

## Pharmacocinétique : devenir du médicament dans l'organisme.(Suite)

### I.3.Le transport actif :

On appelle transport actif le passage d'une substance à travers une membrane contre un gradient de concentration. Ce système de transport est capable de former un complexe avec la molécule à transporter, la formation de ce complexe se fait sur l'une des faces de la membrane et sa dissociation sur l'autre, libérant ainsi la molécule transportée.

Les principales caractéristiques de ce mécanisme sont :

- Il nécessite de l'énergie (par ex. de l'ATP).
- Il permet l'entrée ou la sortie d'une molécule dans une cellule. Il est souvent bidirectionnel.
- C'est un mécanisme saturable.
- Il peut être inhibé et soumis à une compétition entre les molécules transportées ce qui entraîne une possibilité d'interactions médicamenteuses.
- Sélectif : affinité (qui a plus d'affinité va traverser la membrane).

**Remarque** : les principales caractéristiques physicochimiques qui influencent le passage transmembranaire d'une molécule sont :

- Son poids moléculaire et sa taille.
- Sa lipophilie / hydrosolubilité.
- Son état d'ionisation.

✚ **Endocytose** : C'est un mode de passage qui est destiné aux molécules hydrosolubles, si ces dernières sont des particules solides leur absorption est définie par le terme phagocytose et si c'est des particules liquide on parlera alors d'un autre type d'absorption nommé pinocytose.

✚ **Filtration** : c'est un mode de passage qui est principalement :

- Localisé.
- Concerne les molécules hydrosolubles de petite taille, peu chargées et s'hydratant modérément, sous forme libre (ne sont pas liées aux protéines).
- Suit le flux de l'eau générée par les forces osmotiques.

- Sans dépenses d'énergie.

**II. Distribution :** c'est une étape qui est caractérisée par la fixation réversible des médicaments aux protéines dans le sang par exemple :

- L'albumine fixe surtout les médicaments acides tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens
- L' $\alpha$ 1-glycoprotéine acide ou orosomucoïde fixe les molécules basiques comme la lidocaïne, la prazosine.
- Les lipoprotéines fixent certains médicaments comme la chlorpromazine et l'imipramine.

La liaison médicament/protéine dépend de plusieurs facteurs :

- L'affinité du médicament pour les sites de liaison sur les protéines.
- La quantité de protéines qui peut varier en fonction de l'état physiologique ou pathologique. Par exemple, l'immobilisation le repos au lit, les traumatismes, les brûlures, la grossesse, les cirrhoses la diminuent alors que les syndromes néphrotiques, l'anxiété l'augmentent.
- La concentration du médicament : si un médicament est présent en concentration suffisante pour saturer ses sites de fixation, tout nouvel apport se passe comme si la fixation n'existait pas.
- La compétition entre le médicament et une autre molécule.

### **III. Élimination d'un médicament :**

**III.1. Définition :** toutes les étapes qui contribuent à la disparition en totalité ou en majorité du principe actif de la circulation générale correspondent à un phénomène d'élimination.

**III.2. Élimination urinaire :** conséquence de trois étapes : filtration, sécrétion, réabsorption tubulaire.

**III.3. Élimination hépatique :** le foie peut contribuer à l'élimination d'un médicament par trois mécanismes : Clearance métabolique, Clearance intrinsèque, Clearance débit dépendante.

**III.4. Élimination biliaire :** le médicament peut être excrété par la bile sous forme conjuguée et s'élimine selon deux voies :

- Élimination urinaire : passe directement dans le sang sans passer par l'intestin.

- Elimination fécale : passe dans la lumière intestinale.

### **III.5. Elimination pulmonaire :**

Pour que le poumon soit un organe d'élimination, il faut que le médicament soit sous forme volatile.

**III.6. Autres voies :** salivaire, lactée, phanères.

### **IV. Métabolisme des médicaments :**

Dans la vie de tous les jours l'être humain est agressé par des substances absorbées par les poumons ou la peau ou encore ingérée à partir de médicament, ces substances sont généralement lipophiles et cette caractéristique leur permet de pénétrer dans l'organisme se distribuer et enfin être éliminer. L'organisme a la capacité de transformer ces substances en composés plus polaires facilement éliminables grâce aux nombreux enzymes et iso enzymes qu'il possède.

**IV.1. Les réactions de biotransformation :** Il existe deux catégories de réactions de biotransformation : réactions de phase I et réactions de phase II.

- ✓ Les réactions de phase I : c'est les réactions de fonctionnalisation, leur but est de créer ou de libérer des fonctions polaires pour augmenter l'hydrophilie de la molécule c'est à dire sa solubilité en milieu aqueux et donc faciliter son élimination.
- ✓ Les réactions de phase II : c'est les réactions de conjugaison, leur but est d'amplifier la polarité.

## Partie 1 : procédure de fabrication d'un comprimé

**I. Les Comprimés :** selon la pharmacopée troisième édition, les comprimés sont des préparations de consistance solide, contenant chacune une unité de prise d'un ou de plusieurs PA, obtenues en agglomérant par compression un volume constant de particules.

### I.1. Avantage :

- ✓ Emploie facile.
- ✓ Dosage précis par unité de dose.
- ✓ Milieu sec et condense favorable pour une bonne conservation.
- ✓ Forme particulièrement intéressante pour les PA peu soluble.
- ✓ Fabrication industrielle a grande échelle d'où prix de revient peu élevé.
- ✓ Saveur désagréable pouvant être masquée.
- ✓ Association de PA incompatibles.

### I.2. Inconvénients :

- ✓ Parfois irritant pour la muqueuse digestive.
- ✓ Les PA liquides ne sont pas pris en charge.
- ✓ Mise au point délicate à cause de problèmes de délitement.

## II. Les comprimés nus/non enrobés :

**II.1. Fabrication :** la fabrication est réalisée par compression, selon un principe très simple mais de réalisation assez complexe. Le comprimé fini doit avoir une cohésion suffisante entre ses particules et un délitement facile.

**II.2. La compression directe :** c'est un procédé qui se fait directement lorsque le PA est en grande quantité et présente de bonnes propriétés technologiques.

**II.2.1. Les opérations préliminaires :** ces opérations se font lorsque le PA est directement apte à la compression on parle principalement de : La pesée, le séchage, le broyage, le tamisage et le mélange.

**II.2.2. La compression proprement dite :** c'est une technologie qui consiste à transformer une poudre en comprimés par réduction du volume du lit de poudre. Cette réduction produit l'élimination d'une partie de l'air interparticulaire, ce qui a pour but

d'augmenter les surfaces de contact entre les particules, donc de faciliter les liaisons interparticulaires.

**II.3. La compression indirecte :** cette technique se fait lorsque le PA présente de mauvaises propriétés technologiques / est en faible quantité ce qui veut dire le grain doit être traité en passant par plusieurs étapes.

**II.3.1. Addition d'excipients/adjuvant :** leurs rôle est d'exciper, aider le PA, mettre sa mise en forme et faciliter les opérations industrielles. Ces substances sont classées en plusieurs catégories : les diluants, les liants, les lubrifiants, les désintégrant/délitant.

**II.3.2. La granulation :** c'est une opération de densification, qui permet de transformer les particules d'une poudre cristallisées ou amorphe en agrégats plus ou moins denses appelés granule ou grain.

 **Intérêt :**

- Maintenir l'homogénéité du mélange.
- Bon écoulements.
- Diminution des problèmes de poussière et les risques de contaminations croisées.
- Compression aisée.
- Biodisponibilité adéquate.
- Reproductibilité.

**II.3.2.1. Granulation par voie humide :** la cohésion est assurée par la formation de ponts liquides entre les particules de poudre qui se transformeront en poudre solides après séchage.

**a. Procédé classique :**

- Mouillage.
- Granulation.
- Séchage.
- Calibrage.

**b. Lit d'air fluidise :** simultanément des étapes.

**II.3.2.2. Granulation par voies sèche :** destinée aux PA sensibles à la chaleur/humidité, trop soluble dans les liquides de mouillage. La cohésion est assurée par addition de liants ou

agglutinants sous forme de poudre sèche et suit les étapes suivantes : la compression, le broyage et le tamisage.

**II.3.3. Opérations annexes :** une fois le comprimés obtenu deux opérations doivent se faire sur lui :

- ✓ Dépoussiérage.
- ✓ Conditionnement.

**II.3.4. Les contrôles :**

- **Contrôle des matières premières :** ce contrôle permet de détecter toute matière initiale défectueuse (identification, pureté, dosage, conformité au cahier des charges).
- **Contrôle en cours de fabrication :** détecter a temps tout incident de fabrication :
  - **Sur le grain :** homogénéité, humidité résiduelle, fluidité, granulométrie.
  - **Sur le comprime :** uniformité de poids, tester la dureté.
- **Contrôle sur le produit fini :** garantir en aval la qualité et la fiabilité des produits :
  - Contrôle macroscopique.
  - Dosage du PA.
  - Tester la dimension du comprime.
  - Uniformité du poids.
  - La dureté.
  - La friabilité.
  - Test de désagrégation.
  - Test de dissolution.
  - Essais de conservation.

## Partie 2 : L'enrobage

### I. Définition :

L'enrobage est une couverture ou enduit plus ou moins épais, inerte ne possède aucune activité thérapeutique, il recouvre totalement et parfaitement une forme pharmaceutique appropriée : comprimé, gélule. *Forme enrobée = noyau + couverture.*

#### I.1. rôles :

- Il protège le comprimé (ou le contenu de la capsule) des acides stomacaux.
- Il protège la paroi stomacale des médicaments agressifs tels que l'aspirine à revêtement entérique.
- Il procure une libération retardée du médicament.
- Il aide à conserver la forme du comprimé.
- amélioration de la présentation, couleur uniforme.
- administration plus facile et plus agréable.

### II. Les méthodes de l'enrobage :

**II.1. Le principe de l'enrobage :** repartir une dispersion, une solution d'enrobage sur une masse de noyau maintenue en mouvement afin de permettre une répartition homogène de l'enrobage. Le solvant sera évaporé durant l'opération de séchage, ce qui permet la formation de l'enrobage.

#### II.2. Ladragéification :

C'est une technique d'enrobage classique, elle consiste à appliquer sur le noyau un sirop de sucre plus ou moins épais, qui par évaporation du solvant se cristallise et forme une dragée. Les noyaux doivent être suffisamment bombés.

##### II.2.1. Etapes de la dragéification :

- Vernissage.
- Gommage.
- Montage ou grossissage.
- Coloration.
- Lustrage ou polissage.

### **II.3. Enrobage à base de poudre :**

Le sirop de sucre est remplacé par des poudres très fines de : talc, amidon, carbonate de Ca ...etc. délayées dans un sirop de sucre ou dans une solution de gomme arabique diluée. La couverture obtenue est moins dure et plus résistante à la chaleur et à l'humidité que celle d'une dragée. Ce procédé est plus économique et plus rapide que la dragéification.

### **II.4. Pelliculage :**

Les comprimés sont recouverts d'une fine pellicule, sans modification de poids ou de forme, la pellicule est constituée :

- *D'agents filmogènes.*
- *Des polymères gastrosolubles .*
- *Des polymères gastrorésistant (entérosoluble).*
- *Des polymères insolubles.*
- *D'agents plastifiants.*
- *Des poudres de charge.*

Les liquides d'enrobage sont des solutions ou dispersions aqueuses organiques, ils sont introduits soit dans des turbines soit dans un séchoir à lit d'air fluidisé. Le matériel utilisé doit être équipé d'un dispositif anti déflagrant lorsque le solvant est organique (pour éviter l'explosion, inflammation ...).

### **III. Contrôle de la forme enrobé :**

- Aspect macroscopique.
- Taille : déterminer l'épaisseur de l'enrobage au moyen d'un micromètre.
- Poids
- Résistance : dureté, friabilité.

#### **III.1. Contrôle de l'étanchéité :**

- perméabilité à l'air : pycnomètre
- perméabilité à la vapeur d'eau : augmentation du poids.

#### **III.2. Contrôle de la solubilité d'un enrobage gastro résistant :**

- Désagrégation.
- Dissolution.



