2024-2025

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Les médicaments du futur : Comment la formulation galénique peut venir au secours de la pharmacologie pour améliorer encore les performances des médicaments ?

BALESTRA Richard

28 Juillet 1991 à Meyrin (Genève-Suisse)

Sous la direction de Pr. LAGARCE Frédéric

Membres du jury

Président : Pr FAURE Sébastien

| Directeur : Pr LAGARCE Frédéric

| Membre : Dr VRIGNAUD Sandy

Soutenue publiquement le :
12 septembre 2025

FACULTÉ DE SANTÉ
UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) Richard BALESTRA
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **08 / 07 /2025**

FACULTÉ DE SANTÉ
UNIVERSITÉ D'ANGERS

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Cédric ANNWEILER
Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien FAURE
Directeur du département de médecine : Pr Vincent DUBEE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine

COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HUNAULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KAZOUR François	PSYCHIATRIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine

LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
ORVAIN Corentin	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
PAISANT Anita	RADIOLOGIE	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine

URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BERNARD Florian	ANATOMIE	Médecine
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BOUCHER Sophie	ORL	Médecine
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRILLAND Benoit	NEPHROLOGIE	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
BRUGUIERE Antoine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDEECINE GENERALE	
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharma
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HAMON Cédric	MEDECINE GENERALE	Médecine

HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEFEUVRE Caroline	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
ATCHADE Constantin	GALENIQUE	Pharmacie

Mise à jour 13/03/25

PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	Santé
PAST-MAST		
AUBRUCHET Hélène	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
MARSAN-POIROUX Sylvie	COMMUNICATION	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine
AHU		
CORVAISIER Mathieu	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
ROBIN Julien	DISPOSITIFS MEDICAUX	Pharmacie

FACULTÉ
DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

"La Faculté de Santé déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation."

REMERCIEMENTS

A Frédéric LAGARCE, Directeur de Thèse,
Je vous remercie pour vos enseignements au cours de ces années d'études et de m'avoir fait confiance pour le traitement de ce sujet.

Au professeur Sébastien Faure, président du jury et doyen de la faculté de pharmacie, je vous remercie pour votre bienveillance et vos enseignements.

Aux membres du Jury,
Je vous remercie d'avoir pris le temps d'évaluer et de juger mon travail.

A Luci, ma femme
Merci de m'avoir soutenu tout au long de ses années, de m'avoir poussé à enfin passer cette thèse, de toujours avoir cru en moi et de faire en sorte que je donne le meilleur de moi-même.

A ma mère,
Merci de m'avoir soutenu.

To the Foran's,
Thank you for all the support and positivity you brought to my life.

À mes amis : Maxime, Nguyen, Papy, Adeline, Yasmin, Brice, Florian, Laura, Alexandre, merci d'avoir été là tout le long de ces études. Pour ces merveilleuses années studieuses (ou pas) et pour votre amitié et votre soutien.

Plan

INTRODUCTION **1**

PARTIE 1 : ANALYSE DE LITTERATURE **5**

1. Méthode **5**
1.1. Base de données 5
1.2. Période de recherche 5
1.3. Mots clefs 5
1.4. Diagramme de flux 7
2. Résultat de la recherche **7**

PARTIE 2 : STRATEGIES DE FORMULATION GALENIQUE ET PHARMACOLOGIE **12**

1. Impact de la formulation sur l'absorption : amélioration de la biodisponibilité **12**
2. Impact de la formulation sur la distribution et la pharmacodynamie : ciblage et réduction des effets iatrogènes **14**
3. Amélioration du profil de métabolisation et d'élimination d'un médicament **17**

PARTIE 3 : L'INNOVATION EN SUPPORT DE LA FORMULATION GALENIQUE ET DE LA PHARMACOLOGIE **20**

1. Les vaccins à ARNm **21**
2. Vers une médecine adaptée au patient - médecine des 4P - impression 3D **22**
3. Médicaments connectés exemple de l'Ability Mycite[6] **24**

CONCLUSION **26**

ANNEXE 1 : ANALYSE DE LA LITTERATURE : VOIE ADMINISTRATION ET STRATEGIE GALENIQUE **27**

BIBLIOGRAPHIE **29**

TABLE DES ILLUSTRATIONS **38**

TABLE DES TABLEAUX **39**

BALESTRA RICHARD **40**

Liste des abréviations

ADME	Absorption Distribution Métabolisme Elimination
ARNm	Acide Ribonucléique messager
AUC	Area Under Curve / Aire sous la courbe
Cmax	Concentration maximale plasmatique
IP	Intrapéritonéal
IV	Intraveineux
MRT	Mean Residence Time / Temps de Résidence Moyen
Tmax	Temps d'atteinte de la Cmax
Vd	Volume de distribution

Introduction

La formulation galénique ou pharmacotechnie est la science de développement, conception et fabrication du médicament. Elle a pour objectif d'aboutir à la mise à disposition pour le patient d'une forme administrable du principe actif. Pour aboutir à cette forme administrable qu'est le médicament, la pharmacotechnie considère les propriétés physicochimiques et les propriétés biopharmaceutiques de l'actif.

Pour tenter de répondre à cette question : « Comment la formulation galénique peut-elle venir en aide à la pharmacologie pour améliorer encore les performances des médicaments ?» pour envisager les médicaments du futur, il s'agira de comprendre comment formulation galénique et pharmacologie sont liées mais également de définir ce que le terme de performance pour un médicament veut réellement dire.

La pharmacologie d'un médicament va se définir en 2 composantes :

- La pharmacodynamie, décrivant les effets de la substance active sur l'organisme humain. Par effets ici on entend tous les effets possibles, thérapeutiques comme indésirables.
- La pharmacocinétique, décrivant quant à lui l'effet de l'organisme sur le médicament. Notamment les effets de l'organisme sur l'absorption du médicament, sa distribution, sa métabolisation, et enfin son élimination.

La performance d'un médicament pourrait donc se définir comme la capacité du médicament à induire son effet thérapeutique, le plus rapidement possible à la dose la plus faible possible sans induire d'effets indésirables chez le patient et pendant une durée optimale. Cette définition met en effet bien en évidence la relation indissociable entre la formulation galénique

et la pharmacologie ; où l'effet thérapeutique et/ou indésirable est la résultante de la pharmacodynamie du principe actif alors que la rapidité de mise en œuvre à une dose donnée et sa durée est le reflet de sa pharmacocinétique.

Cette définition de la performance est toutefois limitée car elle ne considère que des critères techniques et omet un élément essentiel dans une prise en charge thérapeutique, le patient lui-même.

Le patient, en tant qu'utilisateur final, récipiendaire du médicament a un impact considérable dans la performance d'un médicament. Quand bien même, le médicament serait objectivement efficace, s'il n'est pas utilisé est-il réellement performant ? 50% des patients sont non observants et les critères de non-observances sont variés :

Source	Cause
Patient	Apathie Perception négative du médicament (p. ex., effets indésirables, toxicomanie) Déni de la maladie ou de sa signification Soucis financiers Oubli Mauvaise compréhension des instructions de prise Aucune confiance en l'efficacité du médicament Difficultés physiques (p. ex., à avaler des comprimés ou gélules, ouvrir des flacons ou se procurer une prescription médicale) Diminution, fluctuation ou disparition des symptômes
Médicament	Effets indésirables (réels ou imaginaires) Protocole thérapeutique complexe (p. ex., prise médicamenteuse fréquente, multiples médicaments) Inconvénient ou précautions d'emploi restrictives (p. ex., pas d'alcool ou de fromage) Aspect identique des médicaments Goût ou odeur désagréable

Tableau 1 - Cause de non observances[1] (Manuel MSD)

Parmi ces critères certains pourraient être directement pris en compte par la formulation galénique tels que :

- L'oubli
- La mauvaise compréhension des instructions de prise
- Difficultés physiques
- Les effets indésirables

- Prises complexes
- Palatabilité

Ce sont l'ensemble de ces éléments qui seront discutés dans cette thèse d'exercice. La première partie consistera à faire un état des lieux objectif par le biais d'une analyse de la littérature afin de déterminer quels sont les axes de recherche aujourd'hui pour les médicaments de demain. Une seconde partie discutera et précisera comment la pharmacologie d'un médicament -et donc sa performance- est intrinsèquement liée à la formulation galénique. Enfin une troisième partie élargira la réflexion sur les possibles évolutions à envisager en pharmacotechnie pour influer sur la pharmacologie des médicaments du futur.

Partie 1 : Analyse de littérature

Cette première partie consiste en une revue de la littérature est réalisée afin de déterminer objectivement et factuellement les tendances en termes de recherches en formulation et en stratégie d'innovation galénique pour améliorer les propriétés pharmacologiques des médicaments.

1. Méthode

1.1. Base de données

La base de données utilisée pour cette recherche et analyse de la littérature a été la base de données PubMed[2].

1.2. Période de recherche

Afin de répondre à la question des médicaments du futurs, la recherche a été restreinte une la période : 2024-2025.

Dernière Recherche effectuée le : 29/05/2025.

1.3. Mots clefs

Les mots clefs utilisés : Pharmacology, Bioavailability, Formulation, Improvement, Performance (cf. Tableau 2).

Recherche	Résultats
("pharmacology"[MeSH Terms] OR "pharmacology"[All Fields] OR "pharmacologies"[All Fields] OR "pharmacology"[MeSH Subheading]) AND ("bioavailable"[All Fields] OR "bioavailibility"[All Fields] OR "biological availability"[MeSH Terms] OR ("biological"[All Fields] AND "availability"[All Fields]) OR "biological availability"[All Fields] OR "bioavailabilities"[All Fields] OR "bioavailability"[All Fields]) AND ("drug compounding"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "compounding"[All Fields]) OR "drug compounding"[All Fields] OR "formulation"[All Fields] OR "formulate"[All Fields] OR "formulated"[All Fields] OR "formulates"[All Fields] OR "formulating"[All Fields] OR "formulation s"[All Fields] OR "formulations"[All Fields] OR "formulative"[All Fields] OR "formulator"[All Fields] OR "formulators"[All Fields]) AND ("improve"[All Fields] OR "improved"[All Fields] OR "improvement"[All Fields] OR "improvements"[All Fields] OR "improves"[All Fields] OR "improving"[All Fields] OR "improvment"[All Fields]) AND ("perform"[All Fields] OR "performable"[All Fields] OR "performance"[All Fields] OR "performance s"[All Fields] OR "performances"[All Fields] OR "performative"[All Fields] OR "performatively"[All Fields] OR "performatives"[All Fields] OR "performativities"[All Fields] OR "performativity"[All Fields] OR "performed"[All Fields] OR "performer"[All Fields] OR "performer s"[All Fields] OR "performers"[All Fields] OR "performing"[All Fields] OR "performs"[All Fields])	135

Tableau 2 Paramètres de recherches bibliographiques

1.4. Diagramme de flux

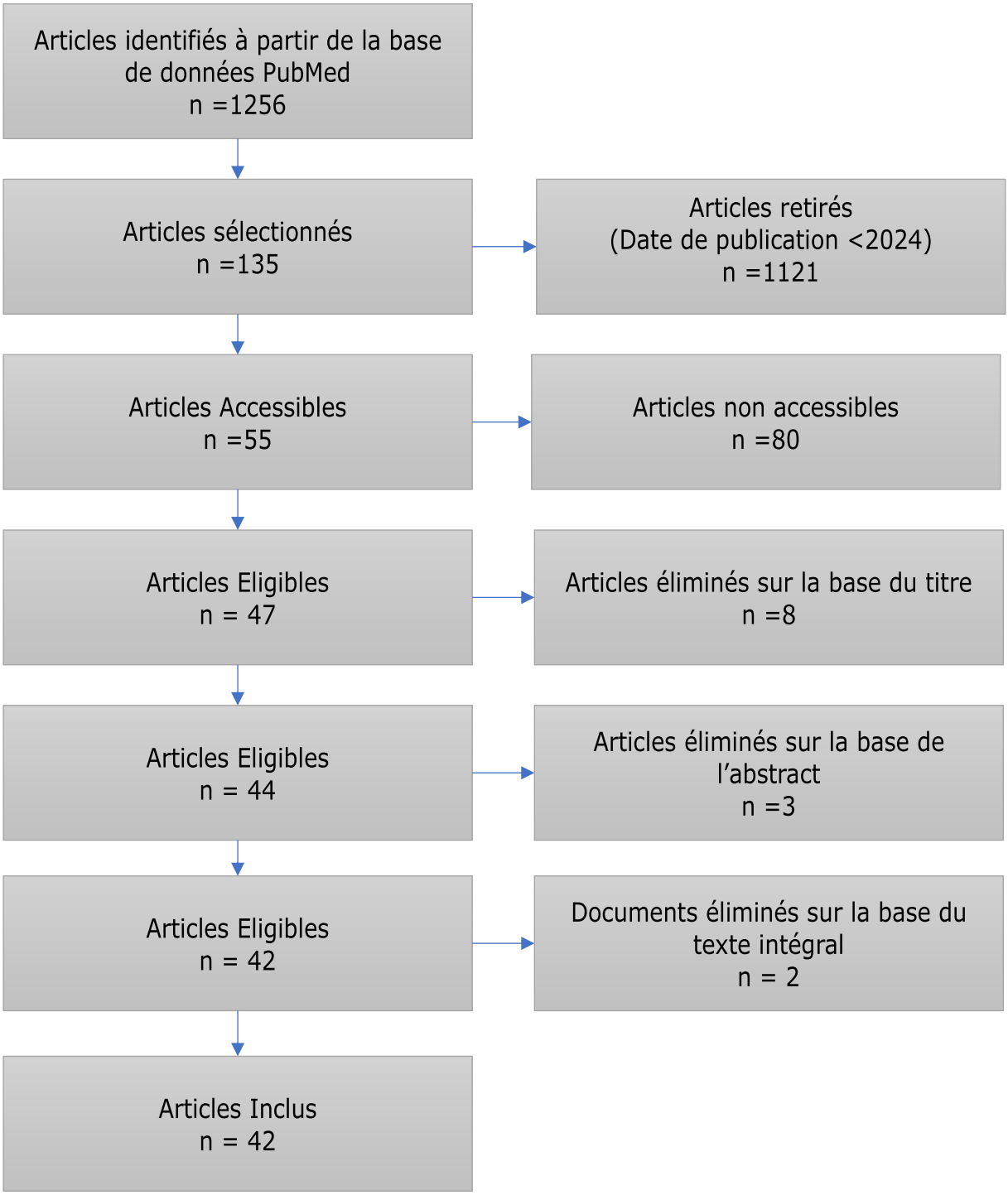

Figure 1 Diagramme de flux

2. Résultat de la recherche

Sur la période de recherche choisie pour cette analyse, 42 articles répondant aux critères de sélection ont été inclus. La liste de ces articles est disponible en annexe ainsi que dans la section bibliographie.

Au sein de cette recherche, 25 des articles (60%) portent sur la voie orale, 4 (10%) portent sur la voie injectable et 13 (30%) portent sur d'autres voies dont la répartition précises est visible sur la Figure 2 ci-dessous.

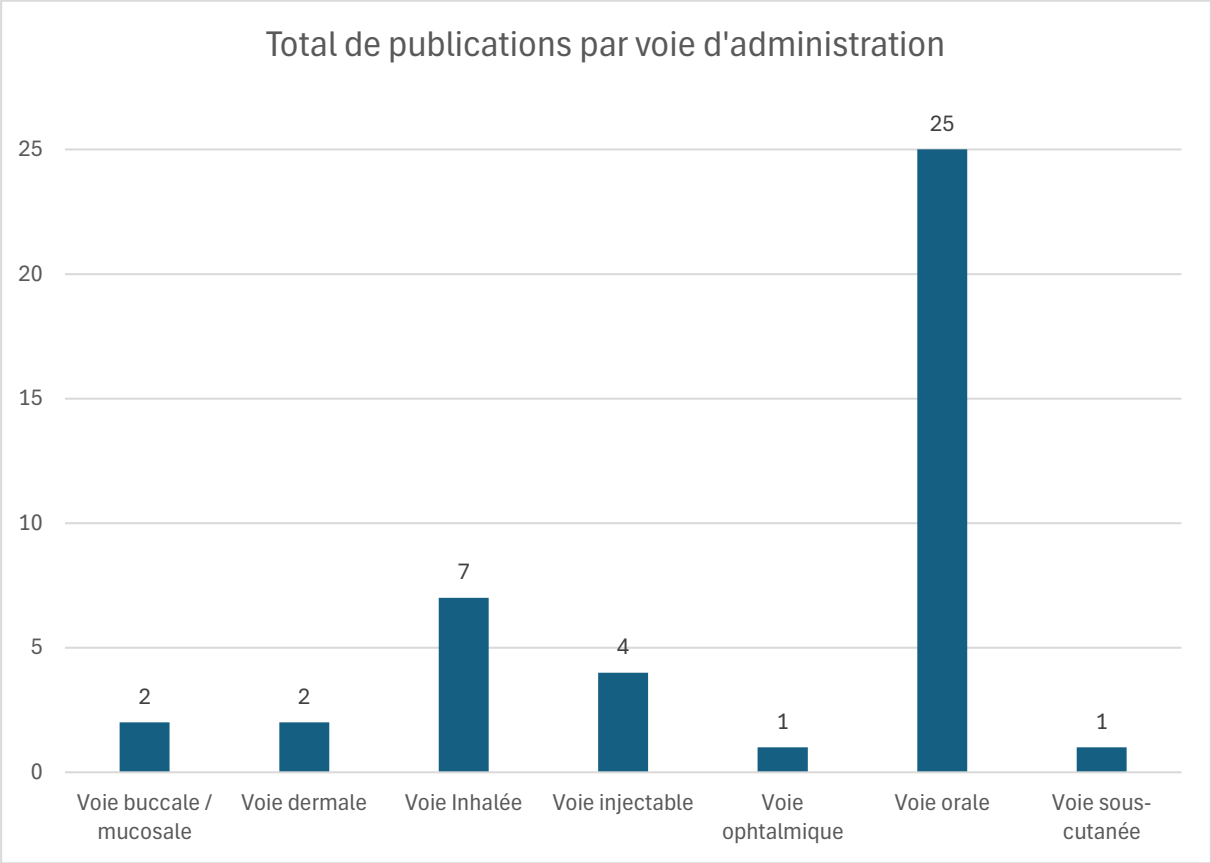

Figure 2 Total de publications par voie d'administration

29 (69%) des publications discutent et décrivent des stratégies de formulation galénique recourant à des systèmes encapsulés de diverses natures cf. Figure 3.

Figure 3 Total de publications par stratégie galénique : encapsulation vs autres stratégies

Le recours aux stratégies d'encapsulation n'est pas spécifique d'une voie d'administration particulière mais représente plus de 50% des stratégies (jusqu'à 100%) pour chacune des voies d'administration identifiées cf. Figure 4.

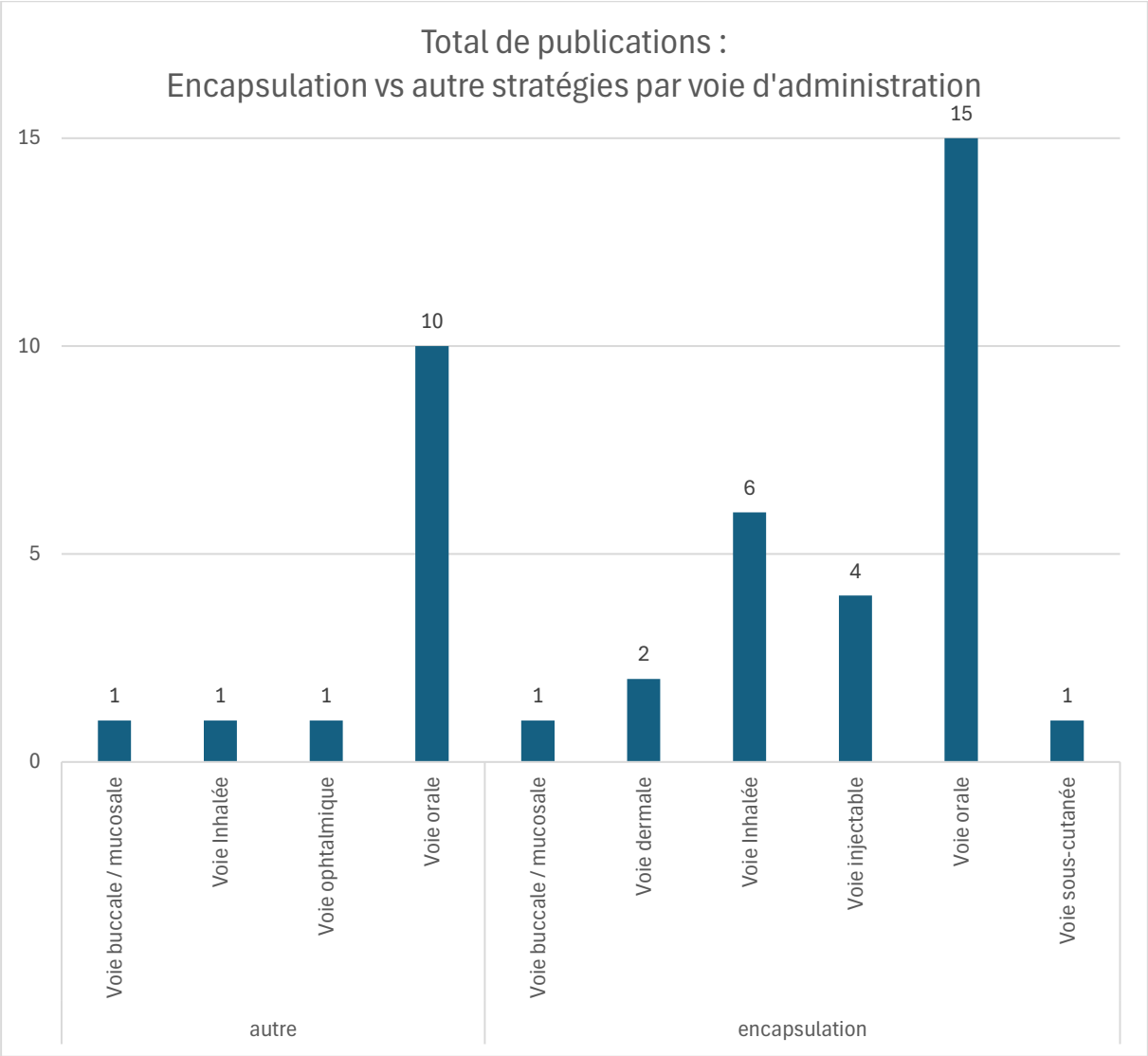

Figure 4 Total de publications :
Encapsulation vs autre stratégies par voie d'administration

Relatif aux voies d'administration identifiées, ce résultat peut s'expliquer 2 éléments distincts. En premier lieu par les mots clefs employés, notamment le recours terme de « biodisponibilité » qui par essence aura tendance à faire ressortir des résultats traitant d'autres voies que la voie injectable qui permet une biodisponibilité à 100% ou tout du moins palie aux enjeux biopharmaceutiques d'absorption.

Une seconde explication peut venir du fait que pour le patient un des critères fondamentaux dans l'évaluation de la performance d'un médicament est sa facilité

d'utilisation, de prise et d'impact sur la qualité de vie. De fait la voie la plus simple et la plus plébiscitée par les patients est la voie orale.

Relatif aux stratégies utilisées, le recours à l'encapsulation est prédominant. Un résultat attendu étant donné la polyvalence des systèmes encapsulés en formulation galénique.

Sur la base de cette analyse de la littérature, la seconde partie discutera de comment ces stratégies viennent effectivement en aide à l'amélioration de la performance des futurs médicaments.

Partie 2 : Stratégies de Formulation galénique et pharmacologie

Les performances d'un médicament sont intrinsèquement liées à sa pharmacologie et plus particulièrement son profil pharmacocinétique – ADME. Comme vu en première partie, les systèmes encapsulés sont la stratégie privilégiée pour les médicaments du futur. Cette partie discutera de comment ces systèmes peuvent venir en aide à la pharmacologie.

1. Impact de la formulation sur l'absorption : amélioration de la biodisponibilité

Hormis pour la voie injectable où le médicament est directement administré *in situ*, une bonne absorption du médicament est nécessaire au succès thérapeutique or, en fonction des voies d'administrations, il est nécessaire que les principes actifs médicamenteux présentent certaines caractéristiques physicochimiques pour pouvoir être absorbées.

L'exemple le plus flagrant est celui de la voie orale avec la classification BCS qui classe les substances en fonction de leur solubilité aqueuse et leur perméabilité membranaire.

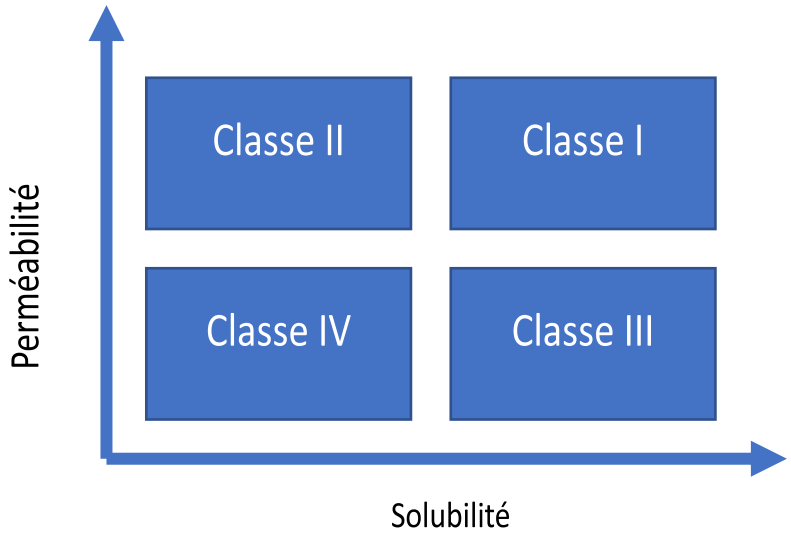

Figure 5 Classification BCS des principes actifs

On note que pour la voir orale, la classe IV est la plus défavorable et par conséquent, sans formulation galénique particulière, le médicament sera inefficace et l'échec thérapeutique garanti. Les systèmes encapsulés permettent de contourner ces propriétés physicochimiques pour promouvoir son absorption augmenter les chances de succès thérapeutique.

L'amélioration de la solubilité d'un actif par des moyens de formulation galénique est très bien illustré par Ashar, Fareeaa, et al 2024, ils ont comparé les concentrations plasmatiques d'Ibrutinib chez le rat. L'Ibrutinib est un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton impliquée dans le cancer du sang tels que le lymphome, la leucémie Lymphoïde Chronique et la macroglobulinémie de Waldenström en ciblant les lymphocytes B cancéreux. Cette molécule est classée BCS II car très faiblement soluble en milieu aqueux mais présentant une bonne perméabilité intestinale.

Dans cette étude, il est comparé 3 formulations différentes d'Ibrutinib : une suspension d'Ibrutinib, des nanoliposomes d'Ibrutinib et des liposils d'Ibrutinib. Ils ont conduit une étude pharmacocinétique chez le rat et ont comparé les taux plasmatiques obtenus avec les différentes formulations (cf. Figure 6).

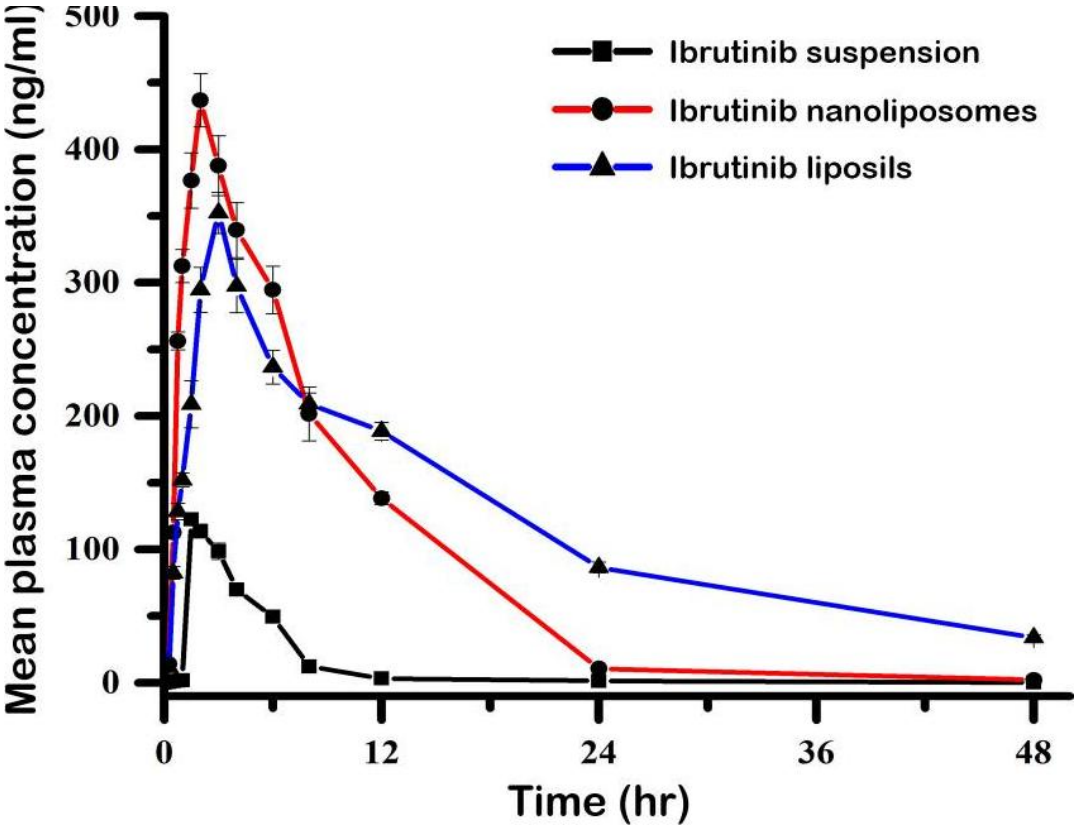

Figure 6 concentration plasmatique moyenne dans le temps d'Ibrutinib après une administration par voie orale chez le rat (N=3) (Ashar, Fareeaa, et al 2024)

Les formes encapsulées nanoliposomes et liposils ont été mieux absorbées que la suspension et notamment leur C_{max} d'un facteur 3 à 4. L'Ibrutinib a donc été absorbé en plus grande quantité. Quand bien même l'ensemble des formes encapsulées ont permis une amélioration de l'absorption du médicament, force est de constater que les résultats ne sont pas égaux entre les formes galéniques encapsulées elles-mêmes démontrant que la forme galénique choisie joue effectivement un rôle crucial dans l'amélioration du profil d'absorption et donc de la performance du médicament.

2. Impact de la formulation sur la distribution et la pharmacodynamie : ciblage et réduction des effets iatrogènes

Une fois absorbé, la distribution est le deuxième élément du profil pharmacocinétique d'un médicament, il reflète la propension qu'a un médicament à être distribué aux tissus

dans l'organisme, cela est représenté par le volume de distribution (V_d), une valeur de V_d élevée signifie que le produit est très largement distribué, et inversement avec un V_d faible. Cependant dans le cas des formes encapsulées, le V_d n'est pas systématiquement un indicateur évident de la distribution c'est pourquoi il est préférable de raisonner en temps moyen de résidence (MRT) pour comparer ces nouvelles formulations.

Pour un principe actif, une distribution trop faible peut traduire le risque d'inefficacité thérapeutique par non-distribution du médicament au site d'action ou au tissu cible. A contrario un volume de distribution élevé peut quant à lui traduire un risque élevé d'iatrogénie médicamenteuse.

Pour surmonter les enjeux de distribution, les formes encapsulées s'avèrent être des formes galéniques très pertinentes pour adresser les problématiques de distribution car elles permettent de palier à certaines propriétés physicochimiques de la substance qui l'empêcherai de diffuser dans certaines zones ou tissus de l'organismes (passage de la barrière hémato-encéphalique) ; permettre de protéger l'actif de dégradations éventuelles et donc lui permettre d'avoir plus de temps pour diffuser. Les formes vectorisées permettent aussi d'avoir un meilleur contrôle de la diffusion en ciblant directement les tissus concernés, c'est la vectorisation active.

Medeiros, Thayse Silva, et al 2025, illustre ce propos dans sa recherche sur l'efficacité du Benznidazole, un antiparasitaire utilisé contre le *Trypanosoma cruzi* un parasite intracellulaire responsable de la maladie de Chagas.

Le benznidazole est une molécule peu biodisponible par voie orale, relativement toxique et peu efficace.

Cette molécule présente donc deux enjeux : le premier, l'augmentation de sa biodisponibilité en améliorant son absorption, le second, l'amélioration de son profil bénéfice risque en améliorant sa distribution en ciblant spécifiquement le *Trypanosoma cruzi* et d'augmenter la pénétration cellulaire du benznidazole une fois absorbé.

Afin de répondre à ces enjeux, le benznidazole a été encapsulé dans des nanoparticules hybrides de cholestérol et de PLGA.

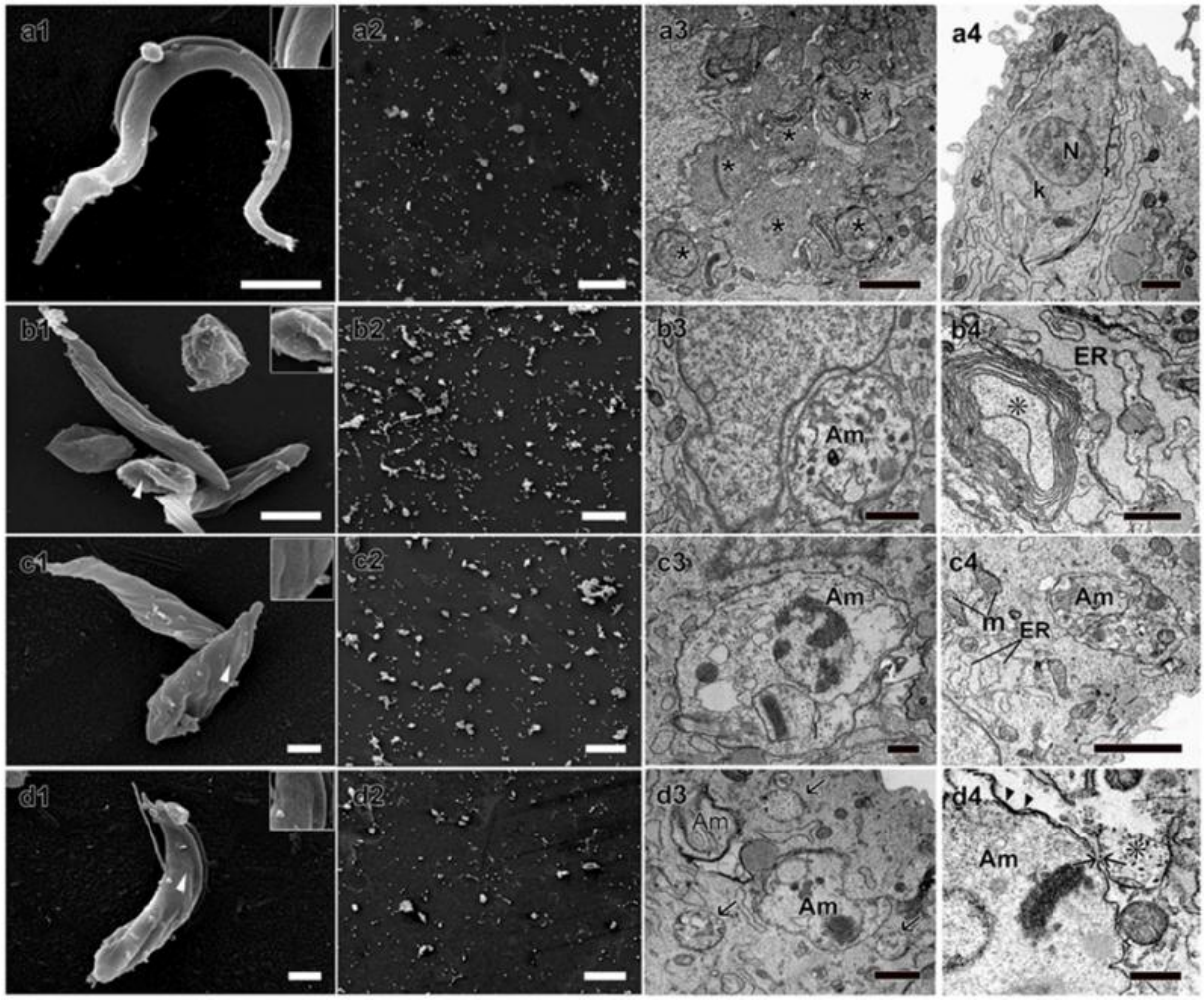

Figure 7 Effets des HNP chargés en BNZ sur les formes trypomastigotes de T. cruzi (colonnes 1 et 2) et les cellules amastigotes et infectées après 24 h de traitement (colonnes 3 et 4) Medeiros, Thayse Silva, et al 2025

La première ligne a) est le témoin négatif non trait.

La ligne b) correspond à un traitement à l'aide de benznidazole simple tel que disponible sur le marché

Les lignes c et d) correspondent à des variantes de nanoparticules de benznidazole.

Il est possible d'observer une différence entre la ligne b et les lignes c & d tant sur la structure du parasite que sur le nombre recensé prouvant que la formulation galénique à bien permit de mieux distribuer le benznidazole et donc d'améliorer son efficacité pharmacologique.

3. Amélioration du profil de métabolisation et d'élimination d'un médicament

Formuler des médicaments encapsulés présente également un fort avantage pour contrôler la métabolisation du produit. Pour certains médicaments administrés sous forme de prodrogue le métabolisme est une étape essentielle à l'activité intrinsèque de la substance.

Prodrogues, mises à part, le métabolisme est le plus souvent une des voies d'élimination du principe actif. Si cette métabolisation arrive trop précocement, elle est à l'origine d'une moindre efficacité thérapeutique car le médicament est détruit mais peut également être à l'origine d'une iatrogénie quand le processus de métabolisation entraine la formation de métabolites toxiques responsable de l'apparition d'effets indésirables.

Ceci est parfaitement illustré par Shreya, Ajjappla Basavaraj, et al., 2024, où ils ont effectué une étude comparative de 3 formulations d'Asénapine, un antipsychotique indiqué dans la manie aigue, commercialisé sous le nom de Saphris®.

L'inconvénient majeur de l'Asenapine, est sa forte et rapide métabolisation lors du premier passage hépatique, couplé à une très faible biodisponibilité Orale (BCS-II).

Dans leur étude de pharmacocinétique, ils ont administré par voie orale chez des rats (3 groupes) les 3 formulations :

- Groupe I : ASPM simple – Plain ASPM
- Groupe II : ASPM encapsulé dans des liposomes : LP-ASPM
- Groupe III : ASPM encapsulé dans des liposomes greffés avec des dendrimères : LP-PD2-ASPM

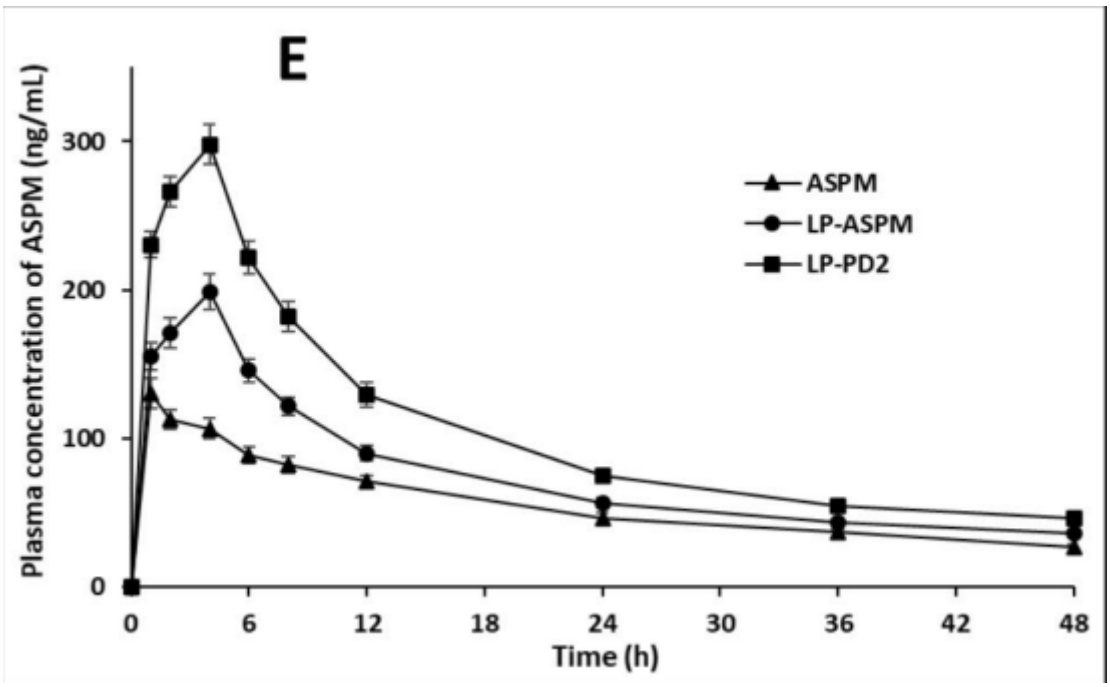

Figure 8 *in vivo*, étude pharmacocinétique comparant trois formulation d'Asenapine Shreya, Ajjappla Basavaraj, et al., 2024

Cette étude démontre que l'encapsulation augmente le significativement le Cmax de l'Asenapine (facteur 2 à 3) traduisant une meilleure absorption des formes encapsulées comparées à la forme libre d'Asénapine. Les deux formes encapsulées ont un Tmax semblable traduisant quant à elle, la même vitesse d'absorption.

La demi-vie de l'ASPM-Plain a été évaluée à 25.2±2.15 h, celle du LP-ASPM de 44.48±3.26 h (1.7 fois l'ASPM-Plain) et celle de LP-PD2-ASPM 55.91±3.89 h soit 1.2 fois LP-ASPM. Cette augmentation de la demi-vie traduit un ralentissement de l'élimination de l'Asenapine par voie rénale et donc augmentant sont MRT. Autrement dit à dose administrée équivalente, la formulation galénique en améliorant l'absorption de l'actif et en le protégeant de la métabolisation a permit d'exposer le patient plus longtemps à l'actif. Pour les produits du futur cela peut être une piste pour réduire les doses ou développer des médicaments dont la dégradation est contrôlée et adaptée au besoin thérapeutique et à la pathologie

Contourner le métabolisme afin de réduire l'effet de premier passage hépatique dans le but d'augmenter la quantité circulante de molécule active est en effet une stratégie

intéressante mais il faut toutefois considérer la toxicité de la molécule, qui, dans ces conditions, a de grandes chances d'être plus élevée et induira donc une réduction nécessaire de la dose à administrer.

Le recours aux formes encapsulées permet donc de moduler l'effet du métabolisme sur le médicament et peut ainsi également permettre d'améliorer le profil de toxicité d'une substance.

Cette stratégie est également utilisée pour les thérapeutiques à base d'ARNm, une molécule extrêmement fragile et peu absorbée par les cellules l'exposant au RNAses ubiquitaires. Un chapitre dédié aux ARNm est discuté plus bas au chapitre Les vaccins à ARNm.

Partie 3 : L'innovation en support de la formulation galénique et de la pharmacologie

La notion de « patient centricity » ou « thérapie centrée sur le patient » est primordiale dans le développement des médicaments. En effet la société occidentale d'aujourd'hui avec notamment l'essor des nouvelles technologies évolue vers un modèle de service individualisé et sur-mesure et le domaine de la santé n'est pas épargné. En aujourd'hui, les patients ne sont plus prêts à suivre les conseils d'un expert aveuglément, les patients souhaitent comprendre et devenir acteurs de leurs thérapies, impliquant que le développement d'un médicament doit désormais répondre à une problématique technique (en partie discutée en première partie), mais également didactique et commerciale pour convaincre les patients devenus acteurs et clients, que la thérapie qui leur est proposée est en effet celle qui leur est spécifiquement adaptée, il s'agit-là du concept de la médecine des 4P.

La médecine des 4P consiste en une médecine personnalisée, prédictive, préventive et participative (Slim et al., 2021). Autrement dit, une médecine qui prend en compte le caractère individuel de chacun avec ses propres risques et susceptibilités, permettant une prise en charge personnalisée en termes de qualité et de mode de vie.

Traduit pour un médicament cela signifie, un médicament avec des propriétés dépendantes des spécificités génétiques du patient, avec une prise simple et bien intégrée dans le mode de vie du patient, une toxicité réduite car avec un ciblage des tissus pathologique, une dose adaptée spécifiquement au patient, un médicament répondant à un signal physiopathologique pour exercer son action.

Ces concepts seront mis en lumière à l'aide de trois exemples : tout d'abord celui des ARNm et de la vaccination COVID19, puis de l'impression 3D, qui représente une technologie d'avenir dans le développement de médicaments et la prise en charge individualisée des patients et enfin d'un exemple de médicament connecté, avec le cas de l'Abilify Mycite.

1. Les vaccins à ARNm

L'ARNm ou acide ribonucléique messager, mise en lumière en 1961 par Jacob et Monod (Jacob, F. Monod, J. 1961) leur ayant valu le prix Nobel de Physiologie ou Médecine en 1965 s'est vu démocratisé auprès du grand public lors de l'épidémie de COVID19, lors des campagnes de vaccinations.

Pour rappel l'information génétique est contenue dans l'ADN au sein du noyau cellulaire. L'ARNm est produit dans le noyau à partir de l'ADN, c'est la transcription. L'ARNm produit est ensuite envoyé vers le cytoplasme où il sera pris en charge par les ribosomes pour transformer cet ARNm en protéine, c'est la traduction. Physiologiquement, l'ARNm est une molécule exclusivement intracellulaire.

Une des limites est que l'ARNm ne peut pas être administré directement car susceptible aux dégradations par les nucléases et est caractérisé par une faible perméabilité cellulaire (Ushida et al,. 2020)

L'enjeu galénique est donc double quand il s'agit des ARNm, le premier le protéger des dégradations (limiter la métabolisation et l'élimination) afin qu'il reste intègre pour être efficace, le second enjeu est celui de son absorption intracellulaire.

En guise d'exemple commercial, le COMIRNATY, vaccin contre le Covid 19 commercialisé par Pfizer mentionne dans son RCP[4] (résumé des caractéristiques produit) avoir encapsulé l'ARNm vaccinal dans des nanoparticules lipidiques. Ces nanoparticules contiennent entre autres deux lipides de synthèses dont un pegylé afin de rallonger le temps de résidence comme vu préalablement. Cette encapsulation permet l'endocytose de l'ARNm puis l'expression de la protéine S, antigène nécessaire à l'immunité.

La véritable révolution autour de cette technologie réside dans le fait qu'il s'agisse d'une plateforme technologique. C'est-à-dire une technologie applicable sans distinction ou presque à tous les ARNm. Comme les ARNm codent pour des protéines, ces dernières

peuvent être des antigènes pour de la vaccination mais également des protéines physiologiques dont le patient pourrait être déficitaire à la suite d'une mutation génétique délétère. Ceci présente un avantage majeur en termes pharmacologiques et galénique mais aussi industriel et économique car a technologie égale la seule variable se situe dans le choix de l'ARNm, par conséquent en termes de santé publique et pharmaco-économique cela constitue une avancée majeure.

2. Vers une médecine adaptée au patient - médecine des 4P - impression 3D

L'impression 3D est l'une des technologies révolutionnaires du 21e siècle car elle s'est imposée dans tous les domaines tels que, l'agroalimentaire, le bâtiment, l'industrie plastique, la santé etc.

Dans le domaine pharmaceutique cette technologie s'illustre de multiples façons notamment et a déjà fait ses preuves considérant qu'en 2015 aux Etats-Unis le premier médicament produit par cette technique obtenait son AMM : le SPRITAM® (lévétiracétam) un anticonvulsivant utilisé pour le traitement de l'épilepsie[3]. Le SPRITAM® est produit en utilisant une technique, consistant à agglomérer de la poudre couche par couche jusqu'à obtenir le produit à la géométrie désirée : le comprimé SPRITAM®[5]. Ce médicament est disponible en 4 dosages préétablis (250mg, 500mg, 750mg & 1000mg) et a permis de réduire la taille par rapport aux comprimés traditionnels de lévétiracetam permettant une prise plus simple et une meilleure capacité à avaler le comprimé.

En santé toujours, l'impression 3D est utilisée en chirurgie dentaire et orthopédique pour la création de prothèses, des modèles de « bio-impression » commencent à voir le jour avec l'impression de tissus cellulaires. Le champ d'application de l'impression 3D en santé n'a de limite que l'imagination.

Aujourd'hui, cette technologie à une limitation majeure, son coût. Nous pouvons passez outre cette limitation si nous regardons dans le futur, où, comme toute technologie, son coût diminuera avec la maitrise de la technologie. En faisant abstraction du coût, nous pouvons imaginer un monde ou les officines et hôpitaux de demain auraient un préparatoire avec des imprimantes 3D et des sacs de poudres, prêts à produire, sur place et sur mesure les médicaments de demain, dépassant le concept du SPRITAM qui propose 4 dosages mais où une infinité de dosage compris entre une dose minimum efficace et une dose maximale serait possible.

On peut imaginer un très gros bénéfice en pédiatrie où l'on pourrait « enrober » à la demande un médicament pour lui donner un gout ou une couleur particulière spécifique aux besoins du patient.

3. Médicaments connectés exemple de l'Ability Mycite[6]

L'Abilify® est le nom commercial d'un médicament développé et commercialisé pour la première fois en 2004 en Europe par le laboratoire Japonais Otsuka Pharmaceuticals. Ce médicament dont la substance active est l'aripiprazole est indiqué dans les phases maniaques chez les patients présentant des troubles Bipolaires et des troubles schizophréniques.

L'aripirazole est un neuroleptique atypique, dont le mode d'action thérapeutique serait lié à ses activités d'agoniste partiel du récepteur Dopaminergique D_2 et du récepteur sérotoninergique 5-HT_{1a} et antagoniste 5-HT_{2a}. (Bianchi, El Anbassi, 2014).

Initialement l'Abilify® a été développé sous la forme d'un médicament injectable pour la prise en charge - par les professionnels - des crises puis sous forme de comprimés et solution buvable pour une prise en charge ambulatoire.

Pour autant les laboratoires Otsuka Pharmaceuticals, ne se sont pas arrêtés là et ont développé un comprimé d'aripiprazole connecté avec une puce liée à une application mobile permettant au patient d'enregistrer ses prises médicamenteuses, d'avoir un rappel en cas d'oubli, et de pouvoir tracer son humeur. L'une des questions légitimes que l'on peut se poser serait « s'agit-il d'une simple manœuvre marketing ou cela apporte-t-il vraiment un bénéfice thérapeutique ? ».

Tout d'abord comment fonctionne l'Abilify® Mycite :
Le système est composé d'un comprimé avec une puce intégrée, d'un patch et d'une application mobile.

- Le patient avale le comprimé qui va se déliter dans l'estomac libérant la puce
- La puce libérée envoie un signal au patch indiquant que la prise du médicament a eu lieu

- Le patch enregistre ce signal dans l'application, ainsi que d'autres paramètres tels que le nombre de pas effectués et la durée passée au repos.
- L'application permet au patient d'avoir un journal de prise, des rappels en cas d'oubli, ou justifier la cause d'une absence de prise, mais également d'indiquer son état d'humeur et partager ses données avec son médecin.

Ce descriptif nous permet de facilement répondre que ce n'est pas uniquement une manœuvre marketing, en effet en ayant un rappel en cas d'oubli de prise cela permet d'améliorer l'observance du patient et permet d'assurer une concentration plasmatique constante en aripiprazole et donc un effet pharmacologique efficace du médicament.

Sur le plan réglementaire, l'Abilify® MyCite est commercialisé aux Etats-Unis, toutefois le laboratoire à retirer sa demande d'AMM en 2020[7] en Europe car selon l'Agence Européenne du Médicament le système manquait de fiabilité. Cela dit, quand bien même ce système ne serait pas complètement abouti, conceptuellement ce type d'innovation est bénéfique pour le patient et allie bien formulation galénique et pharmacologie.

Cette innovation ouvre la voie à d'autres mais pose la question de la gestion des données personnelles par les laboratoires et du besoin d'une harmonisation internationale des pratiques.

Conclusion

A l'ère du digital, le constat est qu'il y a encore trop peu de médicaments connectés ou « intelligents » sur le marché malgré le recours à des technologies très avancées et couteuses comme celles utilisées dans les nanomédicaments. A l'ère de la mondialisation, où tout se globalise et ou le mot pandémie prend tout son sens. A l'époque ou le patient n'attends plus qu'on lui prescrive un médicament mais son médicament. Parce que nous découvrons encore de nouvelles molécules, et qu'en 2024 en Europe ont été mis sur le marché 114[8] nouveau médicaments dont 26[8] nouvelles molécules, pour la plupart des macromolécules complexes issues des biotechnologies.

La formulation galénique doit continuer d'approfondir sa maitrise et caractérisation des propriétés physicochimiques des actifs afin de lui permettre à terme des administrations par des voies aujourd'hui impossibles ; de mettre au point des stratégies de ciblages encore plus perfectionnées et précises pour des médicaments à la toxicité réduite.

Pour relever ce défi, la formulation galénique doit aussi se moderniser et se digitaliser. Le recours à des logiciels de création de jumeau digital et le recours à l'intelligence artificielle afin d'accélérer le développement, prédire la stabilité, la toxicité et réduire les couts de développement peut être une partie de la solution.

En tout cas, il m'apparait comme certain que la formulation galénique peut encore et doit encore venir en aide à la pharmacologie pour améliorer les performances des médicaments.

Annexe 1 : Analyse de la littérature : voie administration et stratégie galénique

Auteurs	Encapsulation / autre	Voie administration
Adamiak-Giera, Urszula, et al., 2025	Autre	Voie orale
Alanazi, Muteb, et al.,2025	Autre	Voie orale
Ali, Israa Saad Mustafa, et al., 2024	Autre	Voie orale
Al-Khalaifah, Hanan S., et al.,2024	Encapsulation	Voie orale
Ashar, Fareeaa, et al., 2024	Encapsulation	Voie orale
Banat, Heba, et al., 2025	Encapsulation	Voie inhalée
Benedikt Brenner, Marvin, et al., 2024	Encapsulation	Voie orale
Chettupalli, Ananda Kumar, et al., 2025	Encapsulation	Voie inhalée
El-Helaly, Sara Nageeb, et Amira A. Rashad., 2024	Encapsulation	Voie orale
El-Melegy, Mohamed G., et al., 2025	Encapsulation	Voie orale
Figueiredo, Joana, et al., 2025	Autre	Voie orale
Halder, Jitu, et al., 2025	Autre	Inhalée
Hemmati Bushehri, Rouhollah, et al., 2024	Encapsulation	Voie sous-cutanée
Holzem, Florentin Lukas, et al., 2024.	Autre	Voie orale
Huang, Yongpeng, et al., 2024	Encapsulation	Voie inhalée
Khan, Iftikhar, et al., 2025	Encapsulation	Voie inhalée
Klein Cerrejon, David, et al., 2025	Autre	Voie buccale/ mucosale
Kral, Özlem, et al., 2024	Encapsulation	Voie dermale
Lu, Jiang, et al., 2024	Encapsulation	Voie orale
Malhotra, Sahil, et al., 2025	Encapsulation	Voie buccale/ mucosale
Marwitz, Franziska, et al., 2024.	Encapsulation	Voie inhalée

Medeiros, Thayse Silva, et al., 2025	Encapsulation	Voie orale
Meola, Tahlia R., et al., 2024	Encapsulation	Voie orale
Mohite, Popat, et al., 2024	Encapsulation	Voie orale
More, Sachin Madhusudan, et al., 2025	Encapsulation	Voie orale
Muheem, Abdul, et al., 2024	Encapsulation	Voie orale
Munusamy, Rajalakshmi, et Sangeetha Shanmugasundharam., 2024	Autre	Voie orale
Mura, P., et al., 2024	Encapsulation	Voie orale
Nosratabadi, Mohsen, et al., 2024	Encapsulation	Voie dermale
Obedkova, Kseniia V., et al., 2025	Encapsulation	Voie injectable
Paul, Susanta, et al., 2025	Autre	Voie ophtalmique
Polyzois, Hector, et al., 2024.	Autre	Voie orale
Rebollo, René, et al., 2025	Autre	Voie orale
Schulzen, Arne, et al., 2024	Encapsulation	Voie orale
Senniksen, Malte Bøgh, et al., 2025	Autre	Voie orale
Serri, Carla, et al., 2025.	Encapsulation	Voie inhalée
Shahbazi, Rasoul, et al., 2024	Encapsulation	Voie injectable
Shreya, Ajjappla Basavaraj, et al., 2024	Encapsulation	Voie orale
Wang, Bo, et al., 2024	Encapsulation	Voie injectable
Wong, Calvin, et Emmanuel A. Ho. 2024	Encapsulation	Voie injectable
Xu, Fengjiao, et al., 2025	Encapsulation	Voie orale
Yan, Haiying, et al., 2024	Autre	Voie orale

Tableau 3 voie administration et stratégie galénique

Bibliographie

Publications

Adamiak-Giera, Urszula, et al. « Formulation Approaches for Optimizing Omeprazole Stability in Oral Liquid Dosage Forms ». Pharmaceutics, vol. 17, no 5, mai 2025, p. 594. PubMed, https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17050594.

Alanazi, Muteb, et al. « Correlation of Rivaroxaban Solubility in Mixed Solvents for Optimization of Solubility Using Machine Learning Analysis and Validation ». Scientific Reports, vol. 15, no 1, février 2025, p. 4725. PubMed, https://doi.org/10.1038/s41598-025-89093-y.

Ali, Israa Saad Mustafa, et al. « Solid Dispersion Systems for Enhanced Dissolution of Poorly Water-Soluble Candesartan Cilexetil: In Vitro Evaluation and Simulated Pharmacokinetics Studies ». PloS One, vol. 19, no 6, 2024, p. e0303900. PubMed, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0303900.

Al-Khalaifah, Hanan S., et al. « Enhancing Impact of Dietary Nano Formulated Quercetin on Laying Performance: Egg Quality, Oxidative Stability of Stored Eggs, Intestinal Immune and Antioxidants Related Genes Expression ». BMC Veterinary Research, vol. 20, no 1, octobre 2024, p. 494. PubMed, https://doi.org/10.1186/s12917-024-04327-x.

Ashar, Fareeaa, et al. « Enhancement of Oral Bioavailability of Ibrutinib Using a Liposil Nanohybrid Delivery System ». PloS One, vol. 19, no 9, 2024, p. e0310492. PubMed, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0310492.

Banat, Heba, et al. « Mannitol-Leucine Synergy in Nanocrystal Agglomerates for Enhanced Systemic Delivery of Inhaled Ketoprofen: Pharmacokinetics and Safety in Ovalbumin-Sensitized Rats ». International Journal of Pharmaceutics, vol. 676,

mai 2025, p. 125610. PubMed, https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.125610.

Benedikt Brenner, Marvin, et al. « High Loading of Lipophilic Compounds in Mesoporous Silica for Improved Solubility and Dissolution Performance ». International Journal of Pharmaceutics, vol. 654, avril 2024, p. 123946. PubMed, https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.123946.

Chettupalli, Ananda Kumar, et al. « Design, Development, and Preclinical Evaluation of Pirfenidone-Loaded Nanostructured Lipid Carriers for Pulmonary Delivery ». Scientific Reports, vol. 15, no 1, avril 2025, p. 11390. PubMed, https://doi.org/10.1038/s41598-025-90910-7.

El-Helaly, Sara Nageeb, et Amira A. Rashad. « Mirtazapine Loaded Polymeric Micelles for Rapid Release Tablet: A Novel Formulation-In Vitro and in Vivo Studies ». Drug Delivery and Translational Research, vol. 14, no 9, septembre 2024, p. 2488-98. PubMed, https://doi.org/10.1007/s13346-024-01525-w.

El-Melegy, Mohamed G., et al. « Stable Self-Assembled Oral Metformin-Bridged Nanocochleates against Hepatocellular Carcinoma ». Drug Delivery and Translational Research, vol. 15, no 6, juin 2025, p. 2064-86. PubMed, https://doi.org/10.1007/s13346-024-01724-5.

Figueiredo, Joana, et al. « Microfluidics-on-a-Chip for Designing Celecoxib-Based Amorphous Solid Dispersions: When the Process Shapes the Product ». Drug Delivery and Translational Research, vol. 15, no 2, février 2025, p. 732-52. PubMed, https://doi.org/10.1007/s13346-024-01633-7.

Halder, Jitu, et al. « Optimization and Preparation of In-Situ Mucoadhesive Gel of Azithromycin Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin Inclusion Complex against Upper Respiratory Tract Infections ». BMC Pharmacology & Toxicology, vol. 26, no 1,

avril 2025, p. 93. PubMed, https://doi.org/10.1186/s40360-025-00936-w.

Hemmati Bushehri, Rouhollah, et al. « Antitumor Activity and Immunostimulant Properties of Liposomes Containing Rosemary Extract on a Mouse Model of Colorectal Cancer ». Iranian Journal of Immunology: IJI, vol. 21, no 4, décembre 2024, p. 279-93. PubMed, https://doi.org/10.22034/iji.2024.103121.2817.

Holzem, Florentin Lukas, et al. « Oral Absorption from Surfactant-Based Drug Formulations: The Impact of Molecularly Dissolved Drug on Bioavailability ». Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 113, no 10, octobre 2024, p. 3054-64. PubMed, https://doi.org/10.1016/j.xphs.2024.07.017.

Huang, Yongpeng, et al. « Highly Drug-Loaded Nanoaggregate Microparticles for Pulmonary Delivery of Cyclosporin A ». International Journal of Nanomedicine, vol. 19, 2024, p. 7529-46. PubMed, https://doi.org/10.2147/IJN.S470134.

Khan, Iftikhar, et al. « Trans-Resveratrol-Loaded Nanostructured Lipid Carrier Formulations for Pulmonary Drug Delivery Using Medical Nebulizers ». Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 114, no 5, mai 2025, p. 103713. PubMed, https://doi.org/10.1016/j.xphs.2025.103713.

Klein Cerrejon, David, et al. « Optimized Suction Patch Design for Enhanced Transbuccal Macromolecular Drug Delivery ». Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society, vol. 380, avril 2025, p. 875-91. PubMed, https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2025.02.014.

Kral, Özlem, et al. « Development of Dermal Lidocaine Nanosuspension Formulation by the Wet Milling Method Using Experimental Design: In Vitro/In Vivo Evaluation ». ACS Omega, vol. 9, no 52, décembre 2024, p. 50992-1008. PubMed, https://doi.org/10.1021/acsomega.4c05296.

Lu, Jiang, et al. « Preparation, Pharmacokinetics and Anti-Obesity Effects on Dogs of Nuciferine Liposomes ». Veterinary Medicine and Science, vol. 10, no 5, septembre 2024, p. e70017. PubMed, https://doi.org/10.1002/vms3.70017.

Malhotra, Sahil, et al. « Devices to Overcome the Buccal Mucosal Barrier to Administer Therapeutic Peptides ». Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 220, mai 2025, p. 115572. PubMed, https://doi.org/10.1016/j.addr.2025.115572.

Marwitz, Franziska, et al. « Intranasal Administration of Bedaquiline-Loaded Fucosylated Liposomes Provides Anti-Tubercular Activity While Reducing the Potential for Systemic Side Effects ». ACS Infectious Diseases, vol. 10, no 9, septembre 2024, p. 3222-32. PubMed, https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.4c00192.

Medeiros, Thayse Silva, et al. « Cationic and Anionic PLGA-Cholesterol Hybrid Nanoparticles as Promising Platforms to Enhance the Trypanocidal Efficacy of Benznidazole and Drug Delivery in Trypanosoma Cruzi-Infected Cells ». Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie, vol. 183, février 2025, p. 117782. PubMed, https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117782.

Meola, Tahlia R., et al. « Contrasting the Pharmacokinetic Performance and Gut Microbiota Effects of an Amorphous Solid Dispersion and Lipid Nanoemulsion for a Poorly Water-Soluble Anti-Psychotic ». European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V, vol. 203, octobre 2024, p. 114-453. PubMed, https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2024.114453.

Mohite, Popat, et al. « Development and Characterization of a Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for Ornidazole to Improve Solubility and Oral

Bioavailability of BCS Class II Drugs ». Scientific Reports, vol. 14, no 1, novembre 2024, p. 27724. PubMed, https://doi.org/10.1038/s41598-024-73760-7.

More, Sachin Madhusudan, et al. « Development of Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Rhein to Improve Biopharmaceutical Performance: Physiochemical Characterization, and Pharmacokinetic Evaluation ». International Journal of Nanomedicine, vol. 20, 2025, p. 267-91. PubMed, https://doi.org/10.2147/IJN.S499024.

Muheem, Abdul, et al. « Fabrication of TPGS Decorated Etravirine Loaded Lipidic Nanocarriers as a Neoteric Oral Bioavailability Enhancer for Lymphatic Targeting ». Discover Nano, vol. 19, no 1, janvier 2024, p. 5. PubMed, https://doi.org/10.1186/s11671-023-03954-x.

Munusamy, Rajalakshmi, et Sangeetha Shanmugasundharam. « Improved Gastric Residence Time of Famotidine by Raft-Forming Drug Delivery System Using DOE ». International Journal of Immunopathology and Pharmacology, vol. 38, 2024, p. 3946320241249429. PubMed, https://doi.org/10.1177/03946320241249429.

Mura, P., et al. « Cyclodextrin Complexation as a Fruitful Strategy for Improving the Performance of Nebivolol Delivery from Solid Lipid Nanoparticles ». International Journal of Pharmaceutics, vol. 668, janvier 2025, p. 124972. PubMed, https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124972.

Nosratabadi, Mohsen, et al. « Luliconazole-Loaded Nanostructured Lipid Carrier: Formulation, Characterization, and in Vitro Antifungal Evaluation against a Panel of Resistant Fungal Strains ». Scientific Reports, vol. 14, no 1, décembre 2024, p. 30708. PubMed, https://doi.org/10.1038/s41598-024-79225-1.

Obedkova, Kseniia V., et al. « Formulation and In Vitro Characterization of Granulocyte-Colony-Stimulating-Factor-Loaded Liposomes: Future Prospective in Reproductive Medicine ». International Journal of Molecular Sciences, vol. 26, no 6, mars 2025, p. 2689. PubMed, https://doi.org/10.3390/ijms26062689.

Paul, Susanta, et al. « In-Situ Gel Bases Ocular Delivery System of Ganciclovir, in-Vivo and in-Vitro Investigation ». BMC Pharmacology & Toxicology, vol. 26, no 1, mai 2025, p. 102. PubMed, https://doi.org/10.1186/s40360-025-00934-y.

Polyzois, Hector, et al. « Amorphous Solid Dispersion Formation for Enhanced Release Performance of Racemic and Enantiopure Praziquantel ». Molecular Pharmaceutics, vol. 21, no 10, octobre 2024, p. 5285-96. PubMed, https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.4c00711.

Rebollo, René, et al. « Salcaprozate-Based Ionic Liquids for GLP-1 Gastric Delivery: A Mechanistic Understanding of in Vivo Performance ». Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society, vol. 377, janvier 2025, p. 267-76. PubMed, https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.11.036.

Schulzen, Arne, et al. « Development and Characterization of Solid Lipid-Based Formulations (sLBFs) of Ritonavir Utilizing a Lipolysis and Permeation Assay ». European Journal of Pharmaceutical Sciences: Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences, vol. 196, mai 2024, p. 106732. PubMed, https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106732.

Senniksen, Malte Bøgh, et al. « Combining High Throughput ASD Screening with the rDCS to Streamline Development of Poorly Soluble Drugs ». European Journal of Pharmaceutical Sciences: Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences, mai 2025, p. 107130. PubMed,

https://doi.org/10.1016/j.ejps.2025.107130.

Serri, Carla, et al. « Hyaluronic Acid-Based Hybrid Nanoparticles as Promising Carriers for the Intranasal Administration of Dimethyl Fumarate ». International Journal of Nanomedicine, vol. 20, 2025, p. 71-89. PubMed, https://doi.org/10.2147/IJN.S481917.

Shahbazi, Rasoul, et al. « Efficient PEGylated Magnetic Nanoniosomes for Co-Delivery of Artemisinin and Metformin: A New Frontier in Chemotherapeutic Efficacy and Cancer Therapy ». Scientific Reports, vol. 14, no 1, novembre 2024, p. 27380. PubMed, https://doi.org/10.1038/s41598-024-78817-1.

Shreya, Ajjappla Basavaraj, et al. « Exploring Peptide Dendrimers for Intestinal Lymphatic Targeting: Formulation and Evaluation of Peptide Dendrimer Conjugated Liposomes for Enhancing the Oral Bioavailability of Asenapine Maleate ». Scientific Reports, vol. 14, no 1, novembre 2024, p. 28225. PubMed, https://doi.org/10.1038/s41598-024-79372-5.

Slim, K., et al. « Innovation conceptuelle : la médecine 4P et la chirurgie 4P ». Journal de Chirurgie Viscérale, vol. 158, no 3, juin 2021, p. S13-18. DOI.org (Crossref), https://doi.org/10.1016/j.jchirv.2021.01.001.

Uchida, Satoshi, et al. « Nanomedicine-Based Approaches for mRNA Delivery ». Molecular Pharmaceutics, vol. 17, no 10, octobre 2020, p. 3654-84. DOI.org (Crossref), https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00618.

Wang, Bo, et al. « Enhanced Pharmacokinetics of Celastrol via Long-Circulating Liposomal Delivery for Intravenous Administration ». International Journal of Nanomedicine, vol. 19, 2024, p. 5707-18. PubMed, https://doi.org/10.2147/IJN.S461624.

Wong, Calvin, et Emmanuel A. Ho. « Development of Modular Polymeric Nanoparticles

for Drug Delivery Using Amine Reactive Chemistry ». Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences: A Publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe Canadienne Des Sciences Pharmaceutiques, vol. 27, 2024, p. 13148. PubMed, https://doi.org/10.3389/jpps.2024.13148.

Xu, Fengjiao, et al. « A Design of Tetrastigma Hemsleyanum's Flavonoid Loaded Polyvinylpyrrolidone Nanoparticles for Improving Its Bioavailability and Biological Activities ». Food Chemistry, vol. 473, mai 2025, p. 143099. PubMed, https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2025.143099.

Yan, Haiying, et al. « Improving the Solubility, Stability, and Bioavailability of Albendazole through Synthetic Salts ». Molecules (Basel, Switzerland), vol. 29, no 15, juillet 2024, p. 3571. PubMed, https://doi.org/10.3390/molecules29153571.

Ouvrages

Bianchi, V., El Anbassi, S. Medicaments, 3e éd. ; Editions de boeck : Louvain-La-Neuve, 2014 ; p 32

Sites internet

[1] https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/facteurs-affectant-la-r%C3%A9ponse-aux-m%C3%A9dicaments/observance-du-protocole-m%C3%A9dicamenteux - [en ligne] – consulté le 12/05/2025

[2] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ - [en ligne] – consulté le 12/05/2025

[3] https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=528 - [en ligne] – consulté le 12/05/2025

[4] Comirnaty, INN-raxtozinameran, bretovameran, mRNA encoding KP.2 - [en ligne] - consulté le 12/05/2025

[5] https://spritam.com/#/hcp - [en ligne] – consulté le 12/05/2025

[6] Otsuka And Proteus® Announce The First U.S. FDA Approval of A Digital Medicine System: ABILIFY MYCITE® (aripiprazole tablets with sensor) | Discover Otsuka - [en ligne] - consulté le 12/05/2025
[7] withdrawal-letter-abilify-mycite_en.pdf - [en ligne] - consulté le 12/05/2025
[8] https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-2024_en.pdf - [en ligne] - consulté le 12/05/2025

Table des illustrations

Figure 1 Diagramme de flux 7
Figure 2 Total de publications par voie d'administration 8
Figure 3 Total de publications par stratégie galénique : encapsulation vs autres stratégies 9
Figure 4 Total de publications : Encapsulation vs autre stratégies par voie d'administration 10
Figure 5 Classification BCS des principes actifs 12
Figure 6 concentration plasmatique moyenne dans le temps d'Ibrutinib après une administration par voie orale chez le rat (N=3) (Ashar, Fareeaa, et al 2024) 14
Figure 7 Effets des HNP chargés en BNZ sur les formes trypomastigotes de T. cruzi (colonnes 1 et 2) et les cellules amastigotes et infectées après 24 h de traitement (colonnes 3 et 4) Medeiros, Thayse Silva, et al 2025 16
Figure 8 *in vivo*, étude pharmacocinétique comparant trois formulation d'Asenapine Shreya, Ajjappla Basavaraj, et al., 2024 18

Table des tableaux

Tableau 1 - Cause de non observances[1] (Manuel MSD) 3
Tableau 2 Paramètres de recherches bibliographiques 6
Tableau 3 voie administration et stratégie galénique..... 28

BALESTRA Richard

Les médicaments du futur : Comment la formulation galénique peut venir au secours de la pharmacologie pour améliorer encore les performances des médicaments ?

RÉSUMÉ

En 2024, 114 nouveaux médicaments ont été mis sur le marché dont 26 nouvelles molécules. A une époque où tout va très vite on peut se demander comment la formulation galénique peut encore améliorer la pharmacologie des médicaments.
La recherche, aujourd'hui tend vers une médecine ciblée et personnalisée, pour répondre à cet enjeux la formulation galénique met l'accent sur la vectorisation et tous les bénéfices associés : réduction de toxicité, traitement jusqu'alors impossibles, administration de molécules complexes tels les ARNm.
La formulation galénique doit également se révolutionner notamment en ayant recours a des technologies digitales, tant dans l'administration au patient que pour la recherche.

Mots-clés : Pharmacologie, Biodisponibilité, Formulation, Innovation, Performance

Titre en anglais

ABSTRACT

In 2024, 114 new drugs have been placed on the market, including 26 new molecules. At a time when everything is moving very quickly, we can ask ourselves how the galenic formulation can further improve the pharmacology of drugs.
Research, today tends towards targeted and personalized medicine, to respond to these challenges the galenic formulation emphasizes vectorization and all the associated benefits: reduction of toxicity, treatments previously impossible, administration of complex molecules such as mRNA.

Keywords : Pharmacology, Bioavailability, Formulation, Innovation, Performance