

Conservation et conditionnement des médicaments**1) CONSERVATION DES MEDICAMENTS :**

La conservation doit être assurée pendant tout le temps prévu pour l'utilisation des médicaments. Lors de la demande de mise sur le marché d'un médicament il est indispensable d'étudier sa stabilité afin de déterminer les conditions et la durée de conservation.

A-Mise en évidence des altérations :

- Observation des signes visibles : modification des caractères organoleptiques (changement de couleur, d'odeur, de saveur, de consistance), précipitation ou trouble dans une solution ou encore un dégagement gazeux suspect.
- Contrôles physiques, chimiques et microbiologiques : On met en œuvre tous ces contrôles pour repérer d'éventuelles altérations.

B-Causes d'altération des médicaments :

- Influence des agents physiques : chaleur et lumière (décomposition, altération).
- Influence des agents chimiques : air (oxydation = déliquescence, effervescence), incompatibilité lors de mélange en milieu liquide.
- Influence des agents biologiques : insectes, bactéries (microorganismes), enzymes.

Présentation des résultats de stabilité et de conservation sur le PA et sur la forme pharmaceutique (stabilité sur plusieurs années), essais de différentes températures et conditions d'hygrométrie → date de péremption ou date limite d'utilisation.

C -Détermination de la date de péremption :

- **Vérification sur le principe actif :** vérifier l'action des acides, des bases, des agents oxydants, sur le principe actif, à température ambiante et à différentes températures plus élevées.
- **Vérification sur la forme pharmaceutique :** pratique une étude de vieillissement accéléré montrant la résistance des principes actifs à différents agents de dégradation ceci permettant de déterminer la date de péremption adéquate.

2) Méthodes de conservation

- **Contre les agents physiques :** à l'abri de la lumière, verre coloré, gélule, comprimé enrobé, conditionnement unitaire opaque.
- **Contre les agents chimiques :** produits à l'abri de l'humidité (comprimé effervescent).
- **Contre les agents biologiques :** stérilisation ou utilisation de conservateurs (contre les microorganismes).

3) Conditionnement des médicaments :

On distingue le conditionnement primaire qui est directement en contact avec le médicament et le conditionnement secondaire qui le protège et sur lequel figure les renseignements obligatoires. Le conditionnement doit protéger le médicament et doit faciliter sa distribution et son administration. Il doit être sécurisant et il doit porter un étiquetage conforme à la réglementation en vigueur.

a. Conditionnement primaire :

- en contact direct avec le médicament :
 - protection du médicament,
 - rôle fonctionnel, facilitant l'emploi du produit,
 - rôle d'identification et d'information grâce aux inscriptions qu'il comporte
 - matériaux utilisés : verre (ampoule, flacon-seringue, ...), aluminium (blister, aérosol, tube, ...), plastique.
 - Ampoule pour préparation injectable : ampoule col large.
- Inscriptions réglementaires

b. Conditionnement secondaire : Élément contenant le conditionnement primaire (emballage extérieur).

- Sans contact direct avec la forme pharmaceutique.
- Le plus souvent constitué d'une boîte cartonnée.
- Renferme la notice et peut contenir des accessoires (cuillères, compte-goutte...) emballage extérieur.

Le conditionnement est en verre (ampoule, flacon), en matières plastiques, en aluminium (conditionnement des pommades), ou en complexe aluminium-polyéthylène (conditionnement unitaire des comprimés et suppositoires).

4) Contrôle des médicaments

- Contrôle des médicaments magistraux ou officinaux : contrôle des matières premières (établissements pharmaceutiques).
- Contrôle dans l'industrie pharmaceutique :
 - Contrôle des matières premières et des produits finis, conditionnement (à tous les stades).
 - Notion de lot : numéro de lot, libération des lots.

5) Rôle:

a. **Rôle de protection:** Protéger le médicament jusqu'au moment de l'utilisation contre:

- les agressions extérieures: Humidité, lumière, air,
- Contaminations biologiques.
- Dommages physiques
- Contrefaçons

b. Rôle fonctionnel:

- ✓ Faciliter l'emploi de Seringue graduée en unité de masse corporelle, Calendrier, Stylos injecteurs d'insuline.
- ✓ Intervenir dans son efficacité: Masque naso-buccal
- ✓ Augmenter la sécurité de son utilisation. « Conditionnement à sécurité enfant »(presser et tourner), Dispositifs de fermeture inviolable.

c. Rôle d'identification et d'information:

- ✓ Etiquetage : nom commercial, DCI, dosage, voie d'administration, n lot, DDF,DDP...
- ✓ Notice: indications, effets indésirables, mode d'emploi, précautions à prendre.

6) CRITÈRES DE QUALITÉ DES MATÉRIAUX ET ARTICLES D'EMBALLAGE

- ✓ Résistance physique suffisante.
- ✓ Imperméabilité aux constituants du médicament.
- ✓ Imperméabilité aux agents extérieurs.
- ✓ Inertie chimique vis-à-vis du contenu.
- ✓ Innocuité absolue
- ✓ L'aptitude à se prêter aux divers traitements industriels (moulage à chaud, thermosoudage, ...).
- ✓ Le prix de revient doit être relativement bas.

7) LES CONSERVATEURS :

A) **Leur utilisation :** La plupart d'entre eux appartiennent au domaine alimentaire et depuis 1993 la Pharmacopée Française ne propose plus de liste de conservateurs car c'est la réglementation européenne qui s'applique. L'utilisation de conservateurs doit être justifiée quant à leur utilité et leur efficacité. Les conservateurs peuvent être contrôlables dans le produit fini, leur innocuité doit être démontrée et ils doivent être mentionnés sur l'emballage.

B) Différentes catégories :

a) **Les antis oxydants :** On ne doit pas avoir recours à ces produits sans avoir prouvé que leur emploi ne peut être évité. Leur efficacité dépend de leur nature, de leur concentration, du niveau d'incorporation dans la fabrication, de la nature du récipient et de la formulation.

Exemple : acide ascorbique, tocophérols, ...

b) **Les antis microbiens :** Leur efficacité dépend du type de conditionnement et la Pharmacopée Européenne préconise des tests d'efficacité et oblige à mentionner les conditions de conservation sur l'emballage. On utilisera surtout des substances acides car un Ph bas empêche le développement des microorganismes.

Exemple : acide propionique, acide benzoïque, ...

Pharmacocinétique

Pharmacocinétique : étude des phénomènes qui concernent le devenir de la substance médicamenteuse dans l'organisme et qui vont déterminer la concentration de la substance dans le compartiment où elle est active et l'évolution de cette concentration [] dans le temps.

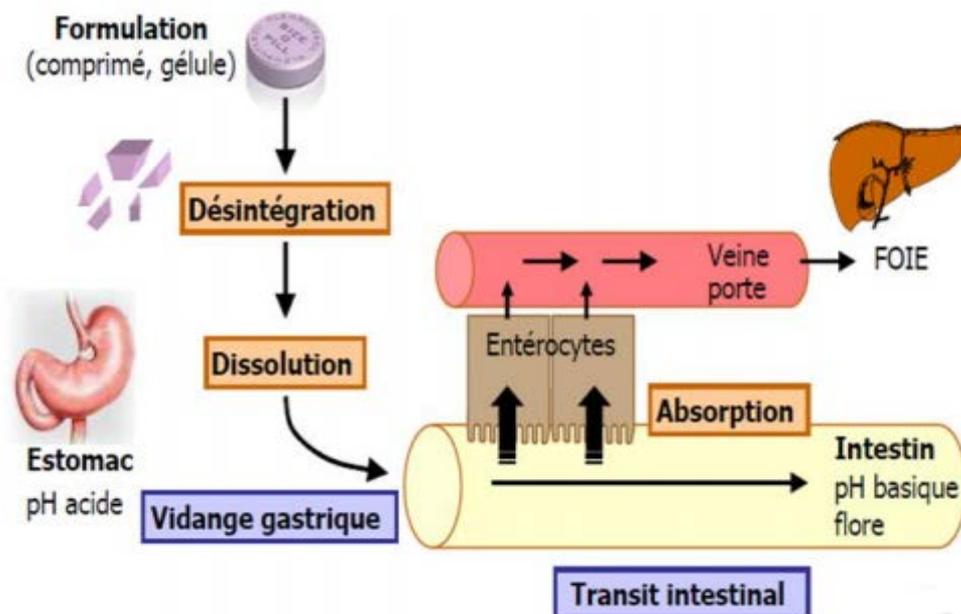
La pharmacocinétique est constituée de quatre étapes :ADME

- Absorption
- Distribution
- Métabolisme
- Elimination

Le médicament est administré par différentes voies, il va être absorbé pour aller dans le sang. Le sang le distribue jusqu'à ses sites récepteurs où il réalise son effet pharmacologique ou un effet toxique pour être ensuite métabolisé puis éliminé.

1-Absorption:

L'absorption c'est le passage des médicaments dans le sang et la lymphe, se caractérise par la biodisponibilité qui est la fraction de la dose de médicament qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint.



Absorption par voie orale

A- passage des médicaments : le médicament passe à travers les membranes par

- Voie inter ϕ r: les petites molécules passent entre les ϕ . (Epithéliums lâches)
- Voie intra ϕ r: la molécule devra traverser la ϕ (passage successif des 2 mb)
- Barrière hémato encéphalique: passage obligatoire au travers des mb des capillaires cérébraux pour rejoindre le SNC
- Placenta: barrière peu efficace.

B- Mécanismes de diffusion

B.1.Diffusion passive

Diffusion de la substance dans le sens du gradient de concentration.la vitesse nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre obéit à la loi de Fick :

$$V = \frac{D \times S \times K_s \times (C_e - C_i)}{a}$$

D : coefficient de diffusion à l'intérieur de la membrane

Ks : coefficient de partage

S : surface de la membrane

a : épaisseur de la membrane

Ce- Ci : différence de concentration de part et d'autre de la membrane

B.2.Diffusion active

Se fait par l'intermédiaire de transporteurs actifs au niveau de la membrane biologique. Mais la diffusion active est limitée par un phénomène de saturation : quand tous les transporteurs sont saturés il n'y a plus de possibilité de pénétration du médicament dans la cellule ce qui peut être positif ou négatif.

Diffusion passive

- Selon un gradient
- Non spécifique
- Pas de compétition
- Pas de saturation
- LOI DE FICK

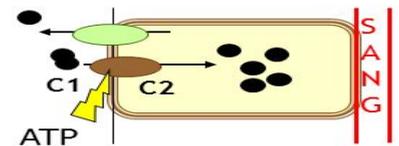
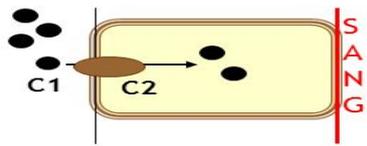
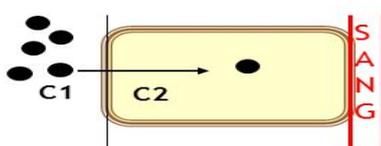
Diffusion facilitée

- Selon un gradient
 - Protéine de transport
 - Saturable
 - Spécifique
 - Compétition
- Ex: pénicilline /probenicid

Transport actif

- Contre un gradient
 - Saturable
 - Spécifique
 - Compétition +++
 - Énergie +++
- Ex: transport AA,

$$\frac{dQ}{dt} = D \cdot K_p \cdot S / E \cdot (C_1 - C_2)$$



C-Biodisponibilité (Absolue, Relative, Bioéquivalence)

La biodisponibilité est la part de la quantité administrée du Médicament qui parvient au compartiment central et la vitesse à laquelle elle y parvient.

1-Par Voie IV absorption immédiate et totale : Biodisponibilité : 100%

2-Par Voie orale absorption non immédiate et potentiellement partielle : Biodisponibilité de 0 à 100% (Mathématiquement l'AUC représente la somme des concentrations plasmiqes de 0 à 1 ou de 0% à 100%.)

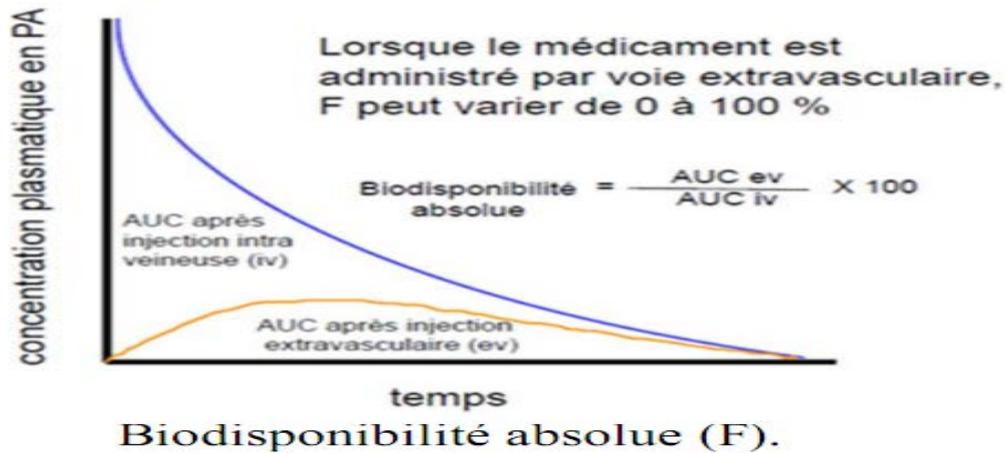
3-Deux substances sont dites bioéquivalentes si elles ont la même biodisponibilité.

Pour comparer la biodisponibilité d'un Médicament par une voie d'administration par rapport à celle en IV, on établit une courbe des [] de M dans le sang en fonction du temps pour les 2 voies d'administration. AUC désigne l'aire sous la courbe.

On effectue alors le rapport des 2 AUC : **Biodiponibilité (F) = AUC per os / AUC IV**

⇒ On peut utiliser cette relation sauf si la dose oral = la dose intra veineuse.

-l'AUC reflète la quantité du médicament qui a séjourné dans le sang donc la quantité absorbée.



$$F=f \times 100$$

D- La fixation aux protéines plasmatiques :

Pourcentage de fixation $f = \frac{\text{Médicament fixé}}{\text{Médicament total}} \times 100$

Fraction libre $f_u = 100 - f$

B- Coefficient d'extraction :

E=1-F

2-Distribution

Le Médicament parvient dans le plasma où il se trouve sous deux formes:

- Forme liée aux protéines plasmatiques – Sorte de réserve en PA
- Forme libre seule responsable de l'action pharmacologique

Le médicament se fixe sur les protéines plasmatiques (albumine, globuline) qui le transportent.

Forme libre [M]	Forme Liée [MP]
Diffusible Active En équilibre permanent avec la concentration liée	Non diffusible Non active En équilibre permanent avec la concentration libre (Forme de stockage)

➤ **Volume de distribution apparent (Vd) :**

Vd (L)= Quantité de médicament administré (mg)/Concentration à t₀ de médicament dans le sang(mg/L)

$$Vd = Q / C$$

On calcule le Vd à partir d'une administration par VIV car ainsi on évite tous les problèmes liés à l'absorption.

3-Métabolisme

Les réactions métaboliques sont faites pour permettre à l'organisme de se débarrasser rapidement des substances étrangères, ce mécanisme se fait en 2 grandes étapes:

A. Réactions de phase 1:

Réactions de fonctionnalisation, substitution d'un groupement par un autre dans le but de rendre la molécule plus hydrosoluble (→ meilleure élimination). Les réactions de fonctionnalisation sont des réactions d'oxydo-réduction qui se réalisent essentiellement au niveau du cyt P450 (90% foie, mais aussi TD et poumons) (il appartient à la famille des monooxygénases microsomiales). Certains Médicaments seront concernés par plusieurs cytochromes et d'autres par 1 ou aucun cytochrome.

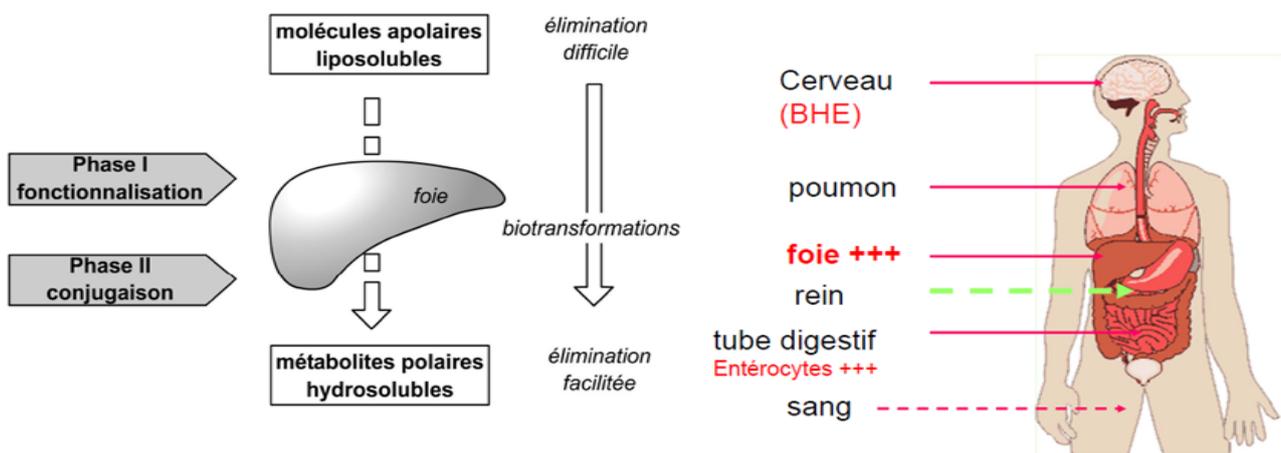
Ces réactions peuvent aboutir à des métabolites:

- Qui ont la même activité que la molécule mère
- Inactifs +++
- Activité un peu # de la molécule mère

B. Réactions de phase 2:

Continuent à solubiliser la molécule mais cette fois par des réactions de conjugaison. Des substances endogènes se fixent sur le métabolite pour le rendre + hydrosoluble et le détoxifier. La phase 2 comprend # réactions:

- Glucuroconjugaison: fixation de l'Acide glucuronique
- Acétylation
- Glutathion-conjugaison
- Sulfo-conjugaison.



Métabolisme (biotransformation)

4-Elimination

- Par voie rénale

C'est la voie d'élimination des produits solubles dans l'eau (le plus fréquent), il faut adapter la posologie de ces produits en cas d'insuffisance rénale.

➤ **Par voie digestive**

Dans les fèces sont éliminés deux types de médicaments :

- les produits administrés par la muqueuse intestinale et qui ont une action locale dans le tube digestif

- les produits absorbés par la muqueuse digestive mais qui sont insolubles dans l'eau, ils passent alors dans la bile et sont éliminés dans l'intestin.

➤ **Autre voie** : Le lait maternel, salive, Air expiré et sueur.

Se caractérise par :

○ **La Clairance**

C'est la mesure de la vitesse de l'élimination d'un médicament par un organisme. Elle correspond au volume de plasma duquel disparaît le médicament.

$$K_e = Cl / V_d \quad / \quad Cl_R = \frac{U \times V}{C_p}$$

U : Concentration du mdt dans l'urine / Cp : Concentration du mdt dans le plasm / V : Débit urinaire

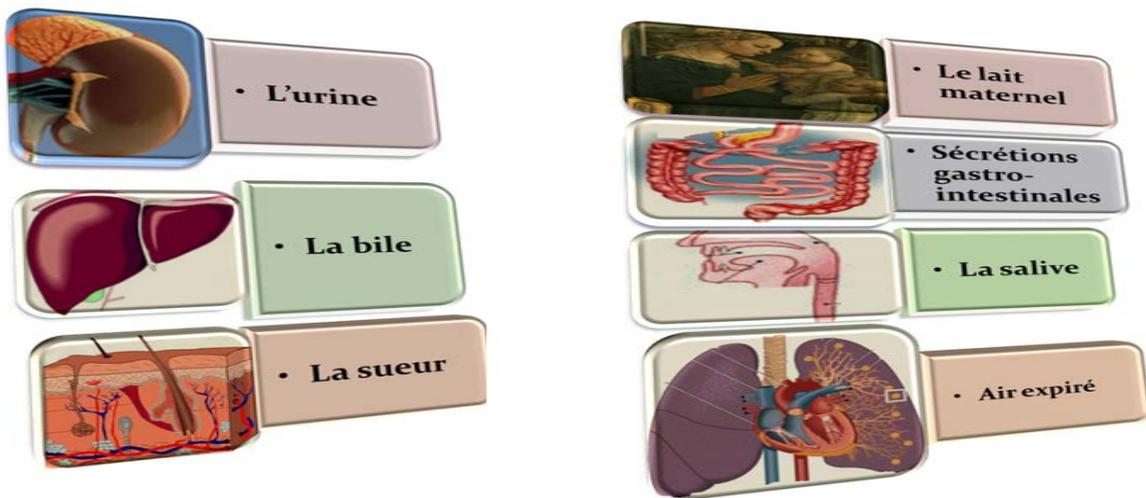
○ **La demie-vie**

C'est le temps qu'il faut pour que la concentration du médicament diminue de moitié. Elle sert à savoir le moment où on arrive à l'état d'équilibre des concentrations.

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2 \times V_d}{C_{L_{totale}}}$$

➤ Elle sert aussi à savoir en combien de temps le médicament est éliminé et permet de calculer le temps qu'il faudra pour que le M administré atteigne l'état d'équilibre = 5 x la demi vie pour arriver à 90% du plateau d'équilibre.

➤ Quand l'administration du M est arrêté il faudra 7 demi vies pour qu'il n'y est plus de M dans le sang.



voies d'élimination des médicaments

