

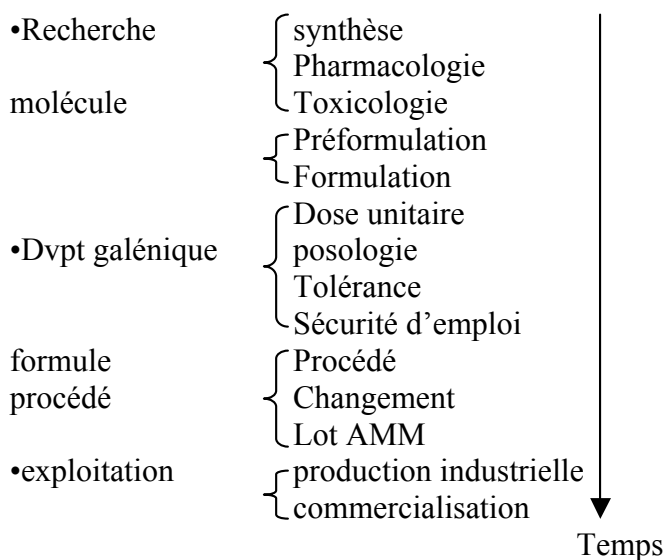
Préformulation des formes solides

I préalables aux études de préformulation

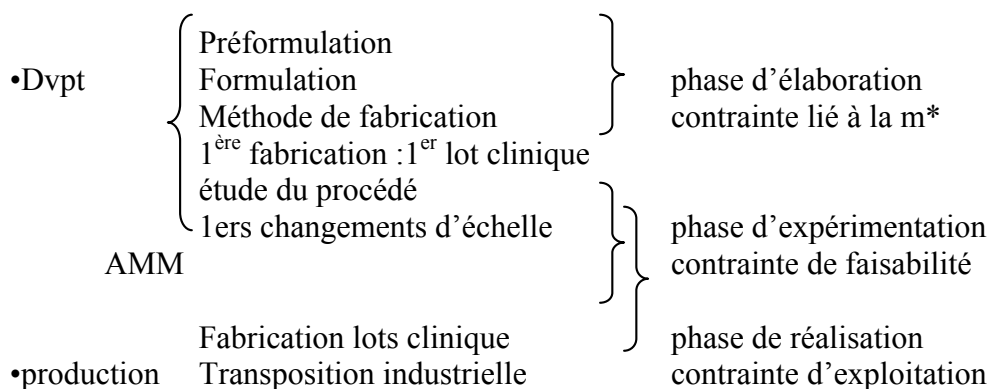
◆objectif de la préformulation :recueillir toutes les infos utiles formuler un PA et dvper une forme pharmaceutiques stable ayant la biodisponibilité maximale tout en étant compatible avec une production industrielle

La préformulation consiste à recueillir l'ensemble des caractérisiques physiques et physicochimique du Pa qui doit être formulé
=étude et maitrise de ces caractéristiques :on peut jouer sur certaines d'entre elles

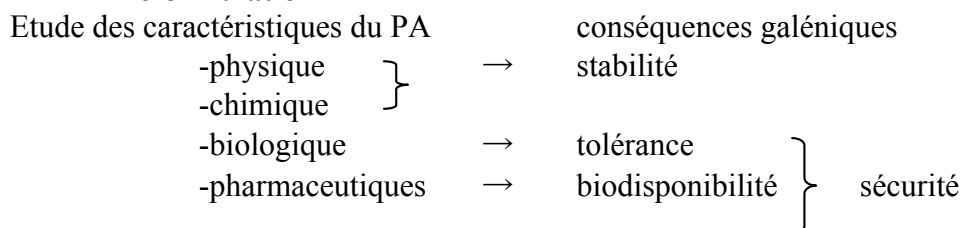
Role de la galénique dans le développement de mdt



Processus de mise au point et de dvpt



Préformulation



-organoleptiques → acceptabilité
 la stabilité doit être garantie de la fabrication à l'administration
 biodisponibilité :liée à l'absorption

choix du meilleur dérivé → % PA
 nature ion associé
 solubilité
 coefficient de partage
 goût et odeur
 point de fusion

différenciation des caractéristiques optimales de ce dérivé → stéréoisomères
 polymorphisme
 densité apparente
 granulométrie
 état de surface

cdt° d'environnement → solvataion
 amélioration des caractéristiques protection (in vitro ,in vivo)
 stabilisation

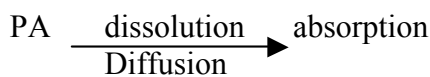
sélection des excipients → interaction
 état d'équilibre

la formulation d'un PA doit prendre en compte :

- les cdt° biopharmaceutiques =fact qui vont influencer sur l'absorption du Pa
- les caractéristiques physiques et chimiques
- les caractéristiques thérapeutiques :nature de la pathologie et fact inhérents aux patients

base des études de préformulation

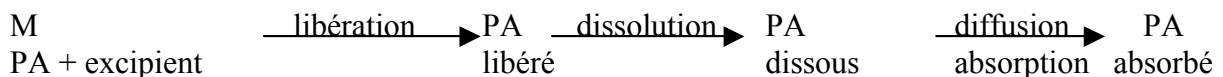
pour être absorbé ,tout le PA doit être dissout



-vitesse de dissolution ds les liq de l'organisme
 -vitesse de diffusion des m* dissoutes vers les parois cellulaires
 conditionnent l'absorption

couche d'eau non agitée =mucus qui tapisse l'épithélium intestinal :PA doit la traverser avant l'absorption au niveau membranaire

voie orale :



L'étape primordiale est la libération du PA

- si vitesse de libé > aux vitesses de dissolution et de diffusion ,la libé n'a pas d'influence dans l'absorption
- si de libé trop lente et < aux vitesses de dissolution et de diffusion ,la libé est l'étape limitante

a) dissolution

équation de Noyes et Whitney

$$dm/dt = DA/hV \times (C_s - C)$$

dm/dt = vitesse de dissolution = masse de PA dissout / u de tps

m = masse de PA dissout à l'instant t

A = surf d'échange entre produit non dissout et milieu

D = coefficient de diffusion du PA ds le milieu

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

V = volume du milieu de dissolution

C = conc du PA à saturation ↔ conc max de PA qu'on peut dissoudre

C_s conc du PA à saturation

Sur cette équation ,on peut jouer sur A et sur $(C_s - C)$

V très important → $C_s \gg \gg C$

PA ayant C_s très élevée → dm/dt très gde (solubilité)

(+ un PA est soluble ,+ sa vitesse de dissol est gde

dès que le PA est dissout ,il est susceptible d'être observé → déplacement de l'eq vers l'absorption

les cdt° physio influencent notoirement le comportement de dissolution du PA

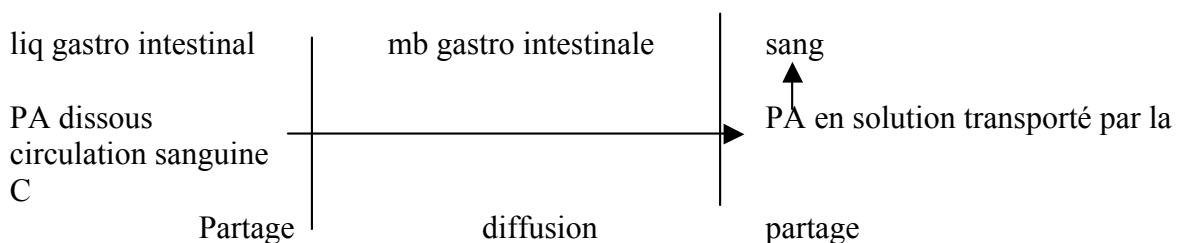
-le phéno d'absorption se surimpose à celui de dissolution

$(C_s - C)$ ne dpd pas que de l'équation mais aussi du phéno d'absorption

-l'épaisseur de la couche de solvant peut être notoirement ↓ du fait du phéno de péristaltisme intestinal du à des forces de cisaillement

-surf d'échange peut être maîtrisée en donnant une certaine granulométrie qui va ↑ A

b) absorption



$$dQ/dt = DA/h PC$$

dQ/dt = vitesse d'apparition du PA ds le milieu accepteur (san)

D = coefficient de diffusion du PA ds la mb

A, h = surface et épaisseur de lamb

C = conc du PA en solution ds le milieu donneur (liq gastro intestinal)

P = coefficient de partage vs milieu donneur et mb

II étude des caractéristiques du PA

2.1 Pureté

en préformulation, le PA a été contrôlé du point de vue impuretés par le service chimie
s'il y a impureté, le galéniste doit juger si elles peuvent affecter la stabilité et l'aspect des produits finis

certaines de ces impuretés peuvent être considérées comme étant potentiellement toxique
(ex : amines aromatiques)

2.2 dissolution intrinsèque

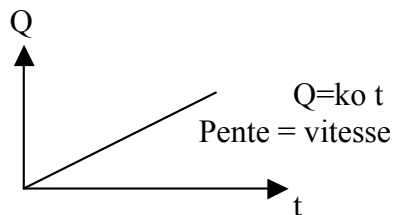
n'intéresse que la vitesse de dissolution du PA seul
stricte application de l'équation de N et Whitney à surf cste
pour être à surf cste, comprimé de PA pur, pas d'excipient) placé au bout d'un axe qu'on fait tourner

dissolution à l'interface PA/solvant
disque rotatif

$$S = c_{ste}$$

$$A = c_{ste}$$

$$dQ/dt = DA/hV (C_s - C) \quad (c_{dt} \text{ stricte : } C_s \gg C)$$



$$\text{unité} = \text{mg}/\text{min}/\text{cm}^2$$

PA dont vitesse < 0.1

\Rightarrow dissolution = étape limitante

- diminution de la taille des particules
 - =augmentation de la surf d'échange
 - =augmentation de la vitesse de dissolution

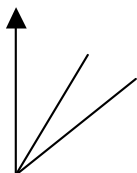
ex : Griséofulvine® (antifongique)

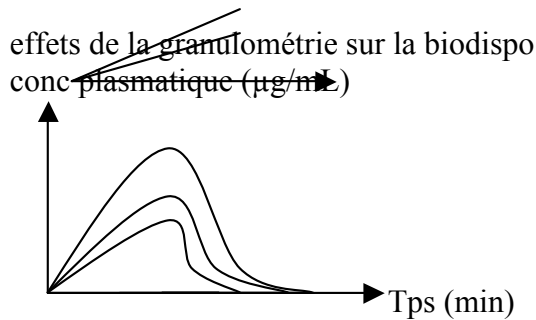
si D passe de $10\mu\text{m}$ à $2.7\mu\text{m}$

A passe de $0.4 \text{ m}^2/\text{g}$ à $1.5 \text{ m}^2/\text{g}$

\rightarrow la qité absorbée est multipliée par 2

effet de la granulométrie sur la cinétique de dissolution de la Phénacétine





2.3 taille des particules et surface spécifique

-surf spécifique = surf totale d'un solide ramenée à la masse de substance (m^2/g de solide)
 -mesure de la surf d'un solide : il faut maîtriser la taille des particules \leftrightarrow mesurer taille particules = analyse granulométrie des solides divisés

•Méthodes :

1/ tamis d'ouverture décroissante

on pèse les masses restantes sur chaque tamis

2/microscope optique couplée à l'analyse d'image

3/ diffraction de la lumière : mise en mvmt des particules ds un faisceau laser \rightarrow diffraction lumière $\rightarrow \emptyset$ particules frappée par la lumière

- \exists une taille optimale favorisant la dissolution assez petite pour que la surf spécifique soit importante ,pas en dessous d'une certaine limite pour éviter des phénomènes tels que la difficulté au mouillage : pour \downarrow taille d'un objet solide ,il faut le casser en apportant une nrj méca qui fera apparaître des chaînes de surf qui vont dvrper des forces électrostatiques considérables par rapport à la masse
 dissolution du solide peut poser pb électrostatique

ex : certains antibio (pencilline ,érythromycine) sont instables en milieu gastrique \rightarrow accélération dissolution accélère leur dégradation

ex : critères de stockage

pdt stockage ,surf de solide divisé est importante

PA sensibles ux agents ext \rightarrow il faut prendre précaution pour garantir leur stabilité pour la granulométrie choisie

Ex : certaines poudres ddivisées très finement voient leur caractères organiques changés

!!! modif des caractères organoleptiques

-cette répartition granulométrique a une influence sur l'homogénéité de répartition des grains de PA ds la forme

-suspension = dispersion état solide ds liq

concernant formes pharmaceutiques :

-éviter sédimentation (suspension)

-aérosols : granulométrie importante ds la biodisponibilité

\rightarrow en fct $^\circ$ \emptyset ,PA va aux alvéoles ou pas

-formes topiques (allant sur peau)

confort : sensation dpd de la granulométrie

Adapalène® : rétinoïde solide pénètre dans les annexes cutanées : ce sont de

petits cristaux (PA)
se dissout à mesure puis passage à travers la peau

2.4 solubilité

• **la solubilité d'une substance**, à T° donnée, est la conc de soluté dissout qui est en eq avec le soluté non dissout
à l'eq, la vitesse à laquelle les m^* de soluté entrent ds le solvant et la vitesse à laquelle les m^* de soluté retournent ds la phase solide sont égales

-équilibre stationnaire :

- la solution atteint sa conc max
- limite de solubilité
- déformation de la solubilité : conc saturée = C_s
cf équation de N et W

rq : unité = g/L ou mg/ml

Poids /volume

P/P

Solubilité dpd :

- caractéristique du soluté (nature chimique, granulométrie, état physique cristallin ou amorphe)
- du solvant
- pH, nature ions et force ionique
- T°

• Les interactions solvant/soluté

- solvant polaire

1- présence de charges électriques : cste diélectrique élevée

cste diélectrique = valeur affectant la capacité d'une substance à subir une polarisation induite lorsque placée ds un champ électrique vs 2 plaques de charge électrique opposées
cste diélectrique = ϵ

- les solvants polaires ont un moment dipolaire important
- ils agissent en détruisant la cohésion d'un autre corps (sel) en rompant ou en diminuant les liaisons vs les m^* de soluté pour faire la solution
- le degré de polarité est det par la valeur de la cste diélectrique

♦ cas de l'eau : $\epsilon = 80$

- par ses dimensions réduites et son moment dipolaire élevé, la m^* d'eau exerce un champ électrique parmi les autres m^*
- permet ainsi la dissolution des non électrolytes

2- réduction de la force d'attraction inter- m^ du solide : dispersion du soluté ds le solvant*

- les solvants polaires peuvent disperser le soluté ds le solvant en réduisant les forces d'attraction m^* du solide
- la force de cohésion du cristal est proportionnelle pour 80 au moins vs les ions à la surf s'il est plongé ds l'eau

•nrj de liaison diminue les forces de répulsion électrostatique augmentent :les ions se dispersent ds l'eau ;c'est la dissolution

3- rupture de la liaison covalente des électrolytes forts par réaction acide/base :l'eau est un solvant amphiprotique

4- formation de l'ion hydrogène :

ce sont des liaisons faibles à caractère srtt électrostatique ,liant un atome électronégatif (doté d'un doublet libre) à un atome d'H (lui-même lié par covalence à un autre atome

5-solvatation par interaction ion/dipôle

◆solution

applicatioon pharamceutique

-mélange homogène dont les constituants sont proportionnels et dispersés l'un ds l'autre au niveau $m^* \alpha$

-formée par un solvant ,en proportions majoritaire et par un soluté (ds la même phase)

-mélange homogène de 2 ou pls substces

-forme pharm imple ,facile à avaler ,convient aux enfants ,prises fractionnées

-forme pharm homogène

-pour être biologiquement actif ,un PA doit être en solution

-seul le PA dissous non ionisé peut traverser les mb

◆ détermination de la solubilité

-excès de produit avec le solvant →solution saturée

-agittion pdt ql heures →équilibre

-filtration →séparation solide/solution

-dosage du produit ds les solutions

solubilité :

-si > à 10 mg/ml (pH 1-8 , $T^\circ = 37^\circ C$) pas de pb d'absorbabilité

-si < à 1 mg/ml ,il faut :

-soit modifier l'état chimique de la substance

-soit utiliser un artifice de formulation pour ↑ la solubilité

Pour ↑ la solubilité :

-formation de sels

-formation d'esters

-utilisation de solvants ou co solvants

-utilisation de tensio actifs

-formation de complexes

-formation de dispersions solides

1/formation de sels :

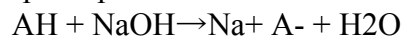
-les substances ionisées sont + solubles dans l'eau que celles non ionisées⇒ ↑ Cs

PA base ou acide →sel du PA ionisé →soluble

Peu soluble

Les PA basique se dissolvent + vite ds l'estomac que ds l'intestin
Les PA acides :contraire

•principe :



Sel :agit comme son propre tampon

Base forte :OH- en majorité $\rightarrow \uparrow$ pH au niveau de la couche de saturation

2/Formation d'esters (retard dissol du PA)

- pour éviter dégradation du PA au niveau gastrique
- pour retarder ou prolonger l'action de certains PA
- pour masquer une saveur désagréable

3/utilisation de solvnats ou co solvants

ex de co solvants :éthanol ,glycérol ,certains PEG de bas PM

4/utilisation de tensio actifs

\uparrow solubilité par solubilisation micellaire

tensio ctif=composé présentant une partie hydrophile et une lipophile

au dessus d'une certaine conc ds la solution ,ils s'associent pour donner des micelles

\rightarrow phéno de solubilisation micellaire

micelles ionique

micelles non ioniques

pouvoir mouillant des tensio actifs :

$\rightarrow \downarrow$ tension interfaciale S/L qui favorisera l'interaction solvant (eau) /soluté (PA)

ex :Fungizone® conc \downarrow

Amphotericine B=polyène solide

\rightarrow solubilisation par un tenio actif =S

(deoxycholate de Na) qui forme une micelle ds laquelle l'amphotericine est solubilisée

5/ formation de complexes

ex :cyclodextrines

=m* possédant pls sucres de façon cyclique

-arrangement de ces cycles fait qu' \exists une cavité hydrophobe

- \exists pls catégories de cyclodextrines en fct° de la MM

-Ø de ces contraintes varie selon le type de cyclodextrine ut

-pour solubiliser PA ,formation de complexes :

le PA (partie hydrophobe) vient s'enchasser ds cavité ,la partie hydrophile reste en contact avec l'eau
 -ut pour formes sèches ,voie injectable

6/ solution solides

mélange solide à T° ambiante composé :

-d'un vecteur ou matrice solide très hydrosoluble ,pharmacologiquement inactif (excipient)

-d'une substance peu soluble (PA)

association par fusion puis mélange des 2 composants →refroidissement et solidification
 pulvérisation du produit solide obtenu →PA à l'état pur

ex d'excipient :

-polymère synthétiques :polyvinylpyrrolidone

-polymère vitreux =vinylacétate (PVP -VA)

2.5 coefficient de partage

-quantifie la possibilité d'une substance de se solubiliser à la fois ds un milieu hydrophile et ds un milieu lipophile

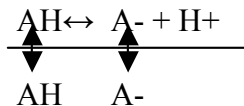
-rapport des conc de la substance ds 2 solvants non miscibles qui sont en eq

-ds le syst de solvant eau/octanol :

$$P = \frac{[PA]_{\text{octanol}}}{[PA]_{\text{eau}}}$$

-pour une substance donnée ,P est cste et indépendante du pH

ex :acide faible



P valable à un pH donné car proportion AH et A- varie en fct° du pH pour un pka de substance donnée

-pour tenir compte du pH ,on ut :

D=coefficient de partage à un pH donné

-on s'exprime en logP ou logD

-on estime l'octanol à une ε ~celle de la mb c*α dc P est sensé représenter la capacité d'un PA au travers de la mb

2.6 Constante d'ionisation

-seules les formes ionisées (liposolubles) passent le mieux mais la plupart des PA sont ionisables

-facteurs essentiels de l'absorption :

•pH du site d'absorption (estomac ,intestin)

•proportion de la fraction ionisée

•liposolubilité de la fraction ionisée

→pH partition hypothesis

(hypothèse de partage en fct° du pH)

-Acide faible : $pka = pH + \log AH/A^-$

base faible : $pka = pH + \log BH^+/B$

• la solubilité d'un acide faible est \uparrow si on \uparrow le pH

• la solubilité d'une base faible est \uparrow si on \downarrow pH

ex : AAS $pka = 3.5$
à $pH = 1.2$ $AH = 99.5\%$, $A^- = 0.5\%$
à $pH = 3$ $AH = 76\%$, $A^- = 24\%$
à $pH = 5$ $AH = 3.06\%$, $A^- = 96.94\%$

forme neutre peu soluble mais passe mieux
forme ionisée soluble passe le moins

ex : acide faible $pka = 3$
 pH estomac = 1.2
 pH sang = 7.4

◆ estomac : $\log A^-/AH = pH - pka = 1.2 - 3 = -1.8$

$A^-/AH = 10^{-1.8} = 0.016$

$\alpha / 1 - \alpha = 0.016$

$\alpha = 0.016 - 0.016\alpha$

$\alpha(1 + 0.016) = 0.016$

$A^- = \alpha = 0.016 / 1.016 = 0.016$

$1 - \alpha = 0.984$

$AH = 98.4\%$: quasi totalité de l'acide faible ssf neutre

◆ sang : $\log A^-/AH = pH - pka = 7.4 - 3 = 4.4$

$A^-/AH = 10^{4.4} = 25.119$

$\alpha / 1 - \alpha = 0.0999 \rightarrow 1 - \alpha = 0.0001$

$A^- = 99.999\%$: quasi-totalité de l'acide faible ssf ionisée

L'absorption est le contraire de la dissolution dc les acides faibles sont + facilement absorbés ds l'estomac

Bases faibles + facilement absorbée ds l'intestin

2.7 état physique

état solide \rightarrow état cristallin et amorphe

-solide cristallin : structure organisée

-solide amorphe : structure non définie

propriété très \neq conduisant à :

• activité pharmacologique \neq

• stabilité chimique \neq

• comportement technologique \neq

d'où nécessité de connaître l'état physique à ce stade

-substances amorphes :

+ solubles que les cristaux

tjrs instables

ex : ester de chloramphénicol : PA actif uniquement ssf amorphe
-ds les cristaux ,des m* peuvent présenter pls état cristallins

◆ *Polymorphisme*

=possibilité pour une substance d'être ss \neq états cristallins
-les formes polymorphes d'un même composé ont des caractéristiques physique et chimiques \neq d'où des comportements \neq (y compris même biodispo)
-1 seule forme est stable ,elle présente :
-le + haut point de fusion
-la + faible solubilité
-le max de stabilité chimique
-les autre formes sont métastables et peuvent évoluer vers des formes stables ds le tps
-elles sont + solubles (eau)
-elles ont des vitesses de dissolution et des réactions chimiques + grandes que le polymorphe stable
-classes pharmacologiques :
stéroïdes :67% présente polymorphisme
sulfamides :40%
barbituriques :63%
Palmitate (C16) de chloramphénicol :
3 polymorphes ABC
1 forme amorphe
seuls B et la forme amorphe sont hydrolysables par les estérases intestinales d'où perte d'activité si on a d'autres formes

◆ *pseudopolymorphisme*

=propriété d'une m* à cristalliser (passer à l'état solide) avec une quantité stœchiométrique de son solvant de cristallisation pour donner un solvate ou hydrate si solvant =eau
-prop des solvates ou hydrates très \neq tes de la forme anhydre
ex :
caféine }
penicilline } hydrates faibles

2.8 stabilité

-prod pharm : $t_{1/2}=5$ ans~
activité 90% au bout de 5 ans
le PA associé à des excipients et subissant les opérations pharmaceutiques disposé ds un emballage doit faire l'objet de tests pour l'ensemble de ces pb
-critères :
◆pour un Pa solide :
•test génétique à 4 ,20 ,30 ,37°C avec degré d'hydrométrie de 50 et 70%
•tests de stress mécanique
•test d'absorption d'eau (hydrométrie 30 à 90%)
◆pour un PA en solution :
•test de l'effet du pH :1 ,3 ,5 ,7 ,9 ,11 tjrs à 37°C
•tests de photostabilité :UV et visible
•test capacité d'oxydation en présence d'O₂ qu'on peut combiner à test de photostabilité

2.9 Compatibilité avec les excipients

2.10 autres caractéristiques technologiques

s'assurer du comportement du PA lors des \neq trt