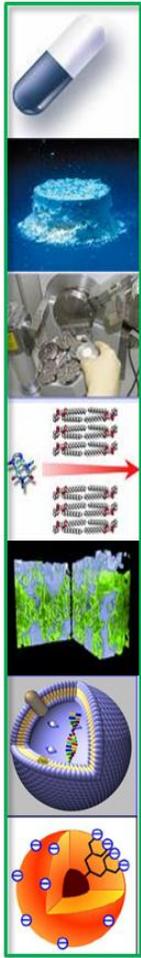




Département de Pharmacie Galénique et Biomatériaux  
<http://galenique-biomateriaux.edu.umontpellier.fr/>



### Equipe pédagogique:

AUBERT-POUESSEL Anne

\* BATAILLE Bernard (*responsable DFG-SP2-UE / Formulation - Biopharmacie*)

BAYLAC Gilles

BEGU Sylvie

COUDANE Jean

DELALONDE Michèle

DEVOISSELLE Jean-Marie

DORANDEU Christophe

GARRIC Xavier

LEGRAND Philippe

MARTI-MESTRES Gilberte

MORILLE Marie

NOTTELET Benjamin

SHARKAWI Tahmer



Un ancrage recherche :

Réunion de l'ensemble des compétences

- procédés, chimie en solution, chimie du solide
- excipients fonctionnels,
- formes pharmaceutiques (multi-échelles)
- biopharmacie et
- biomatériaux



# Pharmacie Galénique:

## **DFGSP 2<sup>ème</sup> année / UE : Formulation – Biopharmacie**

Notions de base / préformulation

Les formes pharmaceutiques conventionnelles

Les agents de contraste en imagerie

Les opérations pharmaceutiques

## **DFGSP 3<sup>ème</sup> année / UE 5: Biotechnologies - Biopharmacie**

Formes à libération modifiée :

Voie orale

Voie parentérales

Voie autres

Produits issus de la biotechnologie

Systemes thérapeutiques actifs

## DFGSP 2<sup>ème</sup> année / UE : Formulation - Biopharmacie

*Objectifs pédagogiques :*

- Connaître **les différentes étapes de la mise au point d'un médicament** : préformulation, formulation, contraintes physico-chimiques liées à l'association de composants actifs avec des composants non actifs.
- Connaître **les principales formes galéniques**, les éléments de leur formulation, de leur conditionnement et autres points critiques et contrôles associés, ainsi que les contraintes de biodisponibilité.
- Connaître les **principes généraux du Génie des Procédés pharmaceutique**, les principales opérations unitaires et opérations couplées conduisant à la mise en forme et la fabrication des médicaments.



## Programme :

<p><b>COURS</b> <b>41 h</b></p>	<p><i>Intitulés des cours :</i> 1/ Préformulation et physico-chimie (6 heures) 2/ Grandes voies d'administration et formes galéniques associées : voie orale, voie parentérale, voie cutanée, voie transmuqueuse (25 heures) 3/ Principaux procédés et opérations de mise en forme et fabrication (10 heures)</p>
<p><b>TD</b> <b>7,5h</b> <b>Nombre de séances</b> <b>5</b></p>	<p><i>Intitulés des séances :</i> 1/ Démarche préformulation 2/ Commentaires de formulations I 3/ Commentaires de formulations II 4/ Isotonie 5/ Médicaments radiopharmaceutiques</p>
<p><b>TP</b> <b>15h</b> <b>Nombre de séances</b> <b>5</b></p>	<p><i>Intitulés des séances :</i> 1/ Maîtrise de l'ordonnances (doses maximales, doses d'exonération) et préparations semi-solides (pommades et gels) 2/ Préparation de gélules 3/ Préparations de liquides : sirops, suspensions buvables 4/ Préparation de suppositoires 5/ Contrôle pharmacotechnique des médicaments</p>



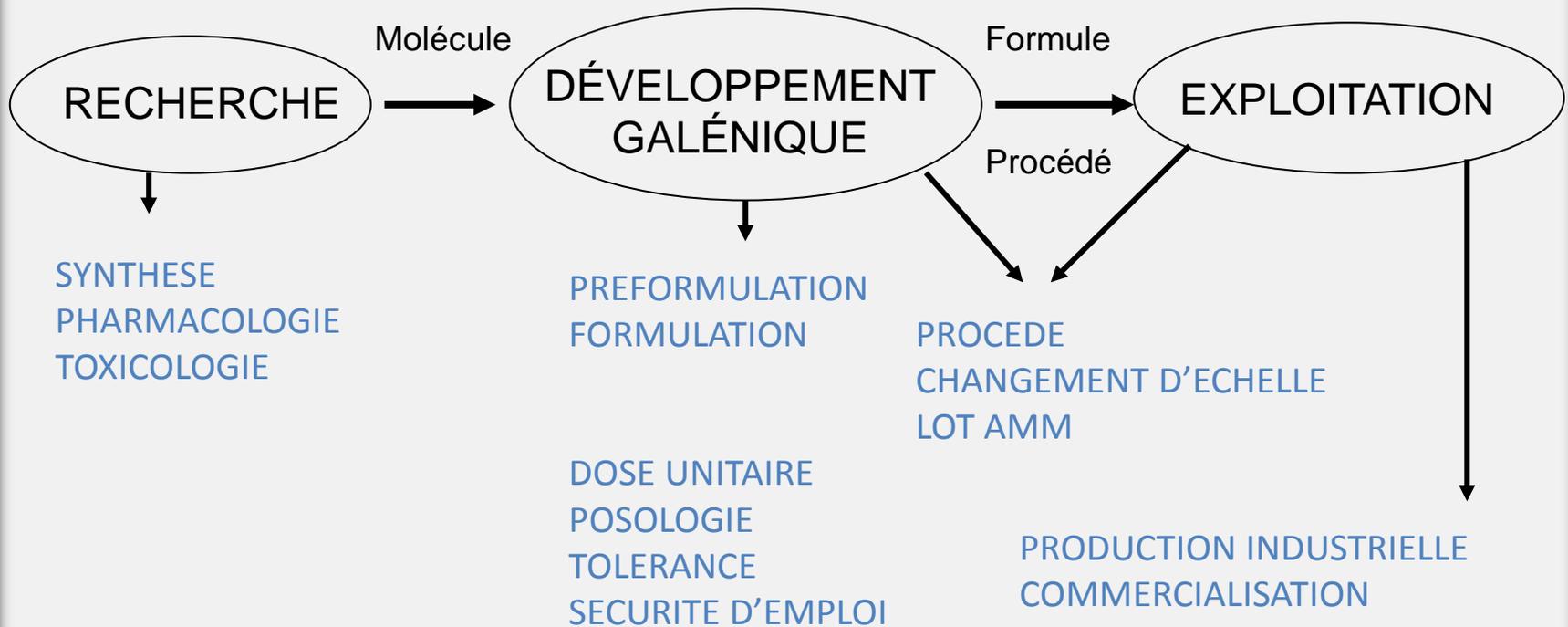
# PREFORMULATION



- 1. Généralités**
- 2. Solubilité**
- 3. Dissolution et dissolution intrinsèque**
- 4. pKa et coefficient de partage**
- 5. Etat solide et Polymorphisme**
- 6. Stabilité**
- 7. Perméabilité et classification biopharmaceutique**

# 1. Généralités

## □ Rôle de la Galénique dans le développement de médicament



*temps*





## 1. Généralités

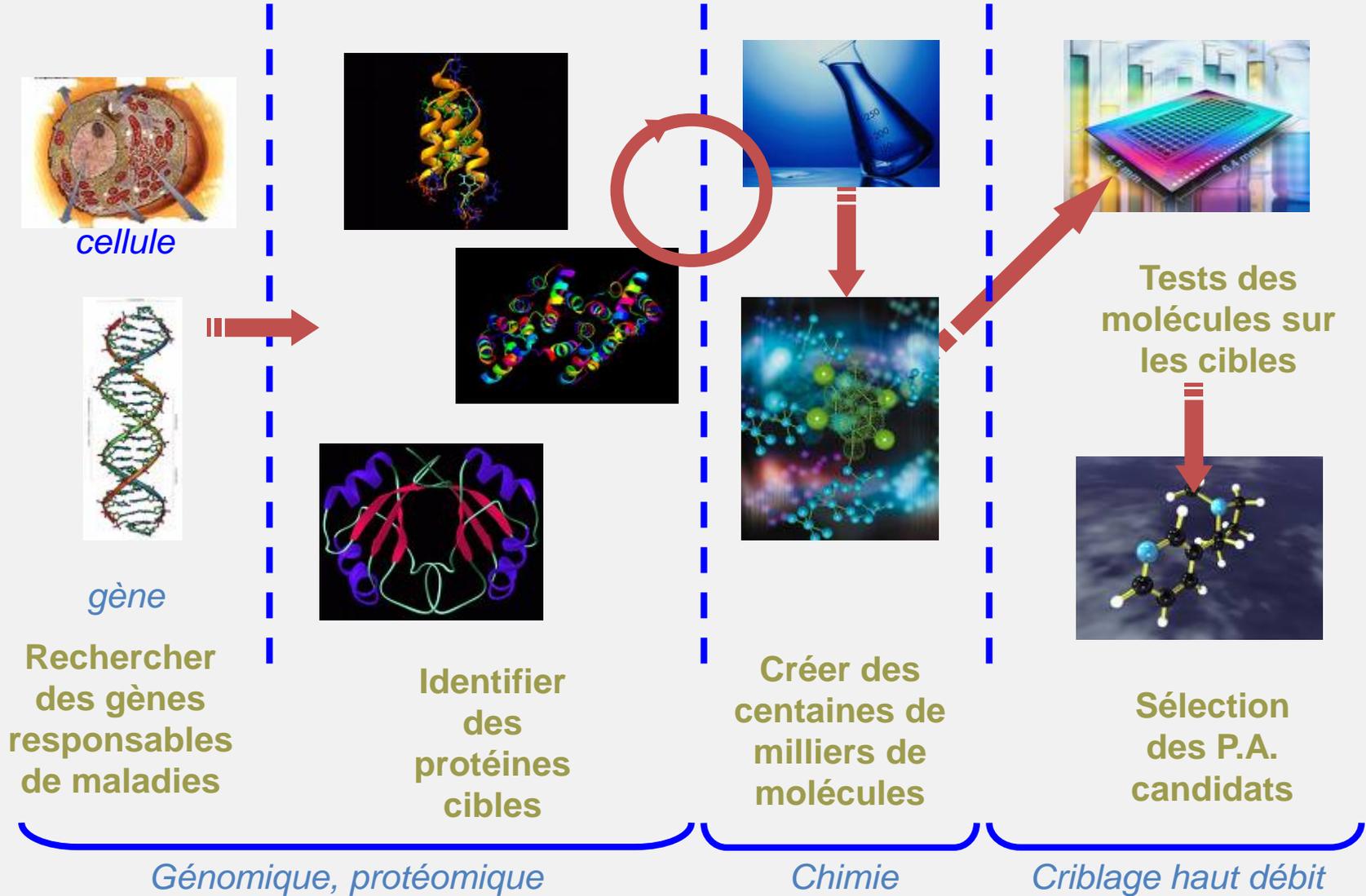
# Phase de recherche

### 4 grandes voies classiques :

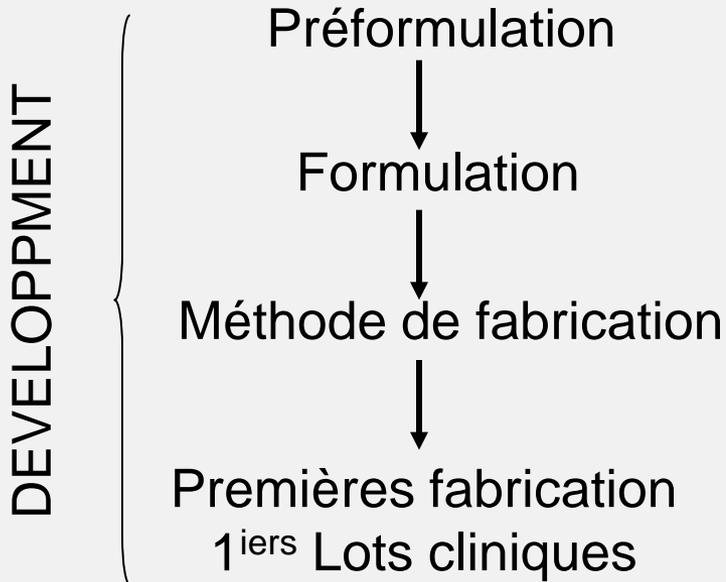
1. **L'extraction d'une substance** à partir de produits naturels de différentes origines, végétale, animale ou minérale
2. **La synthèse chimique**
3. La création et production de **substances biologiques** par les biotechnologies.
4. **La modélisation** de molécules thérapeutiquement actives.

# 1. Généralités

## Phase de recherche / nouvelles approches



# 1. Généralités



**PHASE D'ELABORATION**  
**Contraintes liées à la molécule**



# 1. Généralités

## PREFORMULATION

### Etude des caractéristiques du principe actif

### Conséquences galéniques

- PHYSIQUE
- CHIMIQUES



STABILITE

- BIOLOGIQUES



TOLERANCE

- PHARMACEUTIQUES



BIODISPONIBILITE

- ORGANOLEPTIQUES



ACCEPTABILITE

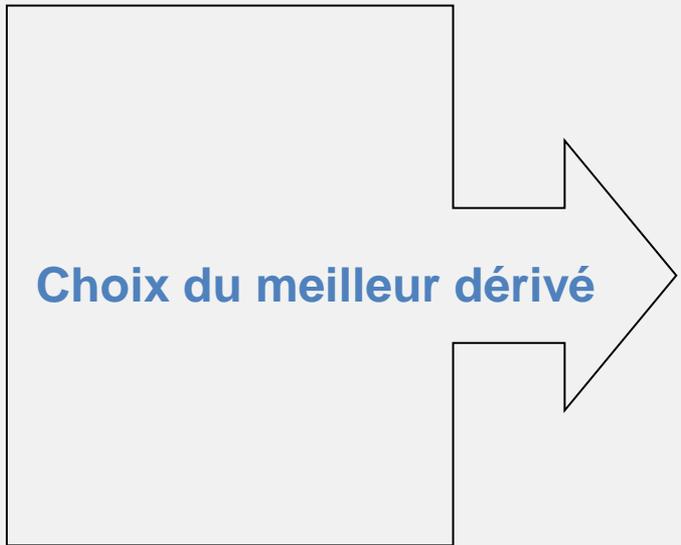


SECURITE



# 1. Généralités

## Conséquences galéniques



- % de P.A.
- NATURE ION ASSOCIE
- SOLUBILITE
- COEFFICIENT DE PARTAGE
- GOUT-ODEUR-ETC...
- P.F.



# 1. Généralités

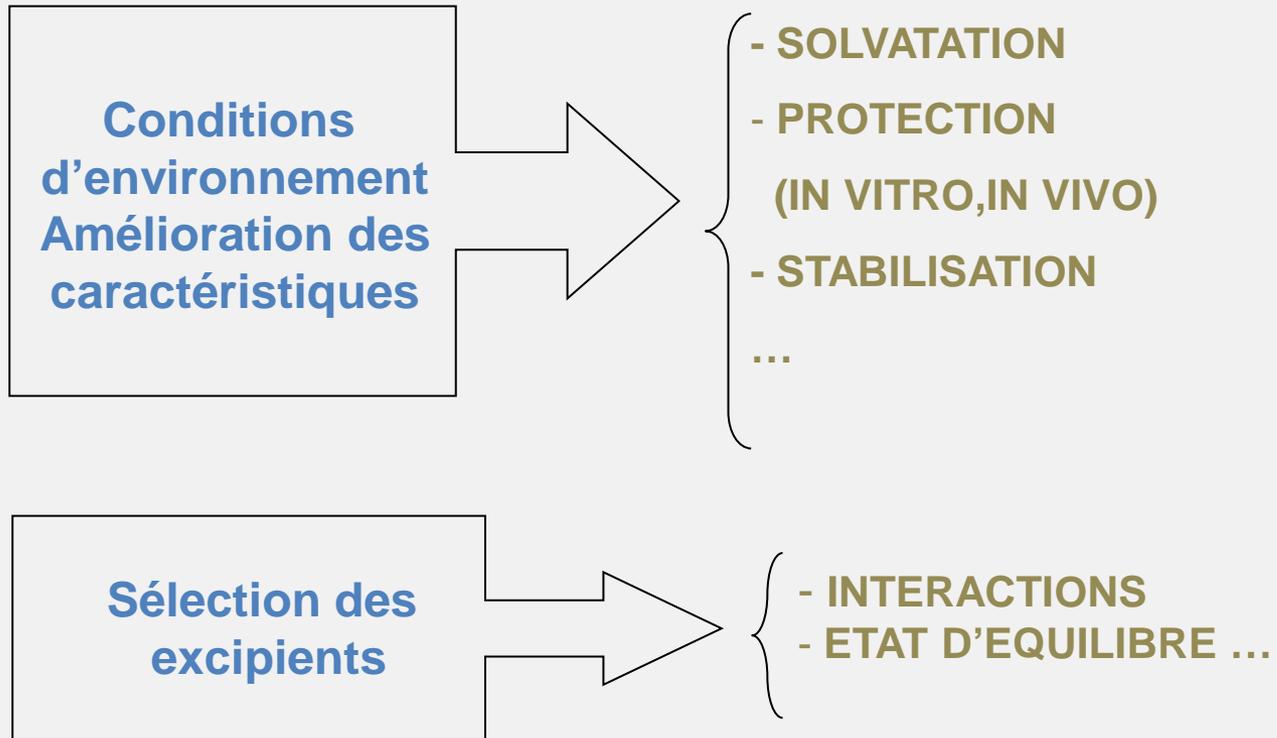
## Conséquences galéniques

**Définition des  
caractéristiques  
optimales de ce dérivé**

- STEREOISOMERES
- POLYMORPHISME
- DENSITE APPARENTE
- GRANULOMETRIE
- ETAT DE SURFACE
- ...

# 1. Généralités

## Conséquences galéniques



## 1. Généralités

### Préformulation =

- Carte d'identité physique et physicochimique du principe actif  
pureté,  
solubilité, dissolution, pKa, LogP, LogD, état physique  
stabilité
- Étude du comportement et des interactions en présence d'excipients
- Aptitude à la formulation et aux procédés



# PREFORMULATION



1. Généralités
2. Solubilité
3. Dissolution et dissolution intrinsèque
4. pKa et coefficient de partage
5. Etat solide et Polymorphisme
6. Stabilité
7. Perméabilité et classification biopharmaceutique

## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation



### □ Importance des solutions en pharmacie galénique

- Une solution est un mélange homogène dont les constituants sont divisés et dispersés l'un dans l'autre au niveau moléculaire
- La solution est formée par un solvant, en portion majoritaire et par un soluté (dans la même phase)
- C'est un mélange **HOMOGÈNE** de 2 ou plusieurs substances

## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation



### □ Importance des solutions en pharmacie galénique

- Forme pharmaceutique simple facile à avaler, convient aux enfants, aisément fractionnée
- Forme pharmaceutique homogène
- Pour être biologiquement actif, un principe actif doit être en solution
- Seul le principe actif dissous non ionisé peut traverser les membranes

## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation



### 2.1. Solubilité

- La solubilité d'une substance, à une T donnée, est la concentration de soluté dissous qui est en équilibre avec le soluté non dissous
- À l'équilibre, la vitesse à laquelle les molécules de soluté entrent dans le solvant et la vitesse à laquelle les molécules de soluté retournent dans la phase solide sont **égales**

**= EQUILIBRE STATIONNAIRE**

## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation



- La solution a atteint sa concentration maximale
- Limite de solubilité
- Définition de la solubilité: la concentration de la solution saturée

$C_s$       mg/ml                      g/l       $\mu\text{g/ml}$     $\mu\text{g/l}$  ....

## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation



### Détermination expérimentale de la solubilité

- procédés utilisés en recherche
- procédés utilisés en formulation et en analyse
- turbidimétrie; phénomènes d'autoassociation
- les problèmes de procédure; automatisation
- les autres descripteurs; corrélation

### Techniques for high-throughput solubility determination

Organization/inventor	Technique	Description
Symyx ( <a href="http://www.symyx.com">http://www.symyx.com</a> )	Automated solubility determination platform	Ninety-six-well library format, wide range of solvents, HPLC-UV determination, rapid and precise measurements, up to 192 compounds a week, pH solubility, temperature solubility, $pK_a$ , $\log P/\log D$ determination
Zinsser analytic ( <a href="http://www.zinsser-analytic.com">http://www.zinsser-analytic.com</a> )	Turbidity-based solubility determination	UV determination, turbidity probe measurement [42]
	SuSy	Microplate solubility measurement for 24, 48, or 96 samples
Bruker Optics ( <a href="http://www.rpdtool.com">http://www.rpdtool.com</a> )	SpecScreen xHTS	Solubility and chemical stability, temperature-solubility profile
Anachem ( <a href="http://www.reactarray.com">http://www.reactarray.com</a> )	Reactarray™	Equilibrium solubility, wide analyte concentration range
Nanostream ( <a href="http://www.nanostream.com">http://www.nanostream.com</a> )	Nanostream CL	High-throughput low volume liquid chromatography
pION ( <a href="http://www.pion-inc.com">http://www.pion-inc.com</a> )	pH-metric technique	Intrinsic-solubility and pH-solubility profile, $pK_a$ profiling, three to five compounds a day, wide dynamic range, FDA recognized
Tan <i>et al.</i>	Automated solubility assay	Ninety-six-well library format, HPLC-UV determination, up to 192 compounds in a week [43]
Chen <i>et al.</i>	UV plate reader	Multiwavelength determination, thermodynamic solubility [44]
Chen and Venkatesh	Miniaturized device	Equilibrium solubility (aqueous and nonaqueous) [45]

## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation



### Les interactions solvant-soluté :

- Les semblables dissolvent les semblables :
  - Les composés polaires ou semi-polaires sont solubles dans l'eau
  - Les composés apolaires sont peu solubles dans l'eau
- La solubilité dépend des caractéristiques:
  - chimiques
  - électriques
  - structurelles

influençant les interactions entre les molécules de solvant et de soluté

## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation



### Les interactions solvant-soluté :

- De nature *semblable* signifie:
  - les énergies de cohésion entre les 2 espèces de molécules sont du même type et possèdent le même genre de liaisons intermoléculaires
  - Les hydrocarbures sont insolubles dans l'eau
  - L'introduction dans la molécule de groupements polaires hydrophiles tels que **OH, COOH, CO, NOH, CONH<sub>2</sub>**; **AUGMENTENT** la solubilité dans l'eau
  - **CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, =CH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>** exercent peu d'influence sur la solubilité dans l'eau mais **AUGMENTENT** la solubilité dans les **solvants organiques**

## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation



### Les interactions solvant-soluté :

- La solubilité des substances solides **DIMINUE** généralement quand les dimensions de la molécules **AUGMENTENT** (sauf si plusieurs groupements hydrophiles)
- **DIMINUTION** de la solubilité dans l'eau lorsque la chaîne hydrocarbonée s'allonge
- **DIMINUTION** de la solubilité dans l'eau lorsqu'il y a polymérisation

## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation

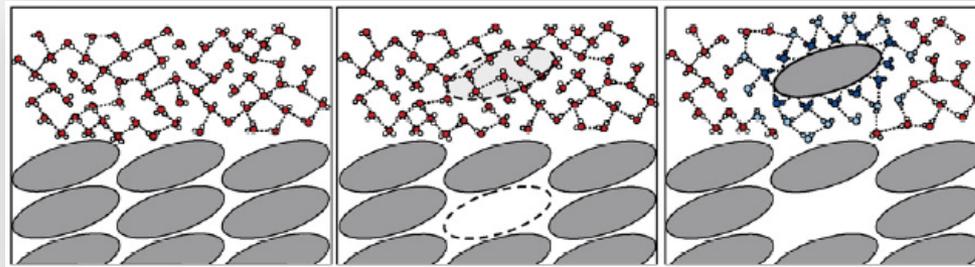


### Cas du solide dans liquide : Approche théorique simplifiée

#### 3 entités gouvernent la solubilité

**S = f(E. de packing du cristal) + (E. de cavitation) + (E. de solvation) :**

- Énergie de packing : exo (rupture de l'arrangement en molécules isolées)
- Énergie de cavitation : endo (rupture des liaisons H<sub>2</sub>O -> cavité pour la molécule hôte)
- Énergie de solvation: exo (somme des interactions favorables soluté-solvant)



## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation



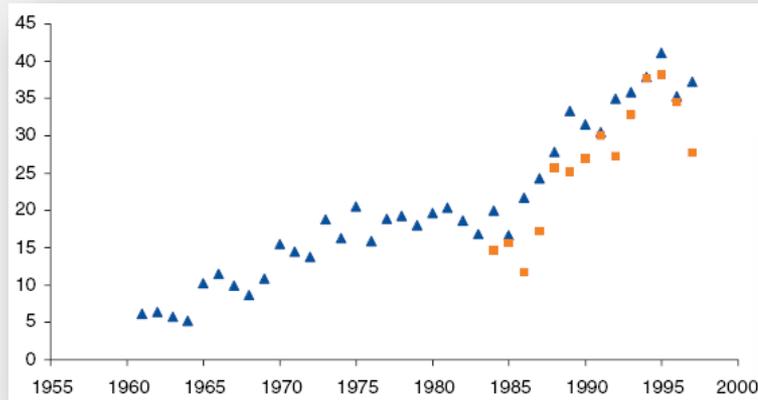
### La solubilité : un problème récurrent



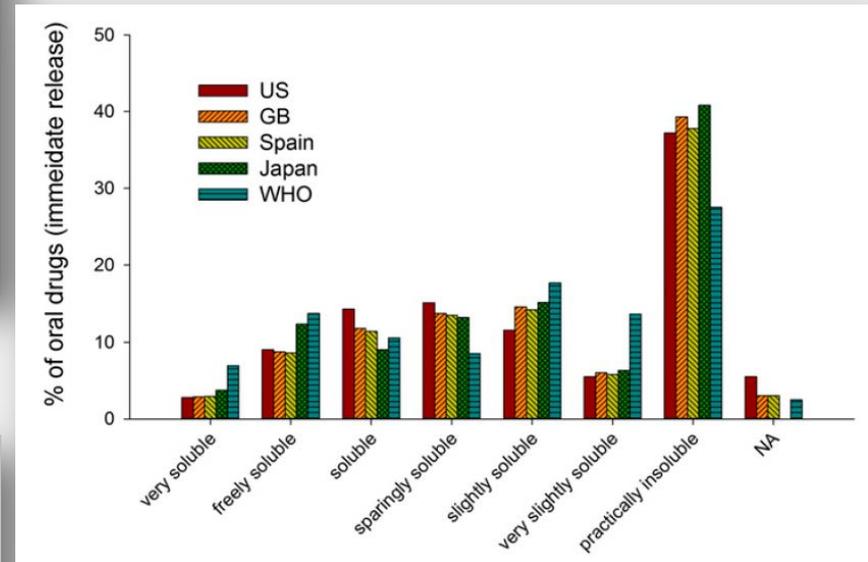
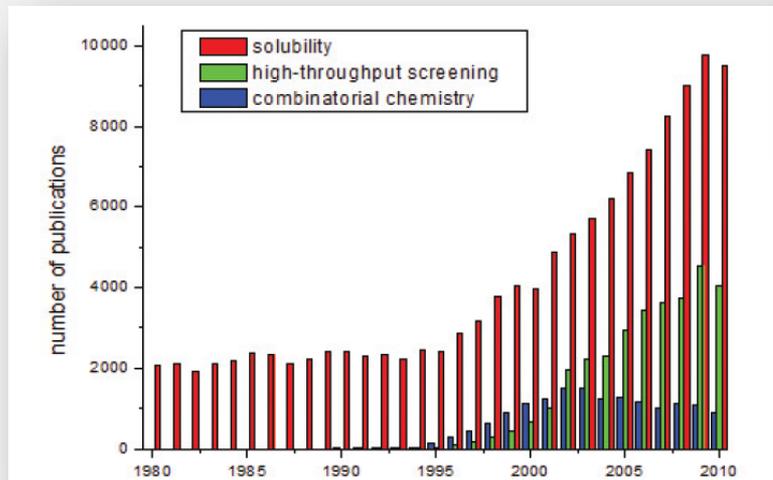
- Proportion des nouveaux P.A. de solubilité  $< 1$  mg/ml augmente parallèlement avec la spécificité de leur action
- Pharmacopée européenne (1992-1995) : parmi les nouveaux P.A.,
  - 40% : solubilité  $< 1$  mg/ml
  - 32% : solubilité  $< 0.1$  mg/ml

## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation

### La solubilité : un problème récurrent



**% PA candidats (HTS) agréés présentant des problèmes de solubilité**



## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation



### 2.2. Stratégies de formulation

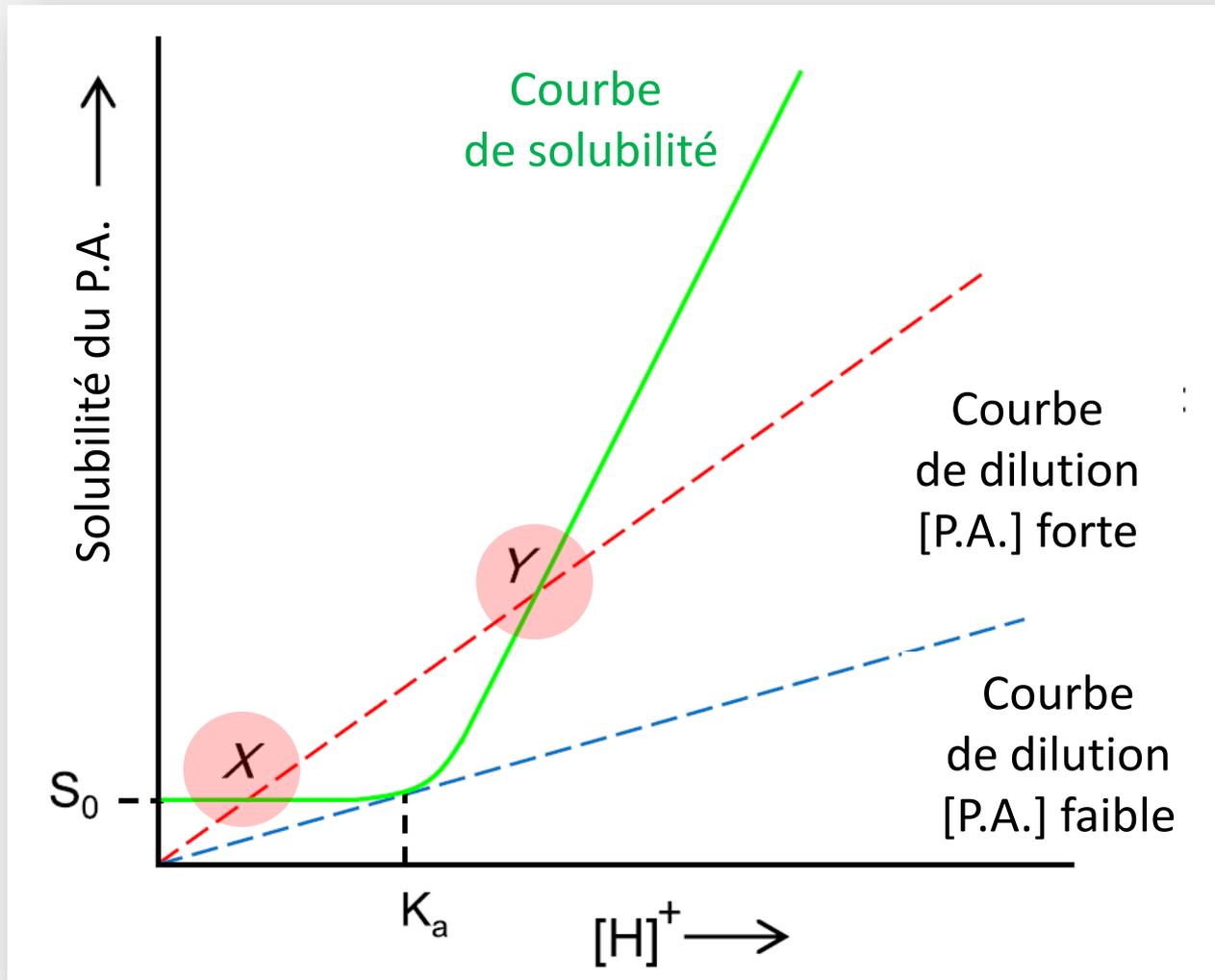
#### ■ Ajustement du pH

- pH déterminé par le pH de solubilité et le profil de pH du PA
- variables de formulation : tampon, force du tampon, [PA]
- influence sur des [PA] à super saturation -> précipitation in vivo
- capacité de la force tampon du sang
- formulations : le plus souvent  $4 < \text{pH} < 8$ , exception :  $2 < \text{pH} < 11$

tampons les plus utilisés :

- acide citrique
- acide acétique
- acide phosphorique

## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation



## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation



### Ajustement du pH en préformulation des prep. injectables

- *Stabilité du PA :*
  - pH
  - ions du tampons
  - ions d'ajustement du pH
- *Précipitation du PA à la perfusion :*
  - [PA]
  - utilisation du tampon, force du tampon
  - vitesse de perfusion
- *Irritation :*
  - isotonicité
  - vitesse de perfusion et durée
  - PA vs véhicule
  - précipitation du PA

## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation



### ■ Formation de sels

$$S = [A^-] + [HA] \quad S = [B] + [BH^+]$$

$$pH = pK_a + \log\left(\frac{[A^-]}{[HA]}\right) \quad pH = pK_a + \log\left(\frac{[B]}{[BH^+]}\right)$$

$$S = S_0 \left[ 1 + 10^{(pH - pK_a)} \right] \quad S = S_0 \left[ 1 + 10^{(pK_a - pH)} \right]$$

$$S = S_0 \left[ 1 + 10^{(pH - pK_{a,1})} + 10^{(2pH - pK_{a,1} - pK_{a,2})} \right]$$
$$S = S_0 \left[ 1 + 10^{(pK_{a,1} - pH)} + 10^{(pK_{a,1} - pK_{a,2} - 2pH)} \right]$$

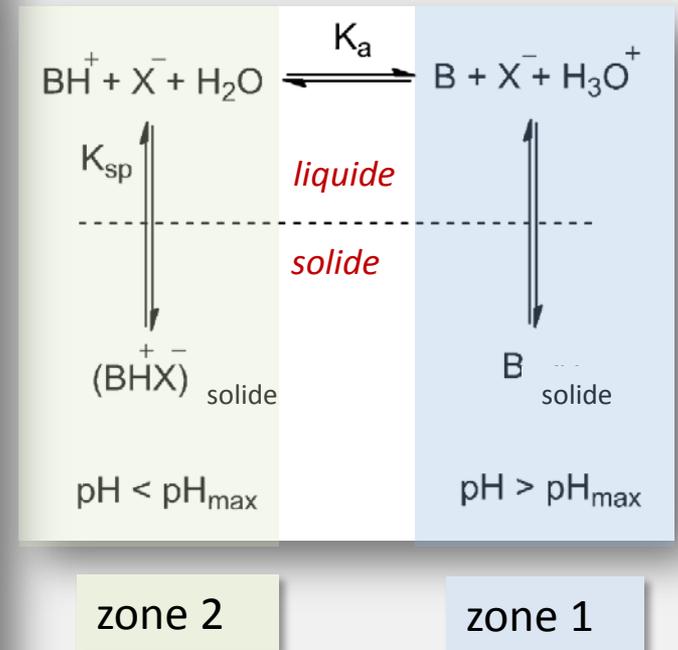
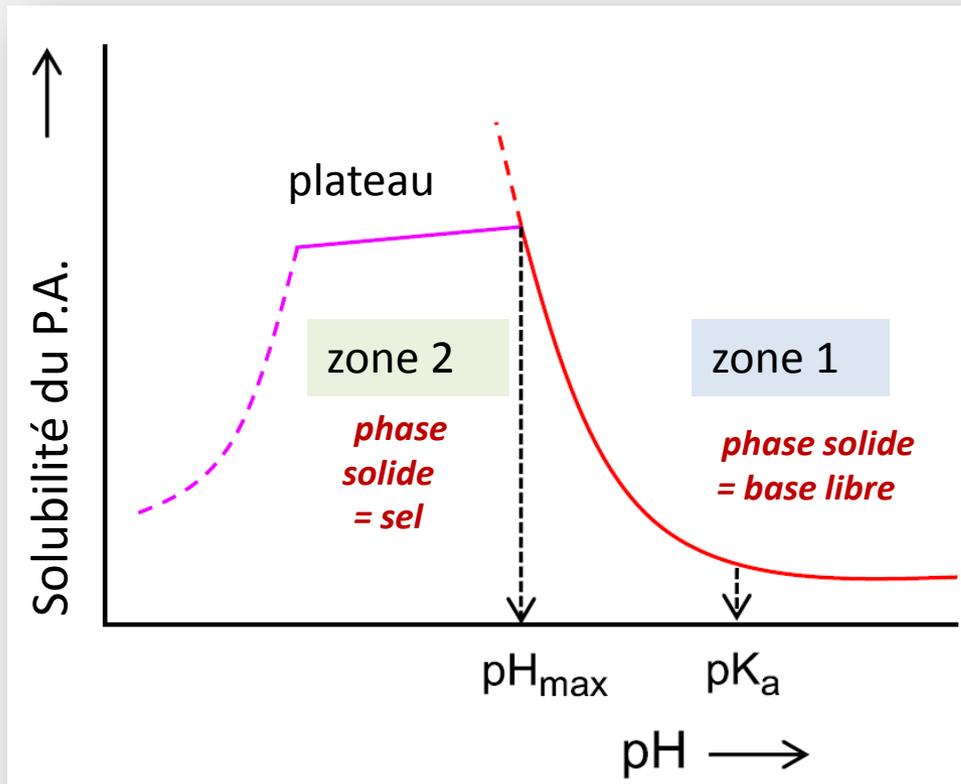
$S_0$  : solubilité de la forme non ionisée

## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation

### Exemple d'une base faible:



$$S = [\text{BH}^+] \left[ 1 + \frac{[\text{K}_a]}{[\text{H}_3\text{O}^+]} \right] = [\text{BH}^+] \left[ 1 + 10^{(\text{pH} - \text{pK}_a)} \right]$$



## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation



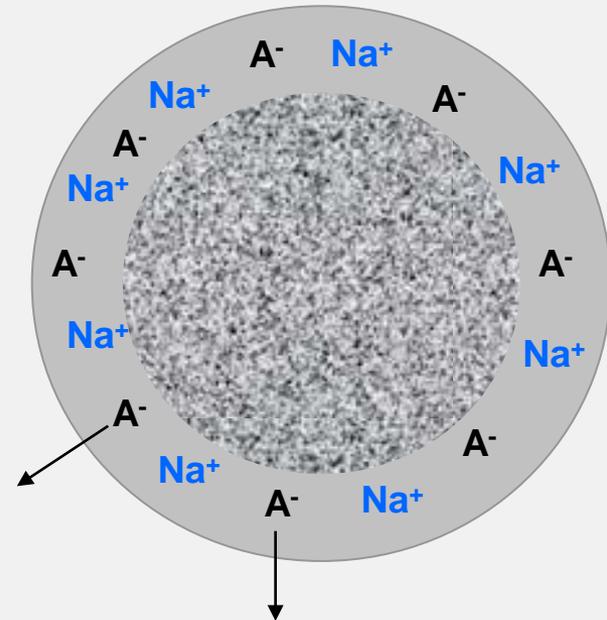
**PA électrolyte faible  
peu soluble (inf à 0.01 mg/ml)**



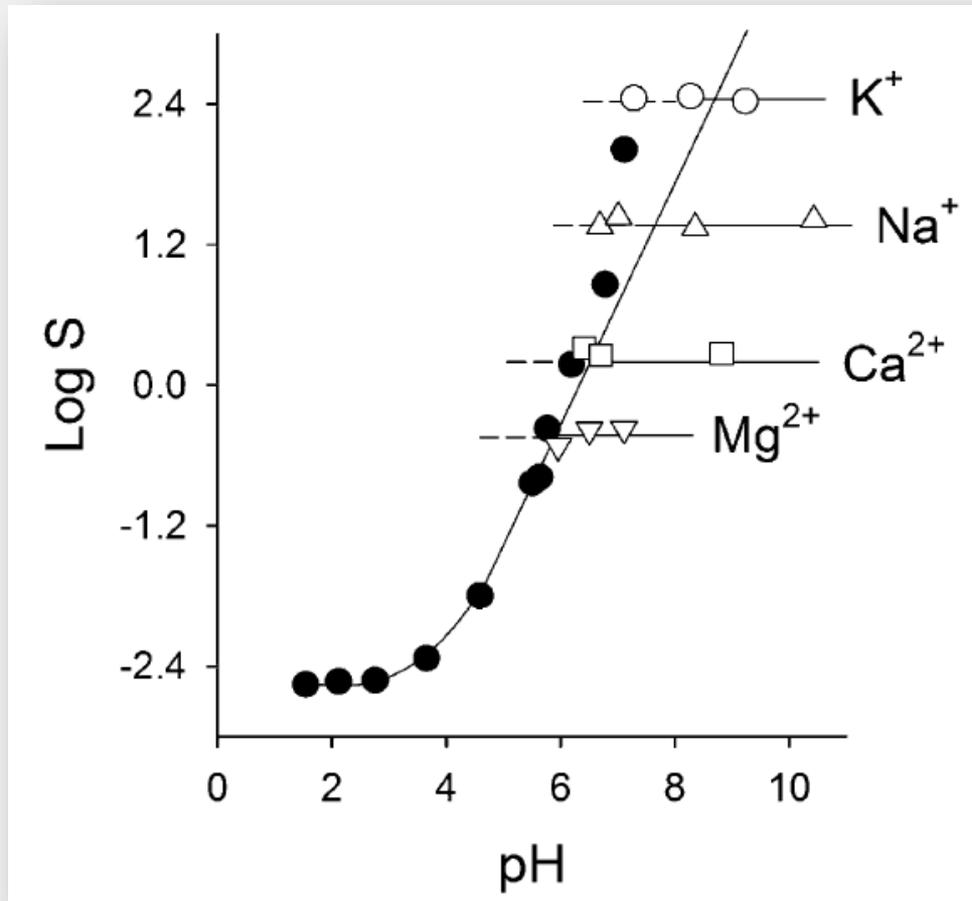
**sel ionisé  
soluble**



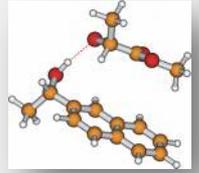
- Sel : agit comme son propre tampon
- Base forte :  $\text{OH}^-$  en majorité  
Augmente le pH dans la couche de saturation



## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation



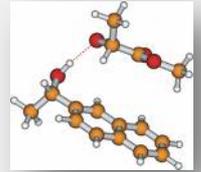
## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation



### ■ Utilisation de cosolvants :

- Approches empiriques : détermination de la solubilité dans des formules déjà commercialisées
- Approche systématique :
  - relation log-linéaire (Yalkowski et Roseman)  
(système binaire, ternaire et quaternaire)  
si déviation de la linéarité : interaction solvant-solvant  
alors
  - plan d 'expérience

## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation



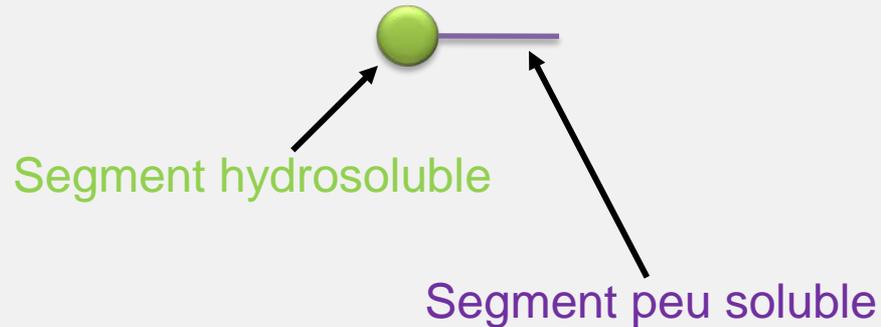
Type de cosolvants utilisés :

- glycérol
  - éthanol
  - propylène glycol- DMA
- 
- Niveau acceptable : définition difficile  
10 à 100% selon les solvants et les spécialités
  - Proportion respective choisie selon:
    - conditions d'administration
    - dose totale
    - population ciblée
    - durée de la thérapie

## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation



### ■ Utilisation de tensioactifs :



*Polymère + Ch. Alkyles*  
*Polymère « random »*  
*Copolymère block*  
*Copolymère greffé*

### Propriétés :

- s'adsorbe aux interfaces
- diminue la tension interfaciale

### Classification :

- anionique
- cationique
- non-ionique

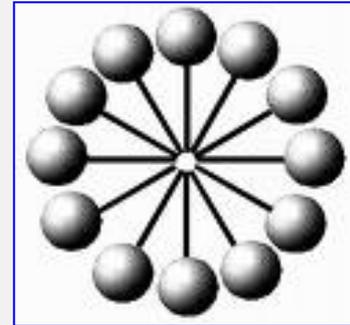
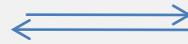
## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation



### cmc et solubilisation micellaire :

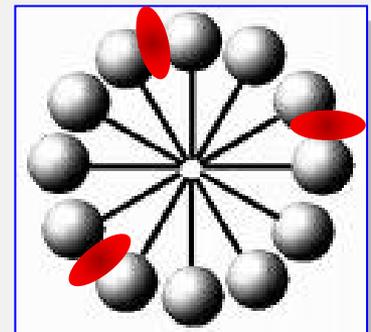
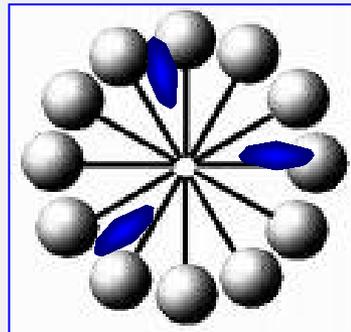
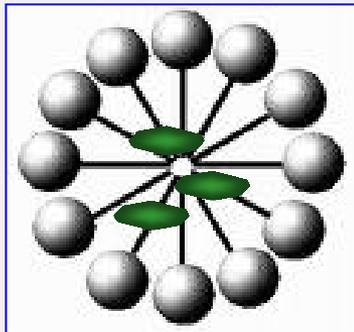


cmc

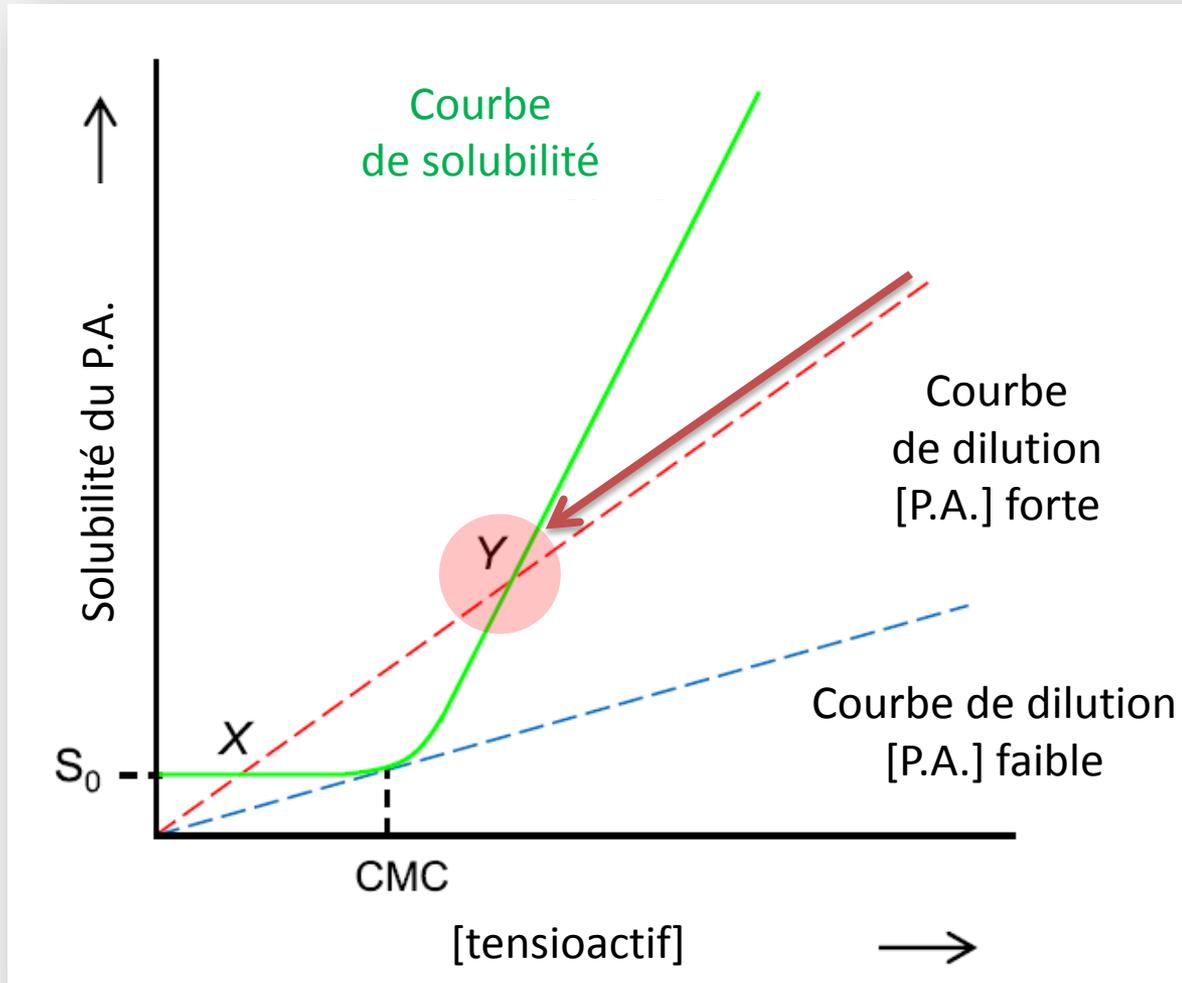


- solubilisation micellaire :

- produits apolaires
- produits moyennement polaires
- produits polaires

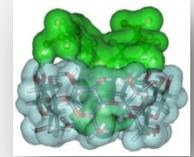


## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation



## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation

### ■ Utilisation de cyclodextrines :



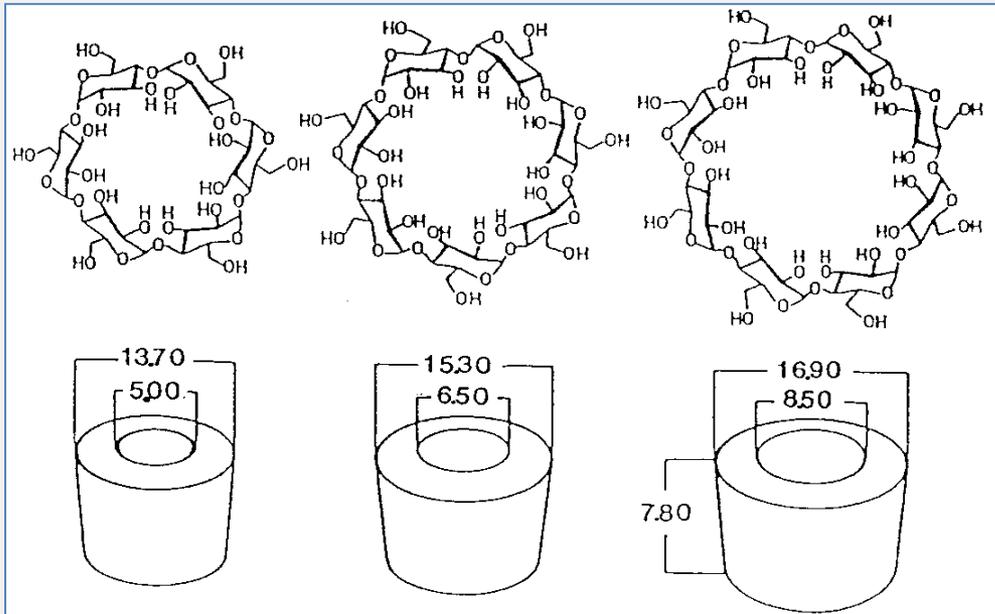
**Cyclodextrines** : Oligosaccharides cycliques d'origine naturelle

- partie hydrophile externe
- partie hydrophobe de l'intérieur de leur cavité

hexamère

heptamère

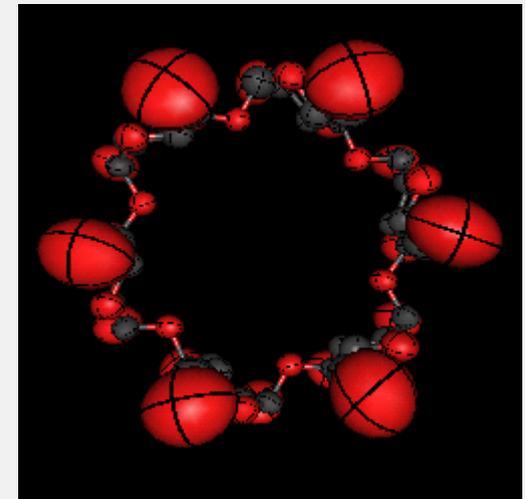
octamère



α

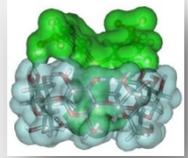
β

γ

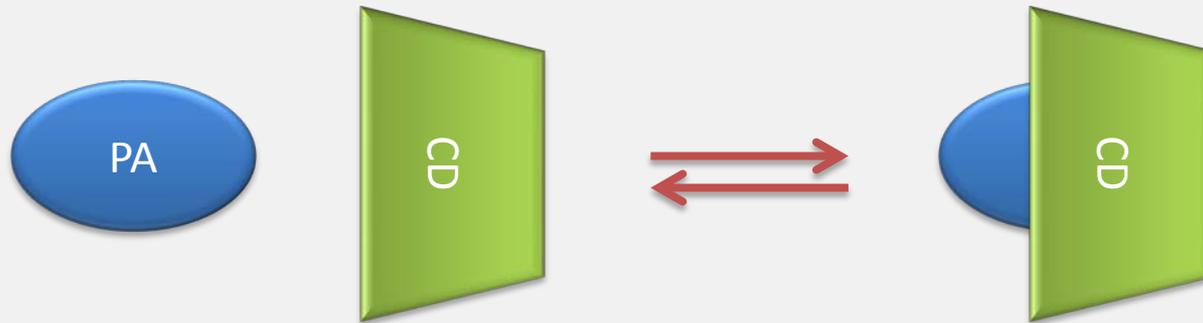


HP-βCD, SBE-CD,...

## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation

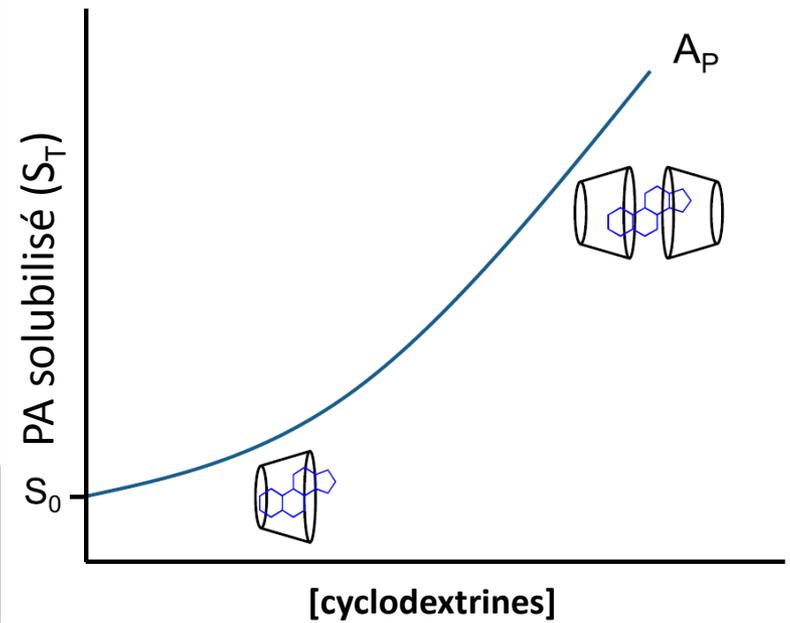
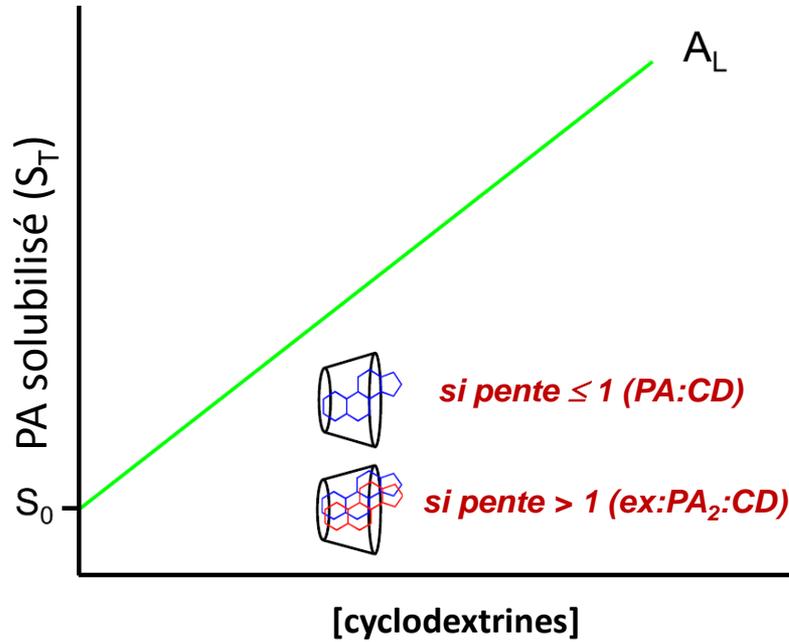
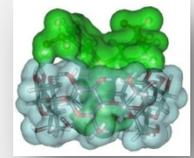


Si le P.A. forme un complexe de stœchiométrie 1:1 avec la CD :

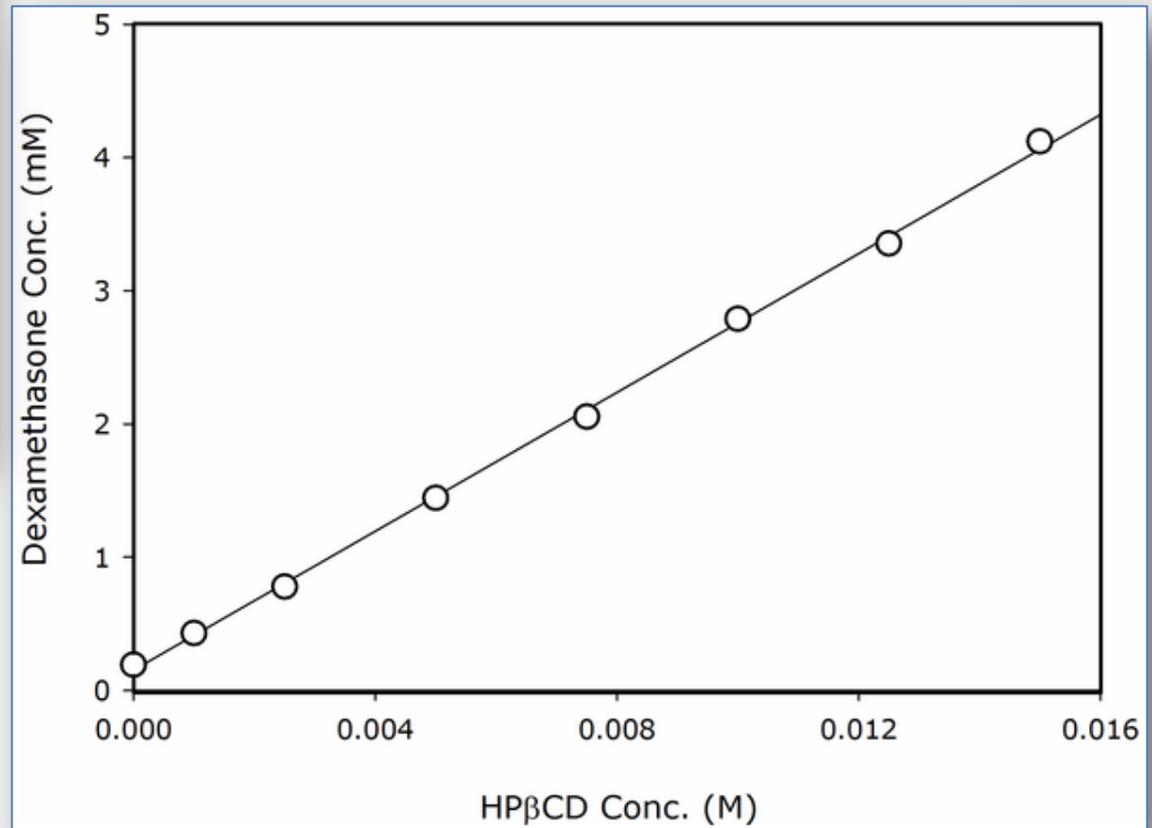
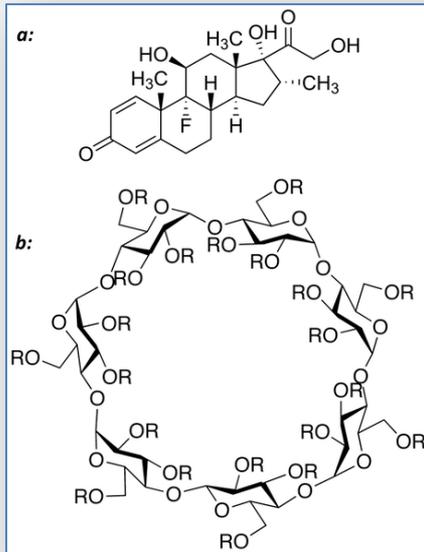
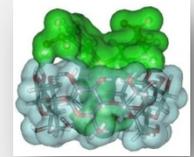


$$K_c = \frac{[PA - CD]}{[PA].[CD]}$$

## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation



## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation

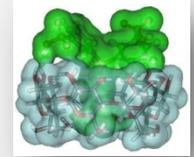


Beig A, Agbaria R, Dahan A (2013) Oral Delivery of Lipophilic Drugs: The Tradeoff between Solubility Increase and Permeability Decrease When Using Cyclodextrin-Based Formulations. *PLoS ONE* 8(7): e68237.

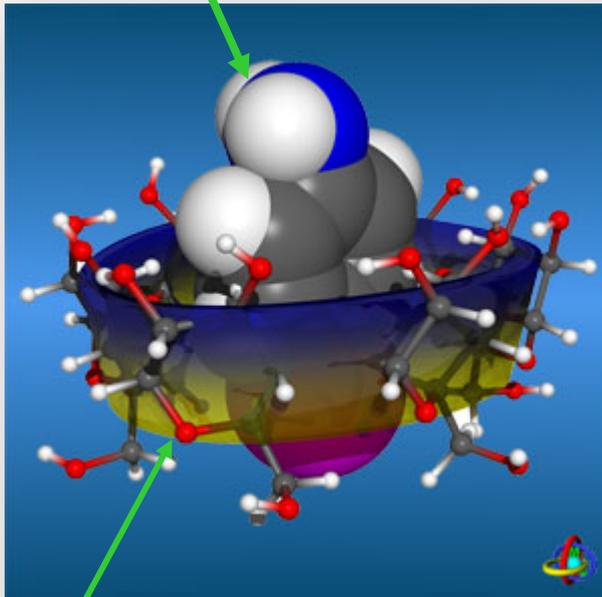
doi:10.1371/journal.pone.0068237

<http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0068237>

## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation

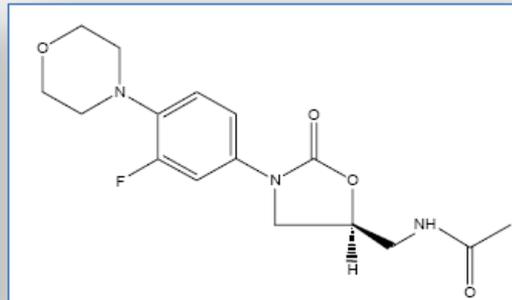


Principe actif



cyclodextrine

Exemple de développement : collyre



linézolide

Formulation /solubilité  
(mg/ml)

Eau pH 7	2.9
10% CD	15.9



## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation

### ■ Solution et dispersion solides:

#### ➤ Solutions solides :

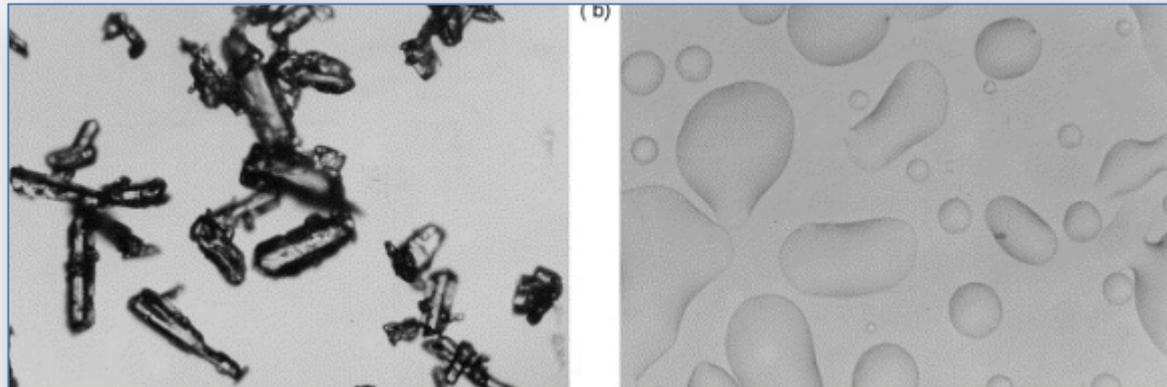
- Mélange solide à température ambiante
- Composition :
  - une matrice solide très hydrosoluble pharmacologiquement inactive
  - un principe actif peu soluble dans l'eau
- Obtention : fusion puis mélange des 2 composants, refroidissement et solidification
- Mise en forme : extrusion, division, ...

PA à l'état moléculaire ou solide dispersé  
Ex de matrice : PVP-VA et PEG

## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation

PA = diclofénac

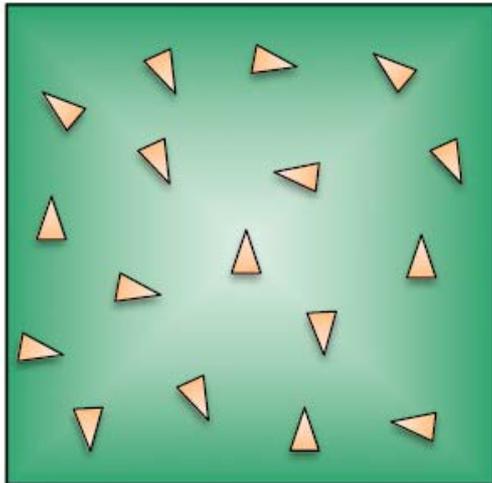
diclofénac  
+ PEG6000 à 60°C



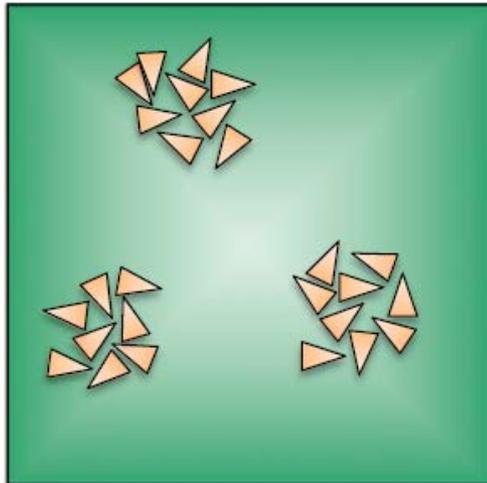
## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation

Relation étape physique – vitesse de dissolution

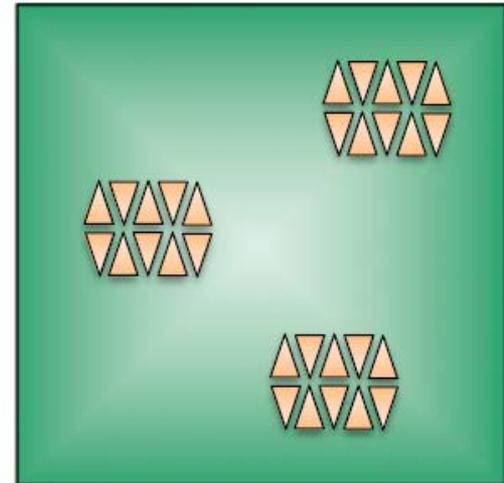
Dispersion moléculaire  
= solution solide



Dispersion solide amorphe



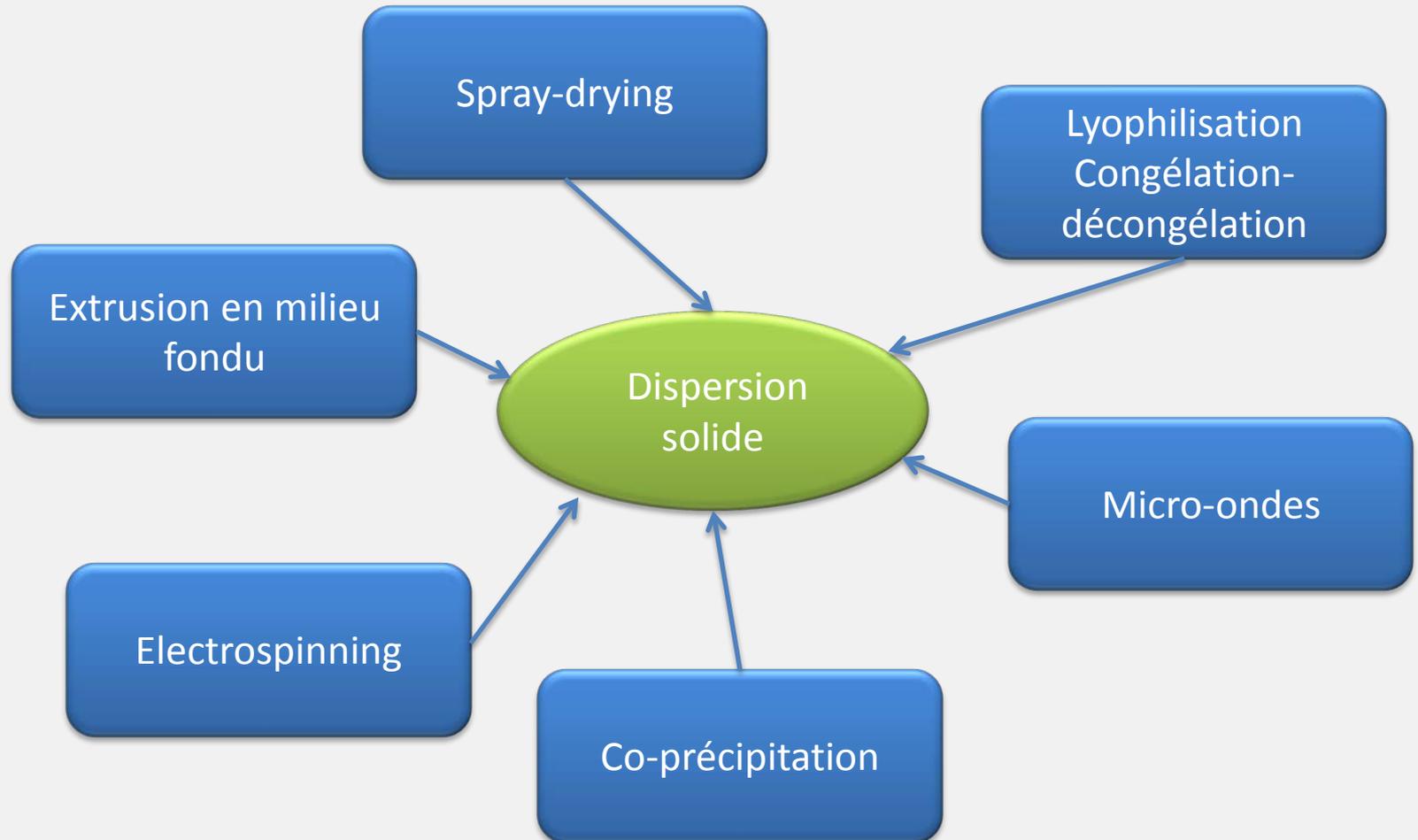
Dispersion solide cristallin



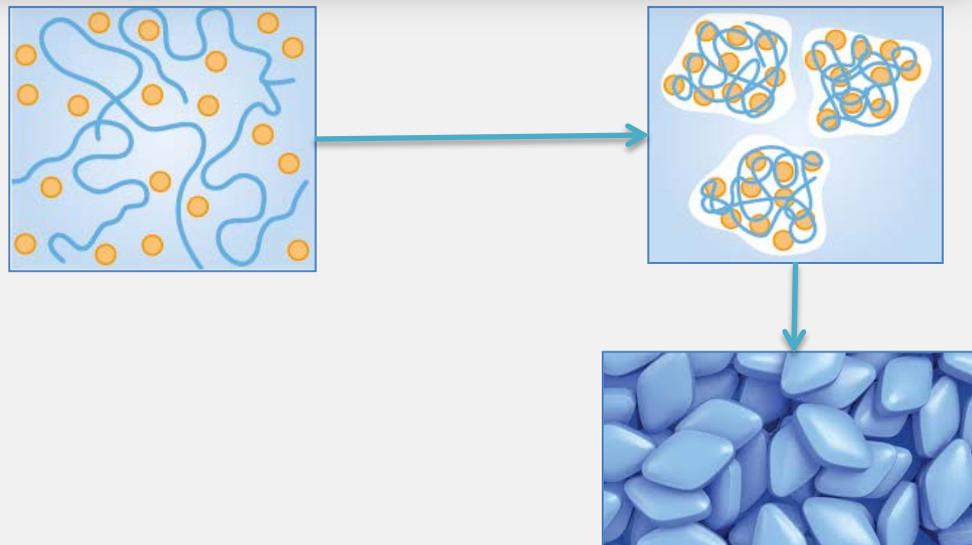
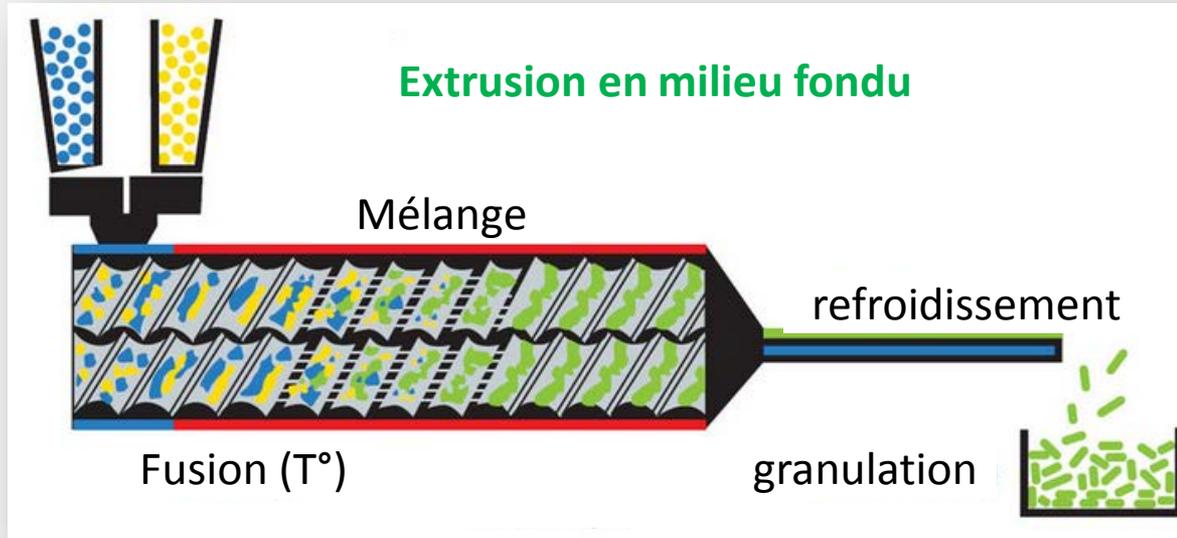
Vitesse de dissolution

## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation

Exemples de procédés de fabrication des dispersions solides :



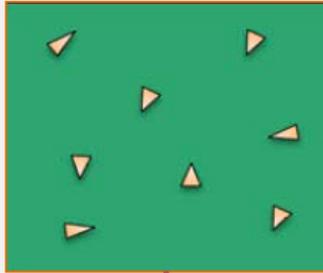
## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation



## 2. Solubilité et stratégies de solubilisation

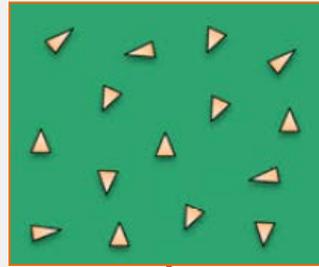
### Stabilité physique:

Dispersion moléculaire  
[PA] < solubilité crist.

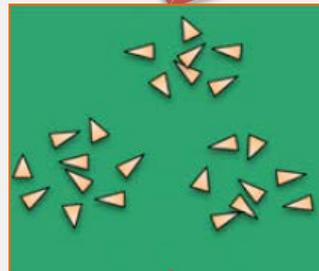


*Stabilité thermodyn.*

Dispersion moléculaire  
[PA] > solubilité crist.

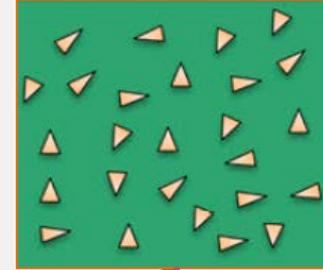


*Séparation de phase*



*Cristallisation du PA (rapide)*

Dispersion moléculaire  
[PA] > solubilité amorph.



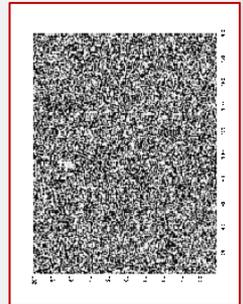
Monophasique

*Diffusion PA + réorientation*

*Décomposition spinodale*



biphasique



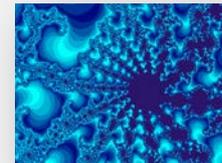
*NB. Déstabilisation physique possible des excipients*



# PREFORMULATION



1. Généralités
2. Solubilité
3. **Dissolution et dissolution intrinsèque**
4. pKa et coefficient de partage
5. Etat solide et Polymorphisme
6. Stabilité
7. Perméabilité et classification biopharmaceutique

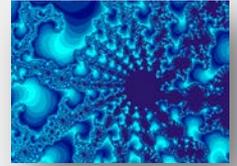


### 3. Dissolution et dissolution intrinsèque

#### Objectifs :

- Caractérisation physicochimique des PA
- Comparaison des formes polymorphiques
- Comparaison des différents sels
- Comparaison de différentes structures chimiques
- Détermination des conversions de sels

### 3. Dissolution et dissolution intrinsèque



**Vitesse de dissolution =  
Quantité de PA solubilisé par unité de temps**

*Equation de Noyes et Whitney :*

$$\frac{dm}{dt} = \frac{D.A.(C_s - C)}{h.V}$$

D = coefficient de diffusion du PA dans le milieu

A = surface spécifique du PA

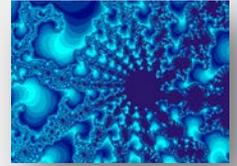
C<sub>s</sub> = concentration à saturation du PA

h = épaisseur de la couche de solvant entourant chaque particule de PA

C = concentration du PA à l'instant t

V = volume du milieu de dissolution

### 3. Dissolution et dissolution intrinsèque



#### Importance de la granulométrie : relié à A

Surface spécifique :  $A = \frac{\text{surface totale}}{\text{masse}} \quad \text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$

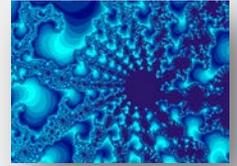
Ex : si particules sphériques  $A = \frac{n \cdot 4\pi \cdot r^2}{n \cdot \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r^3 \cdot \rho} = \frac{3}{r \cdot \rho}$

donc **diminution** de la taille  $\longrightarrow$  **augmentation** de A

$\longrightarrow$  Augmentation de la v de dissolution

Si PA peu solubles et dissolution = étape limitante  
division : amélioration de la biodisponibilité

### 3. Dissolution et dissolution intrinsèque



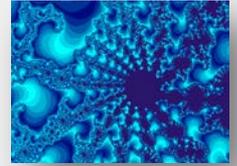
- Mesures de la granulométrie :
  - Compteur Coulter
  - microscopie optique couplée à l'analyse d'image (+ formes)
  - diffraction laser
  
- Mesures de la surface spécifique : adsorption d'azote (BET)

*Cas limites de la réduction de taille:*

- Agglomération : donc détermination taille optimale
- Risque de dégradation (stockage, in vivo)
- profil pharmacotoxicologique

ESSAI SUR ECHANTILLONS DE MEME GRANULOMETRIE !

### 3. Dissolution et dissolution intrinsèque



## Analyse par imagerie

- Microcopies optique et électronique
- visualiser des objets en deux dimensions
- permet d'apprécier non seulement la taille et la forme

### *Limitations :*

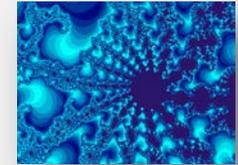
- liées à la préparation des échantillons (ex: particules se chevauchent)
- représentation bidimensionnelle de particules tridimensionnelles

### **Microcopies optique :**

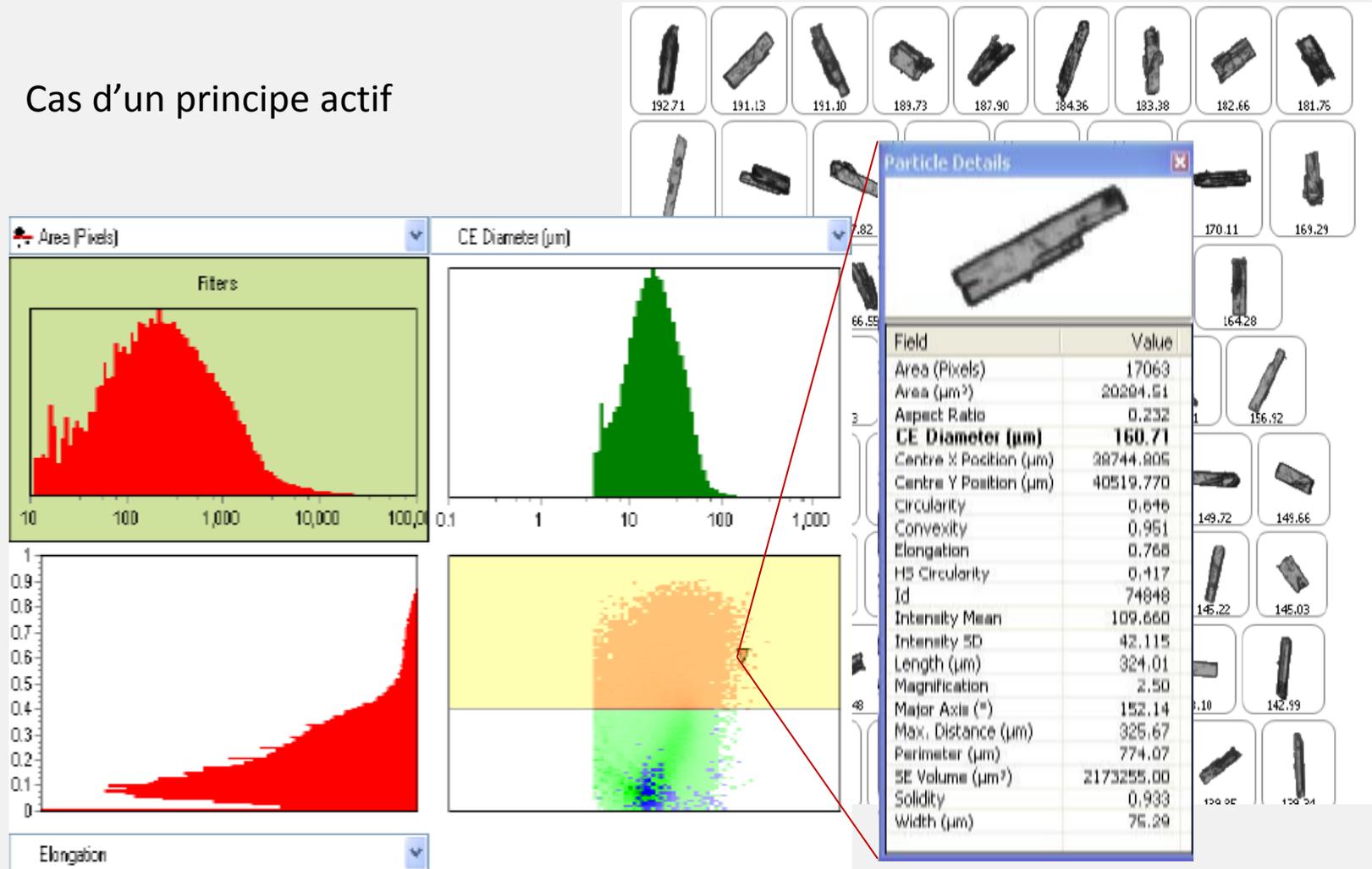


### 3. Dissolution et dissolution intrinsèque

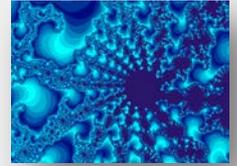
↳ Exemple d'analyse d'image : Importance de la morphologie



Cas d'un principe actif



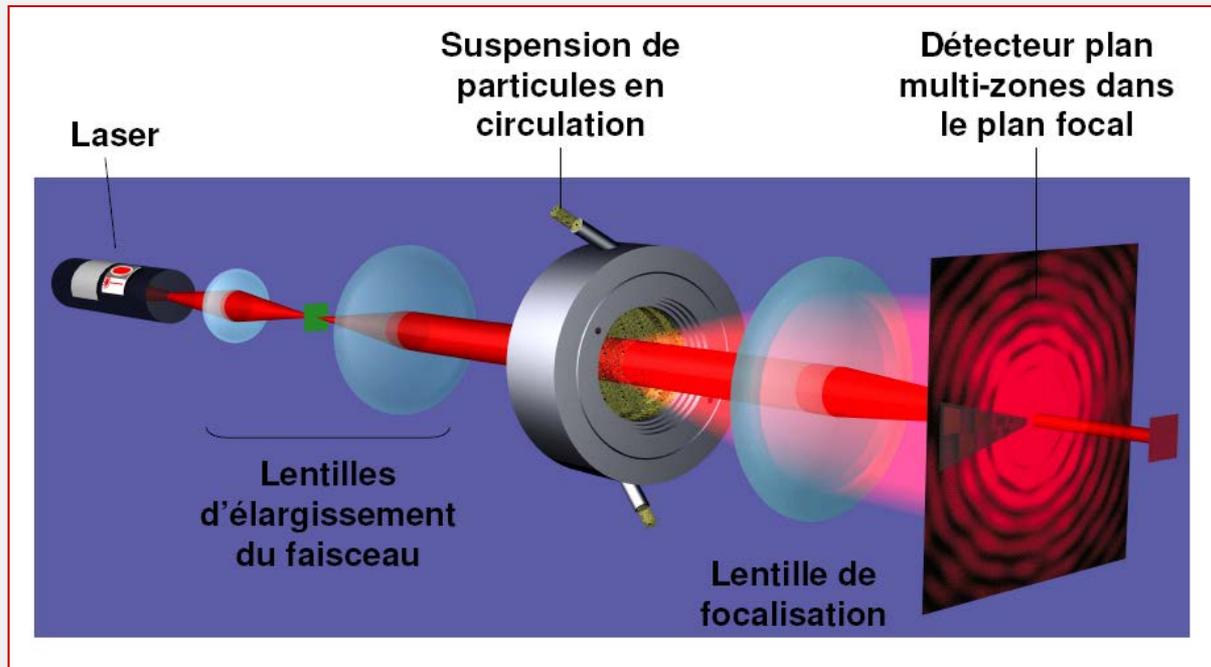
### 3. Dissolution et dissolution intrinsèque



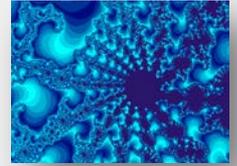
## Analyse granulométrique par diffraction de la lumière

LA GRANULOMÉTRIE LASER norme ISO13320:2009

- La distribution granulométrique est déduite de l'interaction entre un ensemble de particules et le faisceau laser incident par l'analyse de la tache de diffraction du faisceau.
- 2 modes de dispersion : sèche ou humide



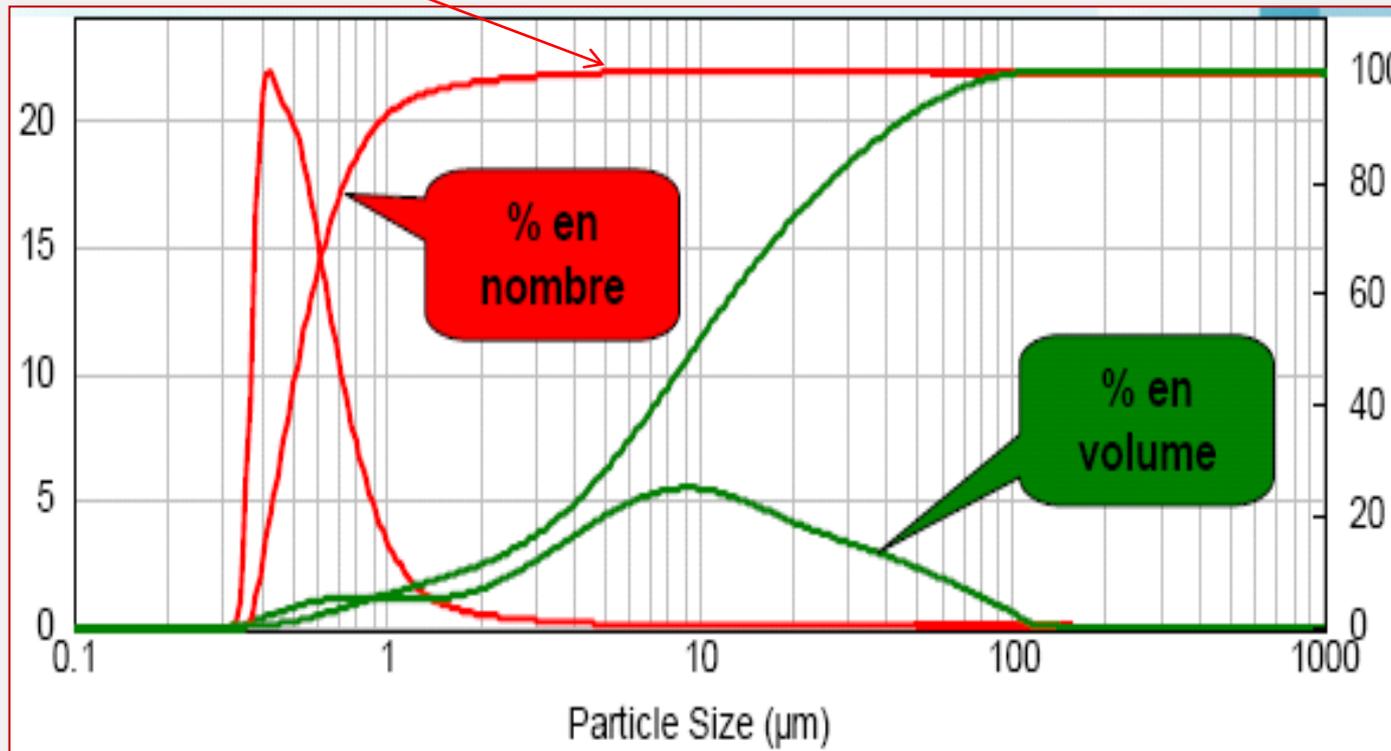
### 3. Dissolution et dissolution intrinsèque



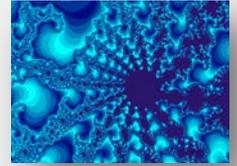
## Analyse granulométrique : attention à la méthode et à l'expression des résultats

Expression des résultats :

En cumulé



### 3. Dissolution et dissolution intrinsèque

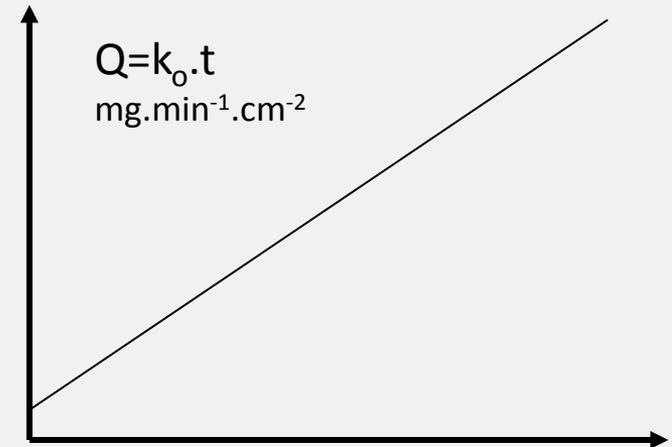


#### Dissolution intrinsèque :



200 mg de PA, cpé, 100 t/min, 20 min  
1 litre à 37°C

$A = \text{cste}$   
si  $C_s \gg C$

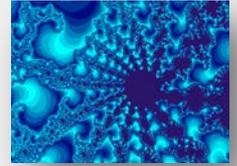


Pente = vitesse de dissolution



Caractéristique du PA dans les conditions du test

### 3. Dissolution et dissolution intrinsèque



#### ***Cylindre rotatif***

**Ph. Eur. & USP monograph  
500 –900 ml**

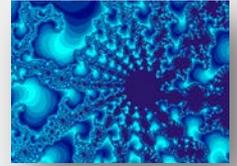


#### ***Distek®***

**Pas monographie Ph. Eur.  
500 –900 ml  
(mini: 100 & 200ml)**



### 3. Dissolution et dissolution intrinsèque



#### *pION® Intrinsic Dissolution*

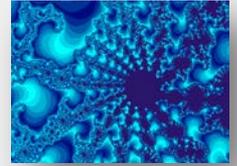


**Compacte/  $A = 0,071 \text{ cm}^2$  ( $\sim 1,5 \text{ mm}$ )**

**Dissolution cumulative/ Volume minimum : 15ml**

**Détection: fibre optique (trajet optique 5mm)**

### 3. Dissolution et dissolution intrinsèque

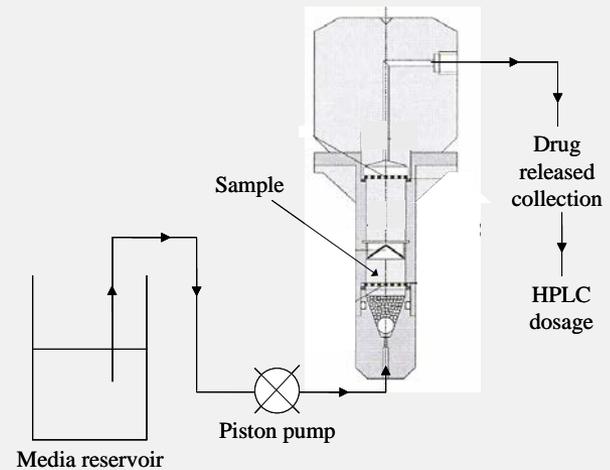


#### Milieu de dissolution :

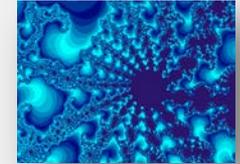
- Solutions tampons USP de pH 1 à 7.4
- Milieux simulés : à jeun (estomac, intestin)  
nourri (estomac, intestin)

#### Amélioration :

dissolution intrinsèque en cellule à flux



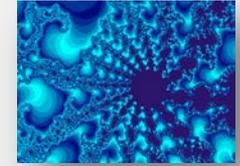
### 3. Dissolution et dissolution intrinsèque



## Composition of FaSSIF and FeSSIF

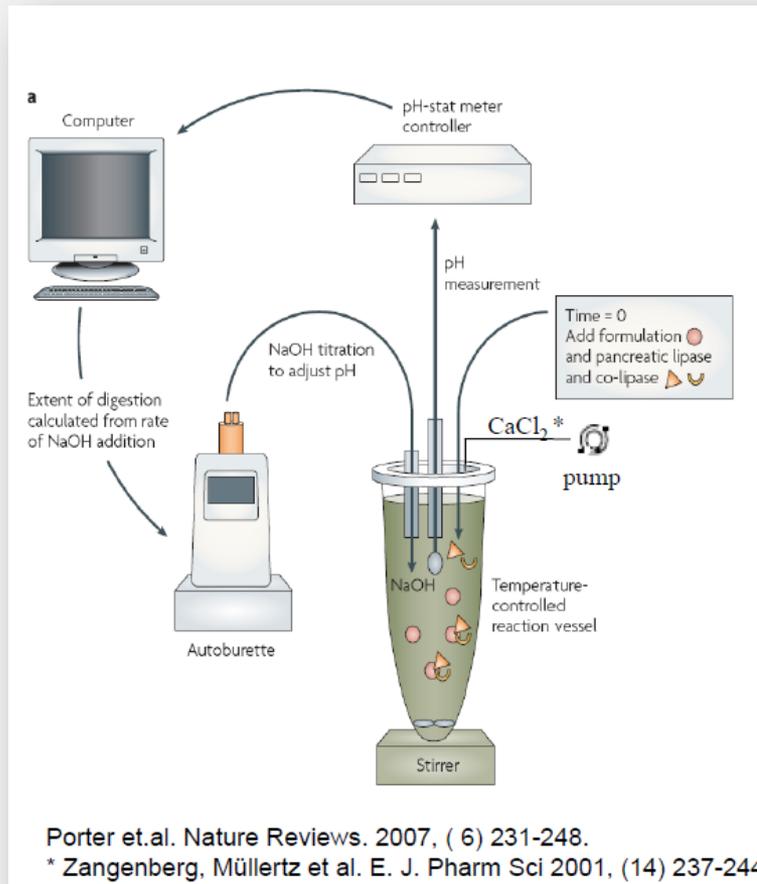
FaSSIF		FeSSIF	
pH	6.5	pH	5.0
Osmolarity	270 (10) mOsmol	Osmolarity	635 (10) mOsmol
Sodium taurocholate	3 mM	Sodium taurocholate	15 mM
Lecithin	0.75 mM	Lecithin	3.75 mM
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	3.9 g	Acetic acid	8.65 g
KCl	7.7 g	KCl	15.2 g
NaOH qs	pH 6.5	NaOH qs	pH 5.0
Deionized water qs	1 L	Deionized water qs	1 L

Galia, E., Nicolaidis, E., Horter, D., Lobenberg, R., Reppas, C., and Dressman, J.B. (1998): Evaluation of various dissolution media for predicting in vivo performance of class I and II drugs. *Pharm. Res.* 15:698-705.



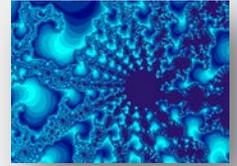
### 3. Dissolution et dissolution intrinsèque

## Modèle de lipolyse



- ✓ Modèle *in vitro* représentant la dynamique de la digestion des lipides *in vivo*
- ✓ Contient : tampon, SB, PL
- ✓ Lipase pancréatique
- ✓ Digestion contrôlée par addition de CaCl<sub>2</sub>
- ✓ pH gardé constant; AG libéré quantifié (titrage NaOH)
- ✓ Échantillons digérés : analytique

### 3. Dissolution et dissolution intrinsèque

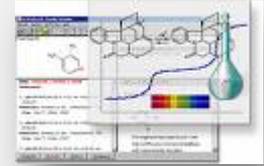


Dissolution intrinsèque en cellule à flux :  
Cellule mise au point par Merck-Serono

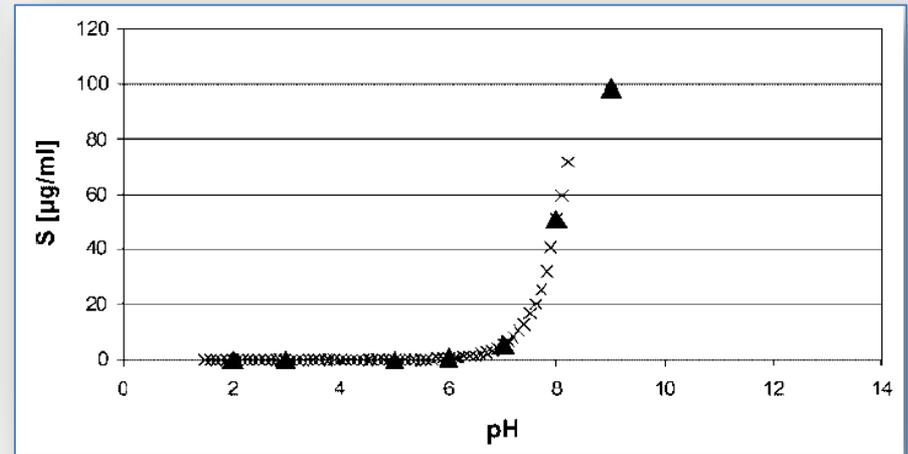
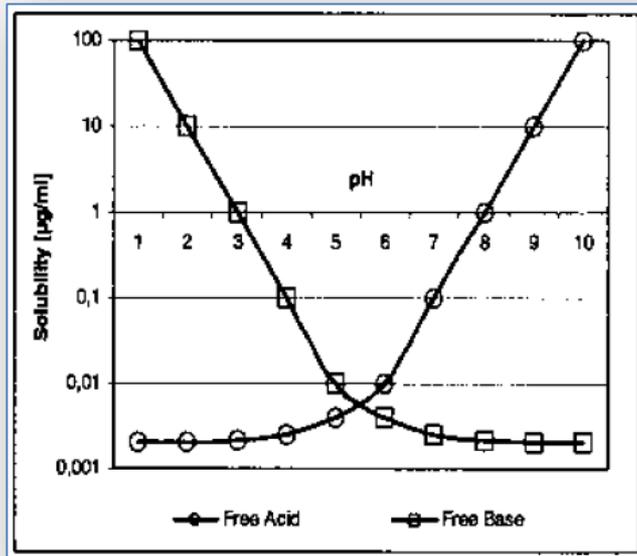


*Th. Lange, Merck-Serono*

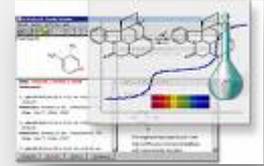
# 4. pKa et coefficient de partage



pKa et profil de solubilité :



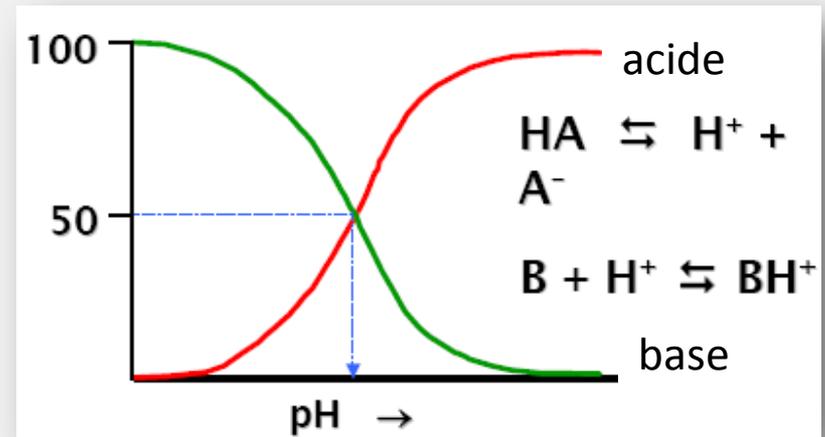
## 4. pKa et coefficient de partage

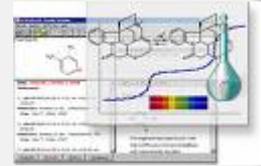


### pKa et absorption dans le TGI :

*Théorie du partage dépendant du pH :*

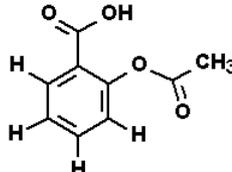
- Les composés **ionisables** passent les membranes sous **forme neutre**
- les **acides faibles** sont adsorbés au niveau de l'estomac
- les **bases faibles** au niveau de l'intestin



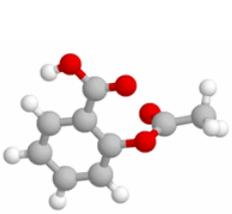
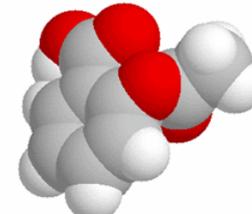


## 4. pKa et coefficient de partage

Exemple de l'acide acétylsalicylique :  $pK_a = 3.4$



Acide acétylsalicylique  
(Aspirine)

Acide faible donc :

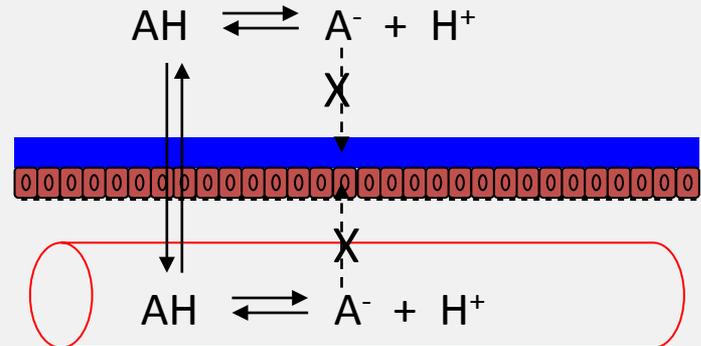
$$pH = pKa + \log \frac{[A^-]}{[AH]}$$

$$1.4 = 3.4 + \log \frac{[A^-]}{[AH]} \Rightarrow [AH] \sim 99\%$$

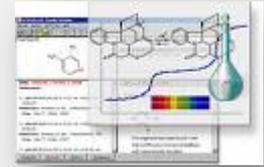
Milieu gastrique  
pH = 1.4

Barrière gastrique

Plasma  
pH = 7.4



$$7.4 = 3.4 + \log \frac{[A^-]}{[AH]} \Rightarrow [A^-] \sim 100\%$$



## 4. pKa et coefficient de partage

Exemple de l'acide acétylsalicylique :

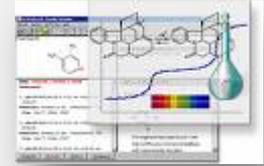
Donc passage favorisé dans l'estomac

Mais

- Forme peu soluble donc utilisation d'un sel ( $\nearrow$  de  $v$  dissolution)
- Forme solubilisée dans le milieu acide : précipitation sous formes de particules très fines  $\Rightarrow$  A très élevée, redissolution aisée

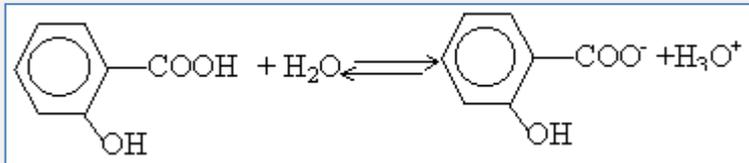
Sachant que c'est un équilibre, la forme neutre solubilisée est absorbée  $\Rightarrow$  déplacement de l'équilibre et pas de phénomène de saturation

## 4. pKa et coefficient de partage

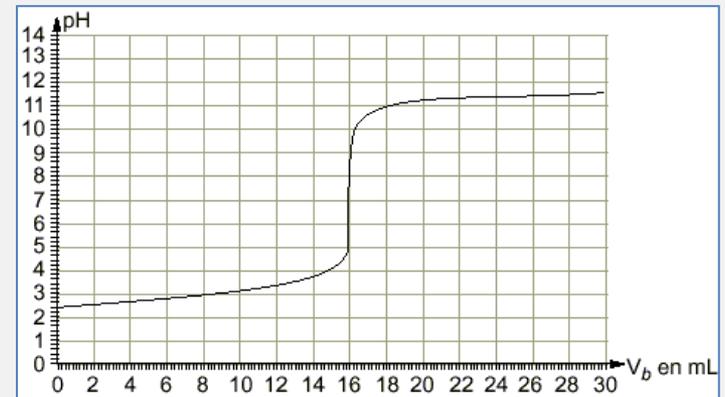


### Détermination du pKa :

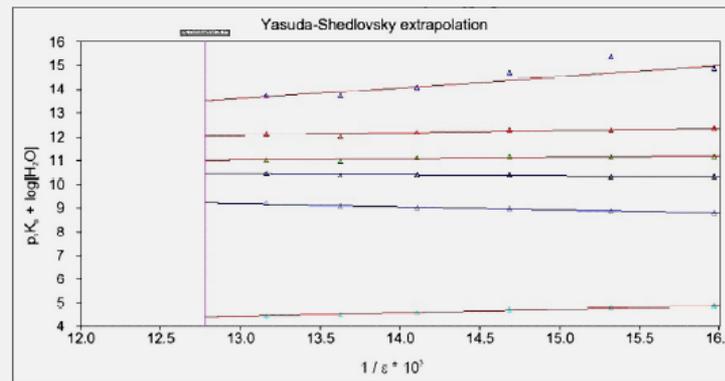
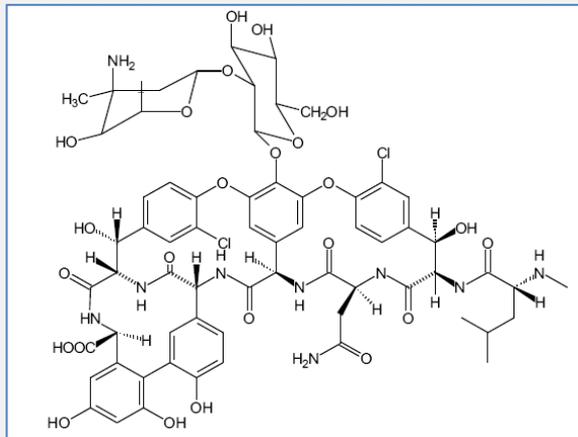
Titrimétrie classique : Ex de l'acide salicylique



Potentiométrie et spectroscopie

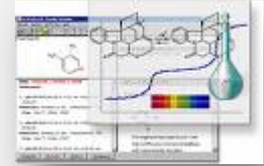


### Cas des PA complexes et/ou peu solubles :



- $pK_a 1 = 11.86$
- $pK_a 2 = 10.16$
- $pK_a 3 = 9.26$
- $pK_a 4 = 8.63$
- $pK_a 5 = 7.49$
- $pK_a 6 = 2.66$

## 4. pKa et coefficient de partage

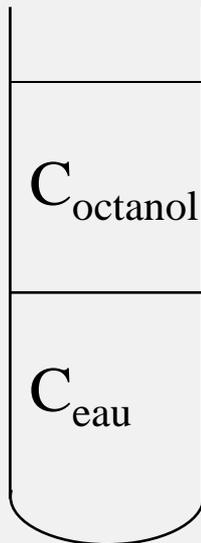


### Coefficient de partage apparent :

En biopharmacie et en général, les systèmes ne sont pas des solutions idéales et aucune correction n'est effectuée

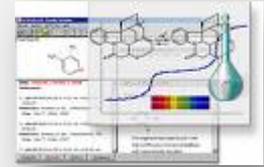
→ **Coefficient de partage octanol/eau ou LogP**

$$P = \frac{C_{\text{oct}}}{C_{\text{eau}}}$$



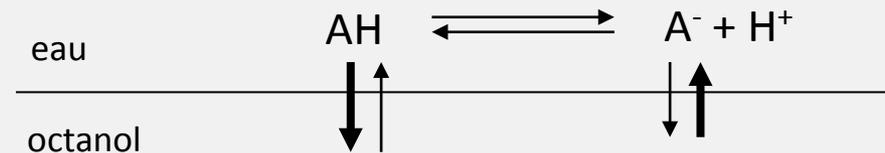
- Le coefficient de partage est un reflet de la liposolubilité d'un médicament

- Le passage des médicaments à travers des membranes biologiques (absorption, distribution et excrétion) et leur interaction avec les récepteurs sont fonction de la liposolubilité des médicaments



## 4. pKa et coefficient de partage

### Coefficient de distribution : $\log D_{pH}$



Acide faible :  $\text{AH} \leftrightarrow \text{A}^- + \text{H}^+$

$$P_0 = \frac{[\text{AH}]_{\text{octanol}}}{[\text{AH}]_{\text{water}}}$$

$$P_1 = \frac{[\text{A}^-]_{\text{octanol}}}{[\text{A}^-]_{\text{water}}}$$

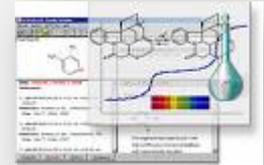
$$D = \frac{[\text{AH}]_{\text{octanol}} + [\text{A}^-]_{\text{octanol}}}{[\text{AH}]_{\text{water}} + [\text{A}^-]_{\text{water}}}$$

Base faible :  $\text{RNH}_3^+ \leftrightarrow \text{RNH}_2 + \text{H}^+$

$$P_0 = \frac{[\text{RNH}_2]_{\text{octanol}}}{[\text{RNH}_2]_{\text{water}}}$$

$$P_1 = \frac{[\text{RNH}_3^+]_{\text{octanol}}}{[\text{RNH}_3^+]_{\text{water}}}$$

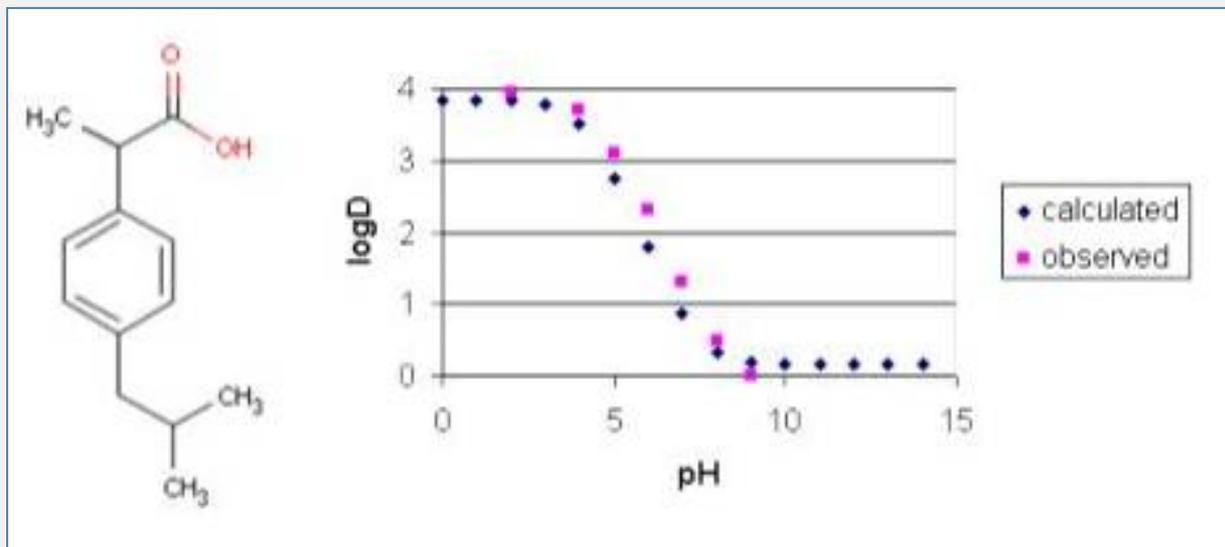
$$D = \frac{[\text{RNH}_2]_{\text{octanol}} + [\text{RNH}_3^+]_{\text{octanol}}}{[\text{RNH}_2]_{\text{water}} + [\text{RNH}_3^+]_{\text{water}}}$$



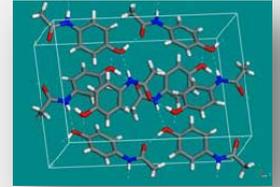
## 4. pKa et coefficient de partage

Mesures sur une gamme de pH : variation du Log D vs pH

Ibuprofène : acide faible



## 5. Etat solide - polymorphisme



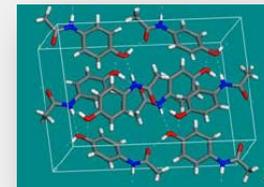
### Définition simplifiée du polymorphisme :

- C'est l'aptitude d'une molécule à exister à l'état solide suivant diverses structures cristallines, mais conduisant bien sûr au même état thermodynamique une fois dissous, à l'état fondu ou à l'état gazeux.

- Si la(les) structure(s) cristalline(s) contien(nent) en quantité stœchiométrique (au moins en première approximation) des molécules de solvants ou d'eau.

Solvates/hydrates  $\approx$  PSEUDOPOLYMORPHISME

## 5. Etat solide - polymorphisme



Différences d'apparence externe  
**HABITUS**

Différences de structure interne

Forme amorphe

**AMORPHE**

Forme cristalline

**POLYMORPHES**

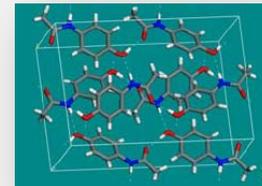
Adduits moléculaires

Stoechiométriques

**SOLVATES, HYDRATES  
PSEUDOPOLYMORPHES**

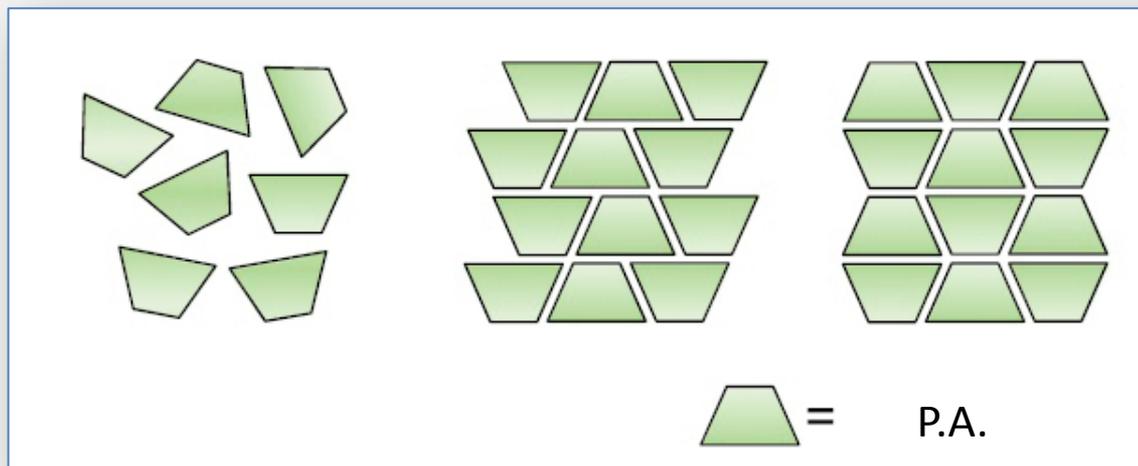
Non stoechiométriques  
**Composés d'inclusion**

# 5. Etat solide - polymorphisme



Amorphe

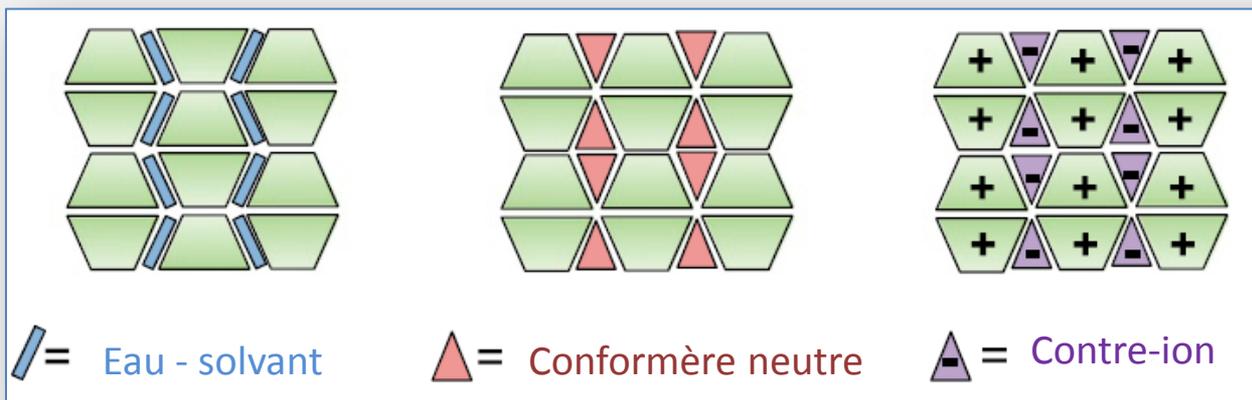
Polymorphe



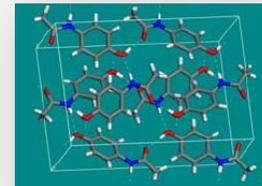
Hydrate -solvate

Co-cristal

sel

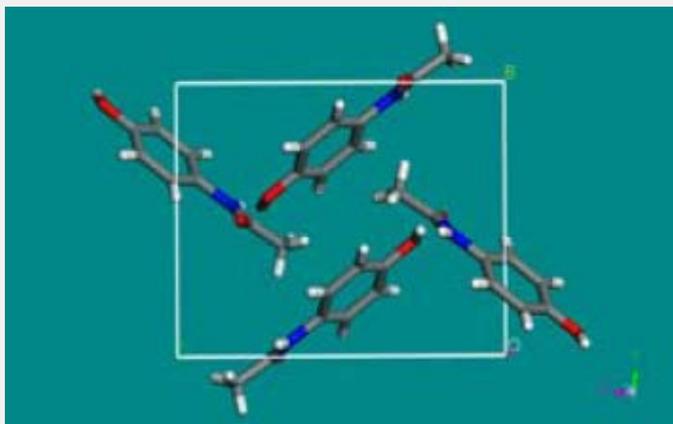


## 5. Etat solide - polymorphisme

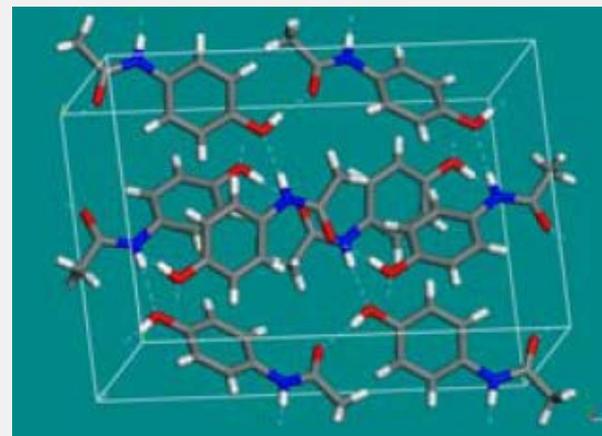


Exemple du paracétamol :

Représentation des mailles cristallines

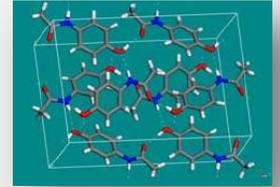


Forme 1



Forme 2

## 5. Etat solide - polymorphisme



### ❑ Conséquences : Modification des caractéristiques :

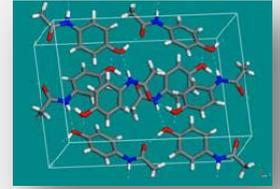
- point de fusion
- stabilité (physique, chimique)
- solubilité, V de dissolution
- aptitude au process

⇒ Répercussions sur la biodisponibilité!

### ❑ Méthodes de mise en évidence des formes polymorphes :

- Cristallographie : Diffraction des rayons X
- Morphologie : Microscopie
- Transition de phases : Analyse thermique (TG, ATD, DSC)
- Analyse spectrale : IR, Raman,  $^{13}\text{C}$ -RMN
- Caractères physiques : solubilité, point de fusion

## 5. Etat solide - polymorphisme



Chaque forme cristalline est caractérisée par une énergie libre  $G$  (ou enthalpie libre de Gibbs), disponible pour toute réaction physico-chimique possible.

Pour deux formes identifiées : si  $G_1 > G_2$

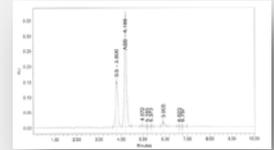
$$G_1 - G_2 = \Delta G = R.T.\text{Log} \frac{S_1}{S_2} = R.T.\text{Log} \frac{J_1}{J_2} = R.T.\text{Log} \frac{k_1}{k_2}$$

$S_1, S_2$  = Solubilités à saturation des formes cristallines 1 et 2 (à  $T$  et  $P$  données)

$J_1, J_2$  = Vitesses intrinsèques de dissolution des formes cristallines 1 et 2

$K_1, k_2$  = Constantes cinétiques de réaction des formes cristallines 1 et 2 dans tout processus physico-chimique donné

## 6. Stabilité



### Cause de l'instabilité du PA :

➤ **Chimiques :**

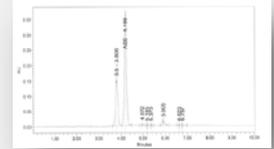
- Oxydation
- Hydrolyse
- Photodégradation ou Photolyse...
- Isomérisation

➤ **Physiques :**

- Température
- Mécanique
- Précipitation

Sur FP : Interaction(s) avec les excipients, conditionnement

## 6. Stabilité



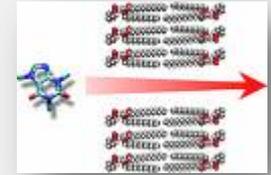
### Tests adaptés en préformulation : état solide, solutions

Tests de stress (stabilité, compatibilité) :

- 20 °C
- 5 °C
- 25 °C/ 60 % RH
- 30 °C/ 60 % RH and 30 °C/ 65 % RH
- 40 °C/ 75 % RH
- Photostabilité
- Cycles congélation-décongélation
- Tests spécifiques des FP (ex :semi-solides)

Existence des ICH

# 7. Perméabilité et classification biopharmaceutique / ex. de la voie orale

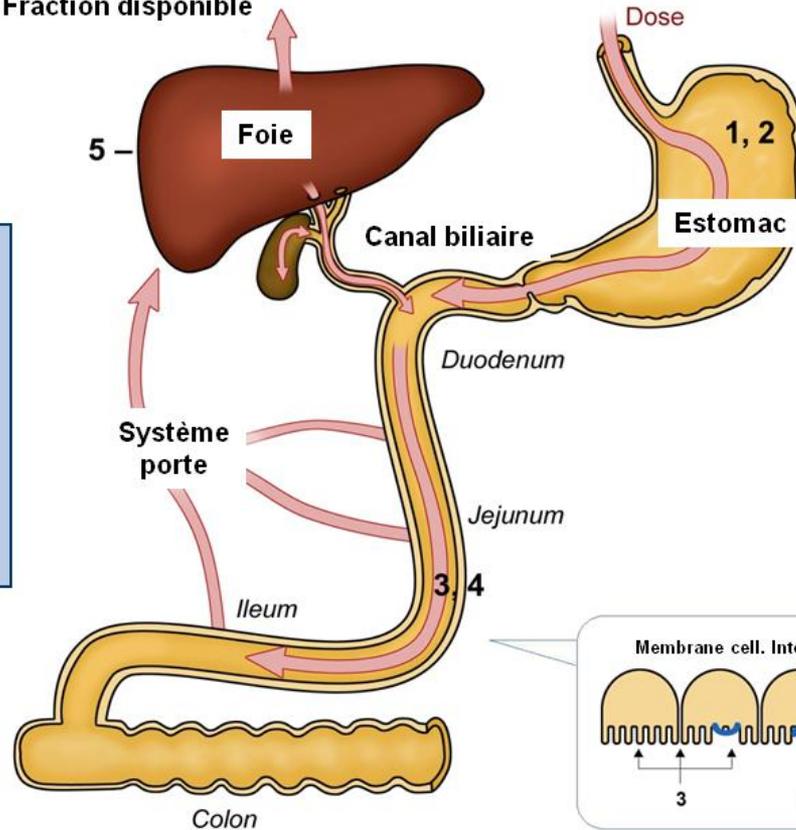


## Absorption intestinale

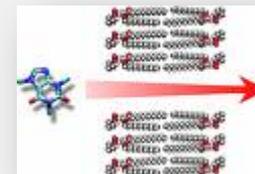
- 1,2 – Stabilité + Solubilité
- 3 – Tr. Passif + Actif
- 4 – Pgp efflux + CYP 3A4
- 5 – 1<sup>er</sup> passage hépatique

## Biodisponibilité (%F)

### Fraction disponible



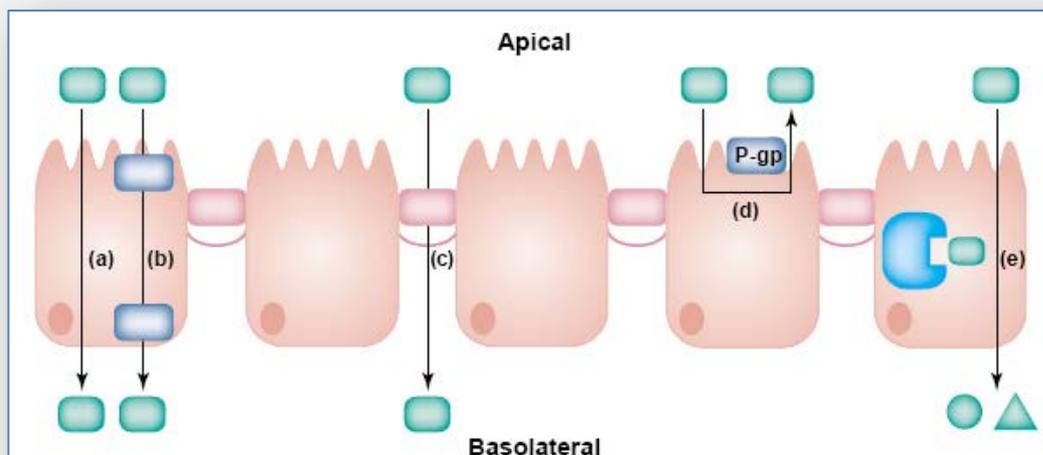
# 7. Perméabilité et classification biopharmaceutique / ex. de la voie orale



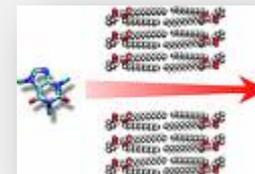
## Rappels :

	Surface (m <sup>2</sup> )	Longueur (cm)	pH
Estomac	3.5	0.25	1.0-2.0
Duodénum	1.9	~35	4.0-5.5
Jéjunum	184	~280	5.5-7.0
Iléon	276	~420	7.0-7.5
Colon et rectum	1.3	~150	7.0-7.5

## Mécanismes d'absorption des PA :

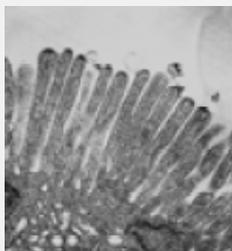


# 7. Perméabilité et classification biopharmaceutique / ex. de la voie orale

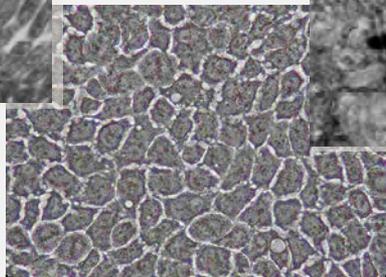
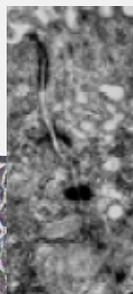


## Test de perméabilité sur cellules CaCo2 :

microvillosités

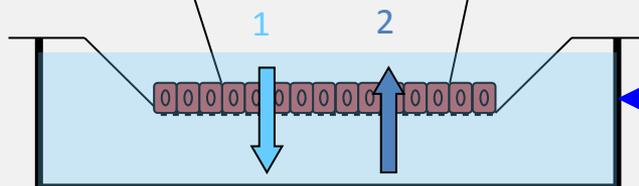


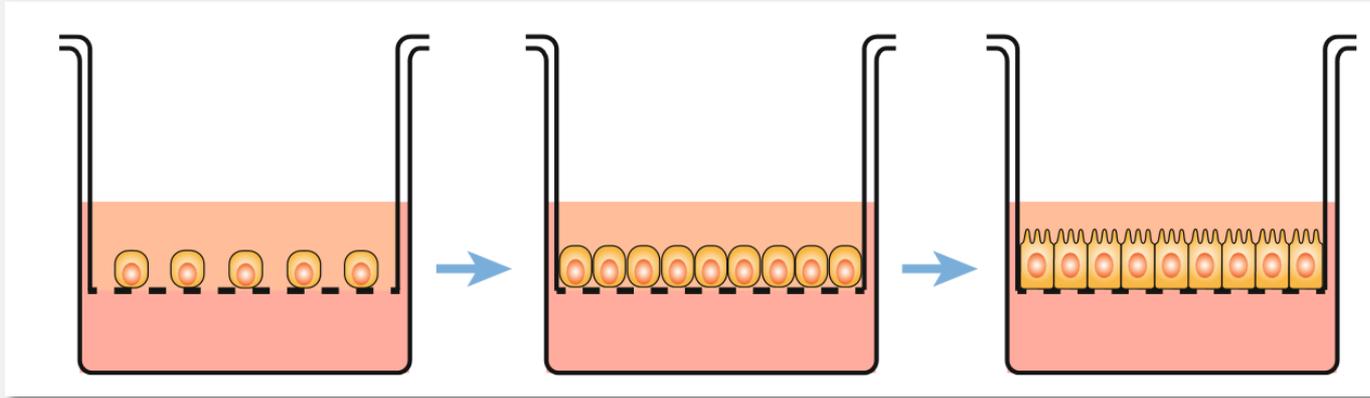
Jonctions serrées



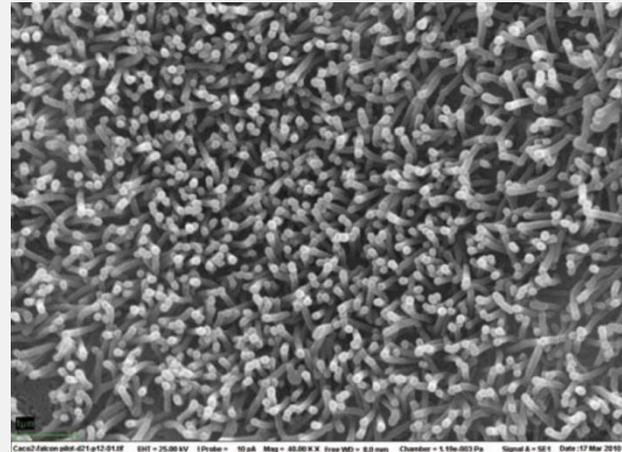
Monocouche cellulaire

Système automatisé

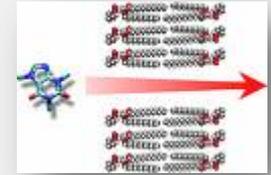




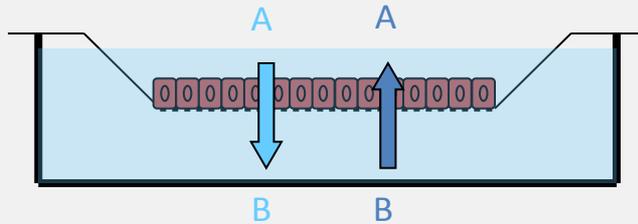
21 jours pour  
- confluence  
- différenciation



## 7. Perméabilité et classification biopharmaceutique / ex. de la voie orale



$$P_{app.} = \frac{dQ}{dT} \cdot \frac{1}{C_0} \cdot \frac{1}{A} \quad (\text{cm/sec.})$$

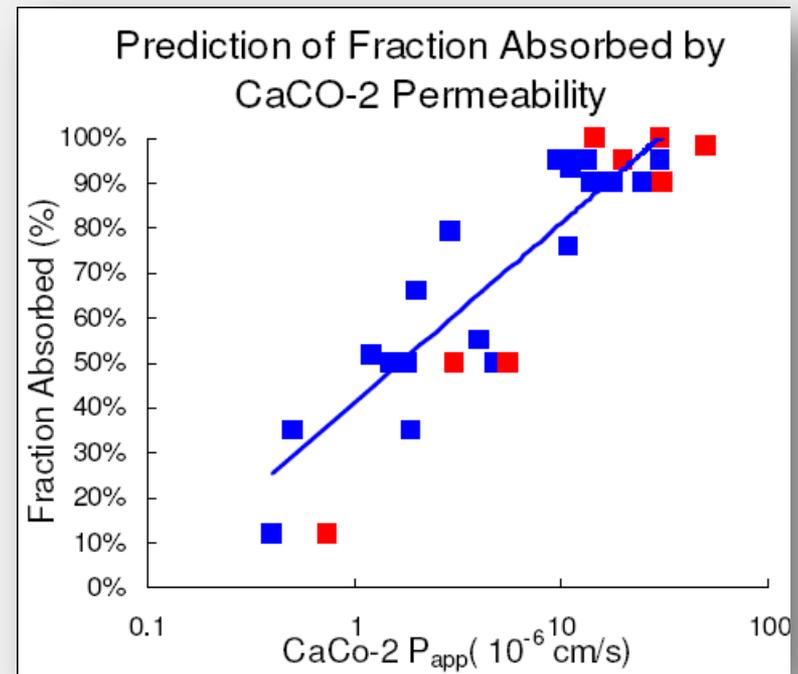


*Test permettant aussi d'identifier :*

- Un efflux actif (étude/basolateral à apical et  
vice versa : ratio of B-A/A-B)

Si  $>1$  : efflux actif

- Inhibiteurs of efflux transporteurs d'efflux  
verapamil (inhibiteur P-gp)

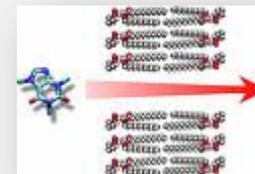


Corrélation entre  $P_{app}$  et absorption chez l'homme



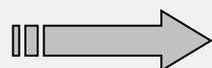
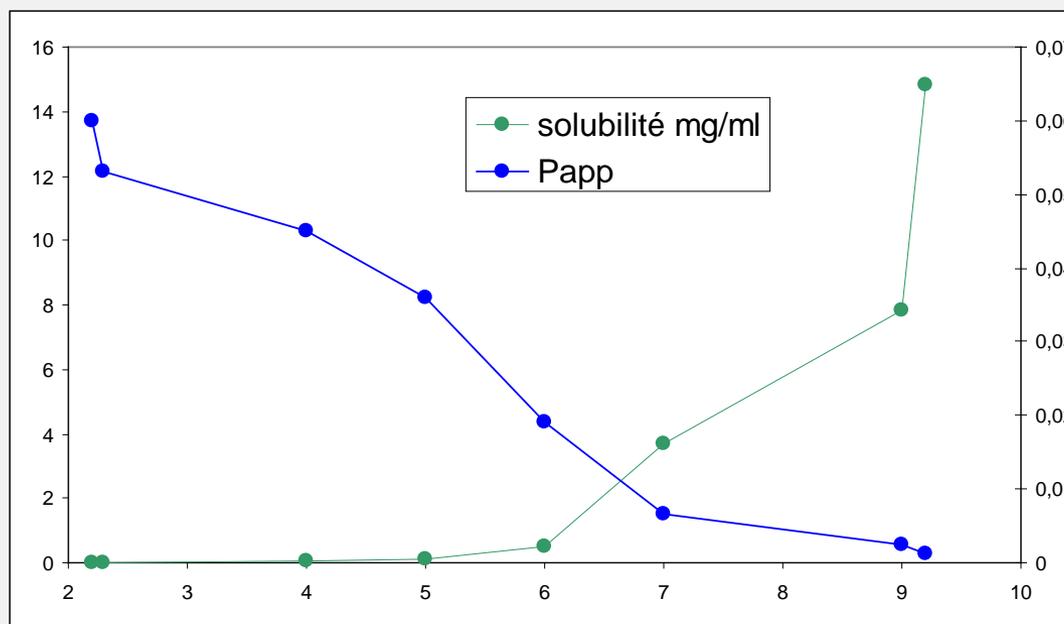
**Tecan Genesis CPW 150 workstation**

# 7. Perméabilité et classification biopharmaceutique / ex. de la voie orale



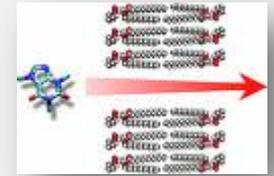
## Relation solubilité-perméabilité :

Exemple de l'ibuprofène

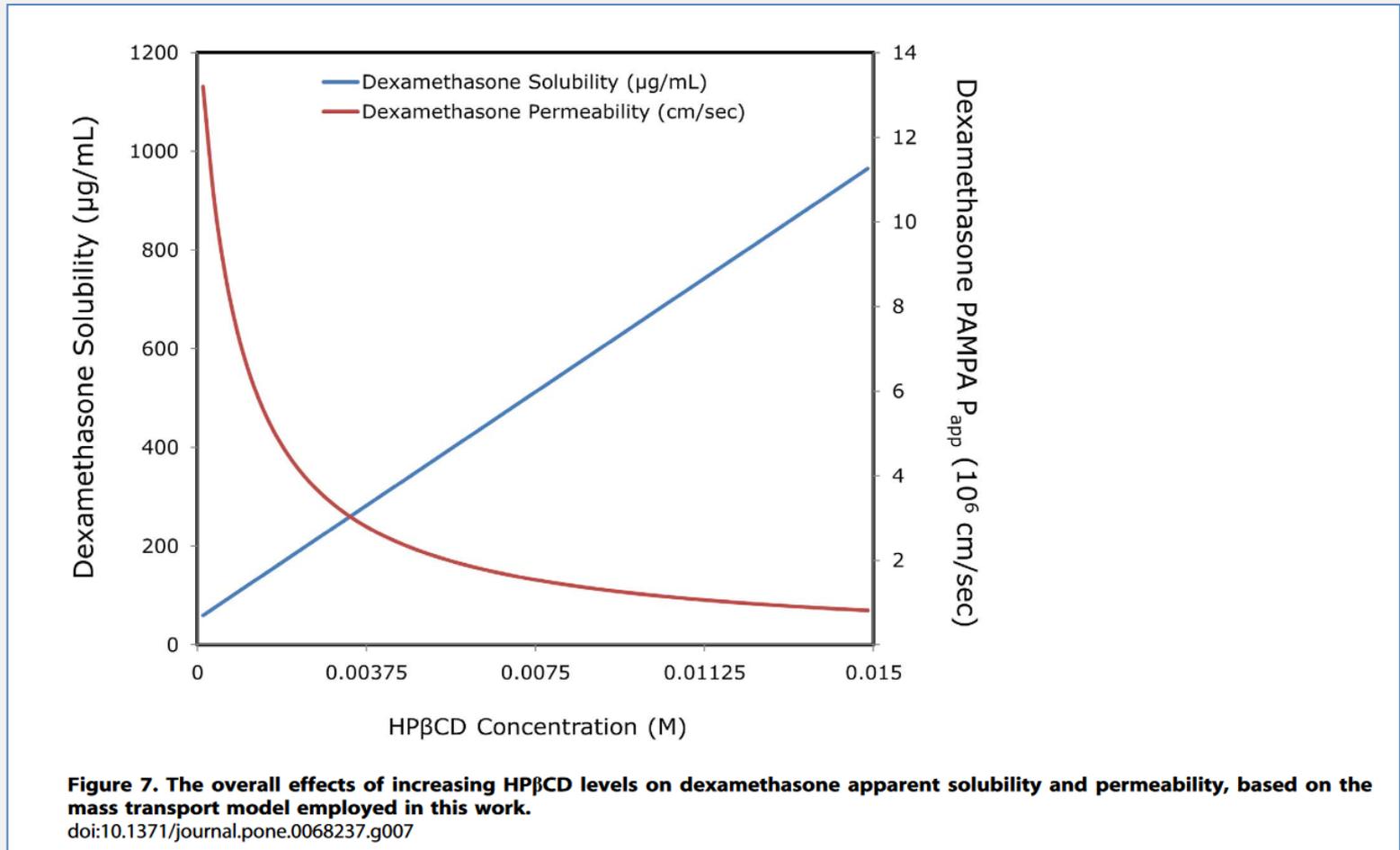


d' où l'existence de la B.C.S

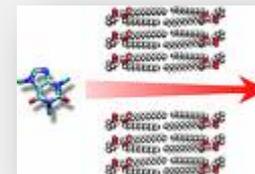
## 7. Perméabilité et classification biopharmaceutique / ex. de la voie orale



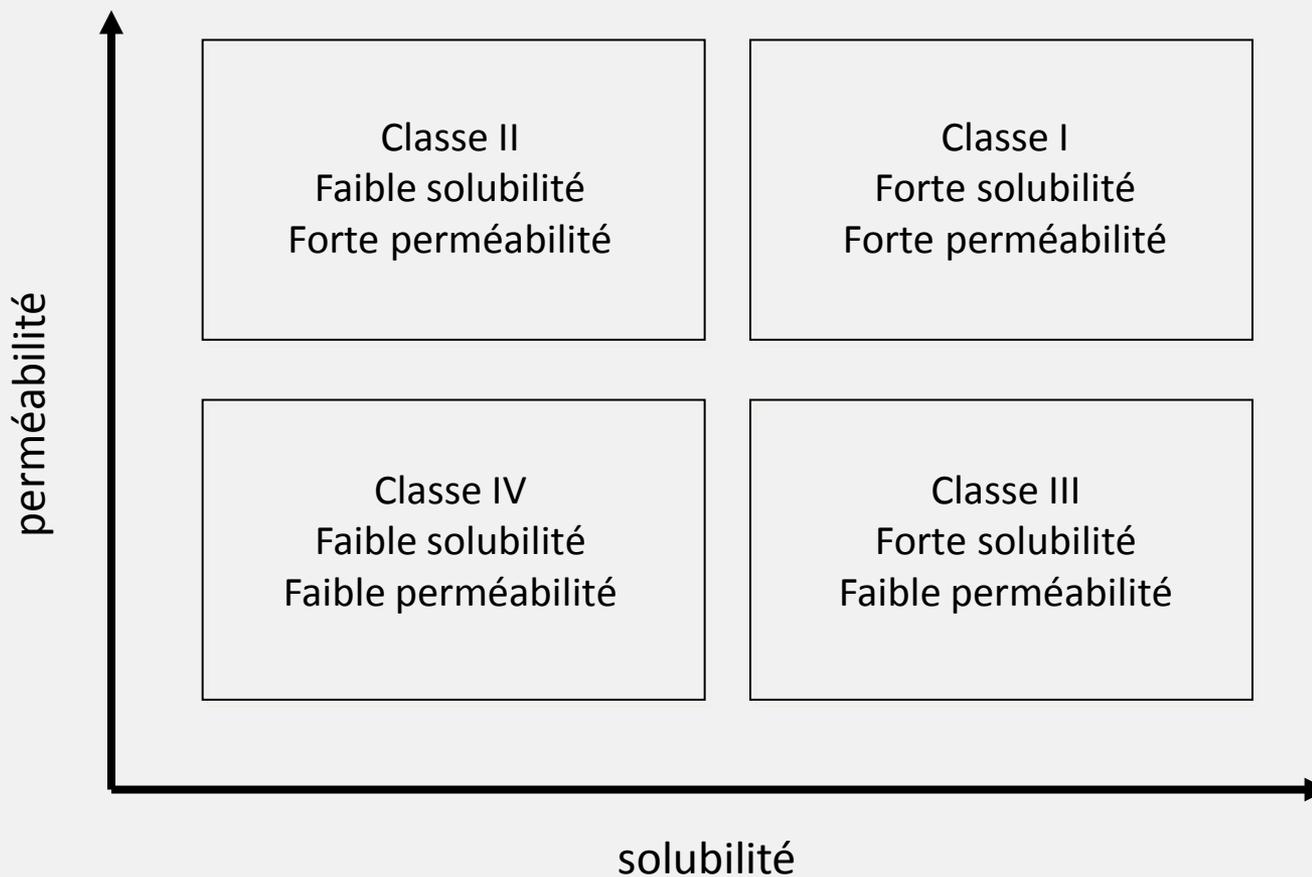
### Relation solubilité-perméabilité : reprise de l' exemple d'utilisation de CD



## 7. Perméabilité et classification biopharmaceutique / ex. de la voie orale

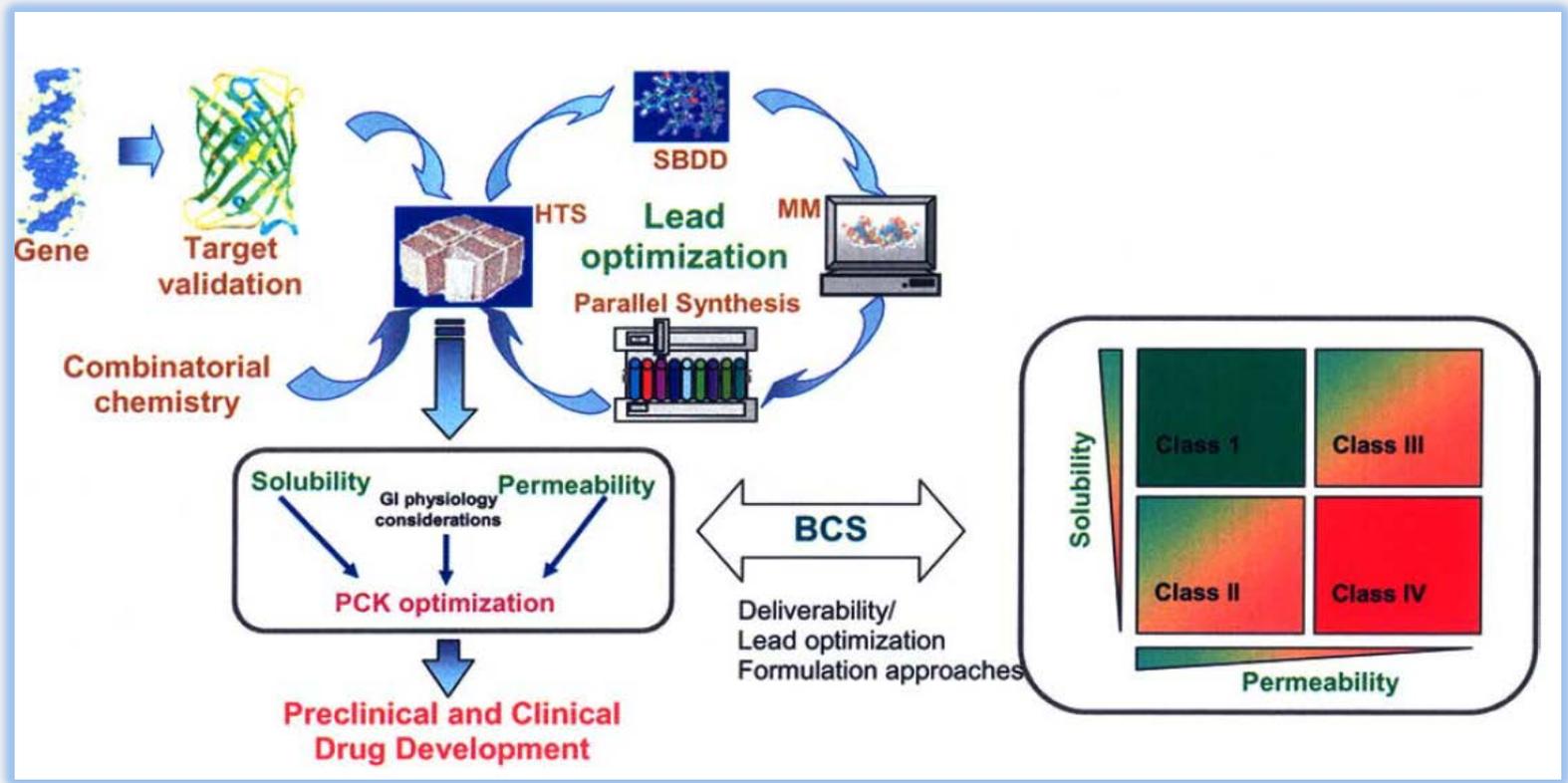


### Système de classification biopharmaceutique

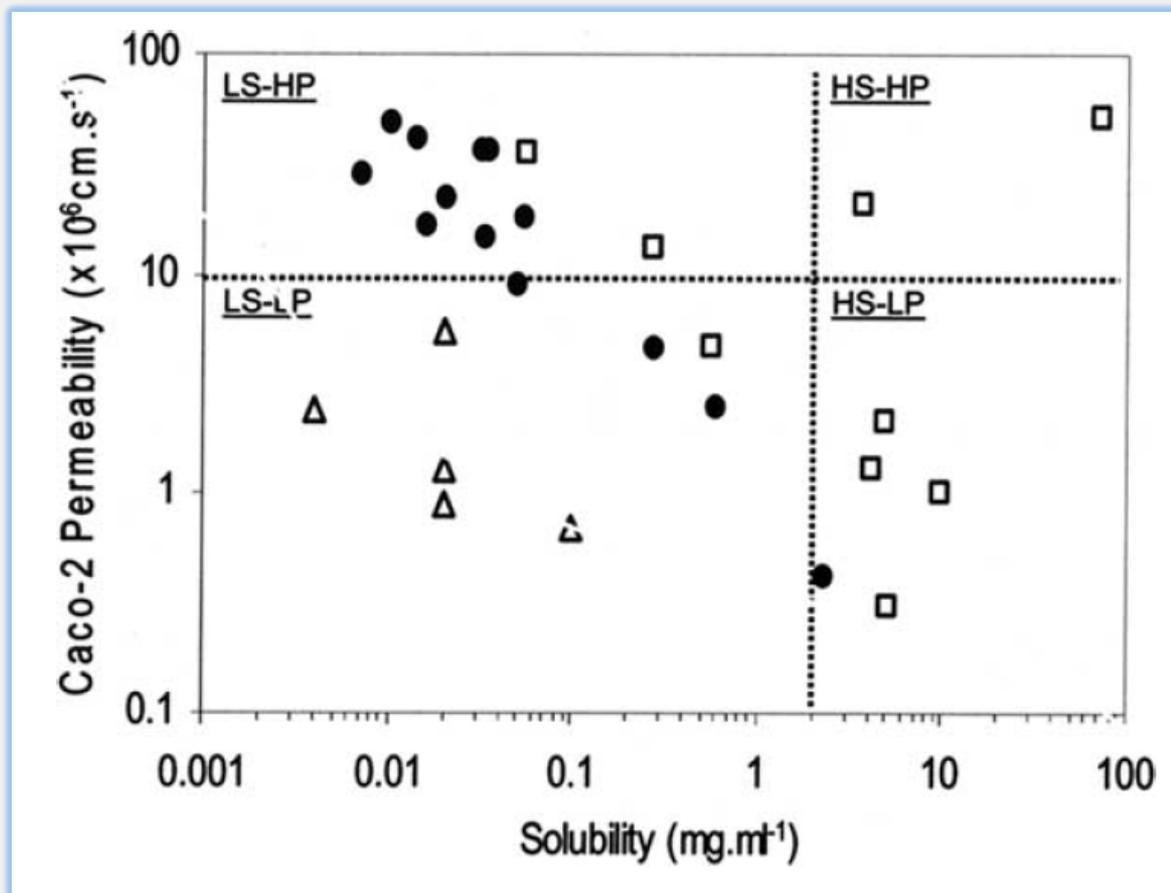


*Amidon et al., 1995, Pharm. Res.*

# Programme R&D : intègre la dimension biopharmaceutique



## Exemples de dérivés de l'oxazolidinone



Biodisponibilité chez le rat :  
faible ( $\Delta$ ), modérée ( $\bullet$ ) et complète ( $\square$ )