

Faculté de médecine  
Département de Pharmacie  
Laboratoire de Pharmacie Galénique



# Biopharmacie

Année universitaire 2019/2020

Pr. M.DJEBBAR

# Introduction

- L'administration par une voie quelconque d'une dose unique ou de doses répétées d'une substance active contenue dans une forme galénique a pour but d'obtenir un effet thérapeutique chez un malade.
- Cet effet thérapeutique recherché dépend de la concentration en molécule active au niveau du récepteur ou du site d'action.

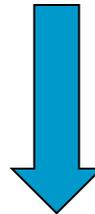
# Introduction

● Par ailleurs, entre le moment de l'administration de la forme pharmaceutique et celui de l'obtention de l'effet pharmacologique, le PA doit franchir plusieurs étapes groupées en trois phases appelées phases biopharmaceutique, pharmacocinétique et pharmacodynamique.

# 1. Définition

## Biopharmacie:

❖ Discipline consacrée à l'étude de la *mise à disposition de l'organisme des substances actives des médicaments.*

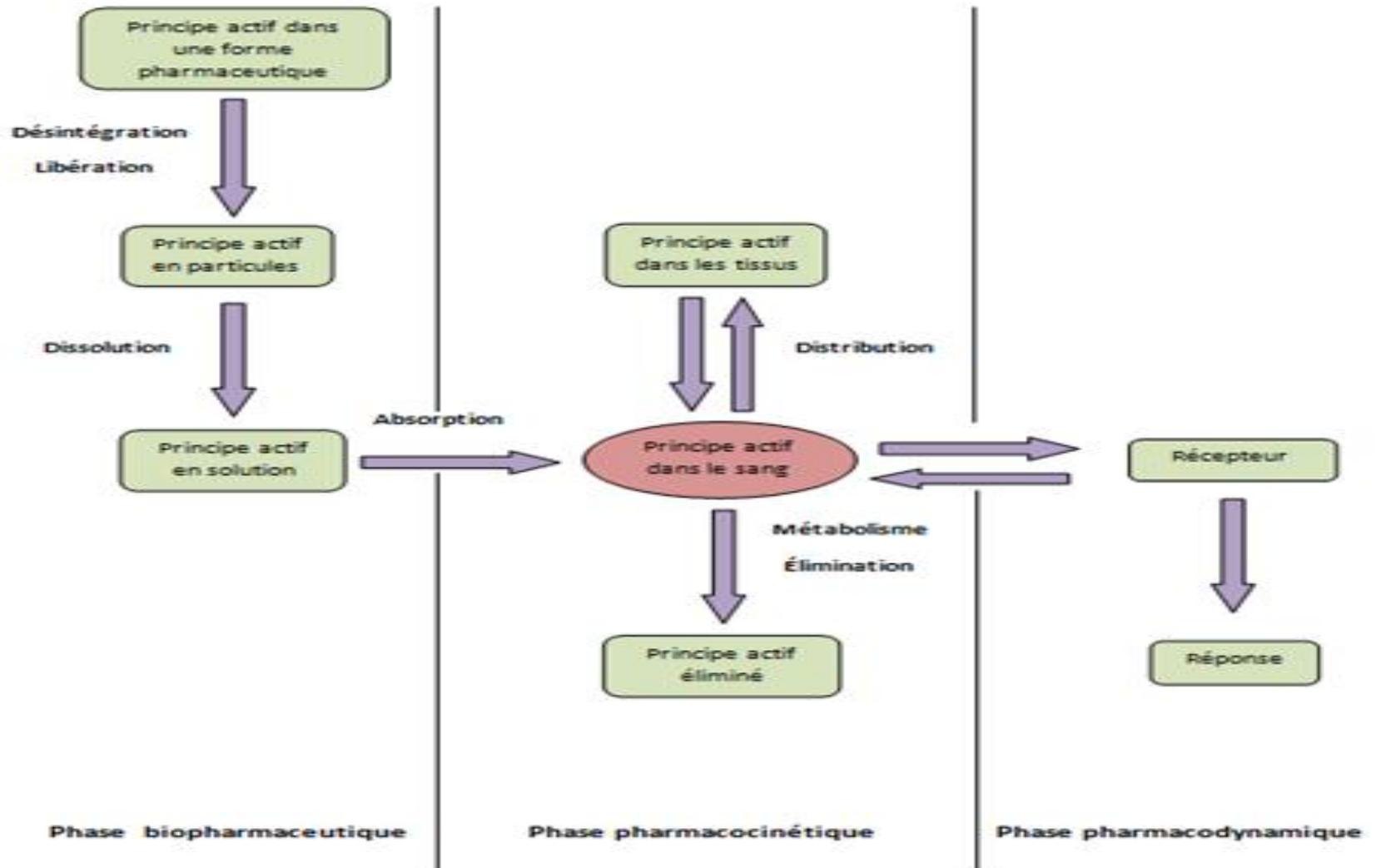


Ensemble des événements compris entre *l'administration* du médicament et *l'absorption* proprement dite de la substance active.

## 2. Intérêt des études biopharmaceutiques

- Étudier les facteurs influençant le profil de biodisponibilité d'un PA (Facteurs de formulation, de technologie de fabrication et les facteurs physiopathologique).
- Ajuster la libération du PA dans l'organisme dans des conditions normales et pathologiques.
- Assurer une pleine efficacité et une sécurité maximale.

# 3. Devenir d'un médicament dans l'organisme



# 4. Phase Biopharmaceutique

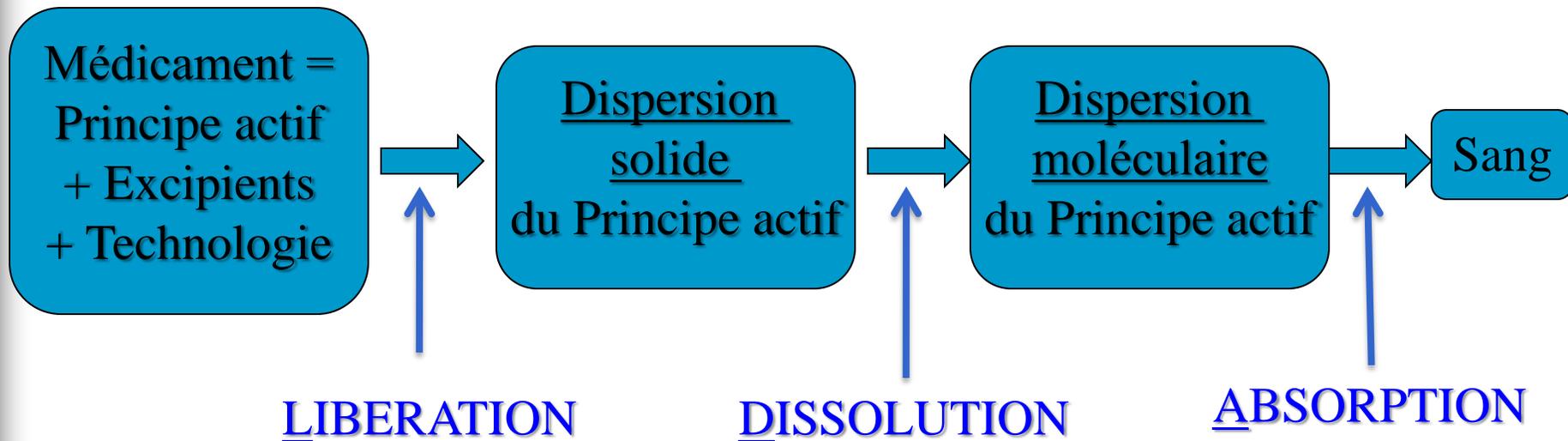


Figure 1: Phase Biopharmaceutique du devenir in vivo d'un médicament: système LDA

# 4. Phase biopharmaceutique

## ➤ LIBÉRATION:

- Elle dépend de la *voie d'administration* et de la *forme pharmaceutique*: elle concerne les voies extravasculaires.
- Elle peut être *plus ou moins complexe, plus ou moins rapide* et *complète*. Exemples:
  - ✓ Libération rapide: Solutions, formes à libération accélérée (Lyoc\*)
  - ✓ Libération ralentie: formes à libération prolongée LP.

## 4. Phase biopharmaceutique

### ➤ LIBÉRATION:

- Elle s'effectue sous l'influence du *milieu biologique*, des *conditions mécaniques du site d'administration* (péristaltisme gastro-intestinal, vidange gastrique, ...).

# 4. Phase biopharmaceutique

## ➤ DISSOLUTION:

- Dispersion du principe actif à *l'état moléculaire*, en milieu aqueux, au niveau du site d'action:  *Condition nécessaire à son absorption.*
- La vitesse de dissolution est fonction de :
  - ✓ Caractéristiques physico-chimiques du principe actif: granulométrie, pka, solubilité,....
  - ✓ pH du milieu d'absorption.

# 4. Phase biopharmaceutique

## ➤ DISSOLUTION:

- Equation d'Henderson-Hasselbach
- Formes ionisées hydrosolubles non absorbables
- Formes non ionisées liposolubles absorbables

- Pour les médicaments "acides" faibles:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{FORME IONISEE}]}{[\text{FORME NON IONISEE}]}$$

- Pour les médicaments "bases" faibles:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{FORME NON IONISEE}]}{[\text{FORME IONISEE}]}$$

# 4. Phase biopharmaceutique

## ➤ DISSOLUTION:

### ↪ POUR LES MEDICAMENTS "ACIDES FAIBLES"

Si  $pK_a < 2,5$  et si  $2,5 < pH < 8$  F.N.I. faible (peu de passage!)

Si  $pK_a > 7,5$  quel que soit le pH, F.N.I. prédomine (passage!)

Si  $2,5 < pK_a < 7,5$  variation importante de la F.I. avec le pH!

# 4. Phase biopharmaceutique

## ➤ DISSOLUTION:

### ↳ POUR LES MEDICAMENTS "BASES FAIBLES"

Si  $pK_a < 5$  insensible aux variations de pH

Si  $5 < pK_a < 11$  variation importante de la F.N.I avec le pH!

# 4. Phase biopharmaceutique

## ➤ ABSORPTION: Notion de Biodisponibilité

- C'est le passage de la substance active dans la circulation générale à partir de son lieu d'administration.
- Elle est influencée par plusieurs facteurs:
  - ✓ Voie d'administration,
  - ✓ Forme pharmaceutique,
  - ✓ Nature du médicament, ses propriétés de dissolution
  - ✓ Etat du site d'absorption.

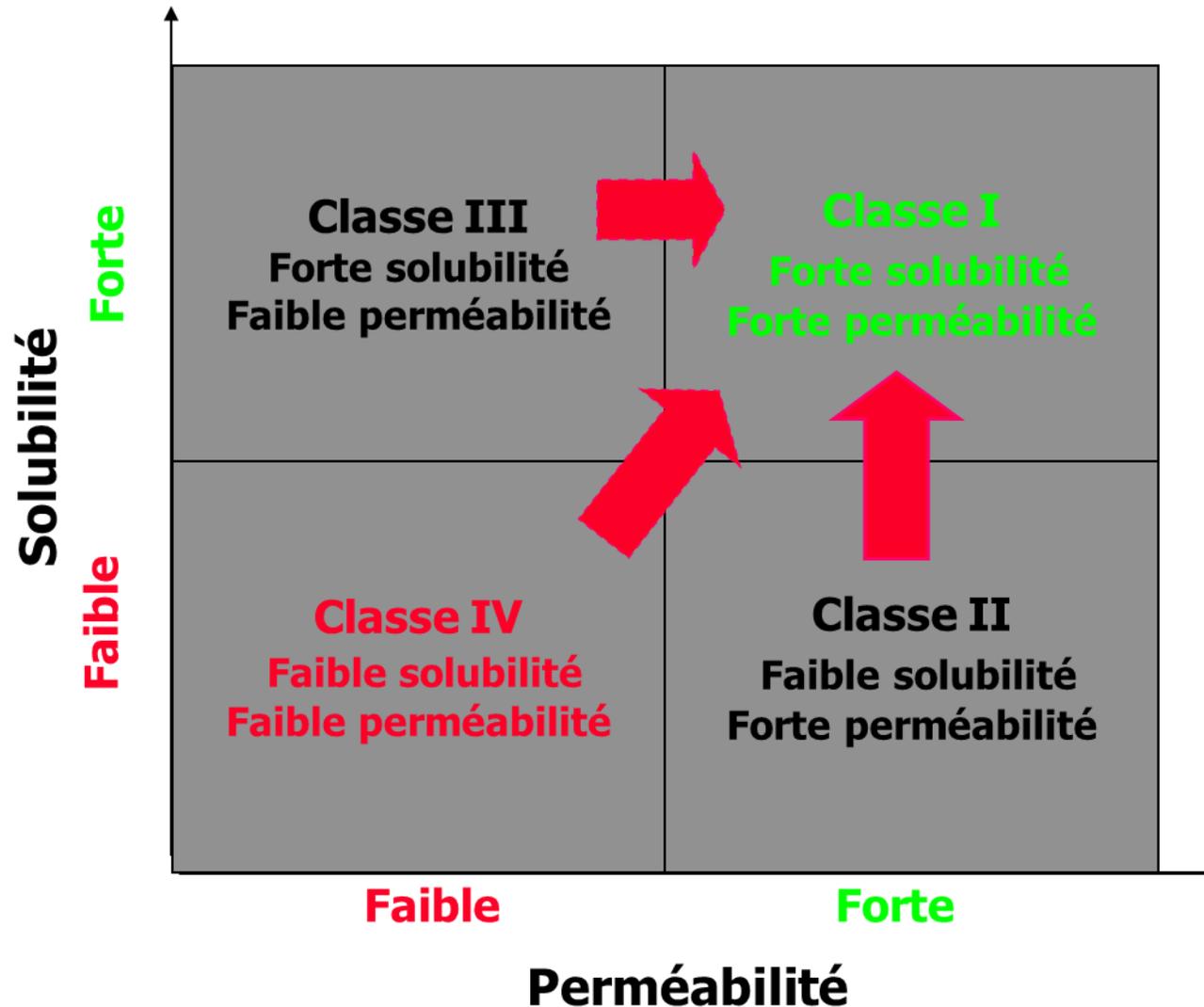
## 5. Système de Classification Biopharmaceutique BCS

➤ **BCS**: Introduit en 1995 par le FDA

Ce système est basé sur les trois étapes limitantes l'absorption orale:

- **Libération** du principe actif de la formulation pharmaceutique;
- Maintien de **l'état dissous** du principe actif tout au long de son passage dans le tractus gastro-intestinal;
- **Perméabilité** du principe actif à travers la membrane gastro-intestinale vers la circulation systémique.

# 5. Système de Classification Biopharmaceutique BCS



## 5. Système de Classification Biopharmaceutique BCS

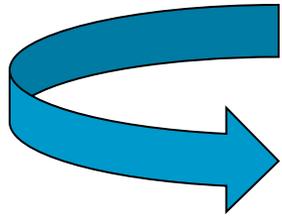
- Un PA est considéré **HAUTEMENT SOLUBLE** lorsque la plus grande dose est soluble dans un volume d'eau  $< 250$  ml dans un intervalle de pH de 1 to 7,5.
- Un PA est considéré **HAUTEMENT PERMÉABLE** lorsque son taux d'absorption est  $> 90\%$  de la dose administrée en comparaison avec la voie IV de référence.
- Un PA est considéré comme **RAPIDEMENT DISSOUS** lorsque plus de 85% de la dose est dissoute en moins de 30 minutes (Appareil de dissolution USP I ou II, volume du milieu 900 ml).

# 6. Applications:

## 6.1. Voie orale

### ➤ Formes liquides: Solutions

Le PA est déjà à l'état dissous lors de la fabrication;



Plus rapidement disponible pour l'absorption.

### ❖ Paramètres intervenant:

- ✓ Nature du solvant: miscibilité à l'eau
- ✓ Possibilité de formation de complexes solubles non absorbables avec les adjuvants.

# 6. Applications:

## 6.1. Voie orale

### ➤ Formes liquides: Suspensions

- Phase externe hydromiscible: la libération est contrôlée par la vitesse de dissolution.
- Phase externe huileuse: deux mécanismes de libération:
  - ✓ Processus de dissolution, diffusion et partage
  - ✓ Transfert par sédimentation des particules dans le milieu biologique aqueux suivi de leur dissolution.

# 6. Applications:

## 6.1. Voie orale

### ➤ Formes solides: Comprimés conventionnels

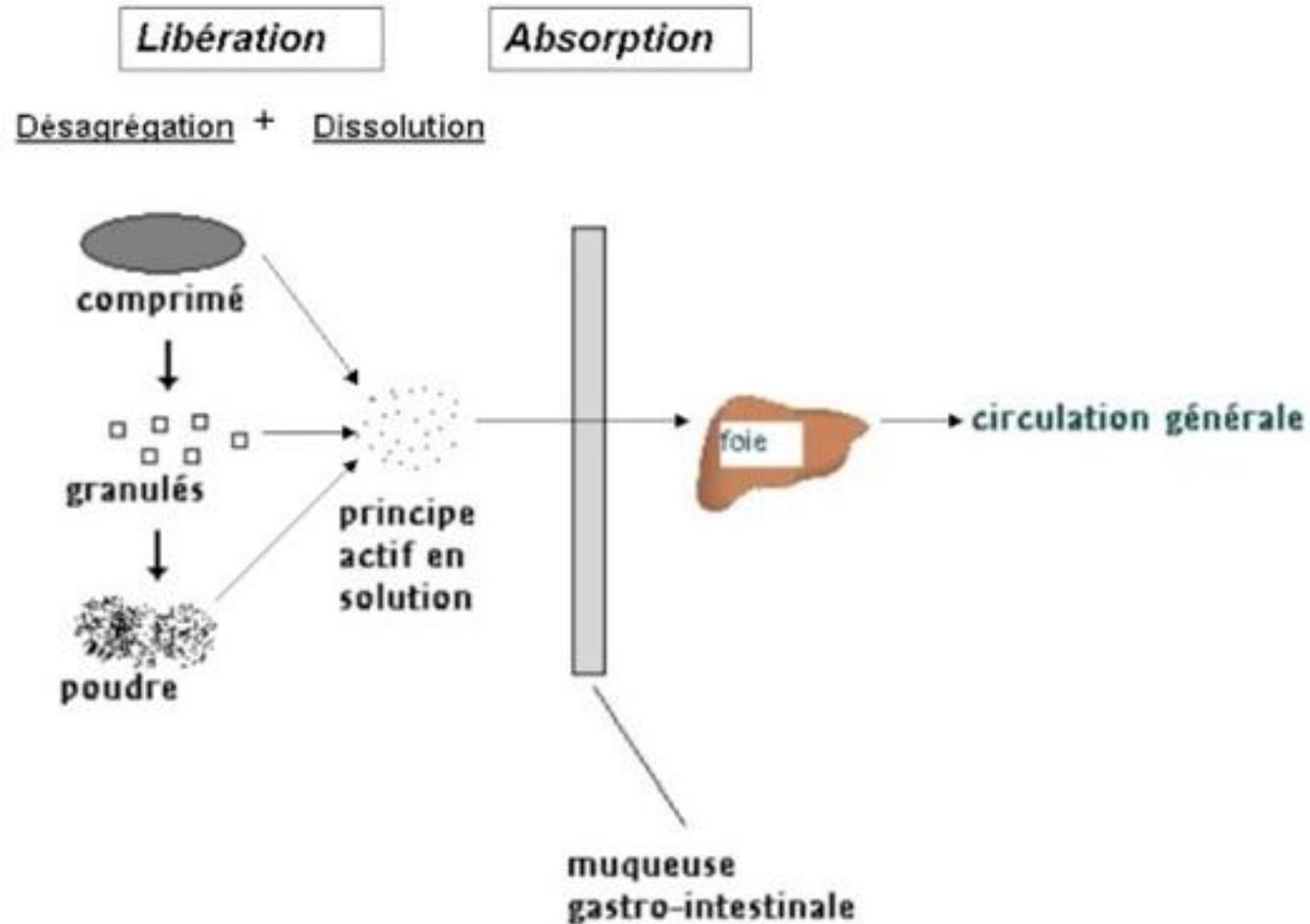


- La mise à disposition de l'organisme nécessite *leur désintégration* ou *leur désagrégation*.
- La *dissolution peut débuter avant* le processus de désagrégation.
- La *solubilisation* sera d'autant *plus prononcée* que l'état de *désagrégation* sera *avancé* et que les particules seront fines.
- Si le temps de délitement est long et l'étape de dissolution est rapide, le premier processus peut contrôler la libération et l'absorption.

# 6. Applications:

## 6.1. Voie orale

### ➤ Formes solides: Comprimés conventionnels



# 6. Applications:

## 6.1. Voie orale

### ➤ Formes solides: Comprimés conventionnels



#### ❖ Facteurs technologiques et de formulation influençant:

- Procédé de fabrication: granulation sèche, granulation humide ou compression directe;
- Granulométrie du PA et du granulé;
- Nature, concentration et mode d'incorporation des adjuvants;
- Force et vitesse de compression;
- Solubilité de PA;
- Conditions de stockage.

# 6. Applications:

## 6.1. Voie orale

### ➤ Formes solides: Gélules conventionnelles



❖ Dès le contact avec le milieu gastrique, la paroi gélatineuse commence à gonfler et à se ramollir par imbibition, puis l'enveloppe se rompt, permettant l'accès plus ou moins rapide du liquide au cylindre de la poudre.

❖ Selon la mouillabilité de ce dernier, une plus ou moins grande partie du contenu de gélule s'échappera avant que la paroi gélatineuse ne soit pas complètement dissoute.

# 6. Applications:

## 6.1. Voie orale

### ➤ Formes solides: Gélules conventionnelles



La rupture et la dissolution de l'enveloppe gélatineuse dépendent :

- ✓ Nature de l'enveloppe;
- ✓ pH du milieu;
- ✓ Mouillabilité du contenu;
- ✓ Interaction gélatine – PA;
- ✓ Conditions de stockage.

# 6. Applications:

## 6.1. Voie orale

### ➤ Formes solides: Gélules conventionnelles



❖ L'étape suivante à savoir, la dispersion de la masse de poudre, joue un rôle essentiel, elle dépend de sa mouillabilité, elle même conditionnée par *des facteurs propres à la substance, à la formulation et aux conditions de fabrication* :

- ✓ Granulométrie de PA et ses adjuvants;
- ✓ Solubilité des constituants;
- ✓ Présence ou absence de des diluants hydrophiles;
- ✓ Nature et concentration des lubrifiants,

# 6. Applications:

## 6.1. Voie orale

### ➤ Formes solides: Gélules conventionnelles

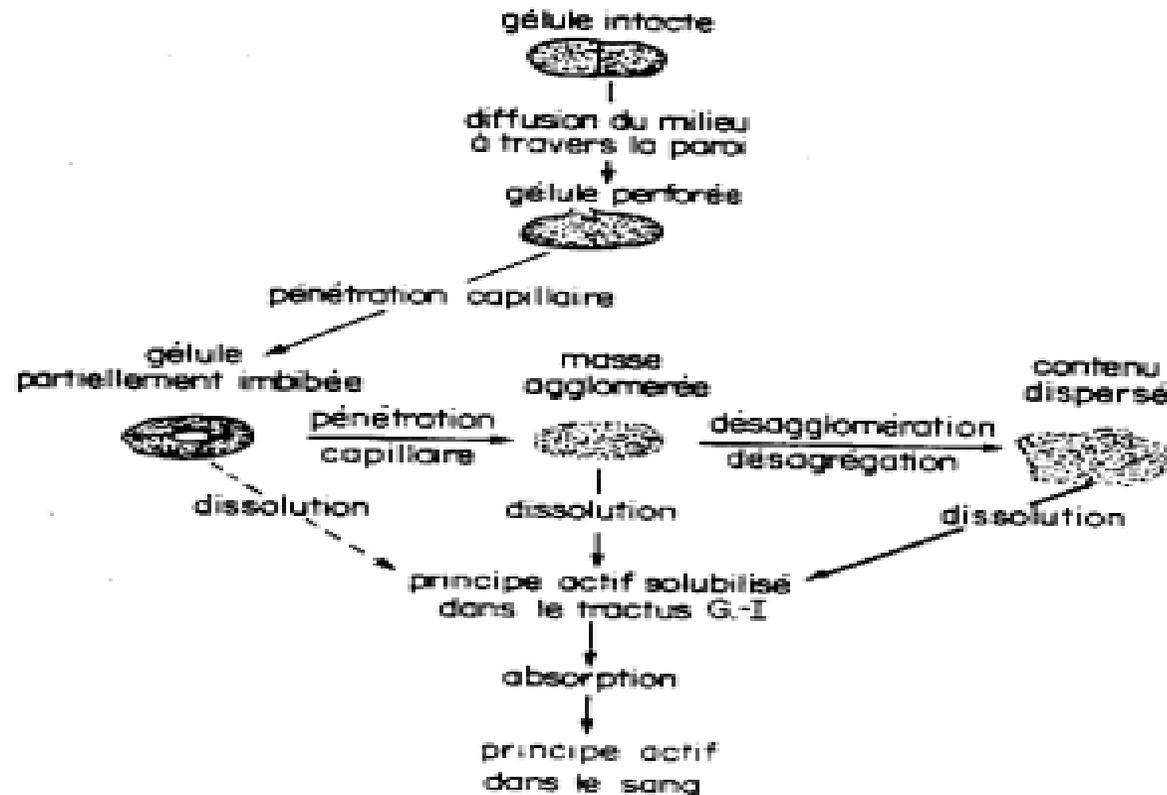


- ✓ Volume de remplissage conditionnant partiellement l'importance de bulle d'air formée lors de l'ouverture de la gélule;
- ✓ Force de tassage ou de compactage;
- ✓ Présence éventuelle de tensioactifs.

# 6. Applications:

## 6.1. Voie orale

### ➤ Formes solides: Gélules conventionnelles



# 6. Applications:

## 6.1. Voie orale

➤ Facteurs physiopathologiques influençant la mise à disposition des médicaments administrés par la voie orale :

- ✓ Composition et pH des fluides digestifs, surface d'absorption;
- ✓ Vitesse du transit gastro-intestinal;
- ✓ Etat de la muqueuse du tractus digestif;
- ✓ Nature des sécrétions digestives (enzymes, les sels biliaires...).

# 6. Applications:

## 6.2. Voie rectale

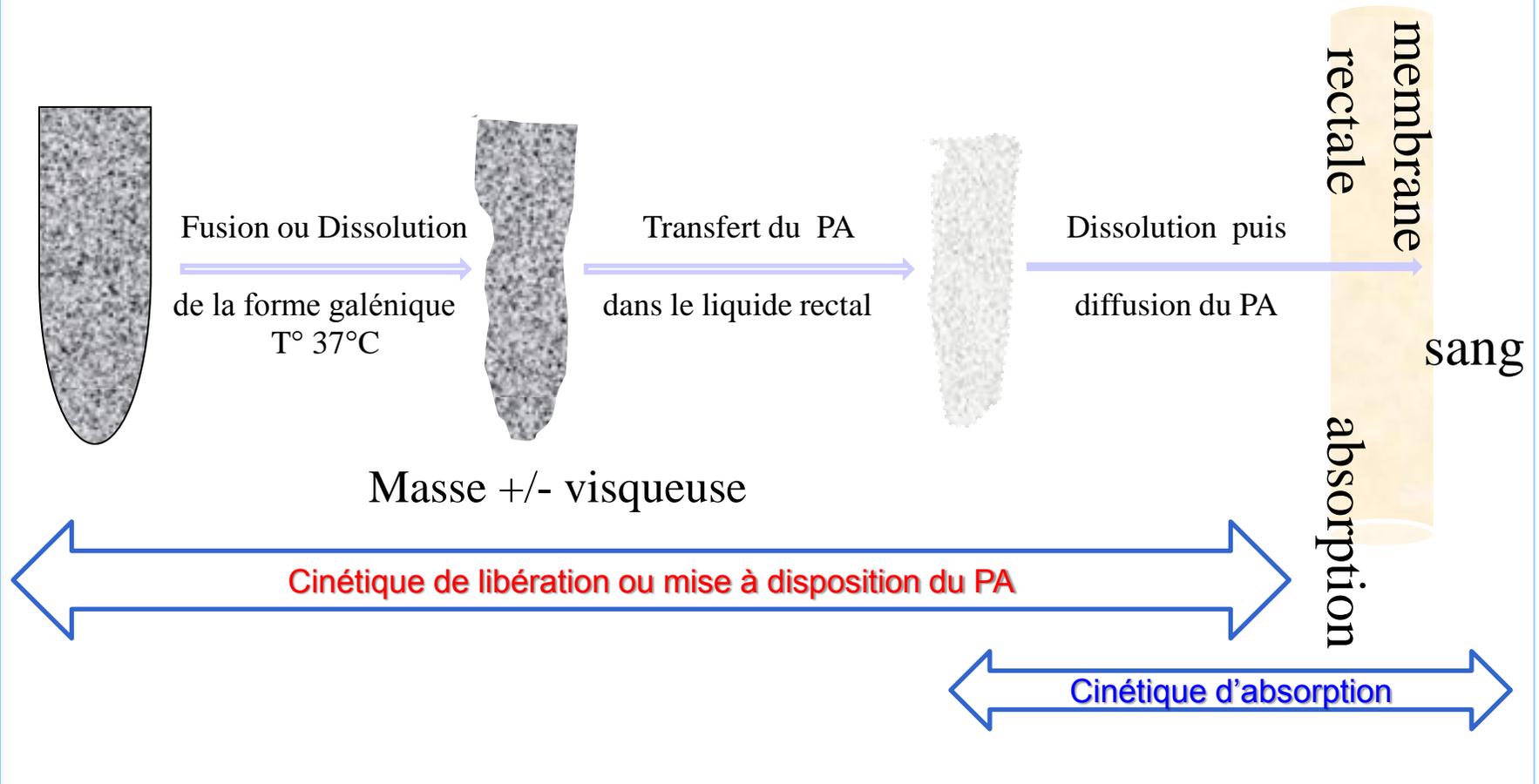
### ➤ Formes solides: Suppositoires

- Après administration, le suppositoire **se fond** ou **se dissous** dans le liquide du rectum,
- Ainsi, il se forme une masse plus ou moins visqueuse qui formera un film à la surface de la muqueuse, à partir duquel le PA va effectuer son transfert vers le milieu rectal,
- L'absorption du PA n'étant réalisée qu'après **sa libération, son transfert, sa dissolution** et **sa diffusion** dans le liquide rectal.

# 6. Applications:

## 6.2. Voie rectale

### ➤ Formes solides: Suppositoires



# 6. Applications:

## 6.2. Voie rectale

➤ Facteurs influençant la mise à disposition des médicaments administrés par la voie rectale :

❖ Destruction de la forme galénique: En fonction de l'excipient

✓ Excipient fondant dans le rectum: ramollissement, fusion puis liquéfaction du suppositoire,

✓ Excipient hydrosoluble: la vitesse de destruction sera proportionnelle à la solubilité et à la vitesse de dissolution de l'excipient dans le liquide du rectum.

# 6. Applications:

## 6.2. Voie rectale

➤ Facteurs influençant la mise à disposition des médicaments administrés par la voie rectale :

- ✓ Transfert du PA dans le liquide rectal,
- ✓ Etat de PA dans le suppositoire (dissous, en suspension),
- ✓ Solubilité de PA (dans le liquide rectal),
- ✓ Taille de particule de PA, coefficient de partage de PA dans la masse grasse/fluide rectal,