

## Programme.

- . Définitions
- . colorance
- . formes galéniques
- . voies d'administration
- . devenir du médicament dans l'organisme
- . biodisponibilité
- . matieres <sup>pres</sup>
- . additifs
- . allopathie, homéopathie.
  
- . division
- . mélange
- . dissolution
- . dissolution
- . filtration ⊕
- . distillation ⊕
- . concentration ⊕
- . stérilisation ⊕

- ED :
- . formes gélules
  - . " liquides
  - . " orales solides
  - . prise. usage parentéral
  - . formes destinées aux animaux
  - . pharmacologie
  - . classes thérapeutiques.

## Le médicament première approche

### 1 Qu'est-ce qu'un médicament ?

définition juridique L511 (et suivants) du code de la santé publique

le médicament est fabriqué par des personnes qualifiées soit à l'officine, soit à l'industrie.

Il est dispensé par un professionnel

sa délivrance est soumise à une ordonnance établie par le médecin

L'article 512 définit le monopole pharmaceutique, il réserve aux pharmaciens la préparation, le contrôle, la vente et la distribution des médicaments.

### 2 Présentation

#### 2.1 médic magistral ou préparation magistrale

il est préparé à l'officine, extemporanément (au moment de l'emploi par le pharmacien pour un malade déterminé).

il est prescrit par un médecin qui va en donner une formule détaillée. Cette formule est reportée sur un livre (ordonnancier) inscrite sous un n° et ordre, date et adresse du malade

le médecin est responsable de l'ordonnance  
le pharmacien " " de la délivrance

↳ vérifie les doses prescrites en relation avec l'âge

le gain, le soin du malade.

## 2.2 la préparation officinale

le médicament est caractérisé par sa formule, inscrite dans la "Pharmacopée française", ou formulaire national

la dénomination du médicament est commune

Il est préparé soit à l'officine, soit dans l'industrie

- vente POD (produits officinaux divisés)
- préparer du VRAC, conditionnement, vente à l'officine

## 2.3 spécialités pharmaceutiques.

issues des préparations officinales

préparés en grande quantité dans des établissements industriels

défini par article L 601 du code de la santé publique

Il est préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier, caractérisé par sa dénomination spéciale

conditionnement particulier : emballage, identique pour chaque unité de vente, on y trouve :

- la formule du PA
- la forme pharmaceutique
- le nb d'unités de médicaments présents dans la boîte ou la contenance pour un liquide.
- posologie
- indications et contre indications
- précautions de conservation
- nom et adresse du fabricant
- n° de l'AMM (autorisation de mise sur le marché)

- date de prescription
- prix et vignette
- n° de lot.

	spécialité	officinal	magistral
formule	donnée APM	pharmacopée	donnée par le médecin
fabricant	industriel	ind. ou/et off	officine
vente	officine	officine	officine
nom	fantaisie	pharmacopée	n° inscription
remboursement	100-70-40-0%	en 1985: 70% ; en 1990 ; liste	
garantie de qualité	BPF (bonne pratique de fabrication)	BPF / BPO (bonne pratique à l'officine)	BPO (bonne pratique à l'officine ⇒ règles)

APM: passage obligatoire par un industriel pour la mise sur le marché.

molécule active → médicament.

7 parcours scientifique et administratif (dossiers déposés auprès du ministère de la santé)

différents bureaux vont intervenir

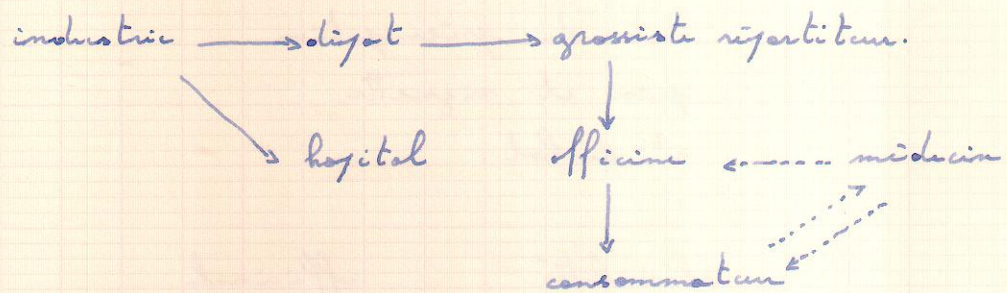
bureau de transparence, économique, publicité, pharmacovigilance, commission d'APM (évaluation donnée scientifique)

le ministère de la santé accorde le visa de l'APM.

### 3 distribution du médicament

officine: privé

pharmacie: responsable de la distribution, rôle social, sanitaire pharmacovigilance (info sur effets secondaires)



officines mutualistes

où les mutuelles sont propriétaires

l'adhérent à la mutuelle est le consommateur  
le grossiste répartiteur assure la distribution sur l'ensemble des officines

7 200 grossistes et 20.000 officines en France  
distribution plusieurs fois par jour.

distributeur : intermédiaire entre grossiste et industriel.  
dans hôpital, 7 officines, le pharmacien est salarié, il délivre le médicament au malade dans l'hôpital.

#### 4 délivrance du médicament

7 règles à suivre, établies parce que le médicament représente  
un risque potentiel pour l'utilisateur.

- liste I (tableau A)
- " II ( " C)
- des stupéfiants (tableau B)

différences, selon les listes, de stockage, étiquetage, de  
délivrance et de traitement.

#### 5 étude d'une ordonnance

- 1) identifier le prescripteur et le malade  
nom, âge, sexe, poids (enfant) du malade  
l'ordonnance est signée.
- 2) identifier la forme galénique.

ex: suppositaire, comprimés, sol<sup>n</sup>, gélules, gommages  
sirops, solut<sup>s</sup> injectables

forme galénique: facilite l'administrat<sup>n</sup> du PA  
résulte de l'associat<sup>n</sup> du PA et de l'excipient  
préparé selon règles précises.

PA: principe actif, composant actif du médic qui lui  
donne son activité pharmacologique.

excipient: inactif, facilite la préparation et l'emploi  
du médic, aussi appelé véhicule. rôle important  
dans la biodisponibilité du PA.

q.s.p: quantité suffisante pour.

3) conditionnement primaire:

enveloppe du médic, en contact direct

rôle: isoler, conserver, faciliter l'emploi.

conditionnement secondaire:

"emballage", permet manipulation et transport du médic  
pas de contact.

4) éléments quantitatifs

0,5 g  $\rightarrow$  dose unitaire de PA

n=6  $\rightarrow$  6 unités à fabriquer

5 mg pour 1 unité  $\rightarrow$  concentration par unité

2% concentration centésimale, 2 mg de PA pour 100 ml  
quantité de dose unitaire à prendre

5) pharmacologie

= Q de produit à délivrer

• dose unitaire

• concentration par dose unitaire ou concentration centésimale

$\hookrightarrow$  Q de PA administrée par unité de prise

• nb doses unitaire par jour

• mode d'administration

- quantité à délivrer
  - ↳ 2 types de doses.
    - usuelles, le ⊕ fréquemment prescrites
    - maximales, doses à ne pas dépasser ni dépasser doses max, préciser clairement.

dictionnaire Vidal : en sont répertoriés toutes les spécialités contenant le PA. → doses à prescrire

pharmacopée française

(1<sup>ère</sup> édition : codes. médicamenteux de 1939  
 ouvrage que doit posséder tout pharmacien  
 la commission de pharmacopée qui réactualise  
 l'ouvrage classe selon pharmacologie, formule les médicaments.  
 ex: chapitres TP, spécialités, contrôles, préparations  
 pharmaceutiques classiques, méthodes de préparation  
 pharmacologie ...

chaque pays a sa pharmacopée (3 européenne)

## des formes galéniques.

### généralités

PA  $\xrightarrow[\text{galénique}]{\text{mise en forme}}$  médicament

aujourd'hui : liquides, poudres, produits gâtés depuis l'antiquité.

à 1850 : gélules, solutions injectables, comprimés.

à 1980 : formes galéniques nouvelles pour améliorer la diffusion.

la mise en forme galénique dépend

- du PA
- de la voie d'administration
- des moyens technologiques de fabrication.

### 2 mise en forme galénique.

• PA : liquides ou solides

quantité : du mg au mg ou g

dépend de la solubilité du PA dans l'eau.

sensible à différents facteurs physiques : lumière, oxygène, chaleur qui vont le dégrader.

formes galéniques : liquides ou formes riches

volumes faibles (1ml) important (10ml)

le contact du PA peut être important ou au contraire être masqué.



- voie d'administration.

- va guider la forme galénique
  - stabilité du PA

- lieu d'action du PA (locale) ex: peau → joussade.

- action générale, voie systémique → circulation sanguine

- voie orale, sachant que la forme va libérer le PA qui passera dans le tube digestif puis le sang solide ou liquide, sirop ou comprimé

- les trois utilisés en pédiatrie

- problèmes: stabilité du PA ≠ voies gastriques et digestifs

- voie parentérale: formes injectables.

- critères technologiques: coût, technique.

### 3 caractéristiques des formes galéniques.

- forme solide, avantage: bonne conservation du PA

- " liquide, inconvénient pour la voie parentérale  
voie orale: bonne absorption (passage forme galénique vers aile), plus facile d'emploi pour l'enfant.

- forme unique, forme monodose

- 1 comprimé, 1 sachet, 1 gélule, 1 ampoule

- facilité d'emploi, évite d'évaluer la dose

- industrie: une précision.

- forme multidose

- au moins 2 unités prises.

- le malade doit mesurer, la précision est distorsion.

- forme galénique prête à l'emploi
- " " à reconstituer (mise en solution)


 niveau d'eau à ajouter  
poudre


- formes simples (1 PA)
- " composées (plusieurs PA)

#### 4. classification par voie d'administration.

##### 4.1 voie orale PER.OS

	solides	liquides
unidose	cochets, capsules, gélules comprimés, granules, pilules, pâtes composées tablettes	
unidose ou multidose	granulés poudres	solutions, suspensions (sol de sol: dispersion, liq de liq: émulsion)
multidose		potion, elixir, sirop émulsion.

comprimés: • simple enrobé  <sup>PA</sup> coque  
si coque: polymère en couche fine: gélulite  
mère en plusieurs couches: dragée: p:c

• effervescent double  <sup>PA<sub>1</sub></sup>  
<sub>PA<sub>2</sub></sub>

• multicouches , à croquer, à sucer, sublinguale,  
recables 

## 4.2 voie parentérale

def: produits stériles destinés à être injectés ou être implantés dans le corps humain.

- préparations injectables à petit volume (seringue)
- " " " grand " (perfuseur)
- gaudes pour préparer l'injection.

préparation	lieu et injection
solution	intramusculaire IM
	sous cutané SC
	intra dermique ID
	intra veineux IV
perfusion	IV
émulsion	IV
suspension	SC, IM, ID

implants, laissés plus longue durée libre PA de corps humain

préparations formes injectables: ampoules, flacons, seringues préremplies, gaudes stériles (si installable en solution) avec le solvant à côté

## 4.3 voie rectale.

peu nombreuses

utilisées en pédiatrie

formes solides: capsules

semisolides: suppositoires, bougies, gommages.

liquides: lavement

#### 4.4 voie ophtalmique

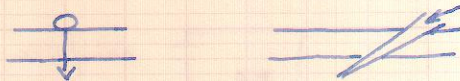
- généralement liquide (collyres, unidoses ou multidoses)  
dose définie par goutte, pose pb de conservation, stérilité
- semi-solide : gommades
- poudre à dissoudre extemporanément
- solution pour lentilles de contact
- solution pour faire des bains d'yeux.

#### 4.5 voie aérienne - bouche

- aérosols : dispersion de particules solides ou liquides  
de - gaz  
 $\phi$  particules  $< 5 \mu m$
- pulvérisations, dispersions plus grossières,  $\phi > 5 \mu m$
- liquides : collutaires
- fumigation; inhalation
- gouttes nasales.

#### 4.6 voie cutanée

voie percutanée  $\neq$  parentérale



diffuser sans diffusion du PA à travers structures cutanées.

- liquides: crèmes, cold cream, crèmes dermatiques, glycérols, gels, liniments, lotions, gommades, pâtes dermatiques
- solides: poudres (actions locales)

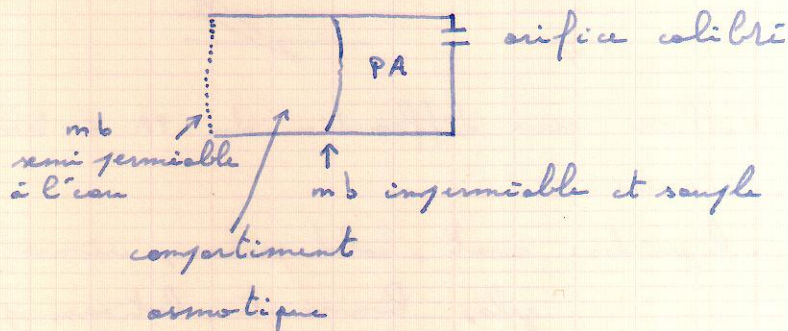
## 5 formes galéniques nouvelles.

### objectifs des galénistes

- éviter effets secondaires du médicament en maîtrisant la libération du PA.
- faciliter la prise des médicaments en la rendant moins répétitive
- permettre au PA d'atteindre son lieu d'action d'une manière spécifique.

### 5.1 voie orale.

- 3 formes à libération prolongée, formes retard. solides. libèrent progressivement le PA. de ce fait, l'apparition plus lente dans le sang et sa concentration constante diminuent le nb de prises.
- formes à libération programmée solides monodoses et constituées d'un réservoir de PA qui sous une impulsion libère le PA. cas des systèmes osmotiques.



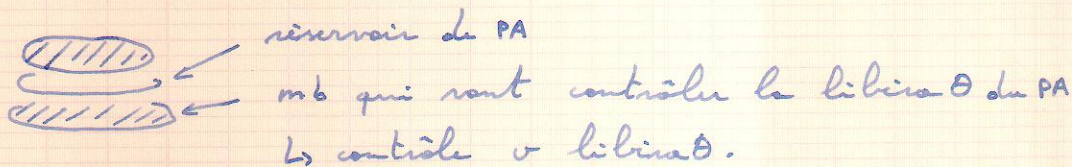
l'appt d'eau dans le compartiment osmotique  $\Rightarrow$  mb intérieure se dilate et pousse le PA hors du compartiment.

## 5.2 voie parentérale.

- pompes portables qui présentent un compartiment du soluté injectable, relié sous la peau, sur une ceinture utilisée pour les personnes diabétiques.
- implants placés sous la peau.
- pompes implantables  
↳ délivre directement le PA de la sang.

## 5.3 voie ophtalmique

- réservoirs insolubles à libération continue



- réservoirs solubles : constitués par polymères celluloseux "éponge" que l'on place sur l'œil  
libération du PA lente car le polymère se solubilise dans les larmes.

## 5.4 voie percutanée.

"patch" des systèmes transdermiques, constitués d'un réservoir de PA + mb qui contrôle sa libération + un adhésif  
⇒ collé sur la peau.  
étiquette médicamenteuse.

ex: scapoderm<sup>®</sup> contient du scopolamine

≠ mal des transports. compresse derrière l'oreille, 3j

nitroderm<sup>®</sup> 1j

estraderm<sup>®</sup> 4j

## des voies d'administration des médicaments.

### 1 Généralités

• humaine PA de la forme galénique à son lieu d'action.

on peut administrer le PA lorsqu'on peut atteindre le lieu d'action.

• application cutanée : pommade, lieu d'action.

• cas de la collyre

• infection pulmonaire.

obligé le ⊕ souvent de prendre autre chemin.

ex: rein, par le sang.

### 1) voie locale

action immédiate

voie	lieu d'action
cutanée	peau
oculaire	tissu conjonctif de l'œil
auriculaire	conduit auditif
vaginale	vagin
respiratoire	larynx, nez, poumons.

Intonica<sup>®</sup>, effets secondaires qui ont mis à l'évidence le passage du PA à travers la peau, les muqueuses

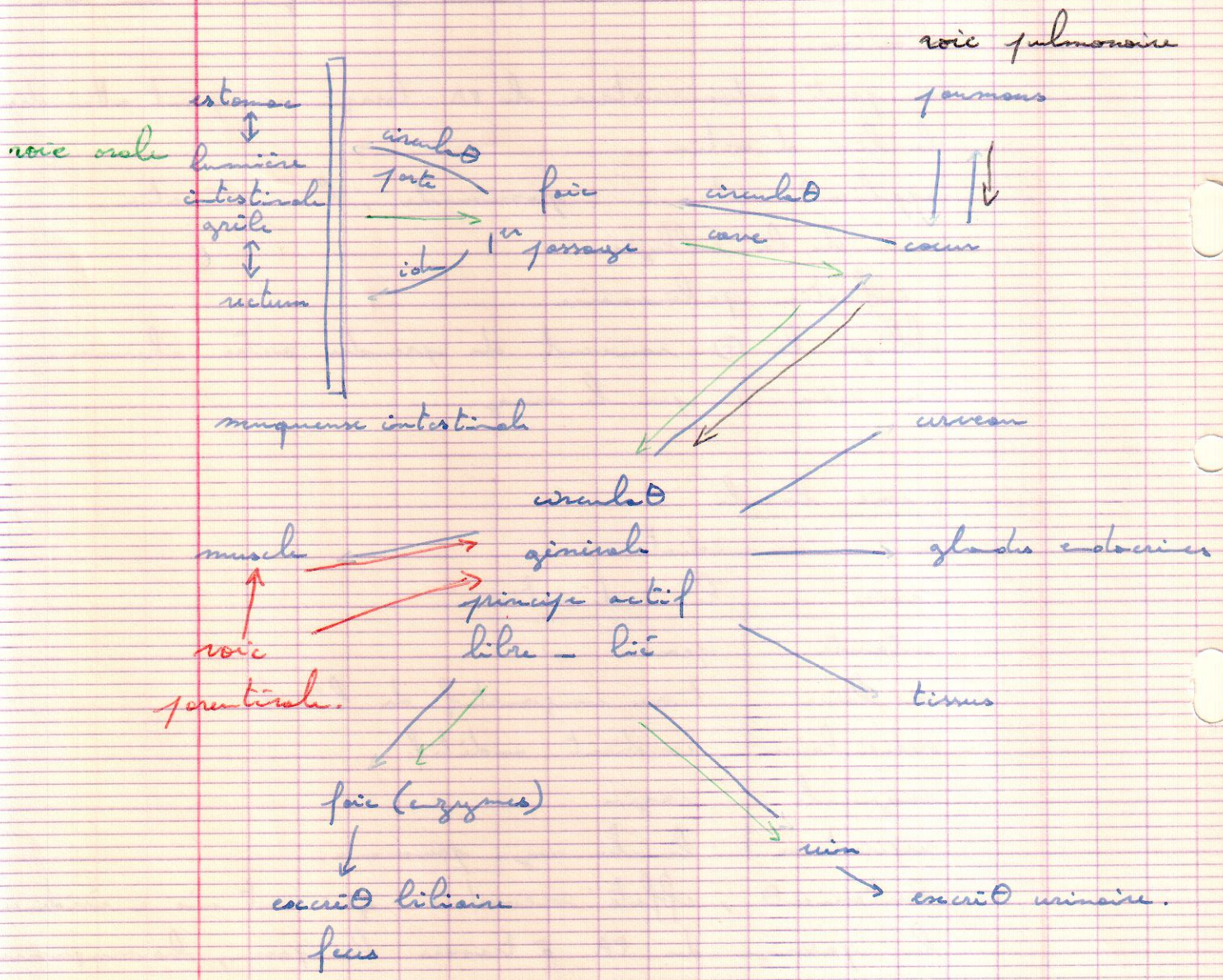
→ sang

⇒ voies locales → voies systémiques. (sauf œille)

### 2) voie systémique

passage du PA de sang et transport par celui-ci vers lieu d'action.

- voie digestive.
- " sublinguale
- " orale
- " rectale.
- voie parentérale.



2 voie orale

effet de 1<sup>er</sup> passage hépatique, au niveau du foie  
 le PA risque d'être modifié.

→ voie sanguine  
 libre (active). lié à protéines de circulation.



voie buccale - par os.

PA peut être résorbé :

en niveau muqueuse gastrique : arginine, alcool, assez faible pour la majorité des médicaments.

en niveau de la muqueuse intestinale : très grande surface d'échange et très grande vascularisation.

pas de résorption :

sel, d'Al ou Bismuth, action locale.

ex: antiseptique intestinal, antimycotique.

pansements gastriques, intestinaux.

avantages : facile à réaliser, peu coûteux  
80% des médicaments.

inconvénients

- le malade ne peut pas avaler, inconscience.  
jamais voie d'urgence, rarement personnes âgées
- ne peut être utilisé lorsqu'il y a un effet rapide.
- dégradation du PA par les sécrétions digestives, parce qu'il est en présence de variation de pH (1,5 → 7,5), ex: insuline inutilisable.
- effet de 1<sup>er</sup> passage hépatique ex: trinitrine.
- variation de résorption : présence ou non d'aliments, administration d'autres médicaments.

### 3 la voie perlinguale.

PA résorbé alors que le médicament est de la bouche.  
effet rapide

pas d'effet de 1<sup>er</sup> passage hépatique.

ex: trinitrine.

inconvenients:

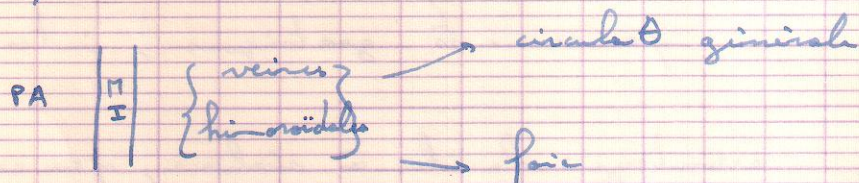
ne pas avaler le médicament.

durée de prise du médicament longue.

#### 4 voie rectale.

de l'apex rectale.

PA absorbé par muqueuse intestinale, → circulation générale par veines hémorroidales inf. moy. et supérieures.



ou entrée par la digestion hépatique.

effet systémique est: antalgique.

" local: hémorroïdes.

inconvenients: dose absorbée mal contrôlée, psychologique, causes d'irritation locale.

avantages: administrer le médicament si on ne peut pas par voie buccale.

#### 5 voie nasale.

traiter affect de sphère nasale ou local: vasoconstricteur, systémique: (tonicomnie) molécules de type peptides, méthode sûre, facile, précise très bien acceptée par utilisateurs.

#### 6 voie oculaire.

appliqué sur la cornée pour traitement local (globe ou surface)

nb problèmes: irritation locale, gênée par les larmes des yeux, sécrétion lacrymale qui

drainent le médicament.

voie oculaire → effet systémique indésirable.

### 7 voie auriculaire

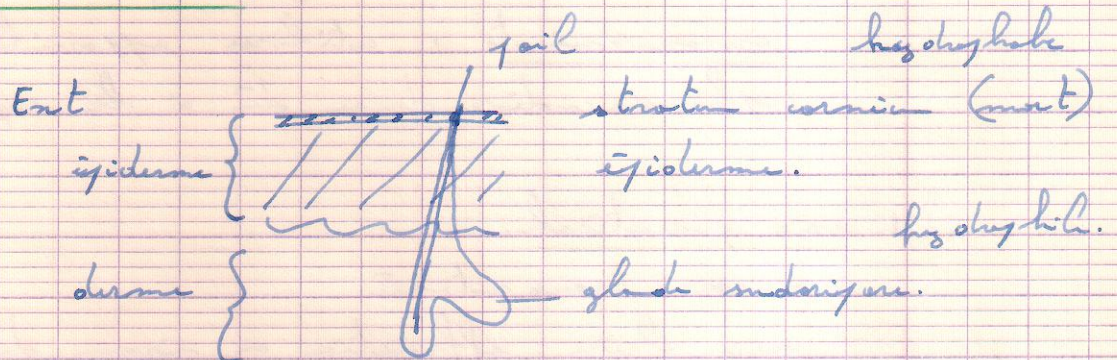
administration de canal auditif par action locale.

### 8 voie vaginale

directement de vagin → ac<sup>0</sup> locale : antifongique, antimycotique, antiparasitaire locale, spermicide.

→ ac<sup>0</sup> systémique : contraceptifs, progestatifs tels que prostaglandines, abortifs.

### 3 voie cutanée



Ext Int  
molécule lipophile : pour → circulat<sup>0</sup> sanguine.

barrière cutanée : stratum corneum.

ac<sup>0</sup> locale : difficile

ac<sup>0</sup> systémique : avantage : éviter effet 1<sup>er</sup> passage hépatique, donc absorption facile en générale → effets secondaires intéressants si pas voie orale pas de contraintes voie parentérale.

ex: trinitrine en p<sup>0</sup> d'une crise avec voie respiratoire.  
mol. de petites tailles : pas de peptides, protéines  
on peut forcer le passage à travers la peau avec

décharges électriques. voie iontophorétique  
par pores.  
→ insuline

## 10 voie pulmonaire.

à différents niveaux = tient compte des  $\phi$  des  
particules.

pharynx larynx 30  $\mu$ m

trachée : 20 - 30  $\mu$ m

bronches - bronchioles 10 - 20  $\mu$ m

" " 3 à 5  $\mu$ m

alvéoles pulmonaires < 3  $\mu$ m

action locale ou systémique (alvéoles petites)

inconvénients : utilisation appareils spécifiques,  
pharmacodépendance due à la rapidité

## 11 voie parentérale.

= voie transcutanée

neuf faire efficace au niveau de la peau  
sans digérer PA de vaisseaux sanguins ou  
tissus

utilisée : dernier recours, autres voies impossibles.  
dégrader de PA, inconscience de l'élève, agir  
vite, dose importante de PA.

matériel spécialisé : seringues, perfusion

utilisée à  $\neq$  niveaux d'injection :

• voie intradermique (ID) lorsque administrée  
sous la peau.

• voie sous-cutanée (SC), sous la peau au  
niveau du tissu conjonctif : nbx vite d'injection.

- injecté intramusculaire (IM) de muscle fessier.
- " intraveineuse (IV) au niveau de la veine du coude.
- " intra-articulaire, employé fonctionnelle.
- " intrarachidienne, (IR)
- " intracardiaque
- " intra-articulaire (genou)
- " épidurale, péridurale → anesthésie de petit bassin, utilisée lors des accouchements.

avantages : PA totalement sécurisé, directement disponible.

donnée précis, rapide

inconvénients : douleur au pt et injecté pas facile de faire injecté PA - doit pas être irritant. obligé de utiliser volu<sup>m</sup> d'une et au<sup>t</sup> constante nec personnel qualifié risque et infect<sup>o</sup>.

# Le devenir du médic dans l'organisme.

## 1 Généralités

Le médicament subit une série de transferts : devenir du médicament.  
ces transferts conduisent à l'apparition d'un effet thérapeutique

- 3 phases :
- biopharmaceutique
  - pharmacocinétique
  - pharmacodynamique

### 1.1 phase biopharmaceutique

- libération du PA de forme galénique
- dissolution du PA dans le milieu physiologique
- absorption ou résorption vers le compartiment sanguin : passage à travers le mb physiologique.

### 1.2 phase pharmacocinétique

- résorption
- distribution
- métabolisme
- excrétion du PA métabolisé

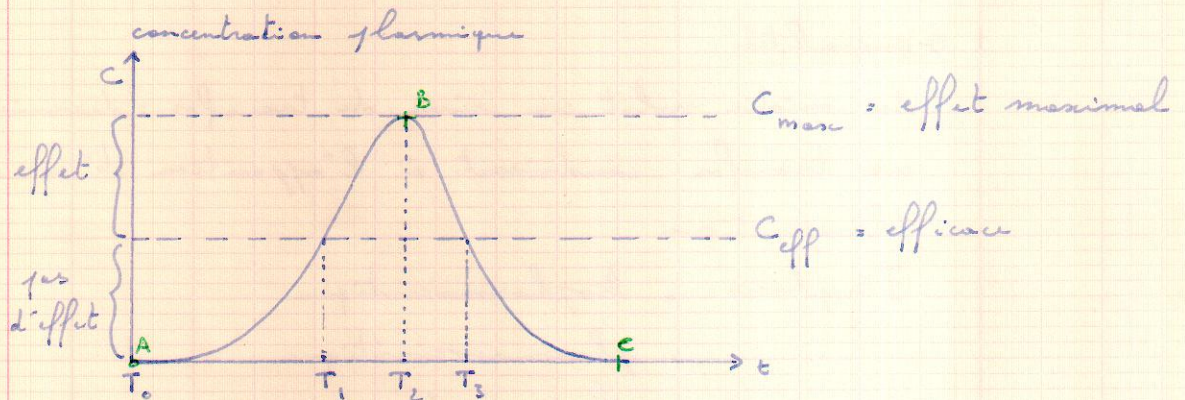
### 1.3 phase pharmacodynamique

Le PA se trouve dans le compartiment sanguin, il ne atteint pas l'organe cible où il y aura un effet pharmacologique.

on observe une réponse chimique, elle apparaît au bout

à un certain temps de latence, en fonction des phases précédentes.

la réponse clinique est liée à la concentration plasmatique, elle dépend des 2 phases précédentes.



$T_0$  : administration du médicament

$T_1$  : temps nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique

$T_3$  : temps en deçà duquel la concentration plasmatique est inférieure à la  $C_{eff}$ , disparition de l'effet thérapeutique.

$T_3 - T_1$  : durée de l'effet pharmacologique.

A  $\rightarrow$  B : phase d'absorption du PA.

B  $\rightarrow$  C : phase d'élimination du PA.

### 1.2 bioéquivalence

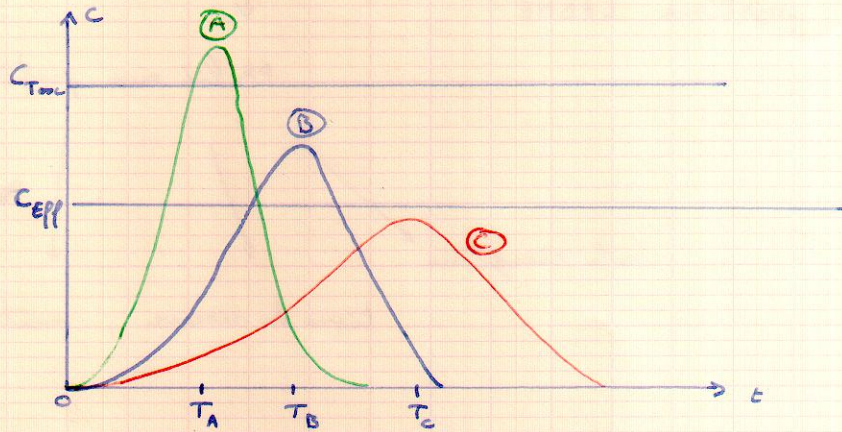
permet d'évaluer le devenir du médicament.

. en évaluant la quantité de PA libérée et forme galénique, et absorbée, et localisée dans le compartiment sanguin = aire sous la courbe.

. la vitesse d'aperçition :  $C_{max} / T_{max}$ .

1<sup>er</sup> exemple : un même PA étudié à la même dose dans trois formes galéniques différentes.

- (A) gélules luvables
- (B) comprimés  $\rightarrow$  désagréger  $\rightarrow$  dissolution.
- (C) comprimés à libération prolongée



la forme (C) ne permet pas d'obtenir  $\hookrightarrow$  effet thérapeutique  
 " (A) est toxique

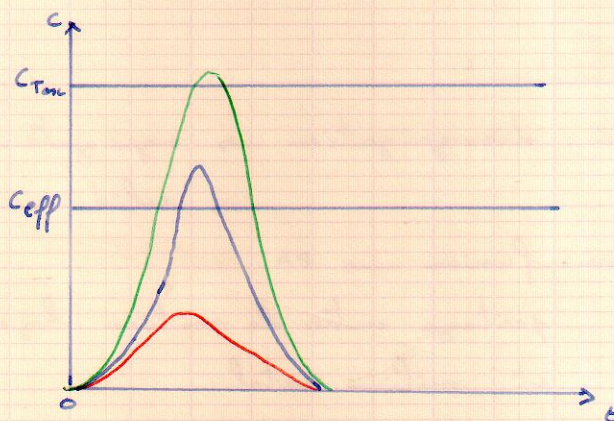
(B) est retenue

cela permet la sélection de la forme galénique

ex. exemple.

fixer la pharmacologie du médicament

en PA, en formes galéniques, doses différentes.

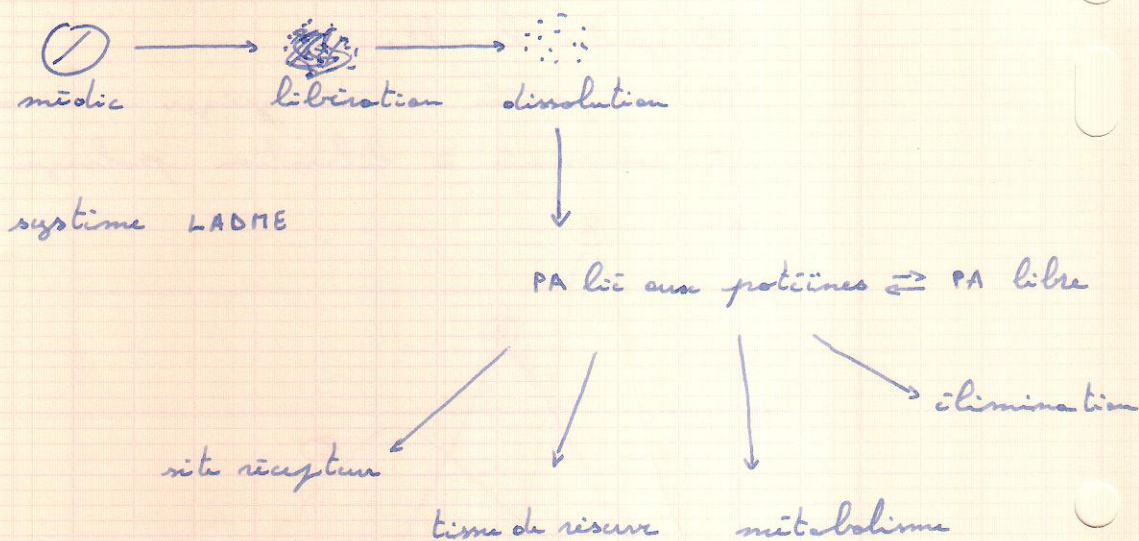


permet de fixer la dose et le nb de prises.

on peut déterminer les bioéquivalences des médicaments entre eux.

$\Rightarrow$  substituer le médicament par un autre.





## 2 libération. dissolution du PA

le PA quitte le médicament  
phénomène direct lorsque le PA entre en solution de la  
véhicule.

ex: voie orale, si sol aqueuse → milieu liquide.

liquide physiologique: très rapide

si le véhicule n'est pas aqueuse, le passage va se faire  
avec le partage du PA entre le milieu et le médicament

phénomène indirect

• comprimé: désagrégation → agrégats → dissolution  
→ solide → répartition moléculaire

• suppositoire: fusion → PA

partage entre le milieu hydrophobe suppositoire  
et milieu rectal.

ritesse de libération influencée par la forme galénique  
sol aq > suspension aq > poudre > capsule > comprimé >  
comprimé enrobé > comprimé à action retardée.

la dissolution dépend des critères physicochimiques de la molécule (solubilité)

vitesses de dissolution dépend de facteurs physiques, forme et taille des particules à dissoudre, état de surface des particules, état cristallin.

loi d'Hiscock et Gravelle

$$v = \frac{dQ}{dt} \text{ quantité dissoute pendant } t \text{ dt}$$

$$v = k_s (C_s - C)$$

solubilité du produit                      concentration du PA à t

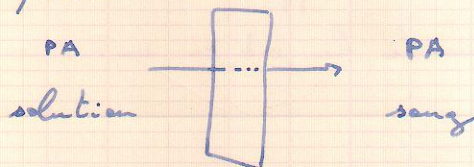
$v$  conditionne le devenir du médicament.

c'est un facteur déterminant.

formulation galénique consiste à modifier  $v$  = composer l'environnement du PA avec substances auxiliaires, excipients, en nature, en quantité afin d'obtenir une certaine biodisponibilité.

### 3 absorption - resorption.

on parle plutôt de resorption : passage du PA à travers une paroi.



phénomène de diffusion passive à travers la mb, à cause de la différence de concentration de part et d'autre de la mb.

quantité de diffusion, vitesse de diffusion dépendent de la structure chimique du PA.

peroi : milieu lipoprotéique

↳ PA liposoluble passera bien.

↳ PA ionisé ou hydrosoluble passera moins bien.

dépend de la taille de la molécule du PA

la diffusion dépend de la surface de la peroi, du fait d'être liée aux protéines mb (seul un PA libre peut passer), du temps de contact entre le PA et la peroi (ex: comprimés bio-adhésifs)

1<sup>ère</sup> loi de Fick

flux  $J$  = quantité de PA qui diffuse par rapport à la surface et au temps.

exprimé en  $\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$

$$J = \frac{K \cdot D \cdot C_0}{A \cdot h}$$

K: coef de partage entre mb et milieu extérieur.

pas d'unité  $K = \frac{[\text{PA int}]}{[\text{PA ext}]}$

D: coef de diffusion entre mb et milieu extérieur

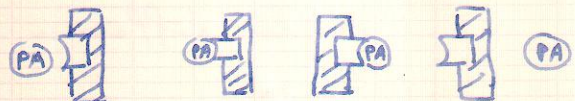
en  $\text{cm}^2/\text{h}$

$C_0$ :  $[\text{PA ext}]$  en  $\text{mg}/\text{cm}^3$

A: surface de diffusion en  $\text{cm}^2$

h: épaisseur de la mb en cm.

Le transport actif se fait à l'intérieur des mb avec consommation d'énergie.



compétition entre 2 PA différents  
nb limites de transporteurs.

facteurs limitants l'absorption.

• physio-pathologiques.

Δ entre individus liés au sexe, âge, race, condition de vie. état particulier: grossesse.

ex: ↑ pH gastrique ⇒ ↓ sécrétions gastriques  
ralentissement du métabolisme ⇒ surdosage.

ex: maladies qui touchent l'intestin: ↓ débit  
sanguin intestinal ⇒ ↓ sécrétions gastriques ⇒ surdosage

• facteurs exogènes.

alimentation, le repas stimule les sécrétions gastriques et biliaires ⇒ modification de la biodisponibilité du PA.  
certains inhibent la résorption (ex: lait ⇒ ↓ absorption tétracyclines)

interaction entre médicaments, réactions types ac-base  
modifier état, impossibilité d'absorption à cause d'un jeûnement gastrique.

↳ distribution dans l'organisme.

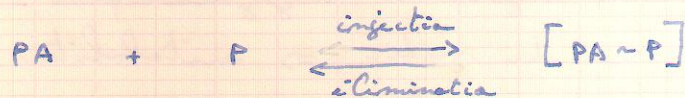
étape de répartition du PA dans les organes et les tissus.

quantité administrée? ⇒ si voie injectable;  $Q = Q_0$

⇒ si autre voie; quantité résorbée

sous forme libre au lieu, seule la forme libre est utilisable

forme liée: aux protéines plasmiques. ex: albumine.



l'équilibre obéit à la loi d'action de masse.

$$k = \frac{[PA][P]}{[PA \cdot P]} = \text{constante d'affinité}$$

affinité protéique : importance lors de la pharmacologie  
si  $k$  fort ; dose de charge pour saturer les protéines  
+ dose d'entretien plus faible qui compense la  
perte métabolique.

$[P]$  faible, si chute, risque de  $[PA] \uparrow$  libre  
effet de surdosage.

problèmes de compétition,  $PA_1$  plus fort que  $PA_2$   
si  $k_1 > k_2$

cas de la phénylléthane sur l'antirébitamine K  
 $\Rightarrow$  hémorragie.

meu suivre % en P sur enfants, reins, insuffisance  
reins et hépatiques.

distribution tissulaire.

organes très vascularisés reçoivent beaucoup de PA

ex : foie, cœur, foie, cerveau, reins, glandes  
endocrines.

en reçoivent moins : peau, muscle, tissu adipeux.

↳ site récepteur spécifique : effet pharmacologique  
↳ lieu de stockage  
↳ systèmes enzymatiques : métabolisme  
du médicament  $\Rightarrow$  métabolite.

## 5 metabolisme ou biotransformation.

localisation au niveau des reins, du tube digestif, du foie ...

tube digestif:

$\Delta$  de pH de 1,5 à 6  $\rightarrow$  précipitation des molécules actives sous forme de complexes  $\rightarrow$  éliminées  
enzymes: protéases, lipases, amylase (amidon)  
 $\Rightarrow$  hydrolyses et oxydations.

foie:

très irrigué, contient de très nbx systèmes enzymatiques

molécules hydrophobes  $\rightarrow$  hydrophiles pour être éliminées par le rein ou la bile.

bile: se dissout dans l'intestin

$\rightarrow$  réabsorption.

$\rightarrow$  cycle entero-hépatique

oxydations: éthanol  $\rightarrow$  ac. acétique

hydroxylation: benzène  $\rightarrow$  phénol.

dicarboxylation: acide aminé  $\rightarrow$  amine

conjugaison entre fonction alcool sur ac. acétique

ac. glycuronique (glycuroconjugé)

ac. sulfurique (sulfoconjugé)

les métabolites sont actifs, inactifs ou toxiques.

facteurs faisant varier le métabolisme:

- génétiques ex: acétylation, chez esquimaux (rite), chez égyptiens (ant)  $\rightarrow$  adapter le rythme à la pharmacologie

- pathologie, maladie du foie  $\Rightarrow \Rightarrow$  métabolisme.
- interactions pharmacologiques
  - certaines médics  $\Rightarrow \nearrow$  métabolisme, inducteurs enzymatiques
  - d'autres "  $\Rightarrow \searrow$  " , inhibiteurs "
- ex: gémfibrozil est un inducteur  $\Rightarrow \nearrow$  métabolisme
- si on ajoute un anticoagulant  $\Rightarrow \searrow$  effets des anticoagulants
- " " " antiprogéstatif " " antiprogéstatif
- ex: tagamet, traitement des ulcères, est un inhibiteur
- $\Rightarrow \nearrow$  effets des médicaments.
- conditions de vie, le tabac et l'alcool modifient le métabolisme
  - alcool: à faible dose, inhibiteur
  - à forte dose, inducteur
  - tabac: inhibiteur, apport de monosaccharide de carbone
  - inducteur, nicotine + hydrocarbures.

## 6 excrétion, élimination

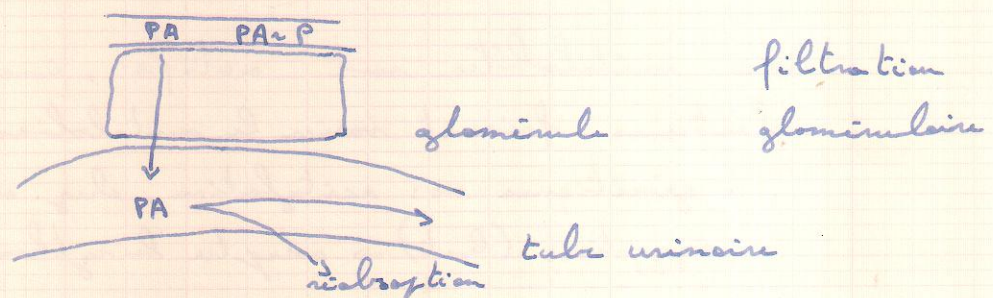
Les voies principales: le rein et la bile

si l'antibiotique qui s'élimine par le rein est encore actif, il va traiter le rein.

ex: en radiologie, produits de contraste iodés.

### 6.1 excrétion rénale

voie d'élimination de la plupart des PA hydrosolubles



l' élimination dépend des caractéristiques physico-chimiques du PA + du pH du rein.

le pH joue sur l' état d' ionisation du PA qui sera alors plus ou moins soluble.

ex: intoxication par des local anesthésiques.

↳ élimination rénale  $\Rightarrow$  pH devient + alcaline  
ne pas perfuser un sol de  $\text{Na}^+ \text{CO}_3^-$

## 6.2 excrétion biliaire

bile  $\rightarrow$  foie  $\rightarrow$  tube digestif.

pour PA liposolubles et PA non résorbés : antiacides  
pansements gastriques et intestinaux.

## 6.3 autres voies

• pulmonaire : pour des substances volatiles, alcool (éthanol)  
éthère, huiles essentielles (eucalyptol)

• sueur : thiamine (prise par os) éliminée par la sueur  
 $\Rightarrow$  repousse les moustiques.

• lait maternel, tout PA liposoluble se retrouve dans le lait  $\Rightarrow$  risque pour l' enfant.

## 6.4 quantifier l' élimination.

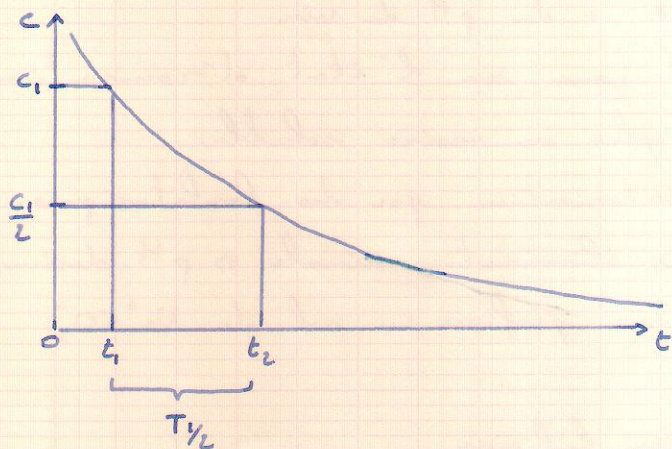
$\frac{1}{2}$  vie biologique du médicament.

= temps nécessaire pour que la moitié de la dose du médicament absorbé soit éliminée par l' excrétion et la métabolisation  
détourne la concentration sanguine du PA suffisante à la manifestation de l' effet thérapeutique

$\rightarrow$  permet de choisir la forme galénique et la posologie  
si  $T_{1/2}$  élevée, le PA reste longtemps dans le sang  $\rightarrow$  la posologie sera étalée dans le temps pour éviter un surdosage



si  $T_{1/2}$  faible, posologie fréquente



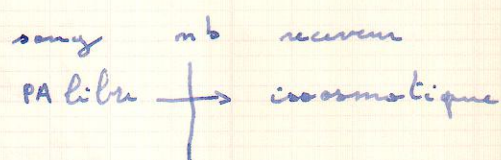
### 6.5 élimination artificielle - facilité

dans les cas d'intoxication volontaires ou involontaires  
 dans les cas pathologiques d'insuffisance rénale ou hépatique

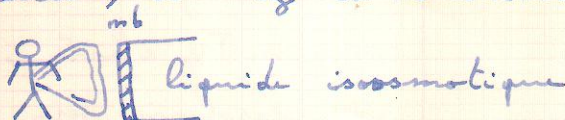
- agir au niveau des voies digestives,  $\rightarrow$  absorption et résorption, le charbon absorbe le toxique, précipiter ou complexer le PA dans le tube digestif, chercher à évacuer le toxique par un lavage gastrique ou un vomitif.

- agir sur le rein, modifier le pH par diurèse forcée
- dialyse péritonéale

= épurer le sang du toxique qu'il contient, le nettoyage se fait par diffusion passive du compartiment sanguin vers le liquide récepteur, à travers une mb physiologique = péritonée.



- hémodialyse, au lieu d'une mb physiologique, on utilise une mb artificielle, le sang est en contact avec la mb



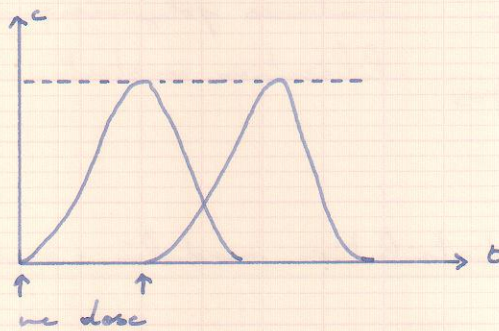
## 7 modulation du devenir du médicament.

libération & absorption : moduler la libération, systèmes à libération modifiée

distribution : masquer les propriétés physico-chimiques du PA système à distribution modifiée. le PA est masqué



### 7.1 formes à libération modifiée



on va essayer de maintenir constante la concentration plasmatique

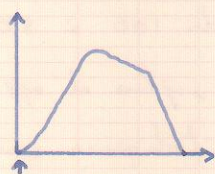
• préparations à actions répétées



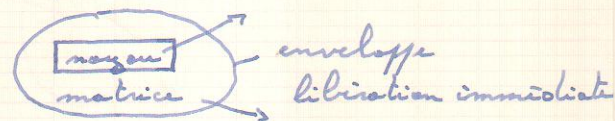
avec des comprimés doubles, délimités par une enveloppe (B) A

A est par exemple libéré en milieu gastrique et B dans l'intestin, avec une enveloppe gastro-résistante, l'enveloppe sur B se dissout à un pH moins acide.

• préparations à action prolongée

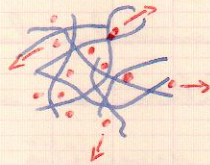


avec systèmes qui contiennent un noyau matriciel

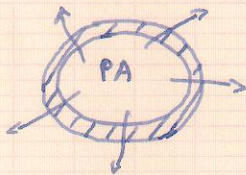
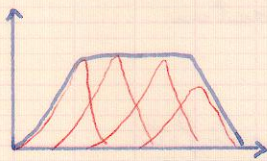


matrice polymérique : réseau de chaînes polymériques. au sein du réseau, le PA diffuse à travers les mailles

la vitesse de diffusion constante permet de maintenir constante la concentration plasmatique.




- préparation à libération soutenue, à action soutenue on obtient ce type avec des systèmes de réservoir associés à une mb de contrôle (polymères) ou avec des matrices polymériques à vitesse de libération constante.

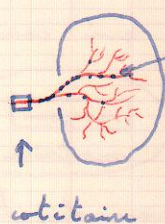


## 7.2 systèmes à distribution modulée = vecteurs.

- vecteurs de première génération (taille  $> 1 \mu m$ ) systèmes capables de libérer le PA sur un cible visée mais avec un mode d'administration particulier.

microcapsules : 

microsphères :   
 ces systèmes sont utilisés pour la chimio-embolisation. on va placer les microcapsules près d'une tumeur, celles-ci libèrent la substance anti-cancéreuse qu'elles contiennent



microcapsules de 100 à 800  $\mu m$

⇒ bouchon, plus d'apport de sang, libération des antimitotiques contre la tumeur in situ.

concentration du PA sur le lieu d'action, évite sa dispersion dans tout l'organisme  $\Rightarrow$   $\searrow$  toxicité.

• seconde génération (taille  $< 1 \mu\text{m}$ )  
administrés par voie générale.

- vecteurs vésiculaires : cavité remplie de PA + paroi constituée de liposomes, fabriqués de phospholipides, cavité  $\approx$  eau, en système mono ou pluri lamellaire. utilisés en cosmétique les phospholipides viennent du soja.

• microsomes, constitués de lipides de synthèse  $\rightarrow$  reproduire antennes, substance hydro ou lipophile à l'intérieur, application en cosmétique.

• nanocapsules : cavité lipophile, paroi polymérique.

- vecteurs particuliers

• nanosphères, captés éventuellement par les macrophages, le foie et la rate. incapables de traverser les parois des vaisseaux sanguins

utilisés pour soigner les pathologies au niveau du foie.  
injectés dans la circulation sanguine, concentration plasmatique est constante, limite les effets de fixation sur les autres organes où il peut être toxique.

## Toxicité

ensemble de manifestations indésirables consécutives à l'administration d'une substance dans l'organisme.

Toxicité aiguë : lorsqu'elle apparaît rapidement après une prise de la substance, ou à court terme, après plusieurs prises rapprochées

- volontaire
- accidentelle
- iatrogène : surdosage, interaction entre médicaments, hypersensibilité du malade.

Toxicité chronique : à retardement, à la suite de l'administration prolongée d'une substance : conséquence de l'accumulation dans l'organisme.

risques:

- tératogène : malformation du fœtus après administration à des femmes enceintes. risque maximum dans les premières semaines de la grossesse.
- mutagène : modification des caractères génétiques sous l'effet de médicaments.
- cancérogène : action favorisant l'apparition du cancer

Effets indésirables : plus ou moins supportables, il existe un domaine qui s'occupe d'observer cela : "la pharmacovigilance".

## création du médicament

### 1 recherche et préparation du principe actif.

#### 1.1 documentation scientifique.

dimanche toujours par une recherche bibliographique.

- SNC, système nerveux central  
analgésiques, anesthésiques généraux ou locaux.
- système cardiovasculaire  
cardiotonique, vasodilatateurs, vasoconstricteurs
- tube digestif  
purgatifs, cholérétiques ( $\Rightarrow$   $\uparrow$  sécrétion biliaire)
- anti-infectieux : antibiote, antiseptique
- médicament du sang : anticoagulant
- antiparasitaires : antipaludéens, anthelminthiques
- diurétiques
- etc...

#### 1.2 préparation du PA

synthèse ou demi-synthèse.

##### 1.2.1 origine minérale.

utilisés autrefois, peu aujourd'hui car : bicarbonate de Na  
sulfate de cuivre (antiseptique), la majorité est utilisée  
en temps qu'excipient.

##### 1.2.2 origine végétale

dans matière médicale : pharmacogonie, utilisation des  
plantes, phytothérapie.

• plantes entières ou parties de plantes, récoltées à l'état sauvage ou en culture, en tisanes ou infusions.

ex: tilleul, eucalyptus (antiseptique), fleur de camomille (anti-inflammatoire), racine de réglis (antidiurétique)

• exsudats: résines de pin, gommes (ex: adragante)

• préparations à base de plantes, sous le nom de "drogue", en traitant les plantes pour l'volume et poids du PA par rapport à la plante entière.

poudres de plantes prétraitées en gélules, préparations contractives (constituées du PA de la plante extraites avec eau ou alcool)

ex: teintures, extraits.

produit d'expression, par pression sur le fruit

ex: huile de ricin, d'olive, d'amande.

essences: liquides volatils odorants pour la parfumerie ou la thérapie (aromathérapie) sous forme de liquide ou capsules molles.

• substances chimiques définies, isolés des plantes

ex: digitale faite en tisane, en teinture alcoolique en 1860, M<sup>r</sup> Nativelle isole la digitaline, produit pur cristallisé qui est utilisé.

### 1.2.3 origine animale.

on utilisait du foie, de la moelle, des organes

→ apothérogic.

ou organes séchés sous forme de poudre (ex: poudre de glande thyroïde)

sang humain: centres de transfusion sanguine  
plasma sanguin.

sérums thérapeutiques, sérums animaux, humains  
immunisés  $\neq$  infection.

extraits de tissus, de glandes. ex: extraits de foie  $\Rightarrow$   
stimule la nutrition.

isoler constituants actifs par extraction.

$\approx$  1950, hormones et enzymes, insuline extraite  
de pancréas de porc, héparine (anticoagulant) du  
poisson, maintenant préparés par synthèse ou demi  
synthèse, par biotechnologie.

#### 1.2.4 origine microbiologique

les MP sont obtenus à microorganismes, comme les virus  
les champignons, les lactiques.

on utilise:

levure de bière, stimuler la nutrition.

ferments lactiques, contre troubles digestifs.

vaccins obtenus à lactiques ou virus, soit tués, soit  
atténués  $\Rightarrow$  immunité contre infection.

produits élaborés par  $\mu$  organismes, cultivés en milieu  
adapté  $\Rightarrow$  produire des substances utilisées en thérapie  
ex: antibiotiques.

biotechnologie: élever  $\mu$  organismes cultivés pour produire  
une substance: vaccins, antibiotiques, vitamine B12,  
insuline, ac. aminés, progestérone.

#### 1.2.5 origine synthétique

procédés de synthèse à éléments simples  
la synthèse est totale ou partielle.

reproduire les produits naturels

+ modifications sur les radicaux

pour atténuer les effets secondaires.



## 2 élaboration du médicament

la molécule est testée du point de vue pharmacologique  
ou toxicité...

étude analytique approfondie.

associé à la forme galénique: biopharmacie, étude sur  
le métabolisme

⇒ données pharmaco-cinétiques

⇒ déterminer la forme & la posologie

tests cliniques: chez homme sain puis chez le malade  
détermination des indications, des contre-indications et  
effets secondaires

⇒ médicament prototype: spécialité  
décrit dans le dossier d'AMM

## 3 commercialisation.

nécessité d'une grande information auprès des médecins  
et pharmaciens, la spécialité rentre dans le cycle de  
production, dans cette production, nécessité que l'unité  
soit le prototype.

## 4 étapes et disciplines.

### 4.1 nécessité d'obtenir le MIP

qui proviennent de la sélection de substances nouvelles  
de synthèse ou naturelles

discipline qui s'intéresse à chercher les effets thérapeutiques

chimie thérapeutique:

chimie organique (synthèse)

pharmacognosie (nature)

fabrication industrielle:

synthèse ) chimie industrielle  
contraction )

fermentation ) microbiologie industrielle, biotechnologie.

#### 4.2 étude de l'activité du produit

= étude pharmacologique  
chez l'animal.

recherches modalités d'action de la molécule → physiologie

• " toxicité → toxicologie

• " pharmacocinétique → chimie analytique

• " métabolisme → biologie

• " mécanisme d'action → biochimie.

• " pharmacodynamiques.

#### 4.3 mise en forme pharmaceutique.

préformulation

choix de la forme

conditions de conservation

formulation

⇒ pharmacie galénique

bio-disponibilité

technologie pharmaceutique

fabrication industrielle

& biopharmacie.

#### 4.4 contrôle analytique.

contrôle physico-chimique

étude de stabilité

) chimie analytique

contrôle biologique ) microbiologie, pharmacodynamie

#### 4.5 commercialisation.

étude de marché (avec enquêtes médicales)

protections industrielles (brevets)

mise en règle administration (AMM + sécurité sociale)

calculer prix du produit

assurer publicité médicale

distribution.

→ gestion des entreprises  
législation pharmaceutique  
marketing pharmaceutique.

## méthodes thérapeutiques.

### 1 allopathie

phytothérapie, aromathérapie, chimiothérapie, ligothérapie, etc  
ne fait référence qu'aux produits initiaux.

allo = autre

hyppocrate: loi fondée sur la loi des contraires

↳ médicament doit manifester des effets contraires aux effets de la maladie.

exemples:

caféine → effet: accélère le cœur, on l'utilise pour les insuffisances cardiaques (ralentissement du cœur)

opium → calme, fait dormir, utilisé contre la douleur

### 2 homéopathie

fondée sur la loi des similitudes.

les semblables sont guéris par des semblables.

conditions: doses infinitésimales ≠ doses fondatrices (guéris)

développée par Samuel Hahnemann au 18<sup>e</sup>

ses maladies atteints de fièvre sont guéris par le quinquina qui cause la même fièvre (si on donne à un homme sain du quinquina, il aura la fièvre des miasmes).

méthode totalement expérimentale

"organon de l'art de guérir" 1810

Def: méthode thérapeutique qui utilise à faible dose non toxique chez un individu malade des substances

médicamenteux capables de déclencher à dose toxique chez les individus sains un ensemble de symptômes semblables à ceux d'une maladie donnée.

produits	dose toxique	dose homéopathique
venin d'abeille	douleur, brûlure œdème, inflammation	traiter des douleurs inflammatoires type piqure d'abeille ou coup de soleil
arnica	action locale sur les muscles, les capillaires et tissus cellulaires	traitement des effets musculaires et traumatismes.
belladone	effets toniques phénomènes congestifs avec spasmes	angine avec dysphagie

pathogénie: ensemble des symptômes identiques, déclenchés par une dose toxique chez un homme sain  
ouvrage de base: "Pratique Médicale Homéopathique"

prescription:

- technique complexiste: associe dans une même préparation plusieurs médicaments homéopathiques.
- technique uniciste: un seul médicament est donné, les doses sont plus élevées
- technique pluraliste: 3 types de composants: 1 à action locale, directement sur les symptômes, + 1 de drainage, qui facilite l'action du traitement général, + 1 de fond

de terrain, qui correspond à la pathologie et adaptée au patient.

typologie homéopathique: regroupe les caractères de la personne, va comprendre son équilibre ... ∃ 12 types:  
aurum (or), calcarea carbonica (carbonate de chaux), lachesis (serpent), lycopodium (piet de loup), matricaria muricata, musc vomica, platina, pulsatilla, seipia, silica, sulfur.

médicament homéopathique

obtenus par méthode de dilution successive.

PP = sèches. ∃ 2500 sèches en France, dont 1163 remboursées par la s.s.

• origine végétale.

plantes naturelles sauvages à état frais.

↳ teintures mères (TM) reconnues dans le codex 65 résultants de l'action diluante d'un véhicule alcoolique sur les drogues.

macération de l'alcool.

correspondant au 1/10 du poids en drogue distillée titre alcoolique de 45 à 65°

• origine animale

sèche opis (abeille), fourmis rouges, animaux entiers disséchés, renin d'animaux, glandes d'organes.

produits lithiniques obtenus de produits d'origine microbienne, de sécrétion, de tissus d'animaux et allergènes.

sèches isothériques obtenus de prélevement biologique

• origine chimique.

corps simples, métalloïdes, pétrole, minerais, types produits naturels

+ véhicules qui permettent de réaliser les dilutions  
liquides: eau, alcool, glycérine...  
solides en poudre: lactose, saccharose...

fabrication: atténuer le PA par trituration (solide) ou dilution  
(liquide), la dynamisation est indispensable (agitation,  
succussion)

trituration: 1 partie sonche + 3 parties de lactose  
↳ 1<sup>re</sup> trituration décimale  $10^1$   
↳ 1 partie + 3 parties de lactose  
↳ 2 décimale  $10^2$

1 partie sonche + 33 parties lactose → 20 en 1<sup>re</sup> centésimale  
à la 3<sup>e</sup> centésimale:  $10^{-6}$ , le PA est mis en solution

dilution: voir galycop.

1 CH →  $10^{-2}$       9 CH →  $10^{-8}$       30 CH →  $10^{-60}$

hormone dans le corps humain:  $10^{-12}$

décimales: D ou DH ou X ou XH

centésimales: C ou CH

mise en forme galinique: en granules ou en globules  
(gouttes, ampoules, ovales, suppositoires, pomades)

- on fabrique granules et globules neutres par dragéification  
enrobage de sucre → boules blanches.
- globules et granules sont activés par dilution dans le PA  
granules: poids 50mg, de tubes de 75 à 80 granules.  
globules: sphères de 5mg, de tubes de 200 globules.

- gouttes : doses ampoules liquables de 1 ml
- suppositoires : dose de 4g de la dilution par rapport à 1g
- pommes : à partir des TP

catégories de médicaments :

- spécialités (ex: oscillocoquium, à foie, cœur, conard de l'arboric)
- spécialités à désignation commune
- spécialités magistrales