

Chapitre II : La biodisponibilité et la forme galénique

II.1. 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. 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. (Ensemble des événements compris entre l'administration du médicament et l'absorption proprement dite de la substance active).

II.2. Cheminement des médicaments dans l'organisme

Le cheminement des médicaments dans l'organisme comprend trois phases (figure 2) :

II.2.1. Phase biopharmaceutique (L.D.A.) : c'est la mise à disposition du PA et elle comprend la Libération, la Dissolution, et l'Absorption (figure 3)

II.2.2. Phase pharmacocinétique (A.D.M.E.) : c'est l'étude en fonction du temps du devenir du médicament et elle regroupe l'Absorption, la Distribution, le Métabolisme et l'Excrétion.

II.2.3. Phase pharmacodynamique : c'est un moyen pharmacologique et mécanisme d'action du médicament autrement dit c'est la réponse pharmacologique

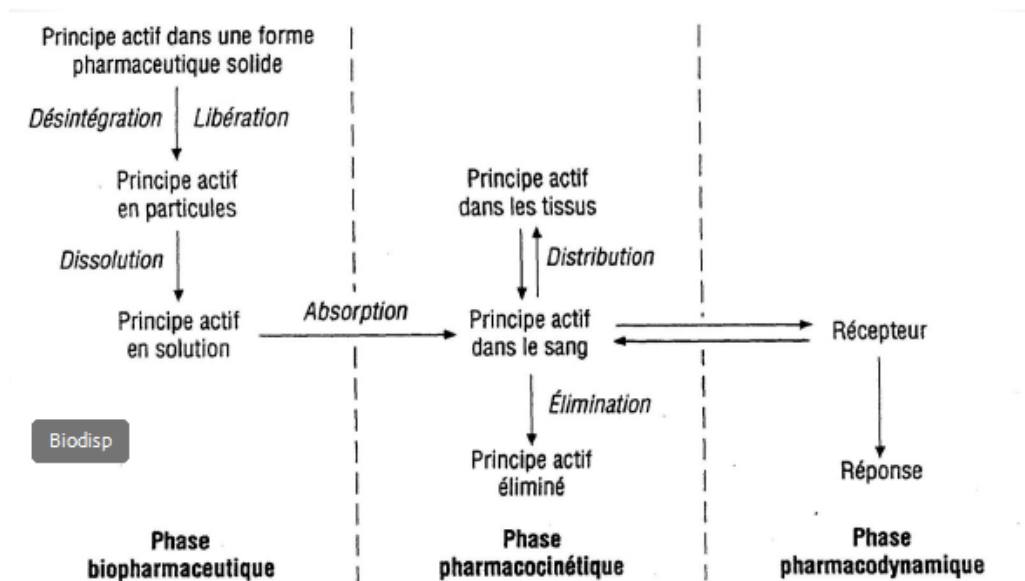


Figure 2 : Représentation de la mise à disposition (phase biopharmaceutique), du devenir d'un principe actif dans l'organisme (phase pharmacocinétique) et de la réponse pharmacologique (phase pharmacodynamique).

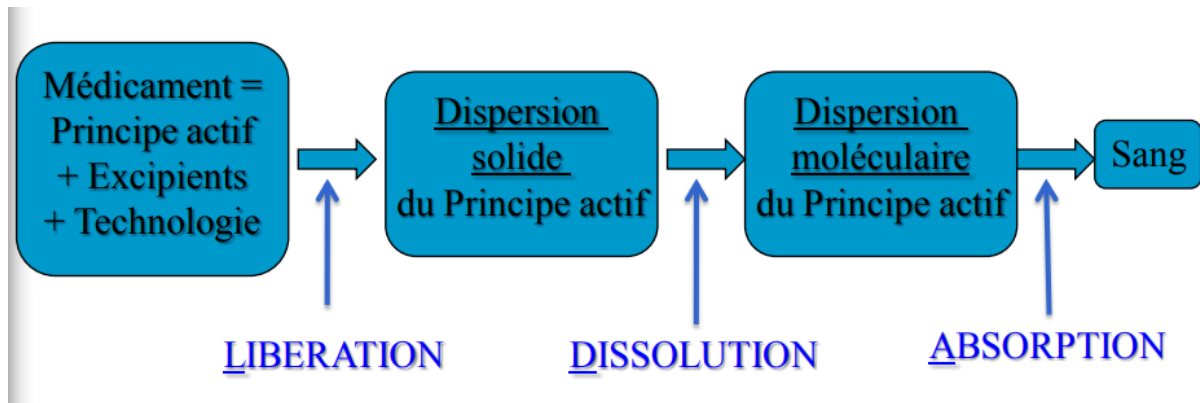


Figure 3: Phase Biopharmaceutique du devenir in vivo d'un médicament: système L.D.A.

II.3. La Biopharmacie

La «Biopharmacie» ou biogalénique ou encore biopharmacie galénique est une discipline des sciences pharmaceutiques qui se situe à l'interface entre la galénique et la pharmacocinétique.

Autrement dit la biopharmacie est un ensemble des évènements compris entre l'administration du médicament et l'absorption proprement dite de la substance active.

La biopharmacie s'intéresse à l'étude de l'influence de la formulation et de la technologie de fabrication sur les modalités de mise à disposition de l'organisme du P.A. à partir de sa forme pharmaceutique. Et à l'influence des facteurs physiologiques liés au site d'administration sur le médicament.

Une étape importante de la vie du médicament dans l'organisme est d'ailleurs dénommée " phase biopharmaceutique".

Pendant la phase biopharmaceutique le devenir du médicament dans l'organisme dépend encore de la galénique du médicament. En effet, dans cette phase on distingue l'étape de libération du principe actif à partir de la forme galénique et sa dissolution.

Le principe actif dissous pourra ensuite être absorbé pour finalement potentiellement parvenir à la circulation générale. Cette étape d'absorption termine ce que l'on appelle la phase biopharmaceutique et commence la pharmacocinétique.

La phase biopharmaceutique a une grande influence sur la biodisponibilité du médicament car elle a un impact sur la phase d'absorption. En dehors de ceux qui sont destinés

à une action locale, les médicaments libèrent leur PA dans le sang qui le véhicule dans l'organisme, jusqu'à atteinte du site récepteur pour exercer l'action pharmacologique recherchée.

Il est admis que l'intensité de cette action est proportionnelle à la concentration du principe actif dans le sang avant sa mise à disposition au niveau du récepteur. La réalisation d'une telle mission nécessite plusieurs phases (figure.4) que l'on peut décrire selon le système LADME. C'est surtout vrai pour la voie orale.

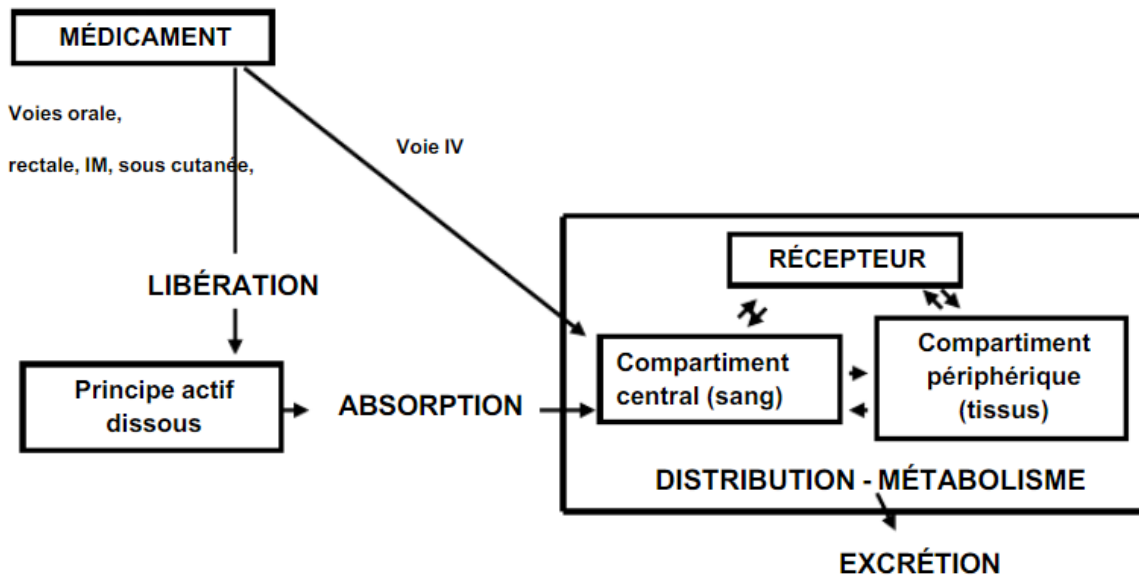


Figure 4 : Schéma du système LADME

II.3.1. Système L.D.A.

II.3.1.1. Libération:

C'est une étape de désagrégation de la forme solide en particules de petite taille, elle s'effectue sous l'influence du milieu biologique, des conditions mécaniques du site d'administration:

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

Exemples:

Libération rapide: Solutions, formes à libération accélérée (Lyoc*)

Libération ralentie: formes à libération prolongée LP

II.3.1.2. Dissolution: Dispersion du principe actif à l'état moléculaire, en milieu aqueux, au niveau du site d'action:

La vitesse de dissolution est fonction :

- ✓ des caractéristiques physico-chimiques du principe actif : granulométrie, solubilité,....
- ✓ du pH du milieu d'absorption.

II.3.1.3. Absorption: 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

II.3.2. Applications :

II.3.2.1. La voie orale :

a- 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.



b- Formes solides: Comprimés conventionnels

- ✓ La mise à disposition de l'organisme nécessite leur désintégration ou leur désagrégation.
- ✓ La dissolution peut débiter 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.

Facteurs technologiques et de formulation influençant:

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

- ✓ Conditions de stockage

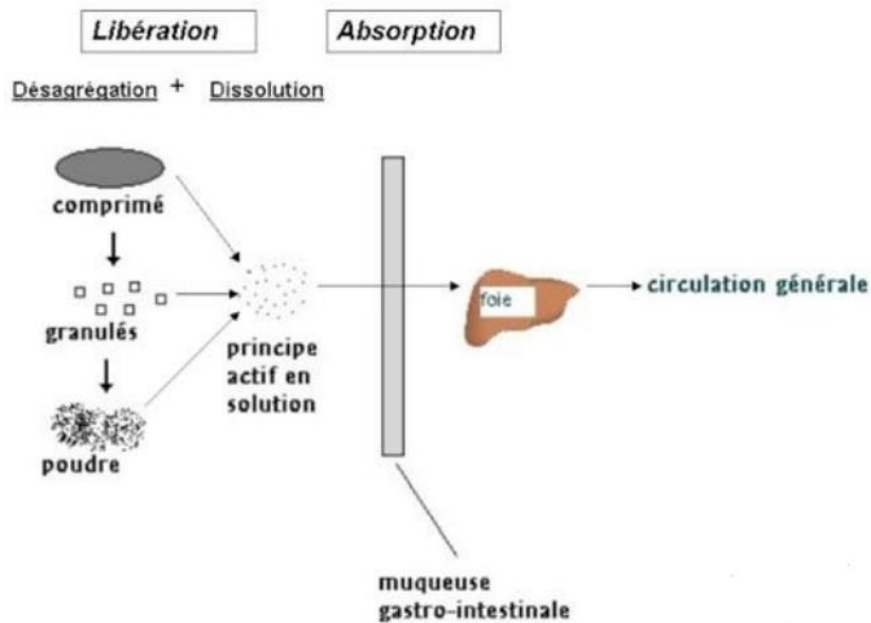


Figure.5. Processus de libération du PA incorporés dans un comprimé

c- Formes solides : Gélules conventionnels



- ✓ 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.

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

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

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

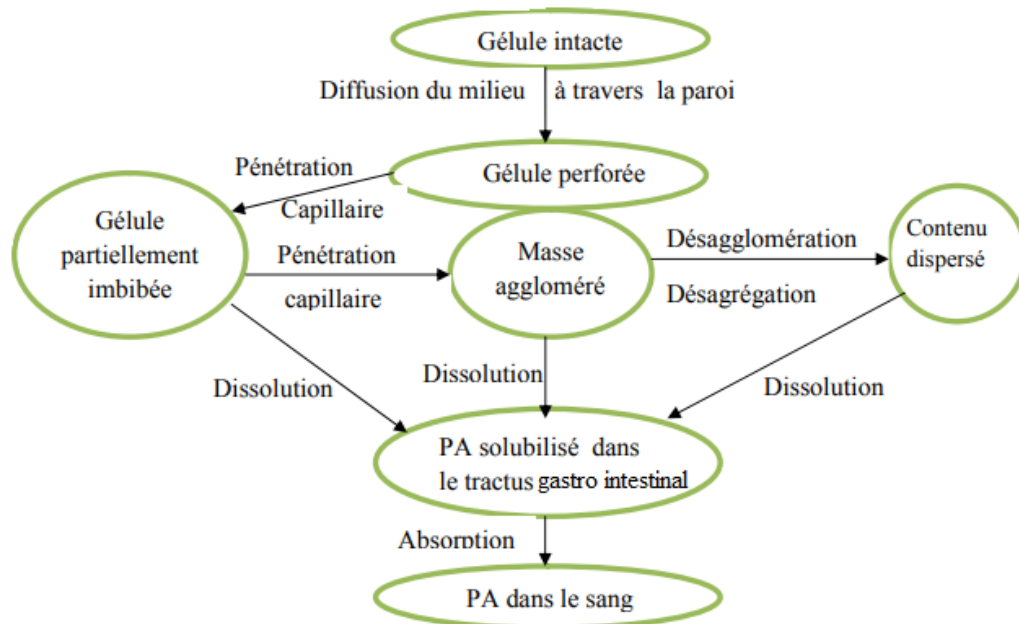


Figure.6. Processus de libération du PA incorporés dans la gélule

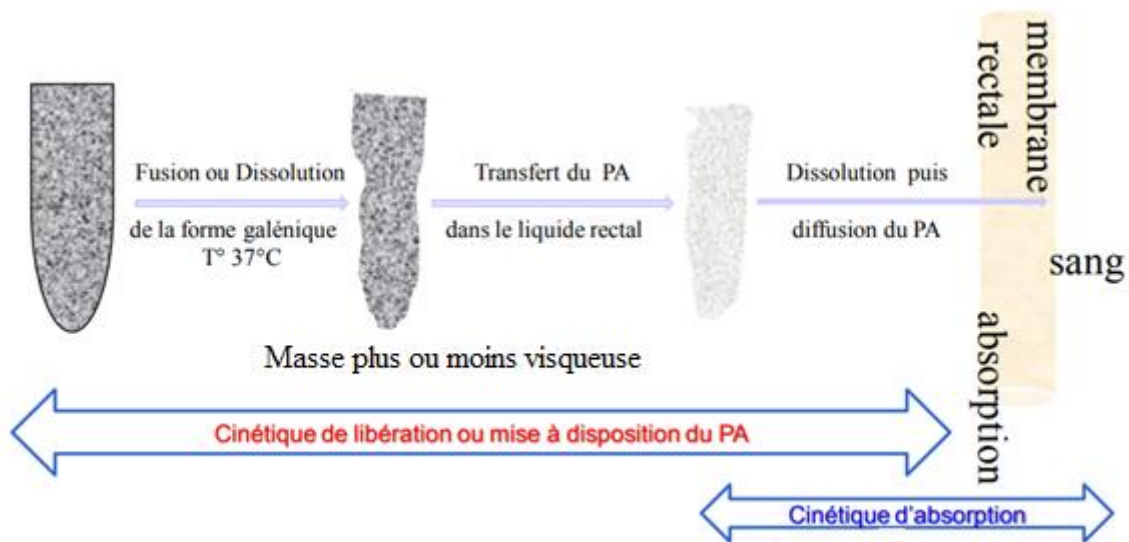
Facteurs physiopathologiques influençant la mise à disposition des médicaments administrés par la voie orale :

- ✓ 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...).

II.3.2.2. La voie rectale :

Formes solides : Suppositoires

- ✓ Après administration, le suppositoire se fond ou se dissout 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.



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.
- En fonction du PA :
 - ✓ 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,

II .4. Motivations d'une étude de biodisponibilité

II.4.1. Définition de la biodisponibilité

La biodisponibilité est une caractéristique d'un médicament administré à un organisme vivant intact, exprimant simultanément la vitesse et l'intensité de mise à disposition de cet organisme du principe actif qu'il renferme. L'étude des différents facteurs réglant la mise à disposition de l'organisme du principe actif, sa « biodisponibilité », constitue une branche récente de la pharmacie « la Biopharmacie ».

Les motivations d'une étude de biodisponibilité peuvent être nombreuses et conduisent à chaque fois à la nécessité d'établir un protocole adapté au but recherché. Deux raisons essentielles pour une étude de biodisponibilité :

1. Pour un même PA, sélectionné la meilleure forme galénique possible ;
2. Pour affirmer la bioéquivalence de deux médicaments contenant le même PA à la même concentration. Mais aussi dans les cas :

1. Changement de voie d'administration ;
2. Nouvelle forme pharmaceutique ;
3. Modification de la posologie (rythmes ou dose d'administration) ;
4. Modification de la formule ;
5. Etude de l'influence des facteurs physiologiques (âge, sexe, alimentation) ;
6. Etude de l'influence des facteurs pathologiques (affections rénales, hépatiques..) ;
7. Etude de l'influence des rythmes circadiens ;
8. Etude de l'interaction entre deux ou plusieurs PA; Chacune de ces études sera réalisée

selon un protocole particulier dans lequel sera précisé le choix des :

- ✓ Formes pharmaceutiques étudiées ;
- ✓ Des sujets ;
- ✓ Des doses ;
- ✓ Des modalités d'administration (prise unique ou répétées...)

II.4.2. Modalités de détermination de la biodisponibilité.

La biodisponibilité est généralement déterminée en évaluant les concentrations de principe actif dans le sang total, le plasma, le sérum, la salive, les urines ou dans tout autre liquide biologique dans lequel le PA peut être dosé précisément. On obtiendra une courbe des concentrations en fonction du temps (figure.7)

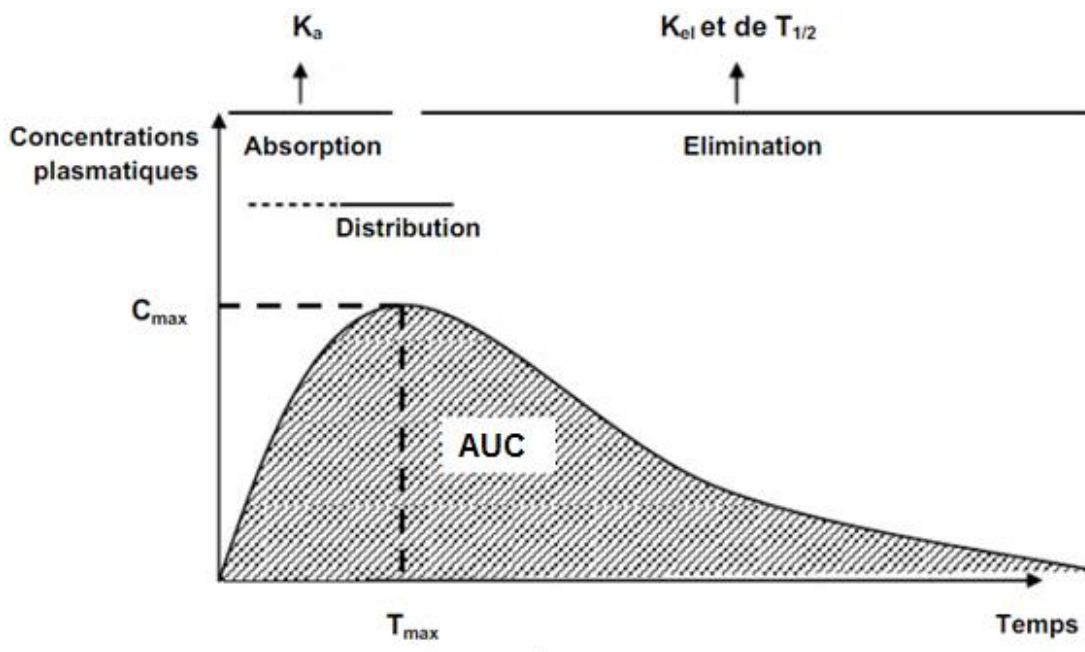


Figure 7 : Paramètres de la biodisponibilité