

1. ABSORPTION

Processus par lequel le médicament **inchangé** passe de son **site d'administration** à la circulation générale (**site de mesure**).

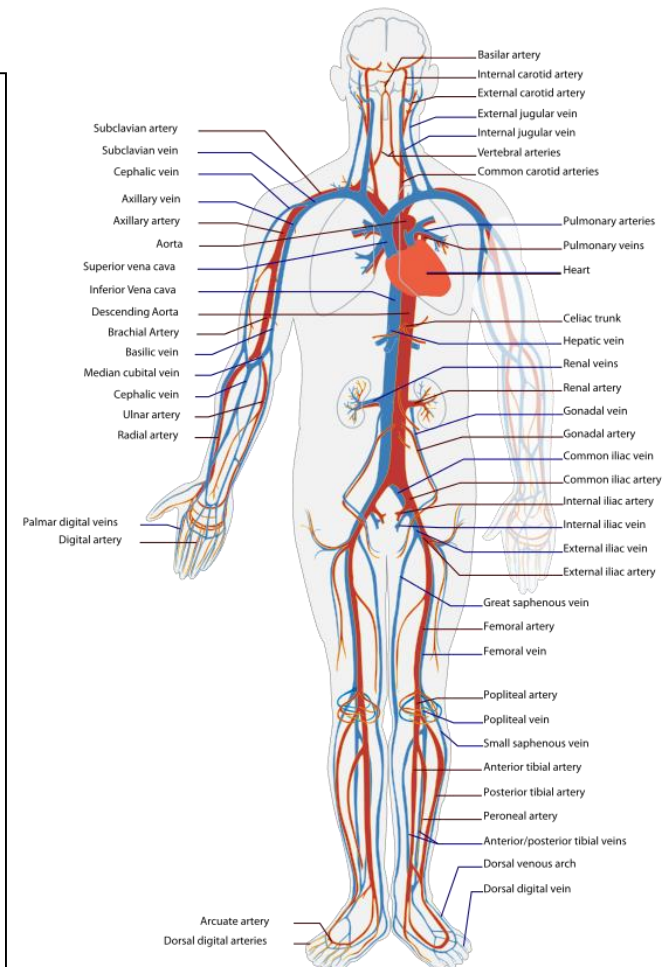
La voie d'administration influence cette première phase.

La **voie intra-veineuse** est la **voie de référence** puisque par définition, toute la dose administrée atteint la circulation générale.

Bioavailability

Bioavailability is the fraction of administered dose of unchanged active principle (PA) that reaches the system circulation.

Circulatory system is an organ system that permits blood to circulate and transport nutrients, oxygen, CO₂, hormones and blood cells from and to the cells of the body to provide nourishment, help in fighting diseases stabilize temperature and pH and to maintain homeostasis.



1.1. Modes of administration

Administration générale :

Le principe actif passe dans le sang et est transporté partout dans l'organisme afin d'atteindre sa cible.

Administration locale :

Le principe actif est amené directement à l'endroit où il faut agir.

Several pathways of administration

A. Enteral (tube digestif) :

Oral (tablets, capsules, sirop, ...)

Rectal (in suppository).

B. Parenteral (by injection):

Intravenous or intra-arterial : into a vein or an artery

Subcutaneous : under the skin (insulin)

Intradermal : into the skin itself

Intramuscular : into a muscle (vaccines)

Intracardiac, intracerebral, intravesical (vésicule biliaire),
intravitreal (œil), intravaginal, ...

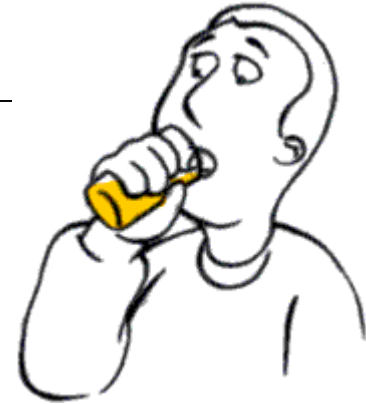
C. Topical (body surface) :

Onto the skin (patches, pommade, crème, huile, ...)

Inhalation (aérosol)

Eye or ear drops (collyre)

A.1. Oral administration



**“L’absorption peut se faire à tous les niveaux
du tube digestif”**

- 1° La bouche :
 - Voix perlinguale
 - Absorption rapide, sans passage hépatique
- 2° L’estomac :
 - Surface (1m^2), pH acid (1-3), débit de drainage sanguin faible (0.15 L/min)
 - Absorption des molécules neutres et les acides non ionisés
- 3° L’intestin :
 - Surface ($200\text{-}400\text{ m}^2$), pH alcalin (6-8), irrigation sanguine importante (1L/min)
 - Siège principal de l’absorption
- 4° Le rectum : L’absorption peut se faire à ce niveau mais la biodisponibilité est variable

From oral administration to the systemic circulation

Oral administration



Stomach



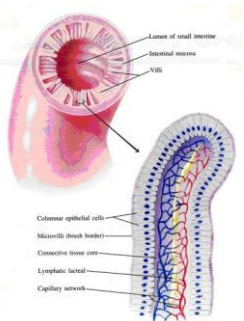
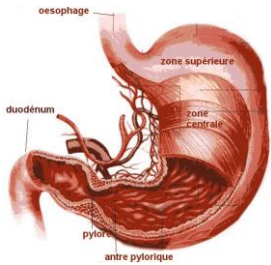
Gut lumen



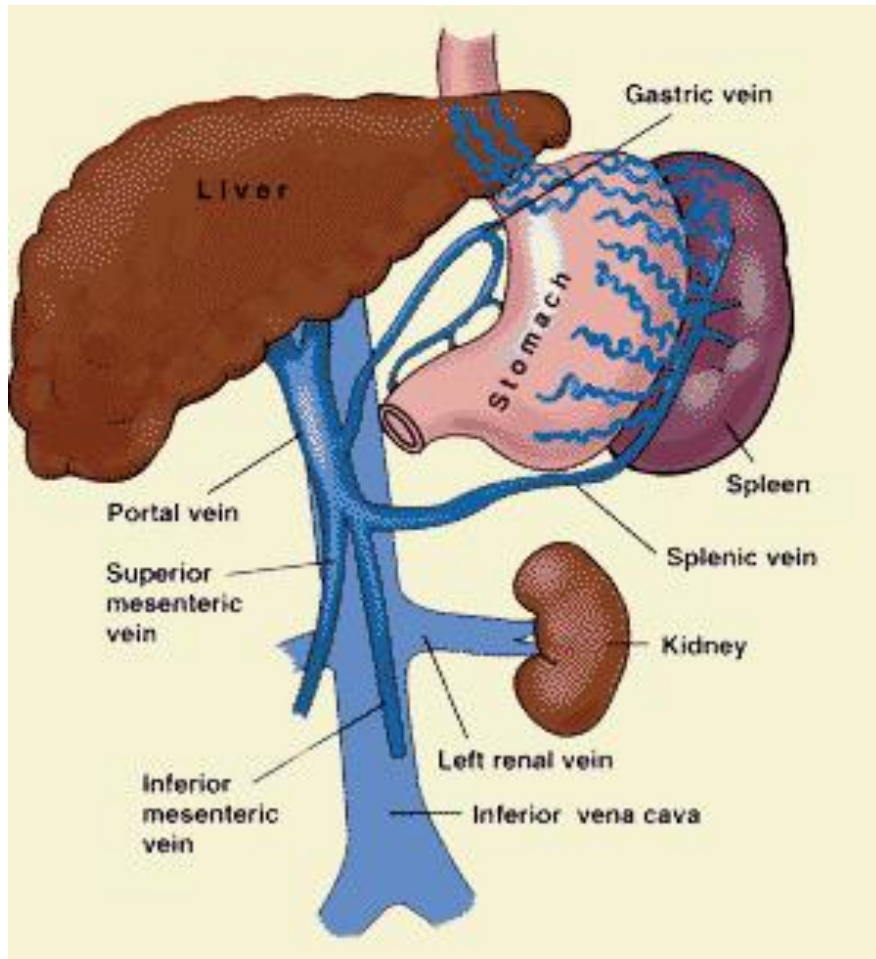
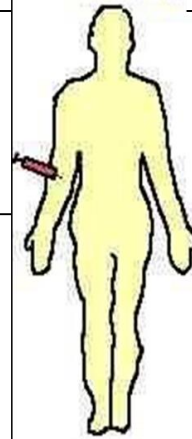
Gut mucosa



**Central
Circulation**



Portal Vein

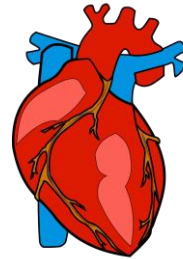


- Connects the stomach (and other organs) to the liver
- Nutrients are directly transported into the liver (which processes these nutrients)
- Not a true vein (no direct transport to the heart)

From oral administration to the systemic circulation

Oral administration

Central
Circulation



Heart

Stomach

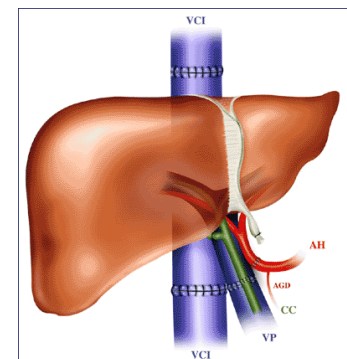
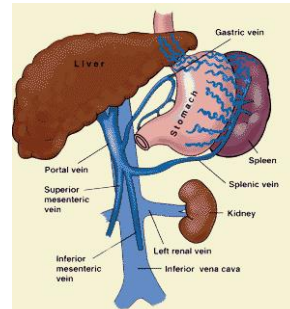
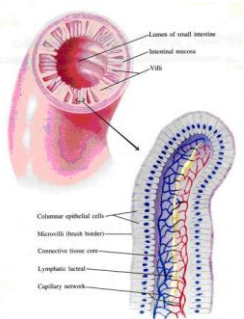
Gut lumen

Gut mucosa

First-pass clearance

Portal vein

Liver

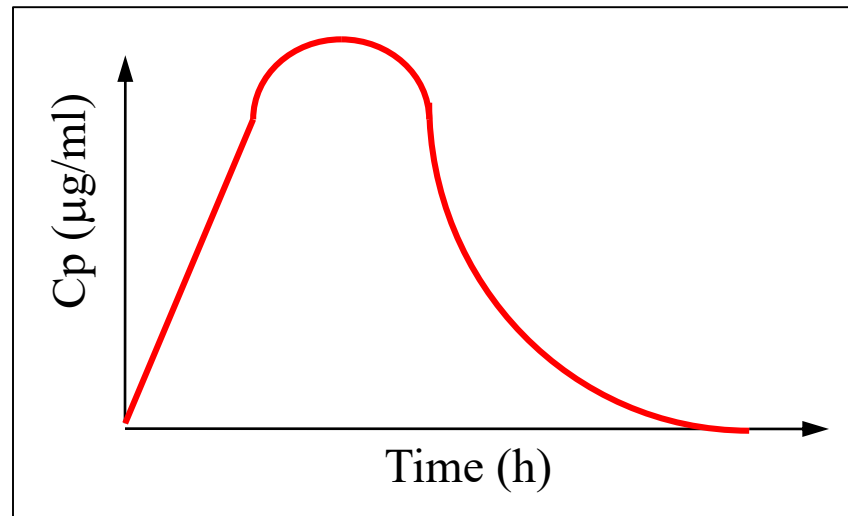


Transplantation Hépatique Orthotopique.
VCI = Veine Cave Inférieure ; VP = Veine Porte ;
AH = Artère Hépatique ; CC = Conduit Cholédrique.

A.1. Oral administration

Advantages and Disadvantages

- | | |
|------------------------------|--|
| + easy | -unsuitable for uncooperative patients |
| + preferred by patients | -Slow absorption |
| +“slow-release” preparations | -First pass clearance |
| | -Degradation by stomach acid |



A.2. Rectal administration

- pour activité locale (par exemple pour traiter des hémorroïdes) ou systémique.
- le contact avec l'acidité gastrique et les enzymes du TGI (Tractus gastro-intestinal) est évité.
- épithélium mince, milieu à pH relativement neutre (6-8), riche vascularisation de la région buccale et pas d'effet de premier passage intestinal/hépatique favorisent une absorption rapide et complète.
- la vitesse d'absorption et parfois aussi la quantité absorbée sont inférieures à celles obtenues après administration par voie orale
- pour une activité systémique lorsque les autres voies sont difficilement utilisables comme dans le cas de vomissements (traitement de migraine) ou quand le PA est inactivé par les sécrétions gastro-intestinales ou par un effet de premier passage hépatique

Several pathways of administration

A. Enteral (tube digestif) :

Oral (tablets, capsules, sirop, ...)

Rectal (in suppository).

B. Parenteral (by injection):

Intravenous or intra-arterial : into a vein or an artery

Subcutaneous : under the skin (insulin)

Intradermal : into the skin itself

Intramuscular : into a muscle (vaccines)

Intracardiac, intracerebral, intravesical (vésicule biliaire),
intravitreal (œil), intravaginal, ...

C. Topical (body surface) :

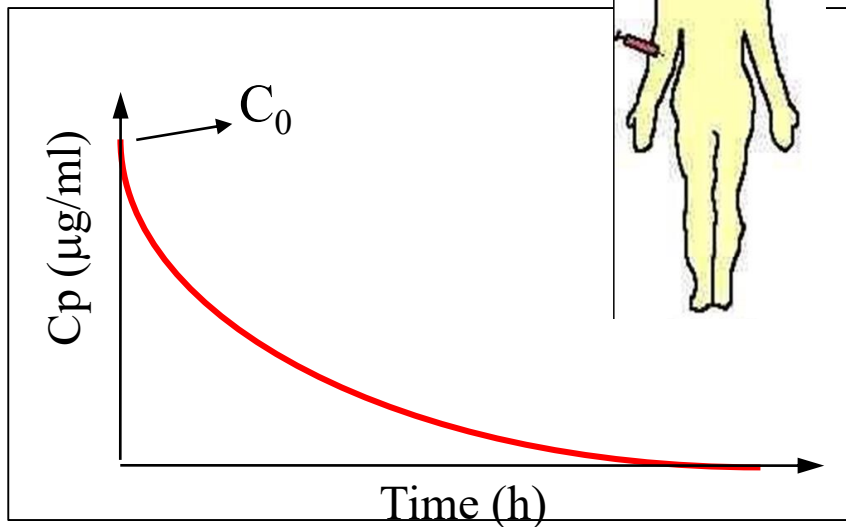
Onto the skin (patches, pommade, crème, huile, ...)

Inhalation (aérosol)

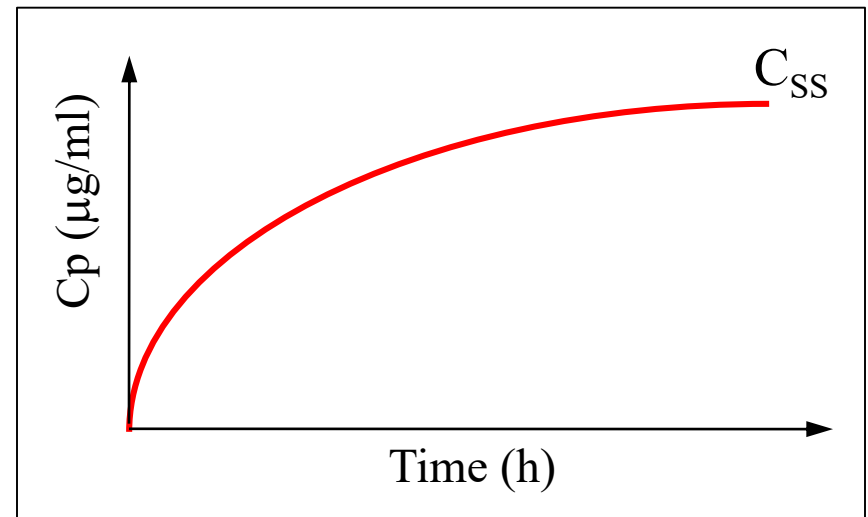
Eye or ear drops (collyre)

B.1. Administration intravenous or intra-arterial (into a vein or into an artery)

injection iv bolus (mg)



perfusion iv continue (mg/min)



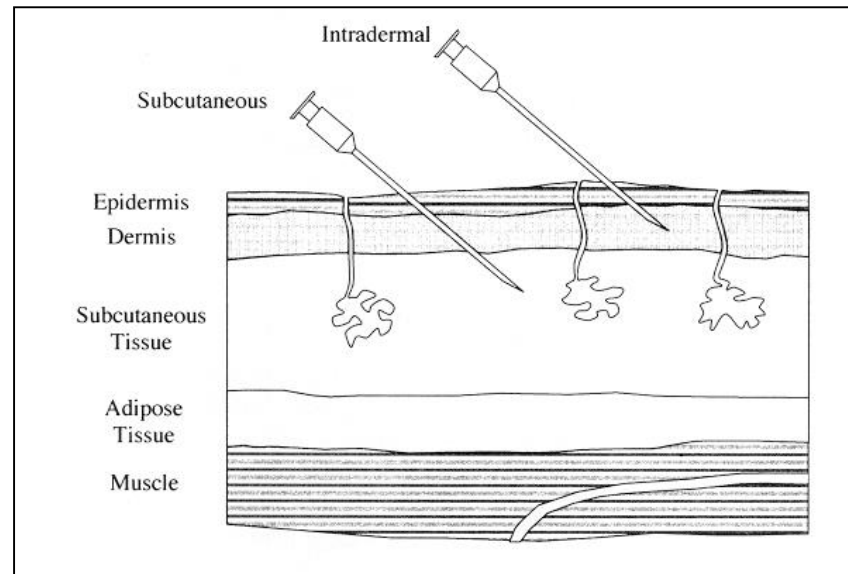
Advantages and Disadvantages

- | | |
|--|---|
| + reproducible effects | -expensive and labour intensive |
| + reaches systemic circulation immediately | -distressing for some patients (children) |
| | -infections of cannulae possible |

B.2. Administration intradermal: into the skin

B.3. Administration by injection : sub-cutaneous (or hypodermic)

- de nombreux composés sont habituellement administrés par cette voie, p. ex. insuline, les anesthésiques locaux, les vaccins
- volume d'injection: 0.5-2 ml
- les mêmes facteurs qui modifient l'absorption intramusculaire influent aussi sur la biodisponibilité après administration sous-cutanée



B.4 Administration by injection : intramuscular (IM)

Advantages and Disadvantages

- | | |
|----------------------------------|----------------------------------|
| + Good absorption | -Absorption may be unpredictable |
| + Avoids gastro-intestinal tract | -Injections hurts, cause bruises |
| + Long duration of action | |

De nombreux facteurs peuvent influencer la biodisponibilité du PA après injection IM: la nature du solvant et les caractéristiques physico-chimiques du PA (solutions ou suspensions aqueuses ou huileuses, émulsions, microspères, ...), viscosité du véhicule, volume injecté (2-5 ml), présence d'agents vasoconstricteurs (lidocaïne/adrénaline pour anesthésie locale), ...

Le flux sanguin intramusculaire (**0.02-0.07 ml/min/g**) est un facteur important qui influence la vitesse d'absorption du PA à partir du site d'injection: bras (deltoïde) > fesse (gluteus maximus), homme > femme.

Several pathways of administration

A. Enteral (tube digestif) :

Oral (tablets, capsules, sirop, ...)

Rectal (in suppository).

B. Parenteral (by injection):

Intravenous or intra-arterial : into a vein or an artery

Subcutaneous : under the skin (insulin)

Intradermal : into the skin itself

Intramuscular : into a muscle (vaccines)

Intracardiac, intracerebral, intravesical (vésicule biliaire),
intravitreal (œil), intravaginal, ...

C. Topical (body surface) :

Onto the skin (patches, pommade, crème, huile, ...)

Inhalation (aérosol)

Eye or ear drops (collyre)

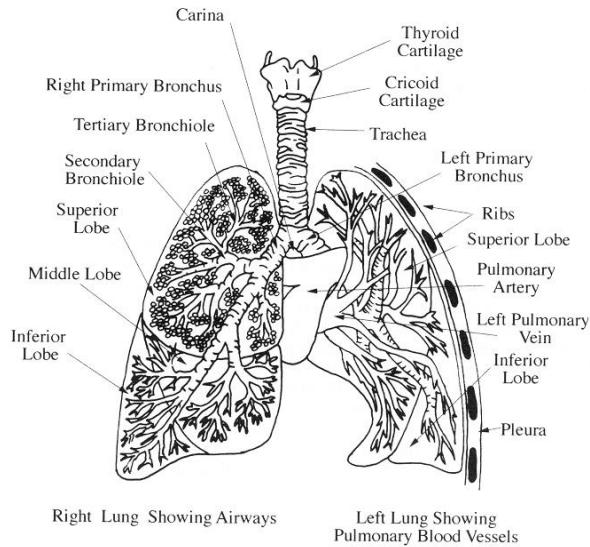
C1. Onto the skin

- Used for a local effect
- Large range of classes including creams, foams, gels, lotions, ointments and transdermal patches
- Can also have a systemic effect because they reach the circulation after absorption by the tissue

Advantages and Disadvantages

- | | |
|---------------------------------------|--|
| + Easy | - Most drugs not absorbed |
| + Non-invasive | -Very slow absorption |
| + High levels of patient satisfaction | -Mishandling can lead to complications |

C2. Inhalation



Diamètre des particules aérosolisées	Niveau de la pénétration maximum
> 30 μm	Fosses nasales, pharynx, larynx
20 à 30 μm	Trachée
10 à 20 μm	Bronches et bronchioles
3 à 5 μm	Bronchioles terminales
< 2 μm	Canal alvéolaire puis alvéoles pulmonaires

- **surface alvéolaire: 100 m²**
- épithélium alvéolaire mince: 0.1 – 0.5 μ (\leftrightarrow intestin: 40 μ)
- **débit sanguin: 5 L/min** (= cardiac output)

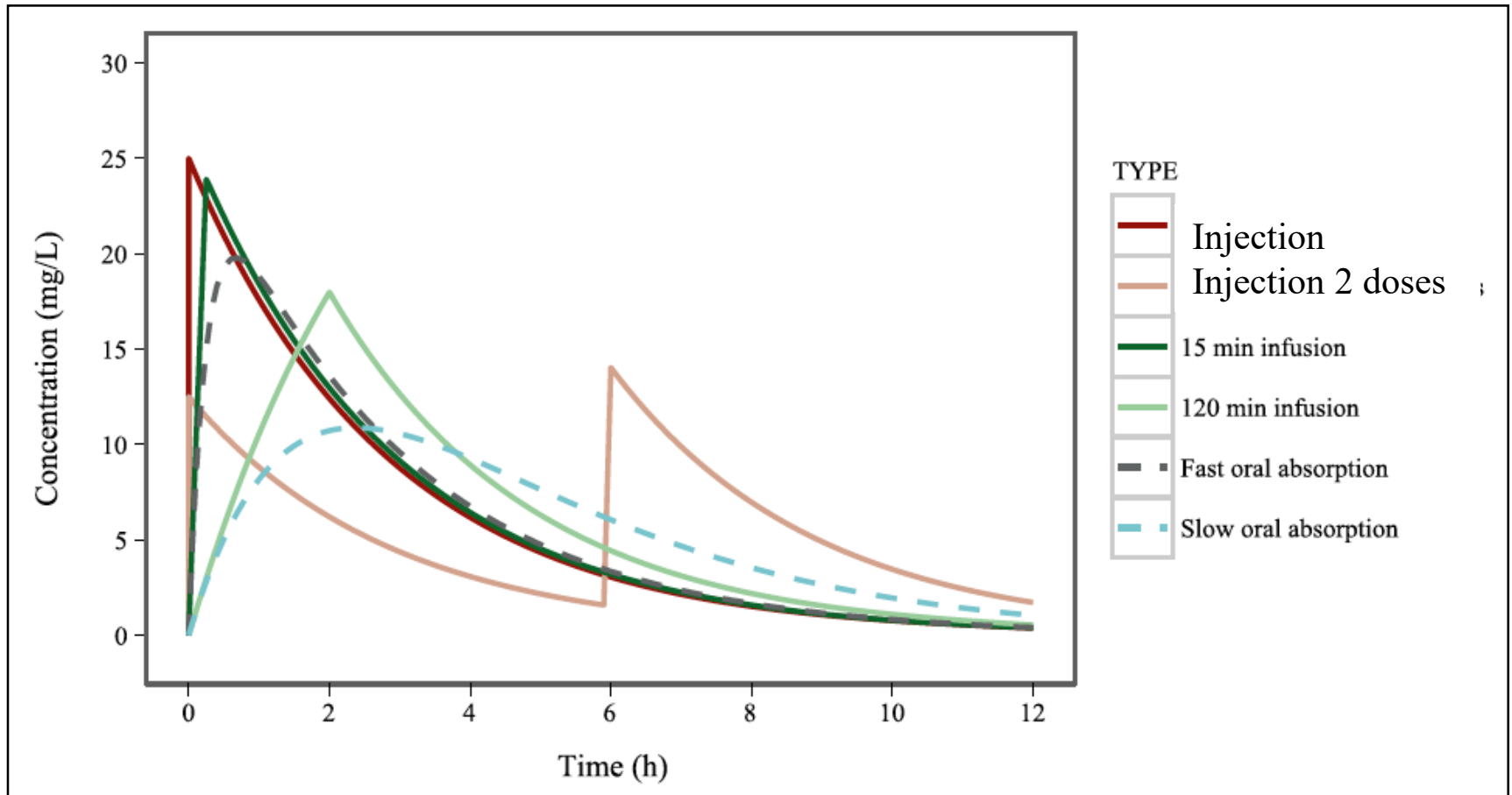
C2. Inhalation

- fast and effective way of delivering medication locally to the lungs
- Avoids the gastrointestinal tract
- Used to treat respiratory conditions such as asthma

Advantages and Disadvantages

- | | |
|---|---|
| + rapid absorption due to huge surface of the respiratory endothelium | - Bioavailability depends on the inhalers technique |
| + low level of systemic absorption | |

Concentration-time profiles



1.2. Mechanisms of absorption

Facteurs influençant l'absorption sont :

- Les caractéristiques du médicament (pK_a , ...)
- Les caractéristiques de l'individu (pH digestif, alimentation, ...)

Factors affecting absorption: drug characteristics

1° Hydro/lipo solubilité :

pour être absorbé, le médicament doit être dissous

2° Nature chimique, pKa et état d'ionisation:

la forme non ionisée d'un médicament est absorbé plus facilement
(l'ionisation diminue la solubilité)

3° Le coefficient de partage (= lipophilie) (= rapport des activités/concentrations d'un soluté entre 2 phase):

est le reflet de la liposolubilité de la forme non ionisée du médicament.
Plus sa valeur est grande, plus la substance médicamenteuse est liposoluble. La valeur de ce paramètre a la plus grande importance puisque seule la forme liposoluble du composé peut être absorbée.

4° Taille et morphologie de la molécule:

plus la taille est petite, plus facilement elle peut franchir l'épithélium

5° La forme galénique (sirop, comprimé, gélule, ...):

qui détermine la vitesse de dissolution du médicament

Factors affecting absorption: the individual

1° Area of Absorptive Surface

The higher the absorptive surface the more absorption; large area in the intestine

2° Vascularity

The higher the blood supply to the region of absorption, the higher the absorption; shock leads to reduced blood flow to the gastro-intestinal tract

3° Presence of other substances

Food or other drugs might alter the rate of absorption; especially for orally administered drugs

4° Gastro-intestinal mobility

Constipation/Diarrhea changes absorption

5° Functional Integrity of absorptive surface

6° Diseases

7° pH

Example : Dissolution and pH

Le **kétoconazole** est une base faible dont l'hydrosolubilité augmente fortement dans un milieu acide et n'est hydrosoluble qu'à un $\text{pH} < 3$. Par conséquent, quand le pH stomacal est augmenté, par exemple à cause de la prise simultanée de certains médicaments comme les anti-histaminiques H_2 ou le bicarbonate de sodium, la quantité de kétoconazole absorbée après administration orale est diminuée / inhibée.

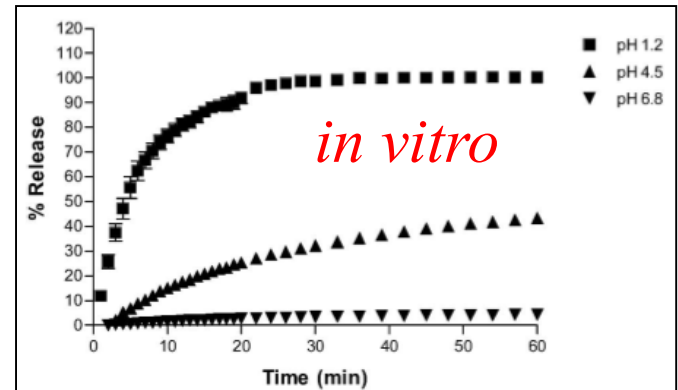


Fig. 1. Ketoconazole pH-dependent dissolution release profile. Test was performed on ketoconazole tablets in 1000 ml of 0.1 N HCl, 0.05 M acetate buffer, and 0.05 M phosphate buffer, maintained at 37°C at a paddle rotation speed of 50 rpm for 1 h. Results are plotted as mean \pm SD ($n = 6$).

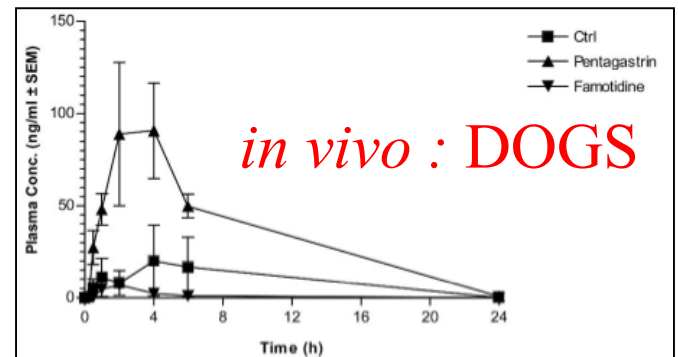
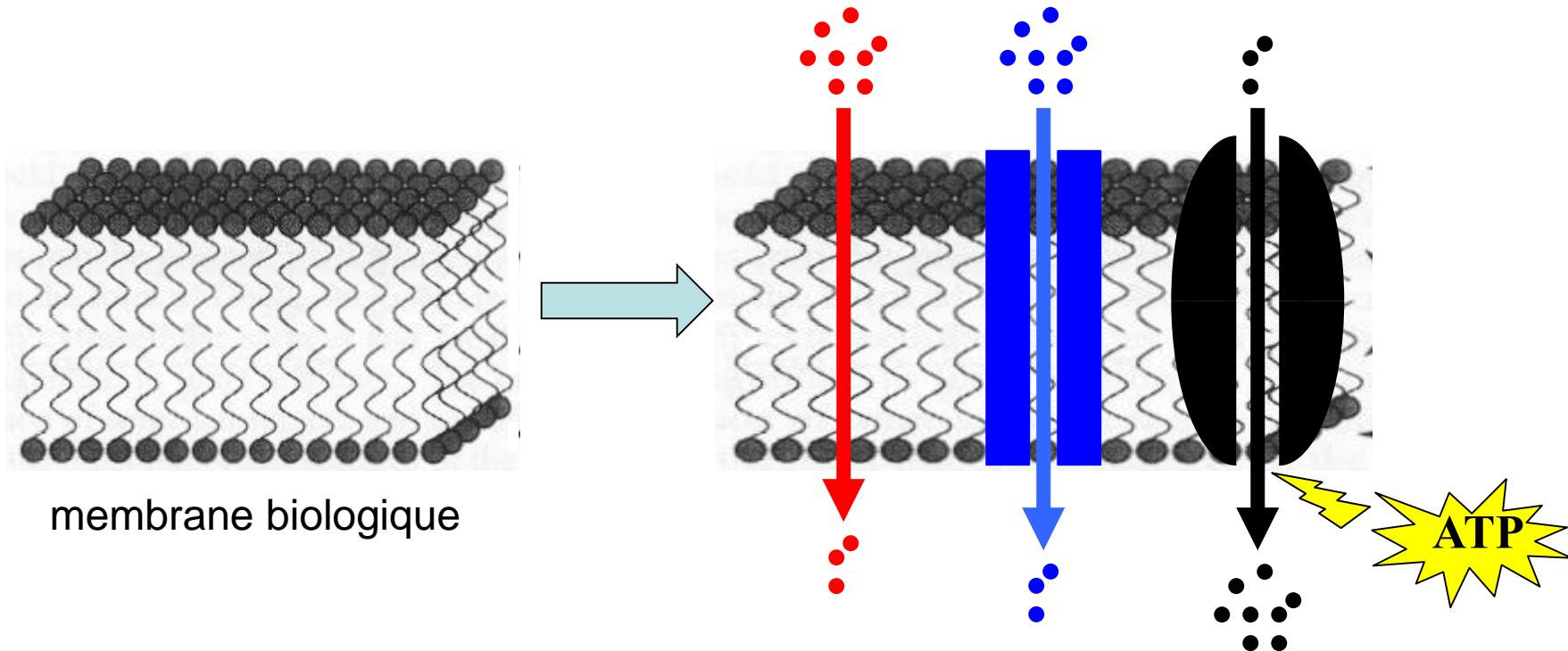


Fig. 3. Ketoconazole plasma profile in dogs, pH-dependent absorption. Results are control (no treatment), pentagastrin-, and famotidine-treated dogs shown as mean concentration (ng/ml, \pm SEM, $n = 4$).

1.2. Mechanisms of absorption

Le médicament doit passer la barrière membranaire (gastro-intestinale) qui le sépare de la circulation générale. Les 3 mécanismes principaux sont:

- **La diffusion passive**
- **La diffusion facilitée**
- **Le transport actif**

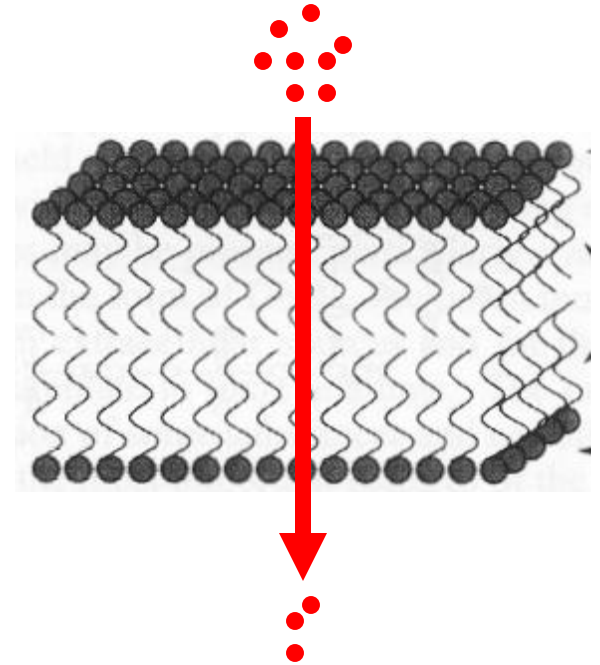


Passive diffusion

C' est le mode de diffusion le plus courant dont les caractéristiques sont :

- selon le gradient de concentration
- ne nécessite pas d'apport d'énergie
- pas de transporteur spécifique
- pas d'inhibiteurs spécifiques
- n'est pas saturable

“ Cette diffusion dépend de l'hydrosolubilité, de la liposolubilité et de la proportion de la forme ionisée du médicament ”



Passive diffusion

The diffusion rate is given by Fick's first law

$$\frac{dD}{dt} = \frac{k \cdot S \cdot \Delta C}{L}$$

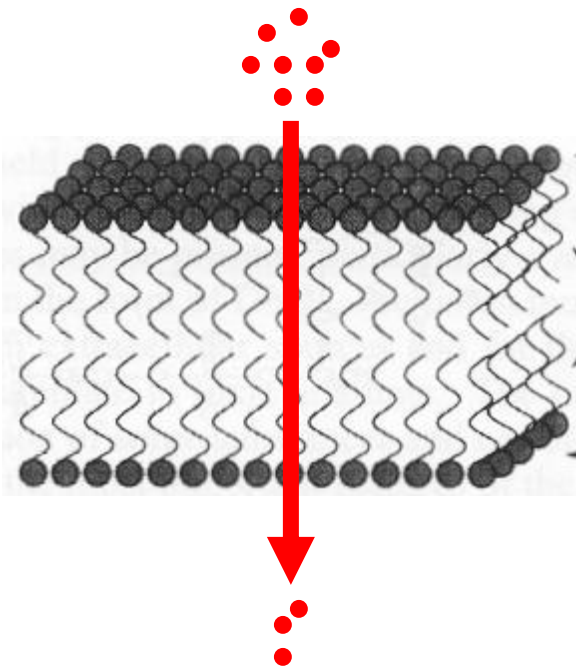
D = diffusion rate (g.s⁻¹ or mol.s⁻¹)

k = diffusion coefficient (m².s⁻¹)

S = membrane surface (m²)

ΔC = concentration gradient (g.m⁻³ ou mol.m⁻³)

L = membrane thickness(m)

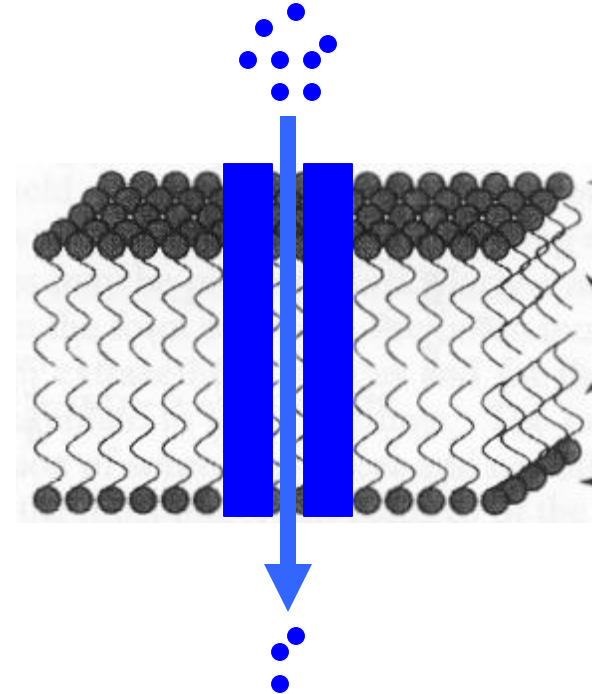


- *k* is specific for the PA and the membrane
- *k* depends on the partition coefficient of PA

Facilitated diffusion

Caractéristiques :

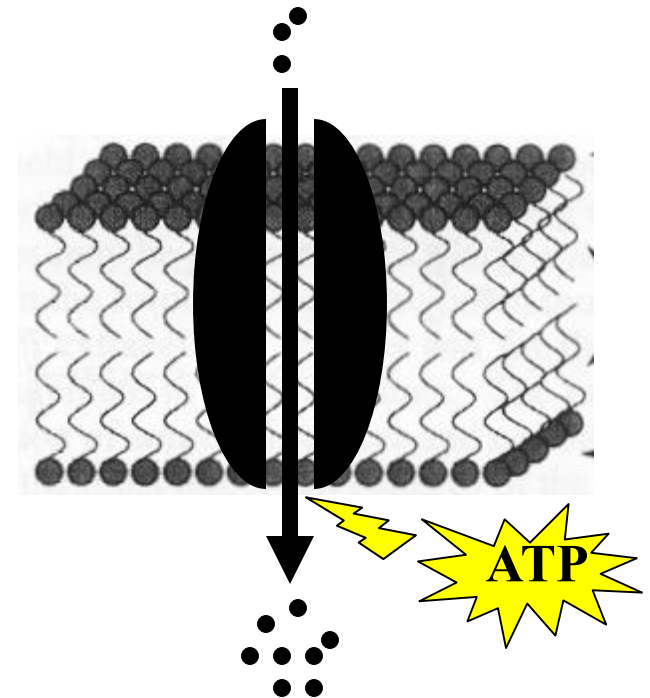
- Le transport se fait selon le gradient de concentration
- Présence d'un transporteur :
 - saturable
 - spécifique
 - inhibiteurs
 - NE nécessite PAS de l'énergie



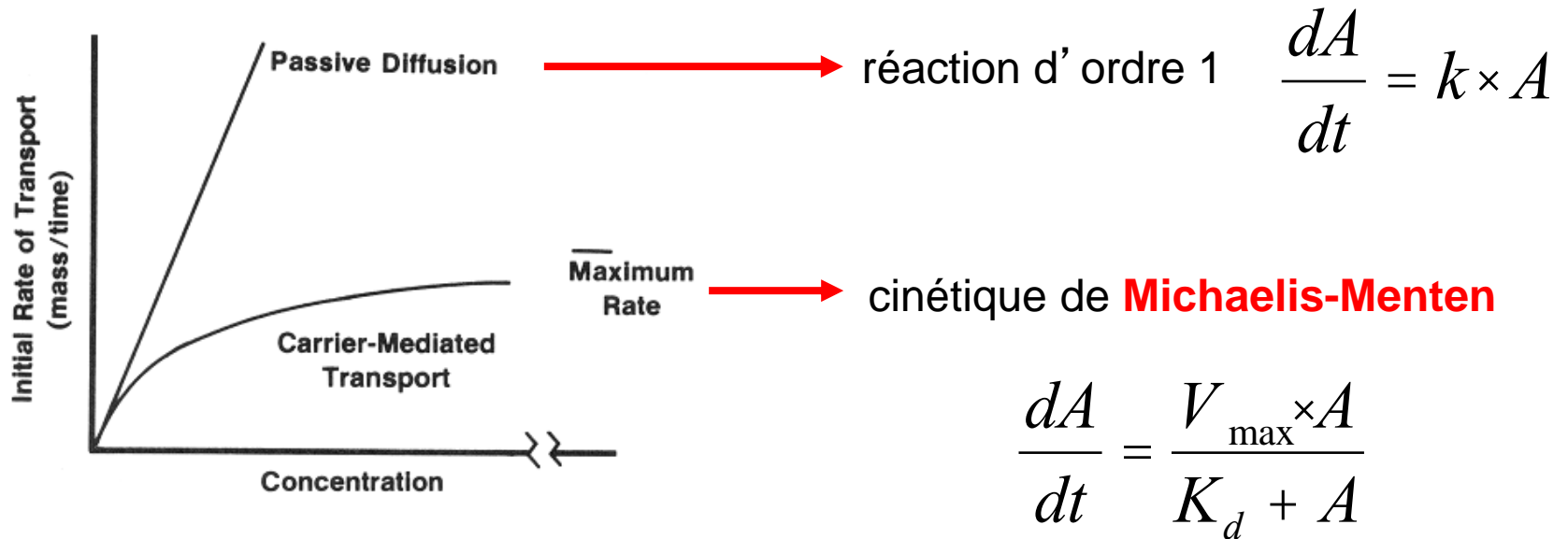
Active transport

Caractéristiques :

- Le transport NE se fait PAS selon le gradient de concentration
- Présence d'un transporteur :
 - saturable
 - spécifique
 - inhibition
 - **nécessite de l'énergie**



Passive diffusion - active transport



k = constante de vitesse de la réaction (diffusion)

K_d = constante de dissociation du complexe ligand-transporteur

V_{\max} = vitesse maximale de transport du ligand

A = quantité

Transport mechanisms through the membrane

	Diffusion passive	Diffusion facilitée	Transport actif
- Mouvement contre le gradient de concentration	non	non	oui
- Utilisation d'énergie	non	non	oui
- Saturation	non	oui	oui
- Exemples	Vit. A	Vit. B12	5-Fluorouracil

