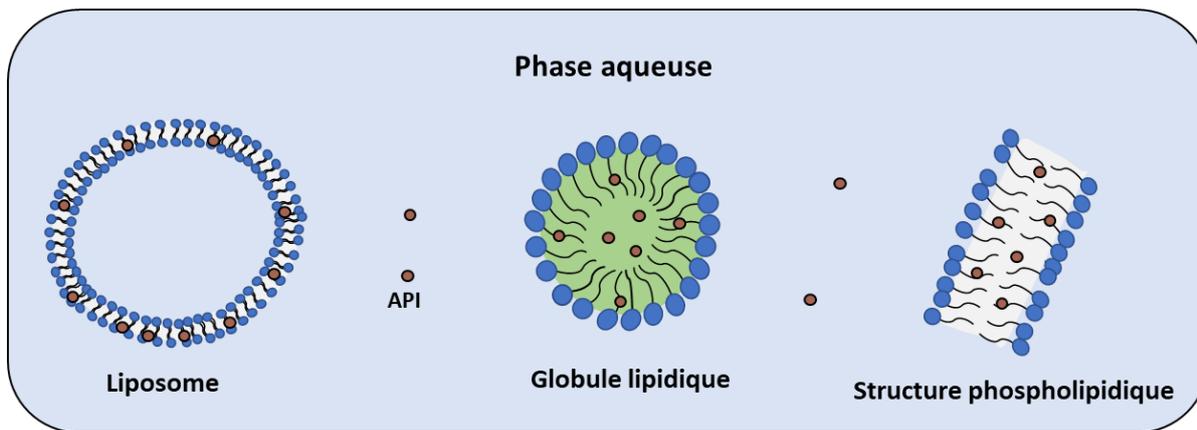


Figure 33. Distribution de l'API au sein de l'émulsion (41)

Il est préférable d'obtenir une distribution de l'API au sein de la phase la plus interne de l'émulsion lors de son incorporation afin de maximiser les avantages des IVLEs. (41)

- Influence de la méthode d'incorporation sur la distribution de l'API au sein de l'IVLE

Les résultats d'une étude montrent que la distribution de l'API est influencée non seulement par sa lipophilie mais également par sa méthode d'incorporation dans l'IVLE (voir **Tableau 18.**).<sup>(41)</sup>

Tableau 18. Comparaison de la distribution d'APIs de différentes lipophilies dans une IVLE selon la méthode d'incorporation (41)

	Diazépam		Clonazépam		Lorazépam		Alprazolam	
<b>Log de P</b>	2.23		1.46		0.99		0.54	
<b>Distribution dans l'IVLE</b>	<b>De novo</b>	<b>Extemporannée</b>	<b>De novo</b>	<b>Extemporannée</b>	<b>De novo</b>	<b>Extemporannée</b>	<b>De novo</b>	<b>Extemporannée</b>
	Phase lipidique Bicouche lipidique		Bicouche lipidique	Phase aqueuse mésophase	Bicouche lipidique	Phase aqueuse mésophase	Bicouche lipidique	Phase aqueuse mésophase

#### 4.2.7 Stérilisation

La stérilisation des IVLEs peut se faire soit par une méthodes utilisant la chaleur ou via une méthode de filtration (voir **Tableau 19.**).<sup>(41)</sup>

**Tableau 19. Comparaison des différentes méthodes de stérilisation des IVLEs <sup>(41)</sup>**

	<b>Stérilisation par la chaleur</b>	<b>Filtration stérilisante</b>
<b>Utilisation</b>	Méthode de référence	Méthode alternative (e.g. APIs thermosensibles)
<b>Avantage(s)</b>	Stérilisation terminale plus fiable	Permet la stérilisation des APIs thermosensibles
<b>Limite(s)</b>	APIs thermosensibles	<ul style="list-style-type: none"> <li>- GLs &lt; 200 nm</li> <li>- Processus lourd à mettre en œuvre : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Fastidieux</li> <li>o Nécessite un processus de validation des données</li> <li>o Justification auprès des autorités réglementaires</li> </ul> </li> </ul>

#### *4.2.7.1 Etude de l'effet du temps de latence avant stérilisation sur une IVLE de paclitaxel produite par un HHP*

Une étude a testé l'impact du temps de latence entre la production d'une IVLE de paclitaxel et sa stérilisation en phase terminale au moyen d'un autoclave sur différents lots avec trois temps d'observation (30 / 60 / 120 min).

Le résultat indiquait que la tailles des GLs (MDS/PFAT5) de l'IVLE après homogénéisation était stable dans les 120 minutes quand les IVLEs étaient exposées à l'environnement ambiant sans avoir été stérilisées au préalable.<sup>(63)</sup>

#### *4.2.7.2 Impacte du processus de stérilisation par la chaleur*

Les IVLEs stabilisées par des PLs possèdent une bonne stabilité vis-à-vis du stress thermique engendré par le processus de stérilisation à l'autoclave.

De plus, lors d'une étude, des chercheurs ont émis l'hypothèse que la chaleur générée pendant le processus de stérilisation pourrait entraîner un changement de distribution des PLs vers la phase aqueuse :

Lors du refroidissement, une relocalisation rapide de ceux-ci apparaîtrait sous forme d'une mésophase (lyotropique) à l'interface puis se transformerait en une phase lamellaire avec la baisse de température.

Cet effet de « maturation » améliorerait la stabilité de l'émulsion.

Cependant, cette chaleur générée augmenterait la quantité de FFAs qui proviendraient de la dégradation des PLs.

L'augmentation des FFAs accentuerait à son tour le potentiel zêta ( $\zeta$ ) à l'interface ce qui améliorerait la stabilité de l'IVLE.

Néanmoins, l'USP a fixé des limites qui sont inférieures ou égales à 0.07 mEq/g d'huile car une valeur trop élevée de FFAs est la source d'effets indésirables graves. <sup>(41)</sup>

#### 4.2.8 Etude de stabilité

Des chercheurs ont observé au cours d'une étude de stabilité sur une IVLE de paclitaxel (voir **Tableau 20.**) :

- Une augmentation rapide du PFAT5 lors du stockage à haute température par rapport à la limite de stockage standard des IVLEs où elle était modérée
- Une augmentation de la quantité de peroxyde durant l'exposition à l'air de l'IVLE mais aucun impact sur les valeurs du MDS ainsi que du PFAT5. <sup>(63)</sup>

**Tableau 20. Influence du temps de stockage selon différentes conditions (Température/Air) du MDS/PFAT5 des IVLEs (63)**

	4°C	15°C	25°C	60°C	Ambiante (Exposition à l'air)
<b>J-0</b>	-----	-----	-----	-----	-----
<b>J-5</b>				-----	-----
<b>J-10</b>				PFAT5 ↗	-----
<b>J-30</b>	-----	-----	PFAT5 ↗		
<b>J-60</b>	-----	-----	PFAT5 <sub>J-30</sub> = PFAT5 <sub>J-60</sub>		

Au cours de cette étude, les IVLEs n'ont pas changé d'aspect au travers des différentes conditions d'exposition.

Ainsi, Il est préférable de stocker les IVLEs sous 15°C et de les sceller avec de l'azote afin d'assurer le maintien d'une taille globulaire optimale (MDS/PFAT5) aussi longtemps que nécessaire. <sup>(63)</sup>

#### 4.2.9 Devenir biologique des IVLEs véhiculant un API

Les propriétés physico-chimiques des APIs impactent de manière significative la PK et la distribution tissulaire des IVLEs les contenant.

La sélection de tels véhicules de délivrance requiert donc une attention particulière .

Les facteurs majeurs qui déterminent le devenir biologique des IVLEs sont :

- La composition de la phase huileuse
- Le type de surfactants
- La taille des GLs
- La charge électrique de l'interface <sup>(41)</sup>

#### 4.2.9.1 Devenir biologique des IVLEs

Les GLs des IVLEs tendent à imiter artificiellement le système de transport lipidique physiologique que constituent les chylomicrons. <sup>(6,16,41,68)</sup>

En effet, les GLs sont riches en PLs situés à l'interface entre la phase aqueuse et la phase lipidique qui entourent un cœur riche en TAGs. <sup>(41,63)</sup>

Cependant, il persiste des différences de taille et de composition (apolipoprotéines/cholestérol estérifié) entre ces GLs et les chylomicrons physiologiques (voir **Figure 34.**).

Malgré ces différences, le devenir biologique des GLs est supposé être analogue à celui des chylomicrons. <sup>(41)</sup>

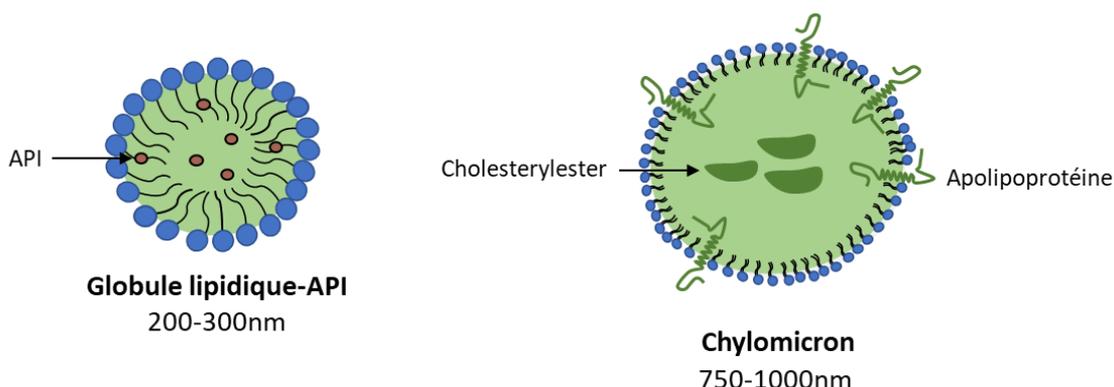


Figure 34. Comparaison entre un globule lipidique et un chylomicron <sup>(41)</sup>

Effectivement, dans les quelques minutes après le contact des GLs avec le milieu sanguin, ces GLs acquièrent différentes apolipoprotéines nécessaires à leur métabolisation qui proviennent des lipoprotéines de haute densité (HDL) et des lipoprotéines de très basse densité (VLDL).

Parmi celle-ci, l'Apo-CII permet l'activation de la lipoprotéine lipase (LPL) qui hydrolyse les TAGs contenus dans le cœur des GLs en FFAs qui pourront être captés par les tissus périphériques et adipeux.

l'Apo-E est quant à elle impliquée dans la clairance hépatique du contenu restant des GLs.

Les PLs sont redistribués au sein des HDL et VLDL grâce à l'action de la protéine de transfert des phospholipides (PTP) et de la protéine de transfert du cholestérol estérifié (CETP) qui permet également de transférer simultanément des TAGs par échange avec le cholestérol estérifié.

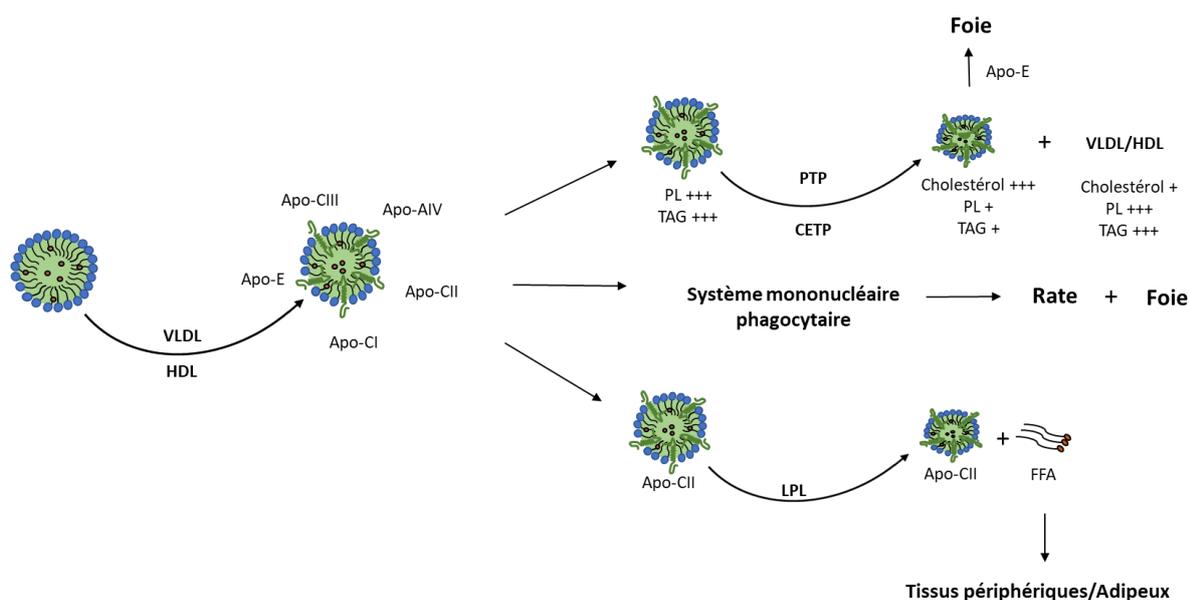
Ainsi, la taille des GLs se réduit avec un changement dans leur composition : le contenu des GLs en TAGs et PLs diminue tandis que le cholestérol augmente.

Ces GLs modifiés sont ensuite épurés par les hépatocytes via les récepteurs des lipoprotéines de basse densité (LDLs) et d'autres voies annexes.

Ils subissent donc in fine le même destin physiologique que les chylomicrons.

Les GLs peuvent également être directement pris en charge par le système mononucléaire phagocytaire (MPS) après l'acquisition des apolipoprotéines via les cellules de Kupffer localisées dans le foie et les macrophages de la rate.

La **Figure 35** résume le devenir métabolique des GLs d'IVLEs lors de leur administration.<sup>(41)</sup>



**Figure 35. Voie métabolique des globules lipidiques dans le compartiment sanguin (41)**

#### 4.2.9.2 Pharmacocinétique (PK) et distribution de l'API véhiculé par une IVLE

- Pharmacocinétique (PK)

L'état d'équilibre de la distribution de l'API entre le système globulaire (PLs et phase huileuse) et le compartiment sanguin conditionne les paramètres PK des APIs véhiculés par des IVLEs.<sup>(41)</sup>

##### Libération rapide

Dans le cas d'une libération rapide de l'API contenu dans les GLs, la PK des IVLEs est similaire à leurs équivalents en solution.<sup>(41)</sup>

##### Libération prolongée

Une libération prolongée peut être obtenue dans le compartiment plasmatique lorsque les APIs se distribuent de manière préférentielle au sein des PLs et/ou de la phase huileuse qui composent les GLs.<sup>(41)</sup>

##### Cas d'une libération trop prolongée

Dans le cas d'une libération trop prolongée, alors la libération de l'API est dépendante du métabolisme des GLs (voir **Figure 35.**)<sup>(41)</sup>

##### Modification du profil pharmacocinétique (PK)

L'état d'équilibre de la distribution de l'API, donc de son profil PK, est fonction de sa lipophilie.

En effet, on a observé dans une étude que les API qui possédaient un log de P supérieur à 9 se localisaient au sein des GLs présents dans la circulation sanguine.

Cependant, la modification des caractéristiques de la formulation d'IVLE peut également permettre de contrôler la libération des APIs dans le milieu sanguin.<sup>(41)</sup>

##### *Modification des caractéristiques des formulations d'IVLEs*

Des formulations d'IVLEs contenant des APIs avec un log de P inférieur à 9 tel que le chlorambucil (log P 1.7), le Docetaxel (log 4.1), le sudan II (log P 5.4), et la cinnarizine (log P 5.8) ont démontré une amélioration de la libération prolongée comparée à leurs équivalents en solution.<sup>(41)</sup>

## *Prodrugs lipophiles*

Il est possible de modifier la structure chimique des APIs afin de former des prodrugs plus lipophiles qui possèdent par conséquent une affinité plus élevée pour la phase huileuse des GLs.

Une étude a démontré que le rhizoxin (log P 1.9) avait une clairance plasmatique plus rapide comparée à sa prodrug le palmitoyl rhizoxin RS-1541 (log P 13.8).

Cette approche a été utilisée avec succès pour formuler des IVLEs de paclitaxel, de prostaglandine E1 et d'étoposide.<sup>(41)</sup>

- **Distribution tissulaire**

Dans le cas d'une libération rapide, la distribution tissulaire des APIs est généralement similaire à leurs équivalents en solution.

Les APIs avec une libération plus lente possèdent une distribution tissulaire avec un profil différent qui dépend donc des composants de la formulation, de son devenir métabolique et du cycle entérohépatique.<sup>(41)</sup>

- **Rôle du MPS**

Une étude chez l'animal a démontré que le devenir biologique d'une IVLE était indépendant de la présence de l'API et que sa distribution se localisait principalement dans le foie, la rate et les poumons en lien avec l'activité du MPS.

Une autre étude a observé un comportement de captation par le MPS similaire avec l'Amphotéricine B.

Ainsi, si le ciblage du foie est désiré la captation par le MPS est souhaitable.

Cependant, si ce n'est pas le cas une adaptation de la formulation est à envisager.<sup>(41)</sup>

### 4.2.10 Avantage(s)

L'utilisation des IVLEs comme véhicule de délivrance pharmaceutique possède de nombreux avantages.

Parmi ceux-ci, les IVLEs sont des systèmes physiquement stables, biocompatibles, biodégradables et leur production à grande échelle est facile à mettre en œuvre.<sup>(61)</sup>

De plus, elles évitent les interactions des APIs hydrophobes avec les dispositifs de transfusion en plastique qui peuvent s'adsorber au moment de leur administration.<sup>(61)</sup>

#### *4.2.10.1 Solubilité et stabilité des APIs*

Ce système de délivrance permet la formulation d'APIs faiblement hydrosolubles lorsqu'ils présentent une liposolubilité suffisante.

De plus, sa phase hydrophobe permet de promouvoir la stabilité chimique des APIs sensibles à l'hydrolyse ce qui les rend instables en milieu aqueux.<sup>(61,66)</sup>

- Exemple(s)

La clarithromycine, l'acide rétinoïque all trans et le phénobarbital de sodium ont montré une augmentation de leur stabilité au sein d'une IVLE.

Cette augmentation de stabilité est supposée être fortement liée à la réduction de la susceptibilité à l'oxydation ou à l'hydrolyse de ces APIs.<sup>(41)</sup>

#### *4.2.10.2 PK et distribution tissulaire*

Les IVLEs permettent d'envisager une libération retardée des APIs par voie IV.

Ce type de formulation permet également un ciblage spécifique des organes ou compartiments cellulaires, ce qui permet la libération des APIs in situ.<sup>(61)</sup>

Des études de faisabilité de ce ciblage chez l'animal ont montré une distribution préférentielle des APIs véhiculés par des IVLEs dans le foie, les poumons et la rate (MPS) ainsi que la possibilité de cibler plus spécifiquement le foie par l'incorporation d'ApoE recombiné au sein des GLs.<sup>(41)</sup>

#### *4.2.10.3 Tolérance et Toxicité*

Les IVLEs sont des systèmes biocompatibles qui permettent une réduction des effets indésirables et de la toxicité des APIs.<sup>(41,61,63)</sup>

- Tolérance : douleur, irritation et thrombophlébite

Le Diazemul® est une IVLE de diazépam qui a montré des avantages concernant la douleur, l'irritation à l'injection et la survenue de thrombophlébites par rapport à son équivalent en solution aqueuse qui contient des excipients à effet notoire (cosolvants).<sup>(41,83)</sup>

Une étude comparative entre le Diazemul® et son équivalent en solution a démontré que ce dernier ne provoquait aucun érythèmes ou sensibilités veineuses au niveau du site d'injection.

De plus, seulement 0.4 % des patients manifestaient des signes de douleurs après son injection tandis que les solutions de diazépam étaient fréquemment associée à ces effets indésirables susmentionnés.

Une autre étude a comparé le Diazemul® avec son équivalent en solution l'Apozepam® qui contient également des cosolvants responsables de thrombophlébites fréquentes et a conclu que le Diazemul® était plus adapté en raison de l'incidence moins élevée de thrombophlébite.<sup>(41,84)</sup>

- Toxicité

Les spécialités Taxol® et Sandimmune® sont des solutions de Paclitaxel et de Cyclosporine qui contiennent des cosolvants (éthanol) et des surfactant (Crémophore EL ®) pour solubiliser ces APIs faiblement hydrosolubles.<sup>(27,41)</sup>

Leur administration chronique implique des problèmes de tolérance ainsi qu'un risque de précipitation au niveau du site d'injection.<sup>(27)</sup>

En effet, le Crémophore EL est associé à des bronchospasmes, de l'hypotension, de la néphrotoxicité, et peut causer des réactions anaphylactiques.<sup>(41)</sup>

De plus, la Cyclosporine par elle-même montre une néphrotoxicité dose dépendante.

Une étude chez l'animal a montré qu'une IVLE de cyclosporine n'affectait pas de manière significative le DFG, alors que la formulation Sandimmune® et le surfactant Crémophore® EL réduisaient respectivement le DGF d'approximativement 70 à 75%.

Ces résultats indiquent donc qu'un changement dans le véhicule pourrait réduire les effets secondaires de néphrotoxicité aigüe associés avec la Cyclosporine dans une formulation utilisant le Crémophore® EL.<sup>(41,85)</sup>

Une IVLE d'Amphotéricine B a également été rapportée comme réduisant la lyse érythrocytaire et préservant l'intégrité de la monocouche des cellules du rein comparée à la spécialité commercialisée Fungizone®.<sup>(41)</sup>

#### 4.2.11 Inconvénient(s)

Malgré leur nombreux avantage, les IVLEs rencontrent quelques inconvénients majeurs qui préviennent l'étendue de leurs applications comme véhicule de délivrance pharmaceutique d'APIs et expliquent le nombre faible de spécialité sur le marché.<sup>(41)</sup>

#### *4.2.11.1 Solubilisation de l'API dans la phase lipidique de l'émulsion.*

La capacité de solubilisation ainsi que la quantité limitée d'huile nécessaire à la dissolution de l'API constituent le premier problème lors du développement des IVLEs.

En effet, malgré la possibilité d'utiliser des prodrugs pour augmenter l'affinité de l'API pour la phase huileuse, elle ne constitue qu'au maximum 30% de la masse de la formulation par rapport à la phase aqueuse et nécessite donc de concentrer fortement l'API.

De plus, le développement de nouvelles huiles qui permettrait d'augmenter la solubilité des APIs requiert des études de toxicité approfondies.<sup>(41)</sup>

La complexation d'un API avec une autre entité chimique peut également être envisagée pour résoudre ce problème.

En effet, des chercheurs ont complexé le Paclitaxel avec du cholestérol pour augmenter sa solubilité dans la phase huileuse.<sup>(63)</sup>

#### *4.2.11.2 Stabilité de l'émulsion*

L'incorporation d'API au sein d'une IVLE peut entraîner une déstabilisation de celle-ci.

De plus, les exigences réglementaires inhérentes aux IVLEs sont strictes en ce qui concerne la taille des GLs qui doit être maintenue selon des normes strictes tout au long du stockage de celles-ci.

Les surfactants approuvés par les autorités de régulation sont limités ce qui restreint les stratégies galéniques qui permettent de répondre au Target Product Profile (TPP) des IVLEs.<sup>(41)</sup>

De plus, les PLs de l'IVLE augmentent le risque d'infection bactérienne et l'ajout d'excipients pour prévenir ce problème peut entraîner la déstabilisation de l'IVLE.<sup>(67,86)</sup>

Par exemple, l'ajout de lidocaïne ainsi que d'antimicrobiens permet de réduire les douleurs à l'injection et de prévenir les infections bactériennes liées à l'injection d'une IVLE contenant du propofol.

Cependant, ces excipients peuvent également entraîner la déstabilisation de cette IVLE.<sup>(67)</sup>

#### 4.2.11.3 Contre-indications communes aux IVLEs de PNS et d'APIs

Les problèmes d'hypersensibilité aux excipients contenus dans les IVLEs, les problèmes de clairance ainsi que toutes les conditions cliniques contre indiquant l'utilisation d'IVLEs de PNS sont des inconvénients communs aux IVLEs utilisées pour la délivrance d'APIs et sont à prendre en considération.<sup>(62,68)</sup>

#### 4.2.12 Exemple(s) d'IVLEs pour la délivrance d'APIs liposolubles

L'ensemble des IVLEs utilisées pour la délivrance d'APIs commercialement disponible sur le marché pharmaceutique ainsi que les IVLEs en développement sont présentées dans le **Tableau 21**.

**Tableau 21. IVLEs pharmaceutiques en développement et commercialement disponibles** (41,61,67,86–91)

Spécialité(s)	API	Composition (phase huileuse)	Commercialement disponible	Indication
<b>Cleviprex®</b>	Butyrate de clévidipine	Huile de soja	USA/ France <b>Chiesi</b>	Réduction rapide de la pression artérielle péri-opératoire
<b>Diazemul®</b>	Diazépam	Huile de soja MAG acétylé	Europe/Canada/Australie <b>Accord healthcare</b>	Prémédication pour chirurgie mineure Epilepsie Etat d'agitation et d'anxiété sévère Spasme tétanique
<b>Diazemul-Lipuro®</b>	Diazépam	Huile de soja MCT	Europe/Canada/Australie <b>B-Braun</b>	
<b>Diprivan®</b>	Propofol	Huile de soja	Monde entier <b>Zeneca Pharmaceutical</b>	Anesthésie générale
<b>Etomidat-Lipuro®</b>	Etomidate	Huile de soja MCT	Allemagne/ France <b>B-Braun</b>	Anesthésie générale
<b>Fluosol-DA®</b>	Perfluorodecaline Perflurotripropylamine		Monde entier Green Cross	Substitut sanguin (vecteur d'oxygène)
<b>Liple®</b>	Alprostadil (PEG <sub>1</sub> )	Huile de soja	Japon	Arthrosclérose Dysfonctionnement érectile
<b>Limethason®</b>	Palmitate de dexaméthasone	Huile de soja	Japon/Allemagne <b>Green Cross</b>	Arthrite rhumatoïde chronique
<b>Lipo-NSAID®</b>	Axetil de flurbiprofen	Huile de soja	Japon <b>Kaken Pharmaceutical Co</b>	Douleurs post opératoire et cancéreuses
<b>Stesolid®</b>	Diazépam	Huile de soja MAG acétylé	Europe <b>Actavis</b>	
<b>Vitalipid®</b>	Vitamine A,D <sub>2</sub> ,E,K <sub>1</sub>	Huile de soja	Europe <b>Kabib-Pharmacia</b>	Nutrition parentérale
	Aclacinomycine 1		En développement	
	Amphotericine B			
	Paclitaxel			
	Docetaxel			
	Ciclosporine A			

## CONCLUSION

Le développement pharmaceutique des APIs faiblement hydrosolubles appartenant à la classe II et IV du BCS constitue un enjeu important dans l'innovation thérapeutique actuelle.

Bien que les stratégies conventionnelles soient des stratégies viables pour le développement galénique de ce type d'APIs, elles possèdent des limitations techniques, économiques, et/ou de sécurité.

Les LBDDS constituent une alternative galénique intéressante de par leur polyvalence, de la diversité d'excipients lipidiques disponibles pour leur formulation ainsi que de la haute biocompatibilité de ces systèmes.

De plus, certains de ces systèmes permettent d'optimiser la délivrance thérapeutique par un ciblage spécifique et un contrôle de la libération dans des locus physiologiques désirés tout en limitant la toxicité intrinsèque de certains APIs.

Les systèmes autoémulsifiants constituent quant à eux une approche intéressante pour résoudre les problèmes de biodisponibilité par voie orale des APIs faiblement hydrosolubles et la création d'un consortium de scientifiques universitaires et industriels pour faciliter leur développement témoigne du potentiel de ces systèmes dans la réponse à cette problématique.

Cependant, il n'est pas toujours possible d'utiliser la voie orale pour administrer des médicaments et la voie parentérale peut alors être utilisée.

Les émulsions lipidiques injectables (IVLEs) constituent une des stratégies pour la formulation des APIs faiblement hydrosolubles par voie intraveineuse.

L'ensemble des connaissances accumulées depuis des décennies dans la formulation des émulsions lipidiques de nutrition parentérale et de leur utilisation en clinique constitue les fondements de cette approche et démontre sa faisabilité ainsi que la maîtrise des risques associés.

De plus, les IVLEs tendent à imiter les systèmes de transport physiologique des lipides provenant de l'alimentation pour véhiculer des composés possédant une haute hydrophobicité semblable aux lipides et semblent donc cohérents car ils s'inscrivent dans une approche de biomimétisme.

Ce biomimétisme permet de favoriser la biocompatibilité des systèmes ce qui permet de limiter les effets indésirables et la toxicité associés au véhicule de délivrance.

Un recours plus fréquent à cette méthode de formulation pourrait également fournir des données scientifiques sur la compatibilité des médicaments de perfusion avec les véhicules lipidiques, ce qui faciliterait la pratique clinique quotidienne concernant la faisabilité de l'ajout de médicaments à un accès veineux utilisant une émulsion de nutrition parentérale lipidique.

Cependant, malgré ces progrès cette voie reste une voie réservée à des cas particuliers en raison des conséquences des risques associés, de sa mise en œuvre et de l'inconfort potentiel pour le patient.

De plus cette méthode possède quelques limitations que sont la liposolubilité des APIs, la stabilité du système après l'incorporation de l'API ainsi que les contre-indications générales associées aux IVLEs.

## 5 Références

1. Saunders J, Smith T. Malnutrition: causes and consequences. Clin Med (Lond). déc 2010;10(6):624-7.
2. Alexandre P. Haute Autorité de santé. 2019;
3. Ojo O, Brooke J. The Use of Enteral Nutrition in the Management of Stroke. Nutrients. 20 déc 2016;8(12):827.
4. Szewczuk M, Gasiorowska E, Matysiak K, Nowak-Markwitz E. The role of artificial nutrition in gynecological cancer therapy. Ginekol Pol. 2019;90(3):167-72.
5. BAPEN - Who we are, The 4 Tenets of Good Nutritional Care [Internet]. [cité 27 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.bapen.org.uk/about-bapen/about-us/who-we-are>
6. Recommendations | Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cité 27 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg32/chapter/Recommendations#indications-for-nutrition-support-in-hospital-and-the-community>
7. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. Médecine des Maladies Métaboliques. nov 2007;1(4):92-6.
8. Hellerman Itzhaki M, Singer P. Advances in Medical Nutrition Therapy: Parenteral Nutrition. Nutrients. 8 mars 2020;12(3):717.
9. Arenas Márquez H. [Artificial nutrition. When? How? What?]. Rev Gastroenterol Mex. sept 1981;46(3):99-104.
10. Allen K, Hoffman L. Enteral Nutrition in the Mechanically Ventilated Patient. Nutrition in Clinical Practice. 2019;34(4):540-57.
11. Oshima T, Singer P, Pichard C. Parenteral or enteral nutrition: do you have the choice? Current Opinion in Critical Care. août 2016;22(4):292-8.
12. Nutrition entérale et parentale : qu'est-ce que l'alimentation artificielle ? [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2021 [cité 27 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/examens-medicaux-operations/Fiche.aspx?doc=nutrition-enterale-parentale-alimentation-artificielle>
13. Cyrany J, Rejchrt S, Kopacova M, Bures J. Buried bumper syndrome: A complication of percutaneous endoscopic gastrostomy. World J Gastroenterol. 14 janv 2016;22(2):618-27.
14. Elke G, van Zanten ARH, Lemieux M, McCall M, Jeejeebhoy KN, Kott M, et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care. 2016;20:117.

15. Pertkiewicz M, Dudrick SJ. Basics in clinical nutrition: Systems for parenteral nutrition, different systems for parenteral nutrition (AIO vs. MB). e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism. juin 2009;4(3):e123-4.
16. Fell GL, Nandivada P, Gura KM, Puder M. Intravenous Lipid Emulsions in Parenteral Nutrition. *Adv Nutr.* 5 sept 2015;6(5):600-10.
17. Iléus - Troubles gastro-intestinaux [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 26 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/abdomen-aigu-et-chirurgie-digestive/il%C3%A9us>
18. Singer P, Singer J. La calorimétrie indirecte : un outil précis trop peu utilisé. *Réanimation.* juill 2012;21(4):406-10.
19. Montaurier C. Chambres calorimétriques pour l'homme et analyse de gaz. *Cahier des Techniques de l'INRA.* 2016;Art05-ns-J2M:98-106.
20. Revue générale des apports nutritionnels - Troubles nutritionnels [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 28 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/support-nutritionnel/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-apports-nutritionnels>
21. Dosage de l'urée : définition, examens et résultats [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2015 [cité 28 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/analyses-medicales/Fiche.aspx?doc=analyse-uree-sang>
22. Ravussin E, Lillioja S, Anderson TE, Christin L, Bogardus C. Determinants of 24-hour energy expenditure in man. Methods and results using a respiratory chamber. *J Clin Invest.* déc 1986;78(6):1568-78.
23. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 28 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=quotient%20respiratoire>
24. Bielawska B, Allard JP. Parenteral Nutrition and Intestinal Failure. *Nutrients.* mai 2017;9(5):466.
25. Oral formulation strategies to improve solubility of poorly water-soluble drugs: Expert Opinion on Drug Delivery: Vol 8, No 10 [Internet]. [cité 17 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/17425247.2011.606808?journalCode=iedd20>
26. Kalepu S, Manthina M, Padavala V. Oral lipid-based drug delivery systems – an overview. *Acta Pharmaceutica Sinica B.* 1 déc 2013;3(6):361-72.
27. Kalepu S, Nekkanti V. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects. *Acta Pharm Sin B.* sept 2015;5(5):442-53.
28. Cerpnjak K, Zvonar A, Gašperlin M, Vrečer F. Lipid-based systems as a promising approach for enhancing the bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Acta Pharm.* déc 2013;63(4):427-45.

29. Shetab Boushehri MA, Dietrich D, Lamprecht A. Nanotechnology as a Platform for the Development of Injectable Parenteral Formulations: A Comprehensive Review of the Know-Hows and State of the Art. *Pharmaceutics*. 3 juin 2020;12(6):510.
30. Batisai E. Solubility Enhancement of Antidiabetic Drugs Using a Co-Crystallization Approach. *ChemistryOpen*. 18 déc 2021;10(12):1260-8.
31. Hamed R, Awadallah A, Sunoqrot S, Tarawneh O, Nazzal S, AlBaraghtli T, et al. pH-Dependent Solubility and Dissolution Behavior of Carvedilol—Case Example of a Weakly Basic BCS Class II Drug. *AAPS PharmSciTech*. 23 juill 2015;17(2):418-26.
32. MICARDIS [Internet]. VIDAL. [cité 18 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/micardis-12644.html>
33. Salunke S, O'Brien F, Cheng Thiam Tan D, Harris D, Math MC, Ariën T, et al. Oral drug delivery strategies for development of poorly water soluble drugs in paediatric patient population. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1 nov 2022;190:114507.
34. Babu NJ, Nangia A. Solubility Advantage of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cocrystals. *Crystal Growth & Design*. 6 juill 2011;11(7):2662-79.
35. Štukelj J, Svanbäck S, Agopov M, Löbmann K, Strachan CJ, Rades T, et al. Direct Measurement of Amorphous Solubility. *Analytical Chemistry*. 6 juin 2019;91(11):7411.
36. Gao Y, Glennon B, He Y, Donnellan P. Dissolution Kinetics of a BCS Class II Active Pharmaceutical Ingredient: Diffusion-Based Model Validation and Prediction. *ACS Omega*. 19 mars 2021;6(12):8056-67.
37. US5389382.pdf [Internet]. [cité 6 déc 2022]. Disponible sur: <https://patentimages.storage.googleapis.com/f9/50/02/4b8e5ce70dca37/US5389382.pdf>
38. Loi de Coulomb [Forces électrostatiques] [Internet]. [cité 7 janv 2023]. Disponible sur: [https://uel.unisciel.fr/physique/elecstat/elecstat\\_ch02/co/apprendre\\_ch02\\_01.html](https://uel.unisciel.fr/physique/elecstat/elecstat_ch02/co/apprendre_ch02_01.html)
39. Électricité - Loi de Coulomb . Notion de charge électrique [Internet]. [cité 7 janv 2023]. Disponible sur: [https://ics.utc.fr/Electricite/Electricite\\_formats\\_web/Electrostatique\\_web\\_webLaxe/co/cours\\_07\\_1.html](https://ics.utc.fr/Electricite/Electricite_formats_web/Electrostatique_web_webLaxe/co/cours_07_1.html)
40. Mécanisme de la dissolution ionique dans l'eau [Dissolution et précipitation d'une espèce chimique dans l'eau] [Internet]. [cité 7 janv 2023]. Disponible sur: [https://uel.unisciel.fr/chimie/solutaque/solutaque\\_ch03/co/apprendre\\_ch3\\_03.html](https://uel.unisciel.fr/chimie/solutaque/solutaque_ch03/co/apprendre_ch3_03.html)
41. Hippalgaonkar K, Majumdar S, Kansara V. Injectable lipid emulsions-advancements, opportunities and challenges. *AAPS PharmSciTech*. déc 2010;11(4):1526-40.

42. Lee Y, Thompson DH. Stimuli-Responsive Liposomes for Drug Delivery. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol. sept 2017;9(5):10.1002/wnan.1450.
43. Rangel-Yagui CO, Pessoa-Jr A, Tavares LC. Micellar solubilization of drugs. 2005;17.
44. Cagno D, Pio M. The Potential of Cyclodextrins as Novel Active Pharmaceutical Ingredients: A Short Overview. Molecules. janv 2017;22(1):1.
45. Kolluru LP, Atre P, Rizvi SAA. Characterization and Applications of Colloidal Systems as Versatile Drug Delivery Carriers for Parenteral Formulations. Pharmaceuticals (Basel). 29 janv 2021;14(2):108.
46. SPORANOX 10 mg/ml sol buv [Internet]. VIDAL. [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/sporanox-10-mg-ml-sol-buv-15488.html>
47. WO1995025500A1.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2022]. Disponible sur: <https://patentimages.storage.googleapis.com/ae/36/cf/6a841df60e971b/WO1995025500A1.pdf>
48. Cyclodextrins used as excipients. :16.
49. VFEND 200 mg pdre sol p perf [Internet]. VIDAL. [cité 8 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/vfend-200-mg-pdre-sol-p-perf-19823.html>
50. cdn\_2013\_feb.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2022]. Disponible sur: [https://cyclolab.hu/userfiles/cdn\\_2013\\_feb.pdf](https://cyclolab.hu/userfiles/cdn_2013_feb.pdf)
51. Shrestha H, Bala R, Arora S. Lipid-Based Drug Delivery Systems. J Pharm (Cairo). 2014;2014:801820.
52. Mehenni\_Lyes-diffusion.pdf.
53. Waterhouse D, Madden T, Cullis P, Bally M, Mayer L, Webb M. Preparation, Characterization, and Biological Analysis of Liposomal Formulations of Vincristine. Methods in enzymology. 1 févr 2005;391:40-57.
54. Michon C, Capron I. Rapporteurs avant soutenance :
55. VA2\_JOUANNY-BOUYER\_Eleonore\_21022011.pdf [Internet]. [cité 8 janv 2023]. Disponible sur: [https://theses.hal.science/tel-01056468/file/VA2\\_JOUANNY-BOUYER\\_Eleonore\\_21022011.pdf](https://theses.hal.science/tel-01056468/file/VA2_JOUANNY-BOUYER_Eleonore_21022011.pdf)
56. chim320bc\_04\_2.pdf [Internet]. [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: [https://umtice.univ-lemans.fr/file.php/2790/CHIM320B/pdf/chim320bc\\_04\\_2.pdf](https://umtice.univ-lemans.fr/file.php/2790/CHIM320B/pdf/chim320bc_04_2.pdf)
57. Mesure du potentiel zêta: analyseurs de particules Microtrac [Internet]. [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.microtrac.fr/fr/produits/potentiel-zeta/>
58. Id H. Caractérisation physicochimique par électrophorèse capillaire de nanoparticules magnétiques, anioniques et cationiques: distribution de taille, densité de charge et coefficient de diffusion collectif.

59. Ali A. Nanoémulsions d'intérêt pharmaceutique stabilisées par la beta-lactoglobuline [Internet] [phdthesis]. Université Paris Saclay (COMUE); 2016 [cité 29 nov 2022]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01486119>
60. Cyriac JM, James E. Switch over from intravenous to oral therapy: A concise overview. *J Pharmacol Pharmacother.* avr 2014;5(2):83-7.
61. Pierat N. Préparations d'émulsions par inversion de phase induite par agitation.
62. Driscoll DF. Lipid injectable emulsions: Pharmacopeial and safety issues. *Pharm Res.* sept 2006;23(9):1959-69.
63. Peng J, Dong W jun, Li L, Xu J ming, Jin D jia, Xia X jun, et al. Effect of high-pressure homogenization preparation on mean globule size and large-diameter tail of oil-in-water injectable emulsions. *J Food Drug Anal.* 23(4):828-35.
64. Résumé des caractéristiques du produit - INTRALIPIDE 20 %, émulsion pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67173618&typedoc=R>
65. DIPRIVAN 10 mg/ml émuls inj seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/diprivan-10-mg-ml-emuls-inj-seringue-preremplie-94920.html>
66. Fox CB. Squalene Emulsions for Parenteral Vaccine and Drug Delivery. *Molecules.* 1 sept 2009;14(9):3286-312.
67. Damitz R, Chauhan A, Gravenstein N. Propofol emulsion-free drug concentration is similar between batches and stable over time. *Rom J Anaesth Intensive Care.* avr 2016;23(1):7-11.
68. Raman M, Almutairdi A, Mulesa L, Alberda C, Beattie C, Gramlich L. Parenteral Nutrition and Lipids. *Nutrients.* 14 avr 2017;9(4):388.
69. Hulman G. The pathogenesis of fat embolism. *J Pathol.* mai 1995;176(1):3-9.
70. Adeyinka A, Pierre L. Fat Embolism. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499885/>
71. Klang MG. PFAT5 and the Evolution of Lipid Admixture Stability. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* sept 2015;39(1 Suppl):67S-71S.
72. Anez-Bustillos L, Dao DT, Baker MA, Fell GL, Puder M, Gura KM. Review: Lipid Formulations for the Adult and Pediatric Patient: Understanding the Differences. *Nutr Clin Pract.* oct 2016;31(5):596-609.
73. Lipofundin® MCT/LCT 20% [Internet]. [cité 16 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.bbraun.pk/en/products/b/lipofundin-mct-lct20.html>
74. lipofundin-mct-lct20emulsionforinfusion-mandatoryinformation (2).pdf.

75. de Oliveira M, Porto B, Faria I, de Oliveira P, de Castro Barra P, Castro R, et al. 20 Years of Fatty Acid Analysis by Capillary Electrophoresis. *Molecules*. 9 sept 2014;19(9):14094-113.
76. Zhou Y, Wu XT, Li N, Zhuang W, Liu G, Wu T, et al. Structured triglyceride for parenteral nutrition: meta- analysis of randomized controlled trials.
77. Xu Z, Harvey KA, Pavlina TM, Zaloga GP, Siddiqui RA. Tocopherol and tocotrienol homologs in parenteral lipid emulsions. *Eur J Lipid Sci Technol*. janv 2015;117(1):15-22.
78. Reimund JM, Rahmi G, Escalin G, Pinna G, Finck G, Muller CD, et al. Efficacy and safety of an olive oil-based intravenous fat emulsion in adult patients on home parenteral nutrition. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2005;21(4):445-54.
79. Kumar M, Bishnoi RS, Shukla AK, Jain CP. Techniques for Formulation of Nanoemulsion Drug Delivery System: A Review. *Prev Nutr Food Sci*. sept 2019;24(3):225-34.
80. Protat M. Formation d'émulsions multiples stimulables en une seule étape d'émulsification: effet du sel et évolution vers des architectures biocompatibles.
81. Homogénéisateurs | Les homogénéisateurs "Haute Pression" [Internet]. [cité 22 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.silverson.fr/fr/processus/homogeneisation/>
82. High Pressure Homogenization - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 22 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/engineering/high-pressure-homogenization>
83. VALIUM 10 mg/2 ml sol inj [Internet]. VIDAL. [cité 25 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/valium-10-mg-2-ml-sol-inj-228479.html>
84. Selander D, Curelaru I, Stefansson T. Local discomfort and thrombophlebitis following intravenous injection of diazepam. A comparison between a glycoferol-water solution and a lipid emulsion. *Acta Anaesthesiol Scand*. déc 1981;25(6):516-8.
85. Tibell A, Larsson M, Alvestrand A. Dissolving intravenous cyclosporin A in a fat emulsion carrier prevents acute renal side effects in the rat. *Transpl Int*. mars 1993;6(2):69-72.
86. Résumé des caractéristiques du produit - CLEVIPREX 0,5 mg/ml, émulsion injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 25 déc 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64628249&typedoc=R>
87. Gleeson D, Rose JD, Smith PM. A prospective randomised controlled trial of diazepam (valium) vs emulsified diazepam (diazemuls) as a premedication for upper gastrointestinal endoscopy. *Br J Clin Pharmacol*. oct 1983;16(4):448-50.
88. spc\_pa2315.098.001\_diazemulsinj\_05apr19\_crn008pjo.pdf [Internet]. [cité 25 déc 2022]. Disponible sur: <https://cdn.accord->

healthcare.com/ie/public/spc/spc\_pa2315.098.001\_diazemulsinj\_05apr19\_crn008  
pjo.pdf

89. Diazepam-®Lipuro 10 mg/2 ml Emulsion zur Injektion [Internet]. [cité 25 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.bbraun.de/de/products/b0/diazepam-lipuro10mg2mlemulsionzurinjektion.html>
90. ETOMIDATE LIPURO 20 mg/10 ml émuls inj [Internet]. VIDAL. [cité 25 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/etomidate-lipuro-20-mg-10-ml-emuls-inj-6378.html>
91. Grogan K. Mitsubishi Tanabe recalls inadequately-tested drugs [Internet]. PharmaTimes. PharmaTimes Media Limited; 2011 [cité 25 déc 2022]. Disponible sur: [https://www.pharmatimes.com/news/mitsubishi\\_tanabe\\_recalls\\_inadequately-tested\\_drugs\\_979702](https://www.pharmatimes.com/news/mitsubishi_tanabe_recalls_inadequately-tested_drugs_979702)

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2022/2023

**Nom : Lefebvre**  
**Prénom : Nicolas**

**Titre de la thèse : La nutrition parentérale lipidique : Plateforme prometteuse pour la délivrance d'APIs faiblement hydrosolubles**

**Mots-clés : # Emulsions lipidiques parentérales # Formulation d'APIs faiblement hydrosolubles # Lipid Based Drug Delivery Systems (LBDDS) # Systèmes de délivrance à base de lipides # APIs hydrophobes # Nutrition artificielle # Self-emulsifying Systems # Emulsions autoémulsifiantes # Innovation thérapeutique**

---

**Résumé :** Les progrès dans le domaine de la recherche fondamentale en biologie ont permis la mise en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques prometteuses pour le développement de nouveaux médicaments. La première étape de ce développement passe par la découverte de molécules (hits) qui interagissent avec ces cibles impliquées dans les processus physiopathologiques à l'origine des maladies. La nature de cette interaction est régie par la relation structure activité qui constitue le fondement de la conception rationnelle des médicaments et est portée par le pharmacophore. Cette structure moléculaire régit également les paramètres pharmacocinétiques (ADME) de la molécule et donc sa capacité à atteindre sa cible. Ainsi, une étape de pharmacomodulation permet d'optimiser cette structure moléculaire afin d'obtenir des leads puis des candidats médicaments possédant les exigences pharmaceutiques requises (Target Product Profile). Cependant, les techniques de criblage à haut débit ainsi que le recours à la chimie combinatoire pour le développement des candidats médicaments a entraîné l'apparition de molécules possédant une faible hydrosolubilité. Cette caractéristique impacte fortement l'absorption des molécules et ipso facto leur efficacité ce qui entrave l'innovation thérapeutique. Plusieurs stratégies de formulation utilisées au cours du développement galénique permettent d'apporter une solution à ce problème. Parmi celles-ci, l'utilisation d'émulsions lipidiques injectables par voie parentérale constitue une stratégie viable de formulation de ces candidats médicaments. Le fondement de cette approche repose sur l'état de science des formulations des émulsions lipidiques de nutrition parentérale qui sont maintenant bien établies et sûres.

L'objectif de cette thèse est de décrire : Tout d'abord de manière concise mais néanmoins exhaustive l'état de l'art de la nutrition artificielle ainsi que les enjeux de l'utilisation des émulsions lipidiques dans la nutrition parentérale. Puis de présenter l'ensemble des stratégies de formulations applicables aux candidats médicaments possédant une faible hydrosolubilité. Afin de les comparer à l'approche utilisant des émulsions lipidiques injectables par voie intraveineuse.

---

**Membres du jury :**

**Président :**

Monsieur le Professeur Juergen Siepmann, Faculté des sciences pharmaceutiques de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :**

Madame le Professeur Florence Siepmann, Faculté des sciences pharmaceutiques de Lille

**Assesseur(s) :**

Madame Chloé Lagon, Docteur en pharmacie - Chef de projet développement pharmaceutique galénique, Cenexi

