

Forme galénique ,Administration et sort dans l'organisme

I Forme galénique et voie d'admin

•Objectifs :

- délivrance d'un Pa a une dose donnée
- favoriser la conservation du PA
- masquer et/ou corriger les impressions et effets IIa
- modifier la durée de l'activité thérapeutique

•Formulation :

matière Ière + technologie

critères de choix reposant sur :

- une législation et une réglementation
- un aspect économique :mdt doit être rentable (prix raisonnable)
- une activité thérapeutique
- composition et mode de préparation :le moins d'excipients et les technologies les + simples possible

Principe actif :

Solide ,liquide

Base ou sels ,hydrates (cristallisation avec m* H2O)

Forme cristalline

Choix selon :

- mode d'admin ex :P* doit être admin par IV
- stabilité :généralement ,prendre forme polymorphe la + stable
- solubilité :PA doit être le + soluble poss
- biodispo :qtité de PA ds circ et vitesse à laquelle il y arrive

Voix d'admin :

Dpd de :

- biodispo
- vitesse d'action désitée
- durée du trt et nb de prise /j

mais aussi du malade

-age

-état général et situation ex :nutrition parentérale pour pers ds coma →IV

Formes galéniques :

Choix :voix d'admin :

Voies	formes galéniques
•Orale	comprimés ,gélules Solution ,suspension
•Parentérale	Solution aqueuse
•Rectale	Suppositoires
•Vaginale	Comprimés Solutions aqueuse
•Percutanée	Pommades Solution

•ORL

Solution aqueuses

II Devenir du mdt ds l'organisme

2.1 Mdt et réponse clinique

Buts :

- effi thérapeutique
- sécurité
- confort

réponse pharmacologique
associée à l'effet therap



incidence de l'effet therap



rapport bénéfice / risque conditionne
l'intérêt clinique des m*

réponse pharmacologique
associée à l'effet toxique



incidence de l'effet toxique



2.2 Les phases du mdt

dès l'admin

devenir=processus dynamique

- ph biopharmaceutique
- ph pharmacocinétique
- ph pharmacodynamique

Mdt

Ph biopharmaceutique=A

libération ,dissolution

Absorption ↓

Ph pharmacocinétique

distribution ,métabolisation ,élimination

Ph pharmacodynamique

effet pharmacologique

2-2-1 Ph biopharmaceutique

def:

ensemble des événements compris entre l'admin du mdt et l'absorption proprement dite du PA

Sachant que l'absorption est un phéno de perméation du PA à travers une barrière bio
→clé essentielle de la modulation de l'activité therap

-dps de :

- voie d'admin
- doses et rythmes d'admin

- forme pharmaceutique
- sujet

a) libé

- mdt =réservoir de PA
- nécessité de la libération

- caractéristique :

- mécanisme
- cinétique
- libération partielle ou totale

ex : cas d'un comprimé simple :

mécanisme de libération par délitement :

- mouillage de la surf
- pénétration du liq
- destruction de la structure

obtention de particules solides de PA

(pas assimilables ds l'organisme tant que PA n'est pas solubilisé)

effets de la granulométrie sur la cinétique de dissolution de la phénacotine :

+ particules solides obtenues sont fines ,+ solubilisation rapide

⇒ ↑ vit d'absorption du Pa →+ absorption effi

b) étape de dissolution

-obligatoire pour une absorption ultérieure= formation d'une dispersion unim_a aqueuse
si libération considéré comme totale ,dpd de nbreux facteurs

- inhérents au Pa :

- granulométrie
- état physique (amorphe ,cristallin)
- pka
- solubilité et vitesse de dissolution

- inhérents au excipients :

inhérents au milieu de dissol

- nature
- pH

2-2-2 ph. Pharmacocinétique

↔devenir in vivo

- ◆def :

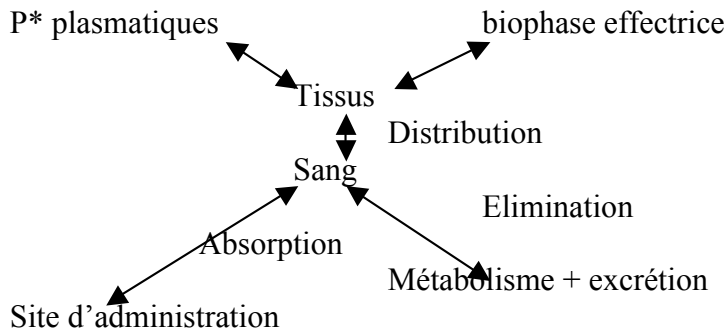
ensemble quali et quanti des phénos de nature physicochimique agissant sur le PA sous l'influence de l'organe receveur

- qualitativement cstant pour un PA donné
- quantitativement variable :
 - physiologie (espèces)
 - physio pathologie

- ◆ étude pharmacocinétique :

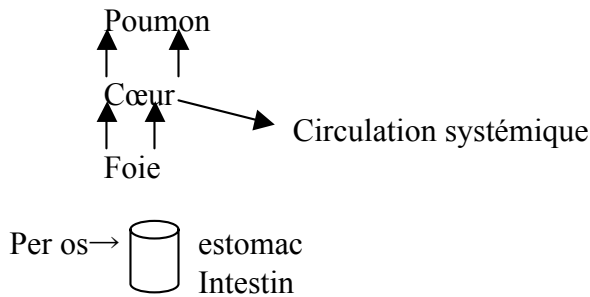
- identification et quantification du devenir du Pa (selon prise pdt repas ou jeun)
- =qtification du Pad s le sang en fct° du tps

syst ADME

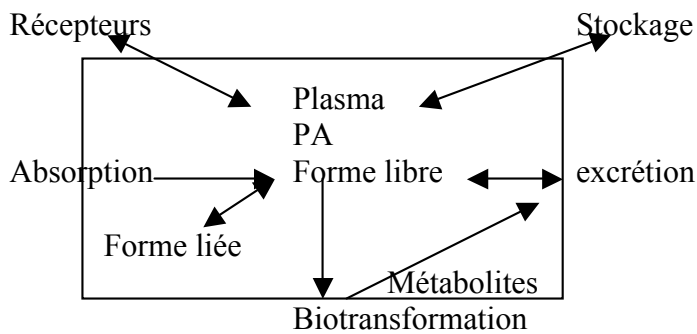


Devenir in vivo=superposition de ces 4 étapes

Effets du 1^{er} passage :effet « en série » :



On mesure PA ds la circ systémique :déjà métabolisé par foie et poumon
 IV :pas de 1^{er} passage hépatique
 ≠ ce de conc avec voie IV=ce qui a été métabolisé par foie et poumon



b) Distribution

◆def :

répartition quali et quanti du PA ds les ≠tes régions de l'organisme

-caractéristiques cste pour un PA donné

-facteurs :

étapes précédentes

sujet

compétition avec d'autres m*

-étape mal connue : difficulté d'étude chez l'homme

-notion de vitesse d'entrée et de sortie

γ scintigraphie : greffer sur PA un isotope part (C...)
→ suivi de la distrib , intensité ds les ≠ organismes
⇒ lieu d'accumulation préférentielle du PA

Paramètres :

Volume de distrib
Fixation aux P* plasmatiques et tissulaires
Mvmts transmembranaires
pH tissu/plasma
action physiologique (salive , bile...)

c) métabolisation et excrétion

concourent à l'élim du PA

◆ métabolisme :

-élim par voie enzymatique
-biotransformation par voie enzymatique (cytochromes...)
-cinétique s'add à celle de l'excrétion

-métabolite : nouvelle m* exogène → même étapes du devenir in vivo
-dérivé + hydrosolubles : accélération de l'élim
-prop pharmacotoxicologique

◆ excrétion :

=lim par voie physio naturelle du PA inchangé
reins et urines
féces (directe ou par la bile)
poumon , peau , sueur
métabolisme + excrétion ⇒ limination

2-2-3 Phase pharmacodynamique

-atteinte par le PA de l'organe ou tissu cible
-action pharmacologique et /ou biocimique
-effet thérap
-effet toxique
-corrélation entre taux plasmatique et effet pharmacologique
• latence
• intensité
• durée de la réponse dpd métab et élim PA ds l'organisme
→ réponse clinique peut être effet toxique

2.3 Biodisponibilité et bioéquivalence

2.3.1 biodisponibilité

• def :

mesure de l'intensité et de la vitesse d'arrivée du PA au niveau du site d'action
notion théorique car impossible à det chez l'homme

au niveau de la circulation générale=processus de mise à disposition du PA
 suppose une absorption préalable
 voie IV = biodispo totale et instantanée

•représentation

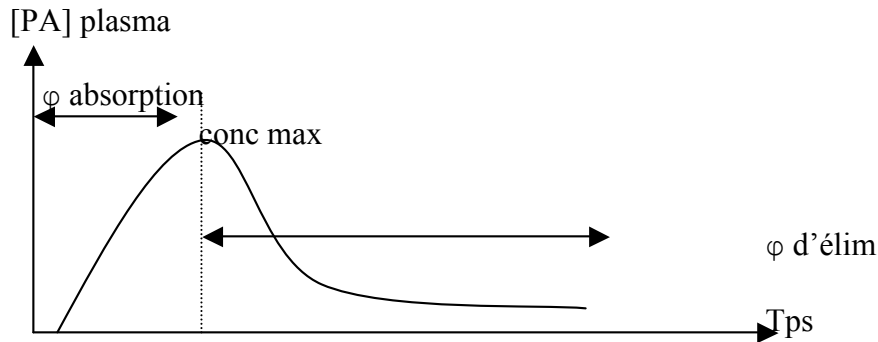
courbe des taux plasmatiques en fct° du tps (cinétique)

donne les 2 termes :

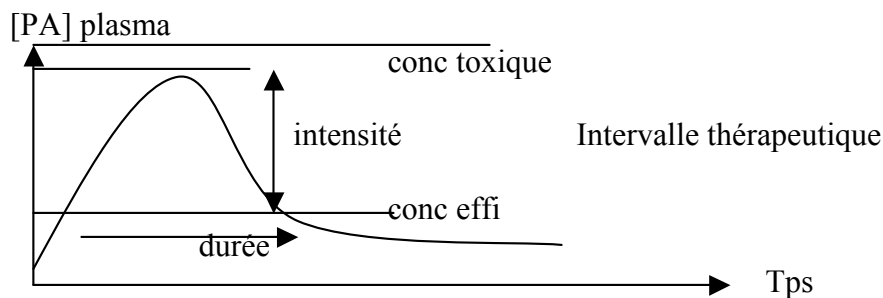
intensité

vitesse

ex : admin d'une dose unique – comprimé



Corrélation entre courbe cinétique des taux plasmatiques et les paramètres associés à la réponse thérap



Effet thérap donné par ASC lorsque $\text{conc} > \text{conc effi}$

→ un mdt bio équivalent aura la même surf sous la courbe que précédemment

Influence de l'intensité : influence de la vitesse de mise à disposition

Choix de la dose

ASC équivalente mais C_{max} et $T_{\text{max}} \neq$

Générique : nécessite d'avoir même C_{max} et même T_{max}

◆facteurs influençant la biodispo

•facteurs liés au mdt

le PA

-struct $m \cdot \alpha$

-caractéristiques physicochimique

pka ,solubilité ,log P (coefficient de partage →affinité pour mb lipidique),

état physique ,stabilité chimique ,méca de passage

⇒la forme galénique det la libération et la dissolution

ex :gélules et Pa peu solubles ds l'eau

gélules PA =particules solubles hydrophobe

gélule Pa=particules solides hydrophiles + hydrophobes

dissol de l'enveloppe ds le suc gastrique

amas conservé

mauvaise pénétration du fluide

dissol des particules hydrophiles →porosité

pénétration facilité du fluide

dissol en surf

→taux faible

surf augmentée →bonne dissociation

◆facteurs liés à la voie d'admin

-le milieu biologique

très variable selon iste

composition (pH ,enzymes)

-la barrière biologique

surface

nature et qtité de tranporteurs

physiopathologie

-le flux sanguin

-la durée de séjour influence la vitesse

-organe d'élím ex : 1^{er} passage hépatique

Comparaison estomac/intestin :

	Estomac	intestin grêle
Durée de transit	0.5 -4.5H	1-4h ou + selon repas ou jeun
pH	1-2	7-3
enzyme	+	+++
	peu de métabolisme	bcp de métabolisme

cas de l'intestin :metab srtt ds les 1ères portion ,celles proches de l'estomac

structure de la surf d'absorption du tractus dig à ≠ niveaux d'amplification

surf intestinale :villosités elle-même constituée de petites villosités

⇒ ↑ surface

	facteur d' ↑ de surface	surf (cm ²)
	1	3300
repli	3	10.000
villosités	30	100.000
μvillosités	600	2.000.000 → 200m ²

◆ Facteurs liés au sujet

- état physiopathologique
- présence ou non de bol alimentaire influe sur :
 - pH
 - sels biliaires et pancréatiques
 - interaction PA-aliments
- age
- polymédication
 - flux sanguin local
 - pH et vidange gastrique
 - durée du transit
 - activation métabolique

si mdt pris à jeun au lieu de pdt repas → effi insuff

si mdt pris pdt repas au lieu de à jeun → effet >

effet modéré sur la bispo

ASC +13%

C max +37%

→ recommandation : prise le matin à jeun

le + de sécu = le - de variabilité

III Dose et posologie

3.1 toxicité

« ensemble des effets indésirables consécutives à l'admin d'une substance à l'organisme vvt »

◆ toxicité aiguë

prise uniq de mdt à court terme après des prises rapprochées = cas d'une substance admin à dose >>> à dose therap (→ EII α)

◆ toxicité chronique

admin répétée et prolongée ds le tps

-conséquence d'une accumulation de la substce ds l'organisme

atteinte d'une valeur critique

↓ ↓

manifestation sf d'irritation ou lésions

◆ détermination de la toxicité d'un mdt

essais de toxicité sur l'animal

DL50 ,DL100 (mg/kg)

→on admin au volontaire sain 10 x – de la dose non toxique chez l'animal pour commencer

3.2 Posologie

« étude des doses auxquelles doivent être admin les mdt

3.2.1 généralités

▪spécifique d'un mdt

dpd de :

PA (actif au mg d'autres >g)

Maladie

Voie d'admin (poso IV < per os)

▪facteurs individuels

•âge

-nourrisson <15J :pas de mdt

-enfant :ajustée à l'age →règles de poso (adapt au poids de l'enfant)

->15 an :adulte

•poids

chez l'enfant :important

adulte :surface corporelle (taille et poids)

•tolérance :

sensibilité du sujet

▪assoc mdt

synergie : ↑ effet

antagonisme : ↓

⇒modif des doses

3.2.2 détermination de la poso

réalisée lors d'essais cliniques

-dose thérap =dose usuelle

-dose toxique

notion de marge thérap

Définitions :

- a) dose par prise : qtité totale de mdt admin en 1x
- b) dose par 24J : qtité totale de mdt prise en 1 jour soit en dose unique ,soit en doses fractionnées
- c) dose par trt : multiple de la dose/24H en fct° du nbre de jours de trt

linéarité de dose→effet proportionnel à dose ?

étude à 25 50 100g

↑ dpd Cmax et ASC → non linéaire

Tableau de poso de la pharmacopée française

Rmq générales :

-dose usuelle = dose moyenne

-dose usuelle pour 24H : à répartir en 3 ou 4 prises sauf indications contraire

-mode d'expression des doses :

g μg UI gouttes (nbre mentionné)

UI : (prod d~de biotechnologie (P* ,H)(unité d'activité enzymatique)1 P* m^me si pure 1 g de P* du lot ≠ 1 g de P* du lot B

•tableaux de poso chez l'adulte

sont mentionnées :

-les doses usuelles pour une dose et pour 24H sans distinction d'âge

→ adaptée par le médecin si nécessaire

-les doses max

à ne pas dépasser

seul le médecin peut prescrire une dose

pas de renouvellement sans prescription

•tableaux des poso chez l'enfant :

ne comportant que doses usuelles

3 parties distinctes : tranches d'âge

0-1 mois pas de syst de défense

1-30 mois syst de défense en construction

30 mois à 15 ans adapt en fct° poids

-doses indiquées :

exclusivement pour 24H

à répartir en 3 à 4 prises

-spécification de l'âge de l'enfant

obligatoire sur ordo

2.3.1 Bioéquivalence

= biodispo identiques

en réalité : biodispo jugée équivalente

-nécessité de le démontrer par des études appropriées

-hypothèse :

à poso identiques , ces mdts conduiront à une sécu d'emploi et une effi thérap comparable

-poso égale , même patient : [PA] plasmatiques superposables

-variabilité intra-sujet et inter-sujet

⇒ approche statistique

les excipients à effet notoire :

-certaines spécialités contiennent un ou ls excipients dits à effet notoire

def :

tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients