

EGGO 1

FGSP2 / UE MCPH3U09

Formulation, Fabrication et Aspects Biopharmaceutiques des Médicaments –
Partie 1

Dr D. Warther
Service pharmacotechnie
DPM UMR 5063

david.warther@univ-grenoble-alpes.fr

Plan de la séance EGGO 1

- Correction des 3 études de cas simplifiés en ligne
- Correction des questions posées dans les chapitres 2 et 4

Préambule

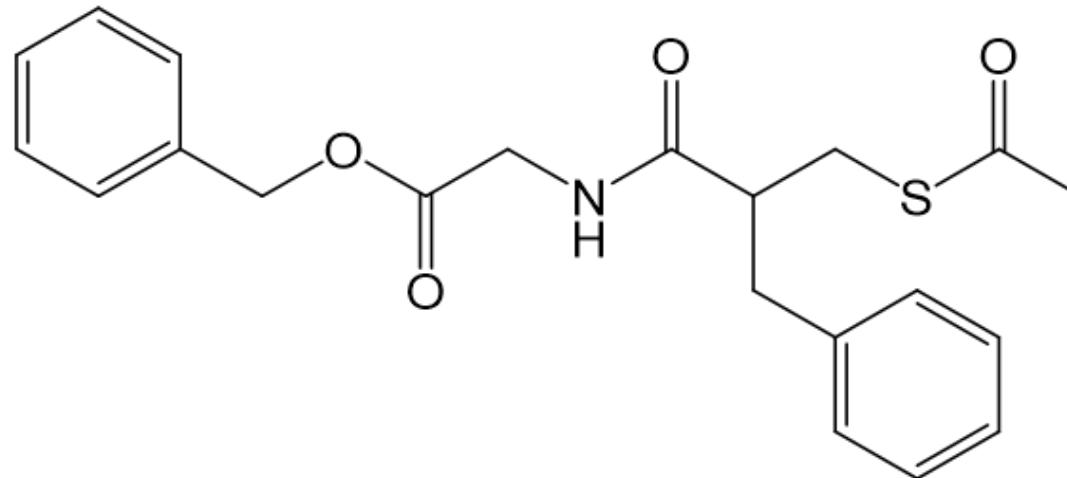
Comment aborder un exercice présenté sous la forme d'une étude de cas 'simplifiée'?

- Lire attentivement (au moins une fois) le sujet d'un bout à l'autre
- Le cas simplifié est généralement constitué **d'une forme galénique** de la S.A., destinée à **une voie d'administration**
 - Chaque voie d'administration possède des spécificités et des contraintes qu'il convient de prendre en compte
 - Les propriétés biologiques et physicochimiques de la S.A. considérée dans le cas sont décrites dans le sujet.
 - *Il vous revient de recenser parmi les caractéristiques physico-chimiques celles qui sont pertinentes par rapport au cas à traiter.*

 Pour répondre aux questions :

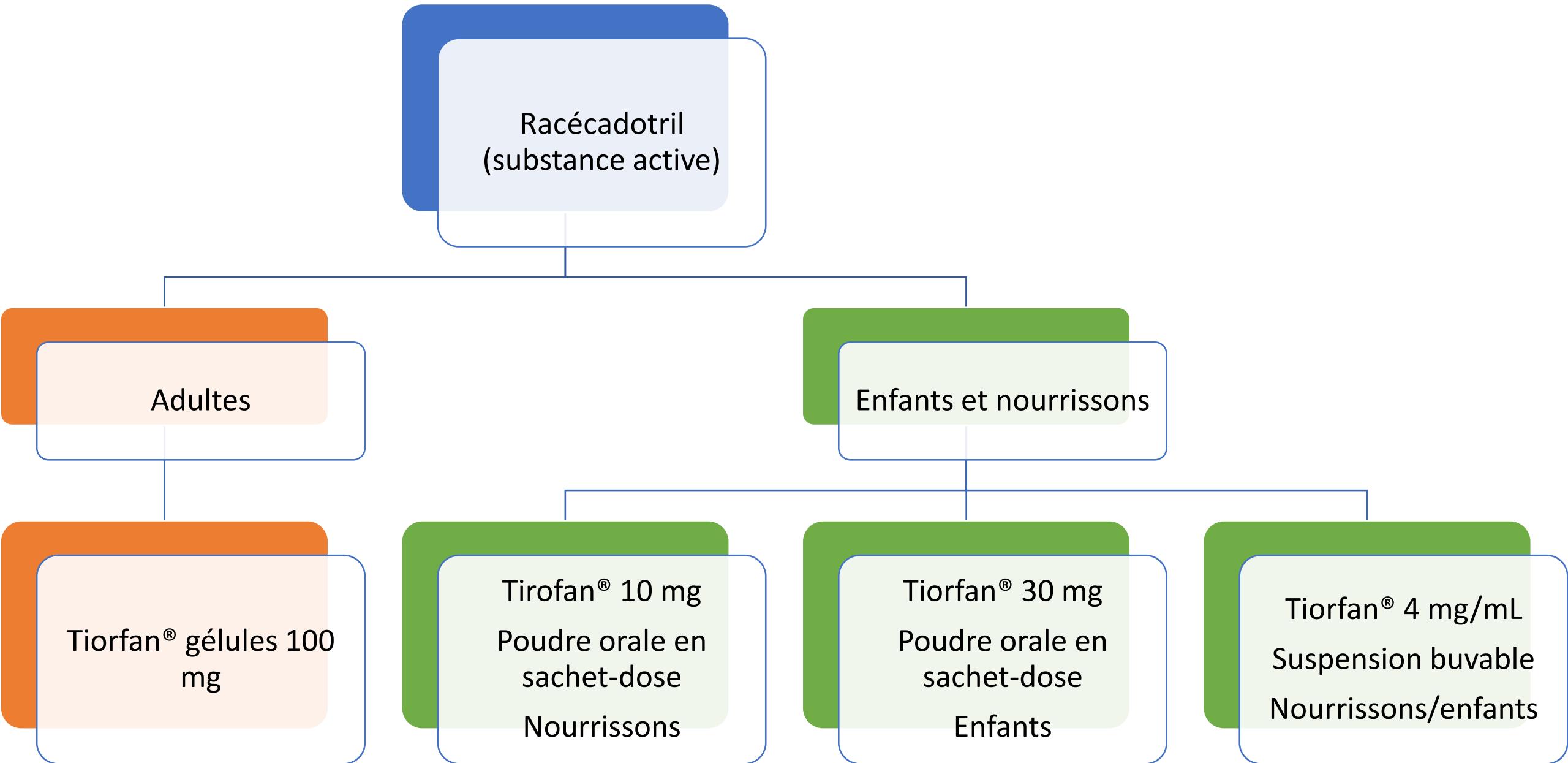
- Exploiter les données caractéristiques contenues dans le sujet
- Faire appel aux connaissances de base acquises en 1^{ère} année
- Faire appel aux connaissances acquises dans le cours UE MCPH3U09
- Faire appel aux connaissances acquises en TP.
- Faire appel à votre bon sens !

Etude de cas n°1
Les spécialités pharmaceutiques contenant du racécadotril
Les spécialités Tiorfan®



Racécadotril

Etude de cas, cas n°1 : le Tiorfan®.



Question 1 :

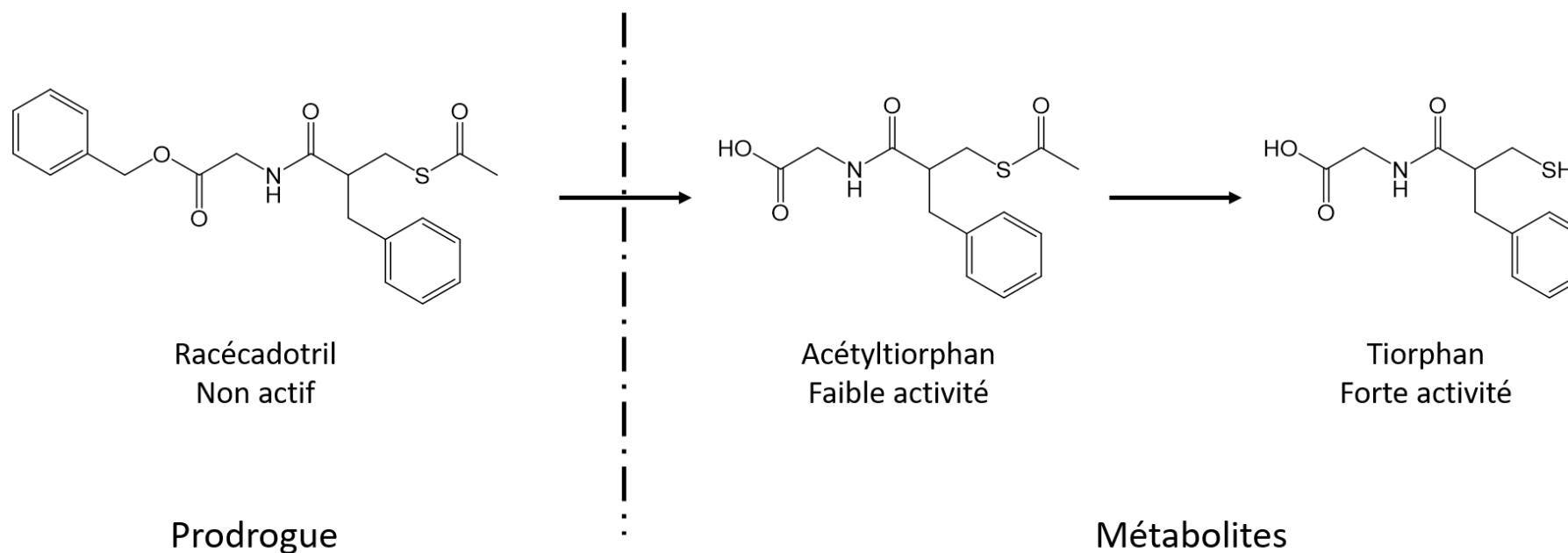
- a. Sur la base des structures chimiques, identifiez les fonction réactives des différentes molécules présentées figure 1 et discutez de leur stabilité/potentielle dégradation. (esters, thioesters, acide carboxylique, thiol, hydrolyse, oxydation, photo-oxydation, ...).

- b. Discutez de la pertinence des différentes formes pharmaceutiques présentées ci-dessus en considérant à la fois la substance active et les patients concernés (bonus : et de sa visée thérapeutique).

Question 1 :

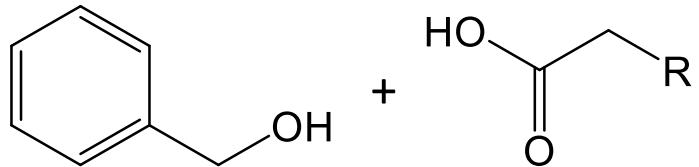
- a. Sur la base des structures chimiques, identifiez les fonction réactives des différentes molécules présentées figure 1 et discutez de leur stabilité/potentielle dégradation. (esters, thioesters, acide carboxylique, thiol, hydrolyse, oxydation, photo-oxydation, ...).

Métabolisme du racécadotril



Fonctions réactives du racécadotril et de ses métabolites

Ester : hydrolyse

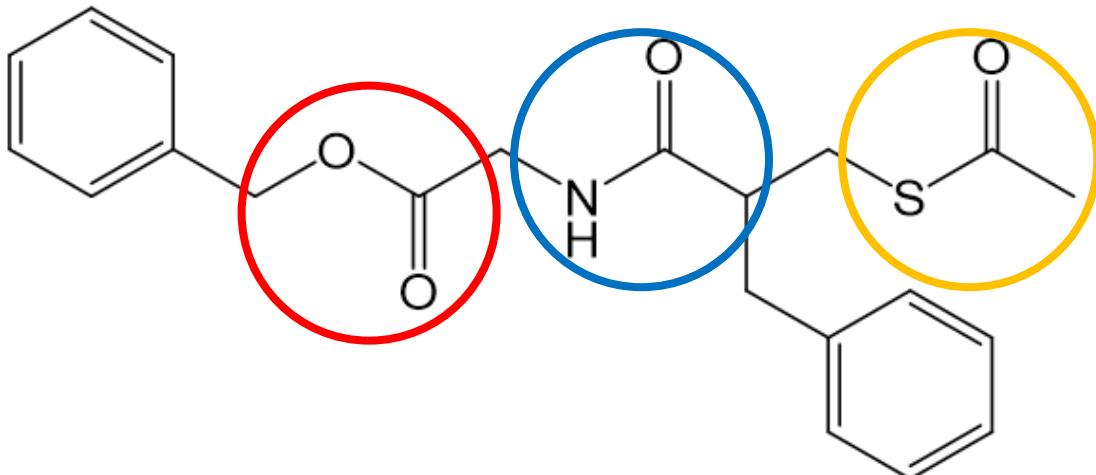


Conditions physiologiques :

Pas d'oxydation

Pas de réduction

Estérases



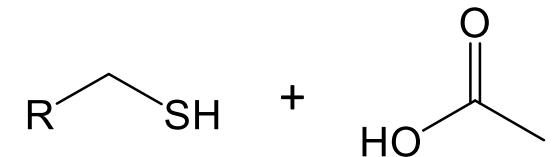
Non actif

Amide : stable en conditions douces

Hydrolyse (base forte ou acide fort, chauffage)

Peptidases

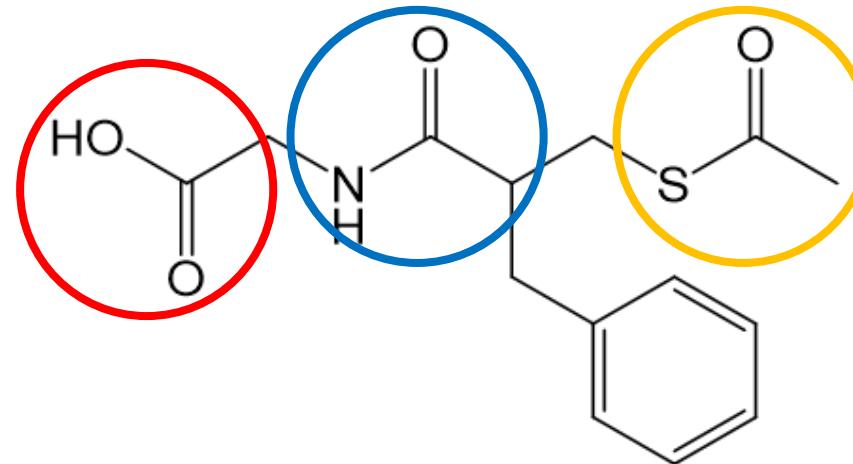
Thioester : hydrolyse



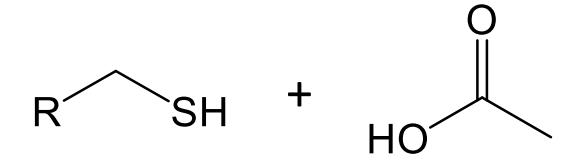
Pas d'oxydation

Fonctions réactives du racécadotril et de ses métabolites

Acide carboxylique : stable



Thioester : hydrolyse



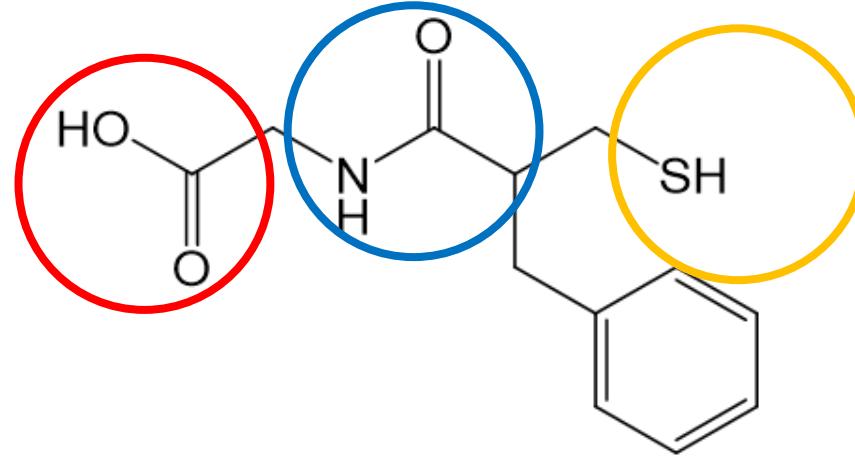
Pas d'oxydation

Acétyltiophan
Faible activité

Amide : stable en conditions douces
Hydrolyse (base forte ou acide fort, chauffage)
Peptidases

Fonctions réactives du racécadotril et de ses métabolites

Acide carboxylique : stable



Thiol : oxydation

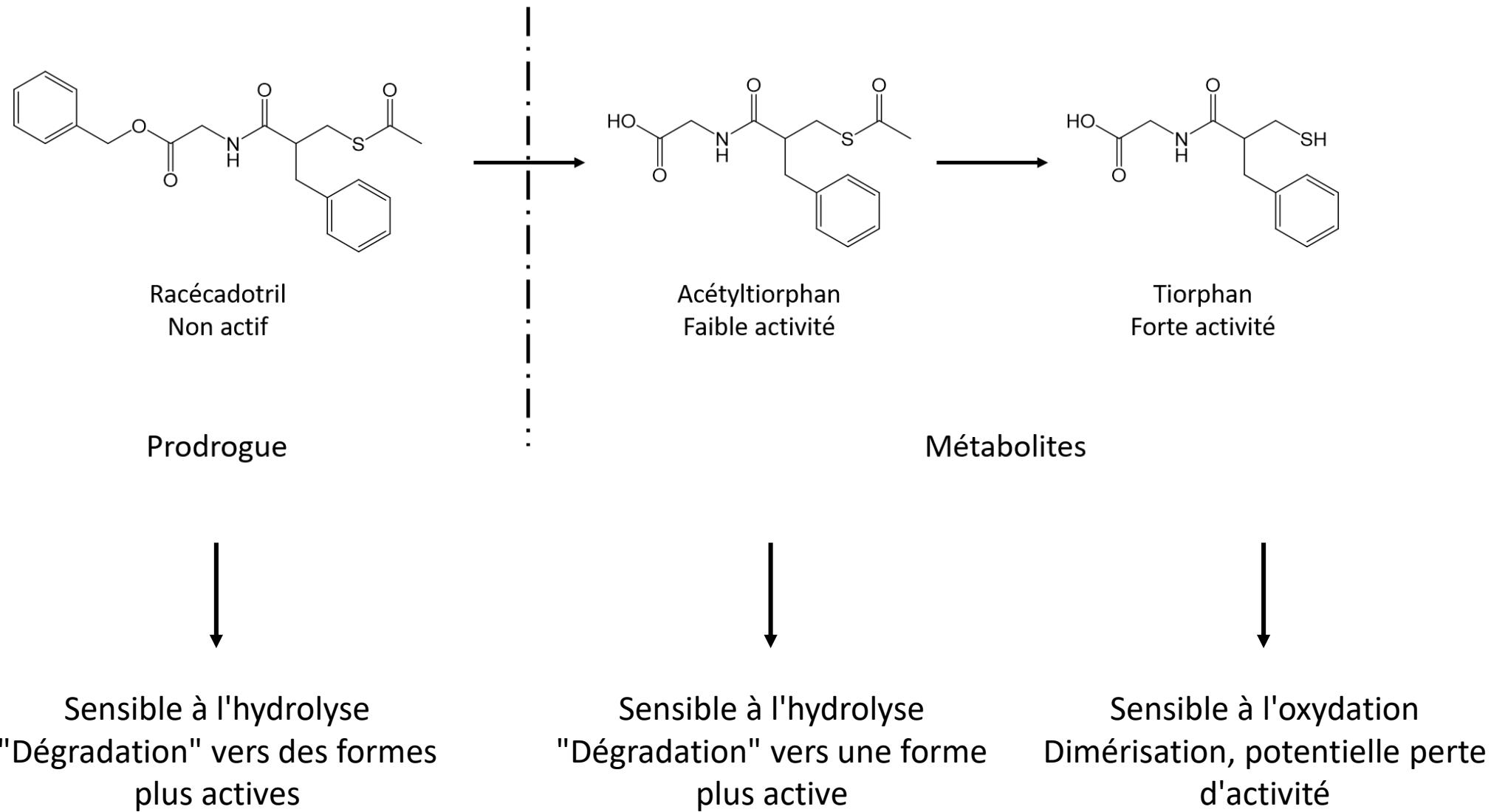


Tiorphan
Forte activité

Amide : stable en conditions douces
Hydrolyse (base forte ou acide fort, chauffage)
Peptidases

Fonctions réactives du racécadotril et de ses métabolites

En bref



Question 1 :

b. Discutez de la pertinence des différentes formes pharmaceutiques présentées ci-dessus en considérant à la fois la substance active et les patients concernés (bonus : et de sa visée thérapeutique).

Tiorfan® (spécialité pharmaceutique)

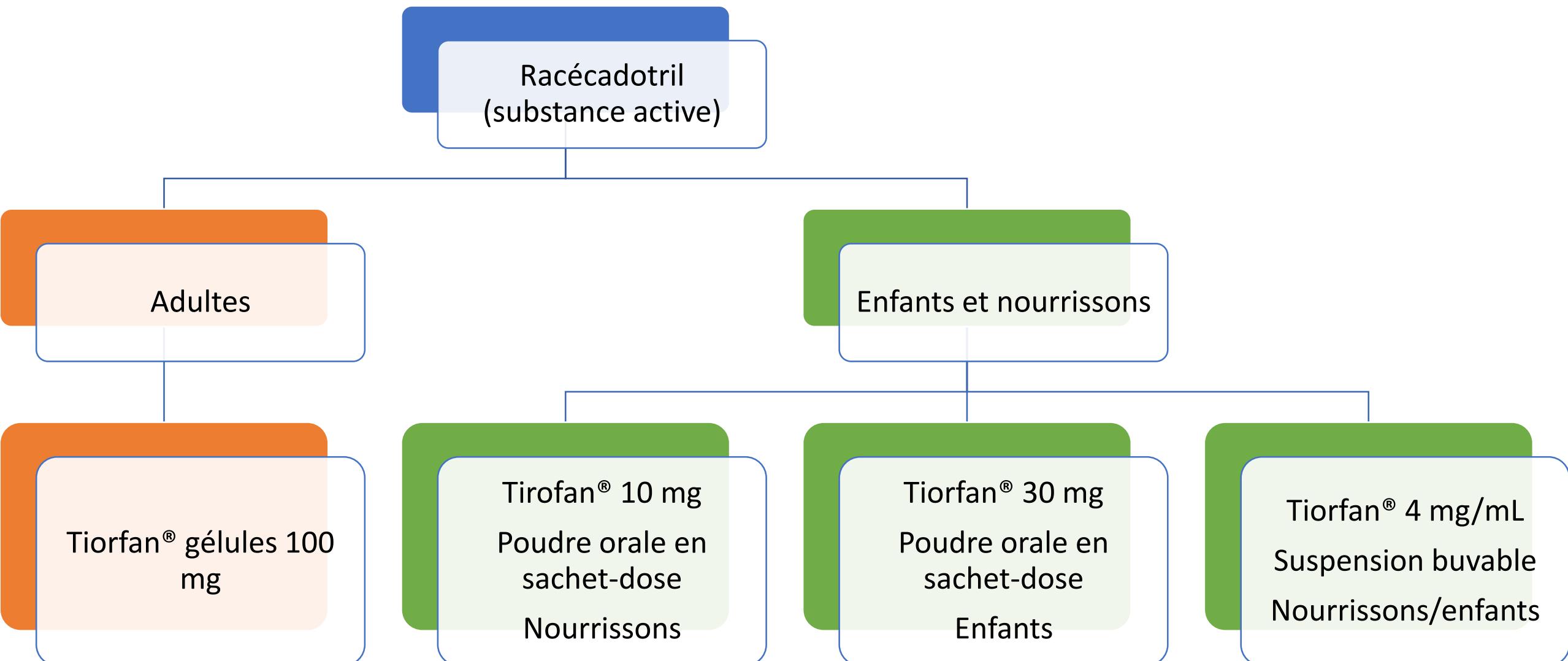
Racécadotril (substance active)

Indication : Tiorfan est indiqué dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës, en complément des mesures diététiques (source : Vidal.fr).

Episodes courts, pas d'utilité de conservation longue une fois ouvert (suspension).

Question 1 :

b. Discutez de la pertinence des différentes formes pharmaceutiques présentées ci-dessus en considérant à la fois la substance active et les patients concernés (bonus : et de sa visée thérapeutique).



Question 1 :

b. Discutez de la pertinence des différentes formes pharmaceutiques présentées ci-dessus en considérant à la fois la substance active et les patients concernés (bonus : et de sa visée thérapeutique).

Adultes

Tiorfan® gélules 100 mg

Question 1 :

b. Discutez de la pertinence des différentes formes pharmaceutiques présentées ci-dessus en considérant à la fois la substance active et les patients concernés (bonus : et de sa visée thérapeutique).

Adultes

Public : adultes.

Forme orale adaptée :

- capacité à déglutir
- facilité d'emploi (dose "autonome")
- facilité de stockage (conditionnements)
- capacité de conservation (emballage)

Tiorfan® gélules 100 mg

Question 1 :

b. Discutez de la pertinence des différentes formes pharmaceutiques présentées ci-dessus en considérant à la fois la substance active et les patients concernés (bonus : et de sa visée thérapeutique).

Introduction du RCP (résumé des caractéristiques du produit).

Adultes

Tiorfan® gélules 100 mg

SOMMAIRE
Dénomination
Composition
Forme pharma.
Clinique
Indic. thérapeutiques
Posologie
Contre-indications
Mise en garde
Interactions
Grossesse, allait.
Conduite véhicules
Effets indésirables
Surdosage
Pharmacologie
Pharmacodynamie
Pharmacocinétique
Securité préclinique
Pharmaceutique
Liste excipients
Incompatibilités
Durée conservation
Conservation
Emballage
Utilisation/manipulation
Titulaire AMM
Présentations
Autorisation, renouv.
Date de révision
Dosimétrie
Préparation radiopharma.

Fiche info **Résumé des caractéristiques du produit** **Notice**

TIORFAN 100 mg, gélule - Résumé des caractéristiques du produit

ANSM - Mis à jour le : 26/04/2021

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ↑

TIORFAN 100 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE ↑

Racécadotril 100 mg
Pour une gélule.
Excipient à effet notoire : chaque gélule contient 41 mg de lactose monohydraté.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE ↑

Gélule
Gélule de couleur ivoire, taille 2, contenant une poudre blanche ayant une odeur de soufre.

4. DONNEES CLINIQUES ↑

4.1. Indications thérapeutiques ↑

TIORFAN est indiqué dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës chez l'adulte, en complément des mesures diététiques.

Question 1 :

b. Discutez de la pertinence des différentes formes pharmaceutiques présentées ci-dessus en considérant à la fois la substance active et les patients concernés (bonus : et de sa visée thérapeutique).

Introduction du RCP (résumé des caractéristiques du produit).

Adultes

Présentation :

" 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur :

20 gélules sous plaquettes (PVC-PVDC/Aluminium). "

Tiorfan® gélules 100 mg

Question 1 :

b. Discutez de la pertinence des différentes formes pharmaceutiques présentées ci-dessus en considérant à la fois la substance active et les patients concernés (bonus : et de sa visée thérapeutique).

4.2. Posologie et mode d'administration

[...]

Adultes

Adulte:

Le premier jour : une gélule d'emblée, quel que soit le moment, puis selon l'heure de la première prise, jusqu'à un maximum de 3 gélules réparties dans la journée, de préférence au début des trois principaux repas.

Les jours suivants : 3 gélules réparties dans la journée, de préférence au début des trois principaux repas.

La posologie journalière maximale est de 3 gélules.

Le traitement sera poursuivi jusqu'à l'obtention de deux selles moulées consécutives. Ne jamais dépasser 7 jours de traitement.

⇒ Adéquation du conditionnement à la durée maximale :

1 + 3 gélules (J1)

3 gélules / jour X 6 jours

Total : 22 gélules max

(vs 20 / boite)

Tiorfan® gélules 100 mg

Question 1 :

b. Discutez de la pertinence des différentes formes pharmaceutiques présentées ci-dessus en considérant à la fois la substance active et les patients concernés (bonus : et de sa visée thérapeutique).

Tirofan® 10 mg
Poudre orale en
sachet-dose
Nourrissons

Tiorfan® 30 mg
Poudre orale en
sachet-dose
Enfants

Tiorfan® 4 mg/mL
Suspension buvable
Nourrissons/enfants

Question 1 :

b. Discutez de la pertinence des différentes formes pharmaceutiques présentées ci-dessus en considérant à la fois la substance active et les patients concernés (bonus : et de sa visée thérapeutique).

Tiofan® 10 mg
Poudre orale en sachet-dose
Nourrissons

Public : nourrissons.

Tiofan® 30 mg
Poudre orale en sachet-dose
Enfants

Public : enfants.

Tiofan® 4 mg/mL
Suspension buvable
Nourrissons/enfants

Public : nourrissons / enfants.

Forme orale adaptée :

- Sécurité d'usage vs facilité d'usage :

Sachet à diluer (biberon, compote, ...)

Gélule non adaptée

- Posologie adaptée
- capacité de conservation (conditionnement)

Forme orale adaptée :

- Sécurité d'usage vs facilité d'usage :

Sachet à diluer (biberon, compote, ...)

Gélule non adaptée

- Posologie adaptée
- capacité de conservation (conditionnement)

Forme orale adaptée :

- Sécurité d'usage et facilité d'usage :

Prise directe (pipette) ou à diluer (biberon, compote, ...)

- Posologie adaptable
- capacité de conservation (conditionnement, excipients)

Question 1 :

b. Discutez de la pertinence des différentes formes pharmaceutiques présentées ci-dessus en considérant à la fois la substance active et les patients concernés (bonus : et de sa visée thérapeutique).

Tirofan® 10 mg
Poudre orale en sachet-dose
Nourrissons

Tiorfan® 30 mg
Poudre orale en sachet-dose
Enfants

Particularités des poudres :

Stabilité

Extrait RCP :

6.3. Durée de conservation

3 ans en zone climatiques I et II

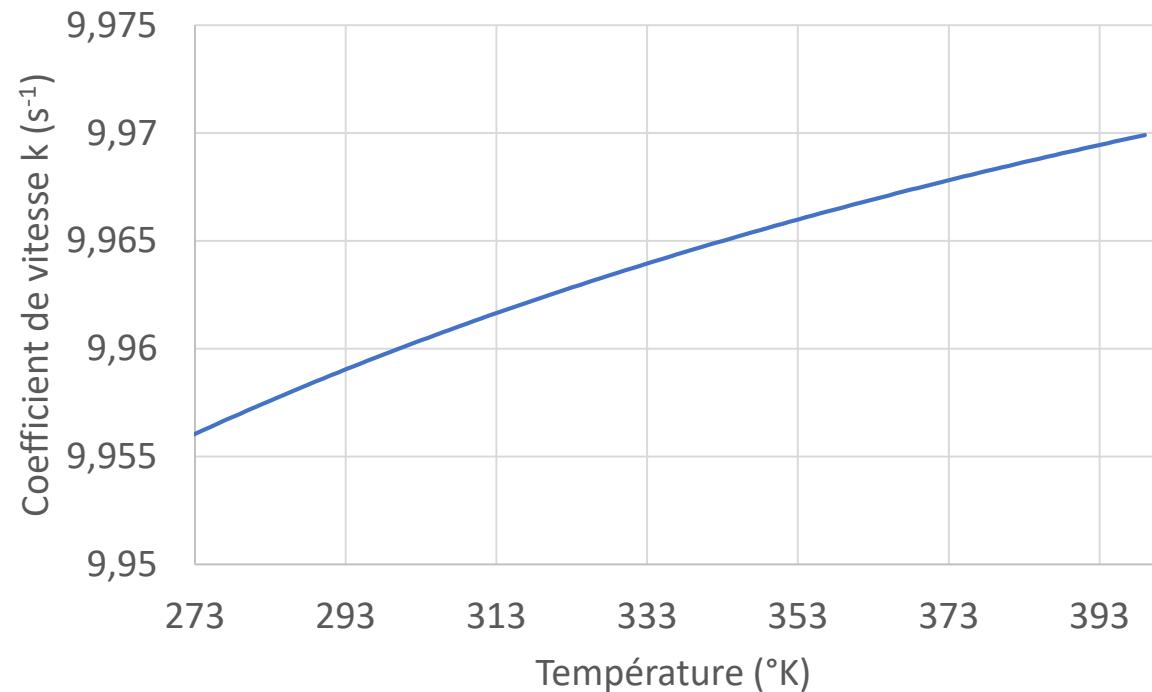
2 ans en zone climatiques III et IV

Zone	Climat	Conditions
I	Tempéré	21°C / 45% HR
II	Subtropical et méditerranéen	25°C / 60% HR
III	Chaud et sec	30°C / 35% HR
IV	Chaud et humide	30°C / 70% HR

Tableau n°1 : Caractéristiques des différentes zones climatiques de l'OMS

Rappel sur les vitesses de dégradation

$$k = A \cdot e^{-\frac{E_a}{R \cdot T}}$$



Zone	Climat	Conditions
I	Tempéré	21°C / 45% HR
II	Subtropical et méditerranéen	25°C / 60% HR
III	Chaud et sec	30°C / 35% HR
IV	Chaud et humide	30°C / 70% HR

Tableau n°1 : Caractéristiques des différentes zones climatiques de l'OMS

k = coefficient de vitesse

A = constante d'Arrhenius ou facteur pré-exponentiel

E_a = énergie d'activation

R = constante des gaz parfaits

T = température

Question 2 :

Voici un extrait des RCP de cette spécialité concernant la posologie et le mode d'administration.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Population pédiatrique

Réserve au nourrisson et à l'enfant de 7 kg à 52 kg

La posologie usuelle journalière établie en fonction du poids corporel de l'enfant est de 1,5 mg/kg/prise (qui correspond à une dose-Kg).

- a. Sur la base de ces informations, calculez les doses pouvant être administrées pour les patients les plus légers et les plus lourds.
- b. En considérant ces valeurs, discutez de la pertinence de la forme suspension buvable.

Question 2 :

Voici un extrait des RCP de cette spécialité concernant la posologie et le mode d'administration.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Population pédiatrique

Réservé au nourrisson et à l'enfant de 7 kg à 52 kg

La posologie usuelle journalière établie en fonction du poids corporel de l'enfant est de 1,5 mg/kg/prise (qui correspond à une dose-Kg).

- a. Sur la base de ces informations, calculez les doses pouvant être administrées pour les patients les plus légers et les plus lourds.

1,5 mg/kg/prise



Nourrisson de 7 kg
 $7 \times 1,5 = 10,5 \text{ mg/prise}$

Enfant de 52 kg
 $52 \times 1,5 = 78 \text{ mg/prise}$

Posologie variable de 10,5 mg à 78 mg par prise.

Question 2 :

Voici un extrait des RCP de cette spécialité concernant la posologie et le mode d'administration.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Population pédiatrique

Réservé au nourrisson et à l'enfant de 7 kg à 52 kg

La posologie usuelle journalière établie en fonction du poids corporel de l'enfant est de 1,5 mg/kg/prise (qui correspond à une dose-Kg).

b. En considérant ces valeurs, discutez de la pertinence de la forme suspension buvable.

Posologie variable de 10,5 mg à 78 mg par prise.

Ajustement fin de la posologie (kg par kg) sans augmenter le nombre de spécialités.

Facilité de prise (directement par la pipette-doseuse ou mélange dans nourriture)

Stabilité moindre (liquide, propice au développement bactérien) MAIS : Traitement court : nécessité de conservation courte

Rappel : le Racécadotril présente une solubilité aqueuse de $1,76 \cdot 10^{-3}$ mg/mL (source : drugbank.com).

Solution buvable : impossible avec des volumes cohérents. De plus, S.A. hydrolysable => suspension moins sensible.

Question 2 :

Conception du conditionnement primaire :

2 conditionnements, adaptés au poids du patient.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[...]

Le flacon de 50 mL contient 112 doses-Kg (d-k).

Le flacon de 180 mL contient 440 doses-Kg (d-k).

4.2. Posologie et mode d'administration

[...]

Durée du traitement

Le premier jour: **une première dose** d'emblée puis selon l'heure de la première prise, jusqu'à un **maximum de 3 doses réparties dans la journée**, de préférence au début des principaux repas.

Les jours suivants: **3 doses réparties dans la journée**, de préférence au début des principaux repas.

La posologie journalière maximale est de 3 doses.

Le traitement sera poursuivi jusqu'au retour de deux selles moulées consécutives, **sans dépasser 7 jours**.

Flacon 50 mL : 5 jours de traitement pour nourrisson de 7 kg ($4 + 4 \times 3 = 16$ prises $\times 7$ doses-kg = 112 d-k)

Flacon 180 mL : 7 jours de traitement pour enfant de 20 kg ($4 + 6 \times 3 = 22$ prises $\times 20$ d-k = 440 d-k)

Question 3 : Composition et administration.

Voici un extrait complet des excipients entrant dans la composition du Tiorfan® 4 mg/mL suspension buvable (RCP) :

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Benzoate de sodium, hydroxyéthylcellulose, gomme xanthane, saccharose, citrate de sodium, acide lactique (pour ajustement du pH), arôme fraise.*

** Composition de l'arôme fraise : composés aromatisants, composés aromatisants d'origine naturelle et propylèneglycol.*

- a. Proposez un ou plusieurs rôle(s) pour chaque excipient et justifiez brièvement votre réponse.
- b. La rubrique 6.1 du RCP « liste des excipients » listant de manière exhaustive les excipients entrant dans la composition de la spécialité, qu'est-ce qui pourrait vous surprendre dans les données ci-dessus ?
- c. En reprenant vos connaissances de 1^{ère} année, comment doit être présenté cette spécialité (conditionnement primaire, secondaire, ...).

Question 3 : Composition et administration.

a. Proposez un ou plusieurs rôle(s) pour chaque excipient et justifiez brièvement votre réponse.

Benzoate de sodium :

Hydroxyéthylcellulose :

Gomme xanthane :

Saccharose :

Citrate de sodium :

Acide lactique (pour ajustement du pH) :

Arôme fraise* :

Composition de l'arôme fraise :

Composés aromatisants :

Composés aromatisants d'origine naturelle :

Propylèneglycol :

Question 3 : Composition et administration.

a. Proposez un ou plusieurs rôle(s) pour chaque excipient et justifiez brièvement votre réponse.

Benzoate de sodium : conservateur

Hydroxyéthylcellulose : agent viscosant

Gomme xanthane : agent viscosant

Saccharose : édulcorant

Citrate de sodium : correcteur d'acidité

Acide lactique (pour ajustement du pH) : correcteur d'acidité

Arôme fraise* : aromatisant

Composition de l'arôme fraise :

Composés aromatisants : aromatisant

Composés aromatisants d'origine naturelle : aromatisant

Propylèneglycol : solvant

=> utilisation potentiellement sous forme d'un liquide

Question 3 : Composition et administration.

a. Proposez un ou plusieurs rôle(s) pour chaque excipient et justifiez brièvement votre réponse.

Question subsidiaire : raison du choix des correcteurs d'acidité ?

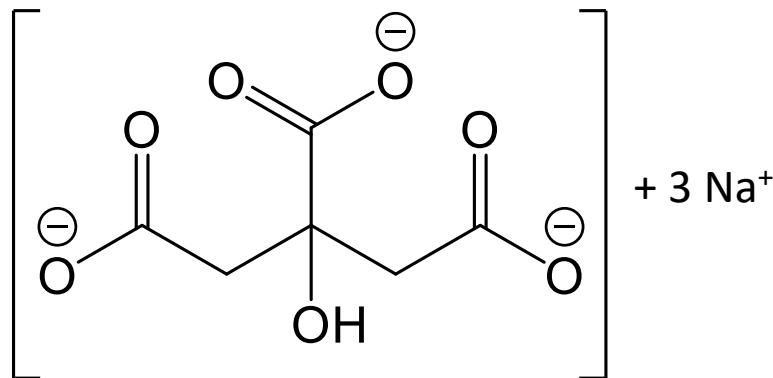
Données additionnelles :

Citrate de sodium : correcteur d'acidité

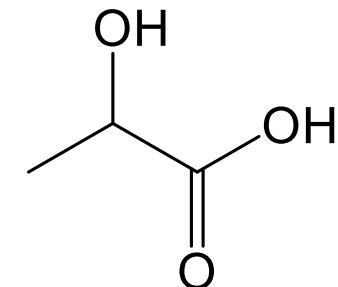
pH (5% m/v en solution aqueuse) : 7 - 9 tampon citrate pH 1,3 - 5,3 (Pharmacopée française)

Acide lactique (pour ajustement du pH) : correcteur d'acidité

pKa : 4,14

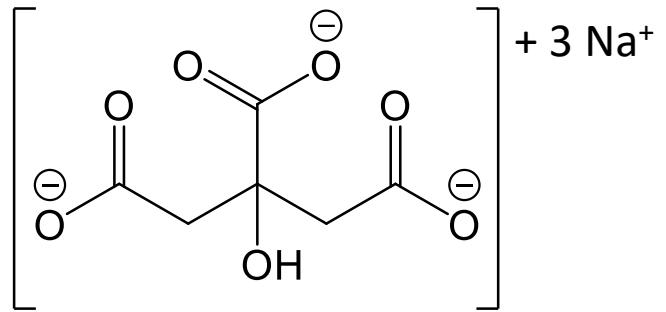


Citrate de sodium

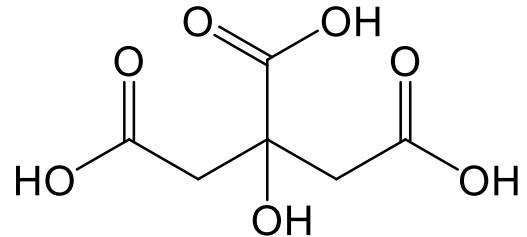
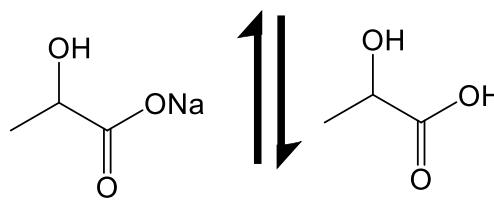
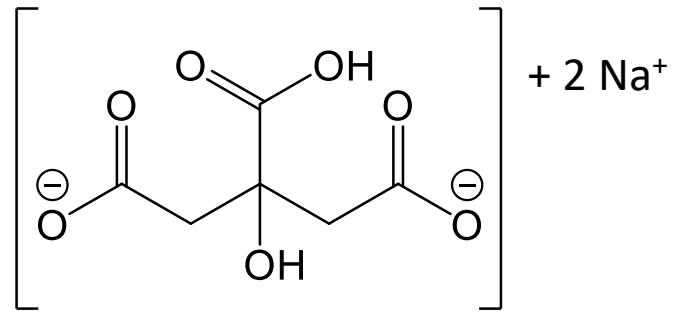
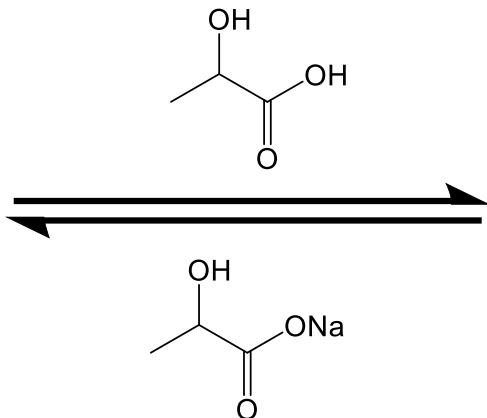


Acide lactique

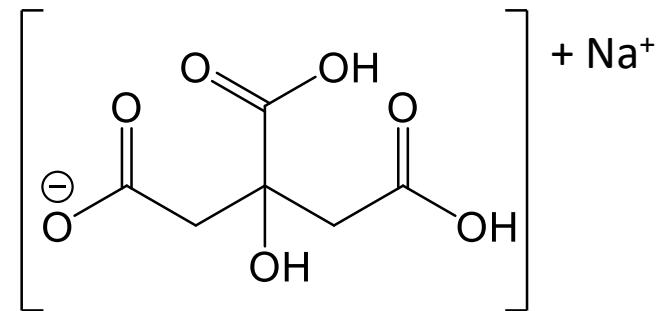
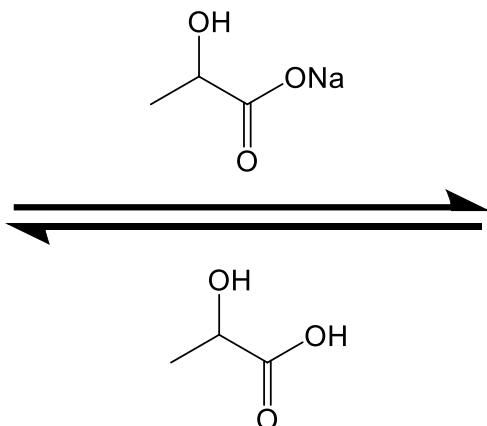
Réaction entre le citrate de sodium et l'acide lactique.



pH (5% m/v H_2O) :
7 - 9

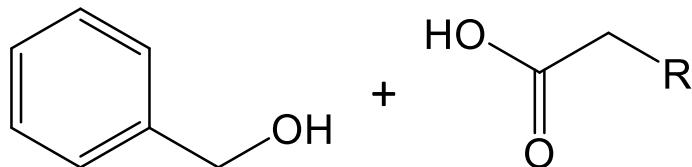


pH (1% m/v H_2O) :
2,2



Rappel : fonctions réactives du racécadotril et de ses métabolites

Ester : hydrolyse

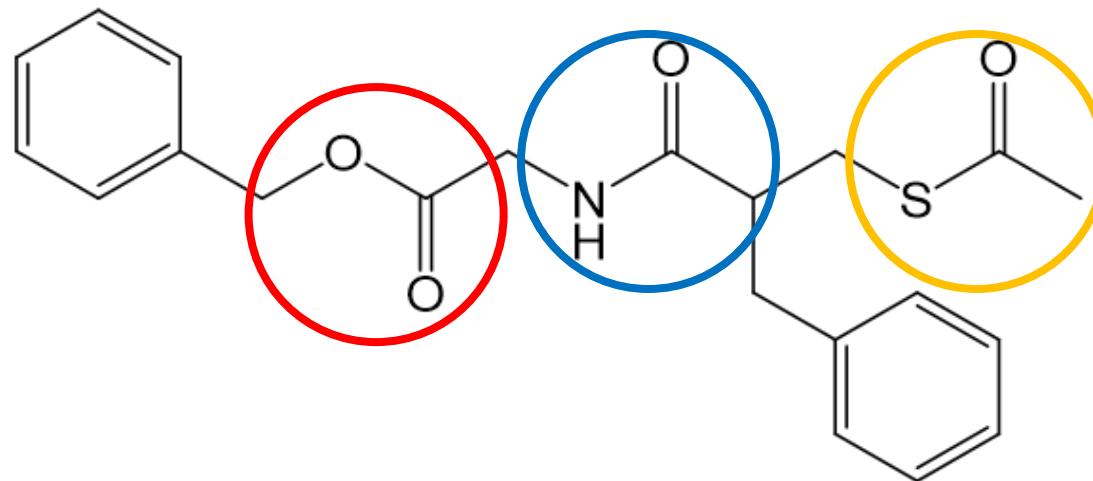


Conditions physiologiques :

Pas d'oxydation

Pas de réduction

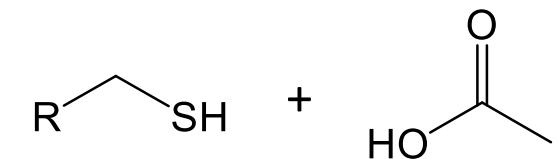
Estérases



Non actif

Amide : stable en conditions douces
Hydrolyse (base forte ou acide fort, chauffage)
Peptidases

Thioester : hydrolyse



Pas d'oxydation

Sensible aux conditions basiques
Stable en conditions acides modérées

Question 3 : Composition et administration.

Voici un extrait complet des excipients entrant dans la composition du Tiorfan® 4 mg/mL suspension buvable (RCP) :

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Benzoate de sodium, hydroxyéthylcellulose, gomme xanthane, saccharose, citrate de sodium, acide lactique (pour ajustement du pH), arôme fraise.*

** Composition de l'arôme fraise : composés aromatisants, composés aromatisants d'origine naturelle et propylèneglycol.*

b. La rubrique 6.1 du RCP « liste des excipients » listant de manière exhaustive les excipients entrant dans la composition de la spécialité, qu'est-ce qui pourrait vous surprendre dans les données ci-dessus ?

Question 3 : Composition et administration.

b. Quel est le souci ?

Benzoate de sodium : conservateur

Hydroxyéthylcellulose : agent viscosant

Gomme xanthane : agent viscosant

Saccharose : édulcorant

Citrate de sodium : correcteur d'acidité

Acide lactique (pour ajustement du pH) : correcteur d'acidité

Arôme fraise* : aromatisant



Composition de l'arôme fraise :

Composés aromatisants : aromatisant

Composés aromatisants d'origine naturelle : aromatisant

Propylèneglycol : solvant

=> utilisation potentiellement sous forme d'un liquide

Question 3 : Composition et administration.

b. Quel est le souci ?

Benzoate de sodium : conservateur

Hydroxyéthylcellulose : agent viscosant

Gomme xanthane : agent viscosant

Saccharose : édulcorant

Citrate de sodium : correcteur d'acidité

Acide lactique (pour ajustement du pH) : correcteur d'acidité

Arôme fraise* : aromatisant

Composition de l'arôme fraise :

Composés aromatisants : aromatisant

Composés aromatisants d'origine naturelle : aromatisant

Propylèneglycol : solvant

=> utilisation potentiellement sous forme d'un liquide

**Phase
dispersante**

?

Question 3 : Composition et administration.

Voici un extrait complet des excipients entrant dans la composition du Tiorfan® 4 mg/mL suspension buvable (RCP) :

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Benzoate de sodium, hydroxyéthylcellulose, gomme xanthane, saccharose, citrate de sodium, acide lactique (pour ajustement du pH), arôme fraise.*

** Composition de l'arôme fraise : composés aromatisants, composés aromatisants d'origine naturelle et propylèneglycol.*

c. En reprenant vos connaissances de 1^{ère} année, comment doit être présenté cette spécialité (conditionnement primaire, secondaire, ...).

Question 3 : Composition et administration.

Voici un extrait complet des excipients entrant dans la composition du Tiorfan® 4 mg/mL suspension buvable (RCP) :

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Benzoate de sodium, hydroxyéthylcellulose, gomme xanthane, saccharose, citrate de sodium, acide lactique (pour ajustement du pH), arôme fraise.*

** Composition de l'arôme fraise : composés aromatisants, composés aromatisants d'origine naturelle et propylèneglycol.*

c. En reprenant vos connaissances de 1^{ère} année, comment doit être présenté cette spécialité (conditionnement primaire, secondaire, ...).

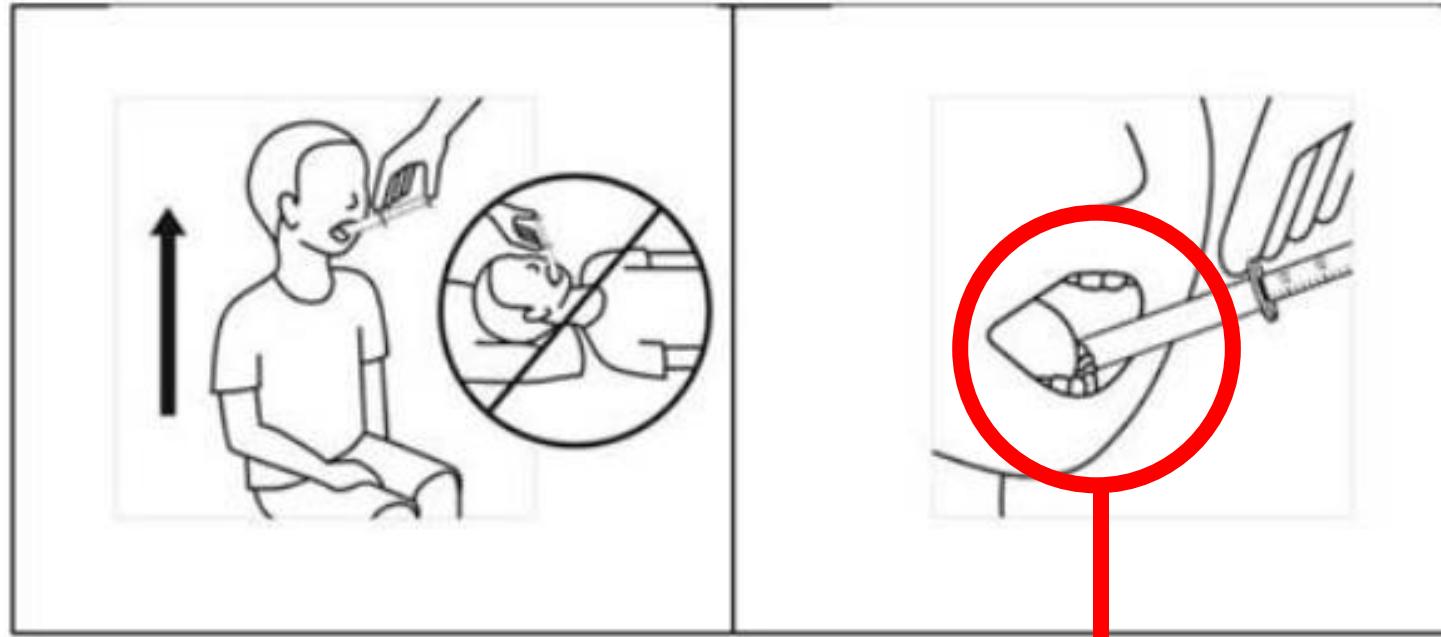
Primaire : flacon compatible : Flacon (PET) muni d'un bouchon sécurité-enfant (PE) de 50 mL ou de 180 mL, avec indications règlementaires.

Secondaire : boite en carton avec les indications règlementaires.

Notice d'utilisation.

Suspension buvable : dispositif CE permettant un respect de la posologie. Ici : seringue de 10 mL graduée en kg.

Point conseil : comment utiliser correctement une seringue/pipette pour l'administration d'une solution/suspension buvable (nourrissons).



Dispositif en contact avec l'intérieur de la joue et
éjection du médicament lente !!!

Réponses aux questions posées dans différents chapitres

3 questions posées dans le chapitre 2
Généralités : Etape d'élaboration d'un médicament

Attribution d'un rôle à chaque excipient

Formule 1

Composants

- S.A. Z
- Phosphate di-calcique
- Kollidon® K30
- Kollidon® CL
- Stéarate de magnésium
- Talc
- Eau purifiée *qsp*

Rôle

S.A.

Formule 2

Composants

- S.A. Z
- Encompress®
- Kollidon® K30
- Kollidon® CL
- Stéarate de magnésium
- Talc
- Silice colloïdale anhydre

Rôle

S.A.

Informations utiles :

- Kollidon® K30 : polyvinylpyrrolidone (PVP), hydrosoluble
- Kollidon® CL : crospovidone, gonfle en présence d'eau
- Encompress® : phosphate di-calcique spécial CD

Attribution d'un rôle à chaque excipient

Formule 1

Composants

- S.A. Z
- Phosphate di-calcique
- Kollidon® K30
- Kollidon® CL
- Stéarate de magnésium
- Talc
- Eau purifiée *qsp*

Rôle

- S.A.
- Diluant
- Liant
- Délitant
- Lubrifiant
- Lubrifiant
- Liquide mouillage*

Formule 2

Composants

- S.A. Z
- Encompress®
- Kollidon® K30
- Kollidon® CL
- Stéarate de magnésium
- Talc
- Silice colloïdale anhydre

Rôle

- S.A.
- Diluant CD
- Liant
- Délitant
- Lubrifiant
- Lubrifiant
- Lubrifiant

Informations utiles :

- Kollidon® K30 : polyvinylpyrrolidone (PVP), hydrosoluble
- Kollidon® CL : crospovidone, gonfle en présence d'eau
- Encompress® : phosphate di-calcique spécial pour compression directe

Autre question plausible pour cet exercice !

Présence de 3 lubrifiants dans la formule 2 :
Talc – Stéarate de magnésium – Silice colloïdale anhydre

Justifiez l'emploi de ces trois lubrifiants.

Commentez les formulations UE03-09-F1 et UE03-09-F2,
justifiez et expliquez les variations des taux de certains excipients

COMPOSANTS	UE03-09-F1	UE03-09 F2
Principe actif Z	250 mg	250 mg
Phosphate di-calcique	300 mg	300 mg
Polyvinyl pyrrolidone (KOLLIDON® K30)	44 mg	55 mg
Polyvinyl pyrrolidone (KOLLIDON® CL)	11 mg	11 mg
Talc	12 mg	24 mg
Stéarate de magnésium	6 mg	9 mg
<i>*Eau purifiée qsq</i>		

**Eliminée après séchage du granulé*

Commentez les formulations UE03-09-F1 et UE03-09-F2,
justifiez et expliquez les variations des taux de certains excipients

COMPOSANTS	UE03-09-F1	UE03-09 F2
Principe actif Z	250 mg	250 mg
Phosphate di-calcique	300 mg	300 mg
Polyvinyl pyrrolidone (KOLLIDON® K30)	44 mg	55 mg
Polyvinyl pyrrolidone (KOLLIDON® CL)	11 mg	11 mg
Talc	12 mg	24 mg
Stéarate de magnésium	6 mg	9 mg
*Eau purifiée qsq		

*Eau purifiée qsq
*Eliminée après séchage du granulé

Augmentation de la quantité de liant pour améliorer l'agglomération des particules, et donc la cohésion du comprimé :
Augmentation de la dureté

Augmentation de la quantité des lubrifiants pour faciliter l'opération de compression :
Talc : Anti-collage
Stéarate de magnésium : antifriction.

Sur la base des connaissances acquises en PACES, proposez et justifiez les procédés de fabrication pour les formulations de comprimés 1 & 2

Formule 1

Composants

- SA. Z
 - Phosphate di-calcique
 - Kollidon® K30
 - Kollidon® CL
 - Stéarate de magnésium
 - Talc
- *Eau purifiée *qsp*

Formule 2

Composants

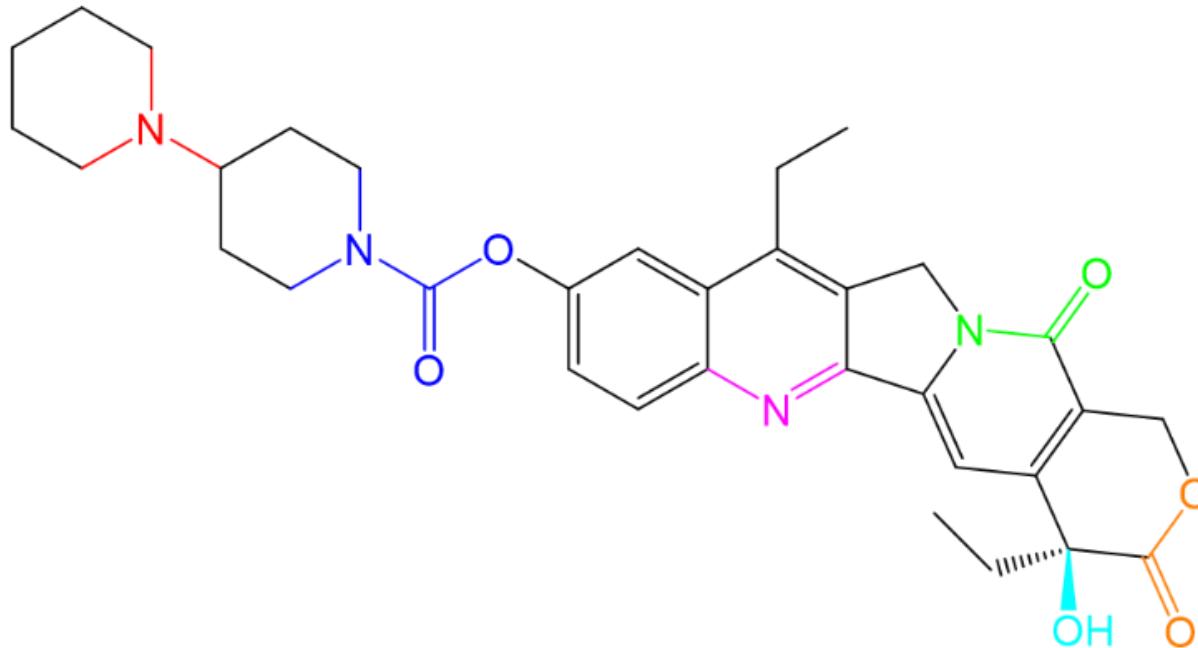
- S.A. Z
- Encompress®
- Kollidon® K30
- Kollidon® CL
- Stéarate de magnésium
- Talc
- Silice colloïdale anhydre

Formule 1 : voie de la granulation humide

Formule 2 : voie de la compression directe: Encompress : diluant pour CD

Etude de cas n°2

Comparaison de deux spécialités pharmaceutiques contenant de l'irinotécan
Campto® 20 mg/mL et Onivyde® 4,3 mg/mL



Structure de l'irinotécan

Exercice 2 : Irinotécan, solutions à diluer pour perfusions.

Question 1 : Proposez un rôle pour les excipients de chaque spécialité et justifiez rapidement votre réponse.

Campto® 20 mg/mL :

6.1. Liste des excipients

Sorbitol E420 :

Acide lactique :

Hydroxyde de sodium (qs pH 3,5):

Acide chlorhydrique (qs pour ajustement du pH) :

Eau pour préparations injectables :

Exercice 2 : Irinotécan, solutions à diluer pour perfusions.

Question 1 : Proposez un rôle pour les excipients de chaque spécialité et justifiez rapidement votre réponse.

Campto® 20 mg/mL :

6.1. Liste des excipients

Sorbitol E420 : isotonisant, agent stabilisant

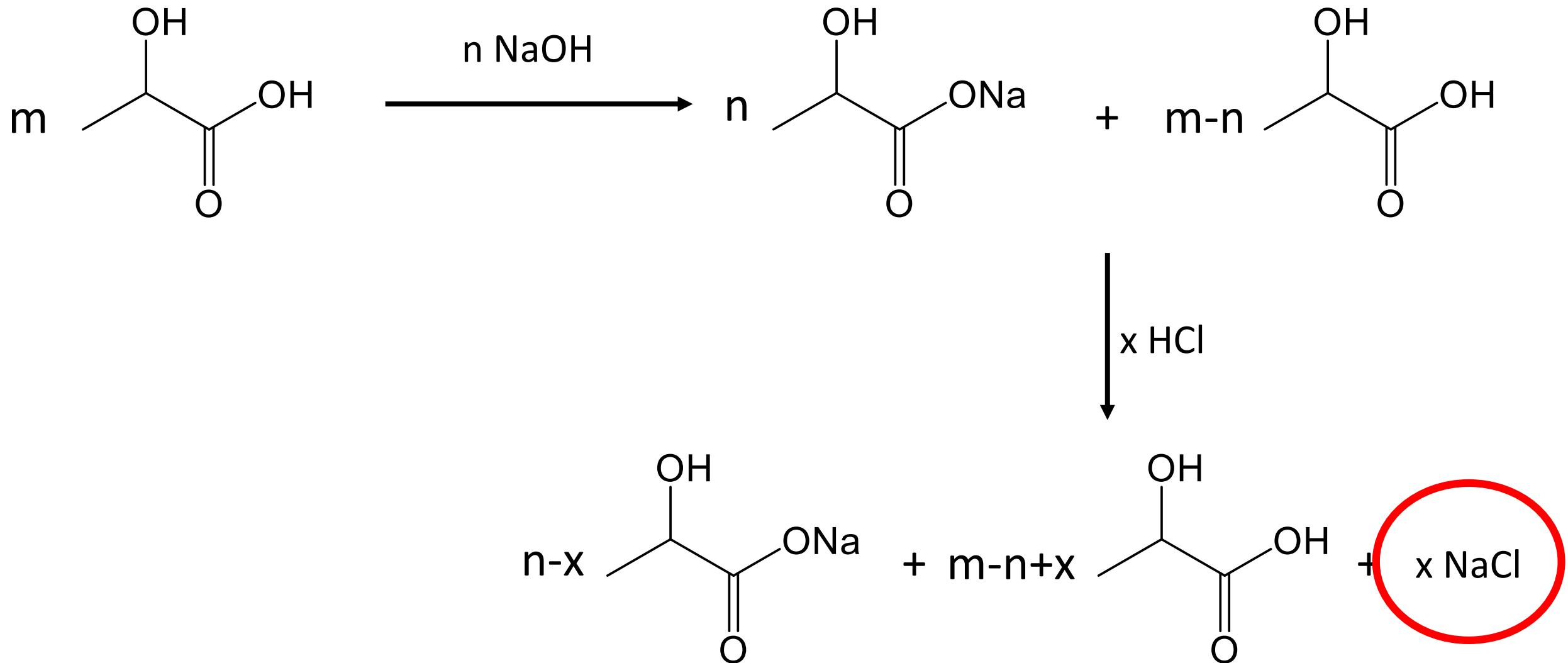
Acide lactique : correcteur d'acidité, tampon

Hydroxyde de sodium (qs pH 3,5) : correcteur d'acidité, ajusteur de pH

Acide chlorhydrique (qs pour ajustement du pH) : correcteur d'acidité, ajusteur de pH

Eau pour préparations injectables : solvant

Réactions impliquées dans l'ajustement du pH de cette spécialité.
Formation du tampon acide lactique/lactate de sodium



Exercice 2 : Irinotécan, solutions à diluer pour perfusions.

Onivyde® 4,3 mg/mL :

6.1. Liste des excipients

Lipides formant les liposomes :

1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC) :

Cholestérol :

N-(carbonyl-méthoxypolyéthylène-glycol-2000)-1,2-distéaroyl- sn-glycero-3- phosphoethanolamine (MPEG 2000 DSPE) :

Autres excipients :

Saccharose-octasulfate :

Tampon d'acide 2-[4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazine] éthane sulfonique (tampon HEPES) :

Chlorure de sodium :

Eau pour préparations injectables :

Exercice 2 : Irinotécan, solutions à diluer pour perfusions.

Onivyde® 4,3 mg/mL :

6.1. Liste des excipients

Lipides formant les liposomes :

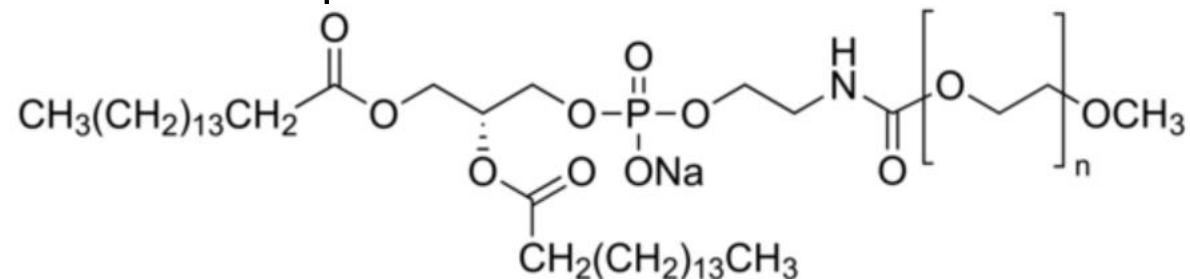
1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC) : constituant de la bi-couche lipidique

Cholestérol : agent structurant de la bi-couche lipidique

N-(carbonyl-méthoxypolyéthylène-glycol-2000)-1,2-distéaroyl- sn-glycero-3- phosphoethanolamine (MPEG 2000 DSPE) : constituant de la bi-couche lipidique, incorporer les PEG sur les liposomes

Autres excipients :

Saccharose-octasulfate : Agent d'encapsulation

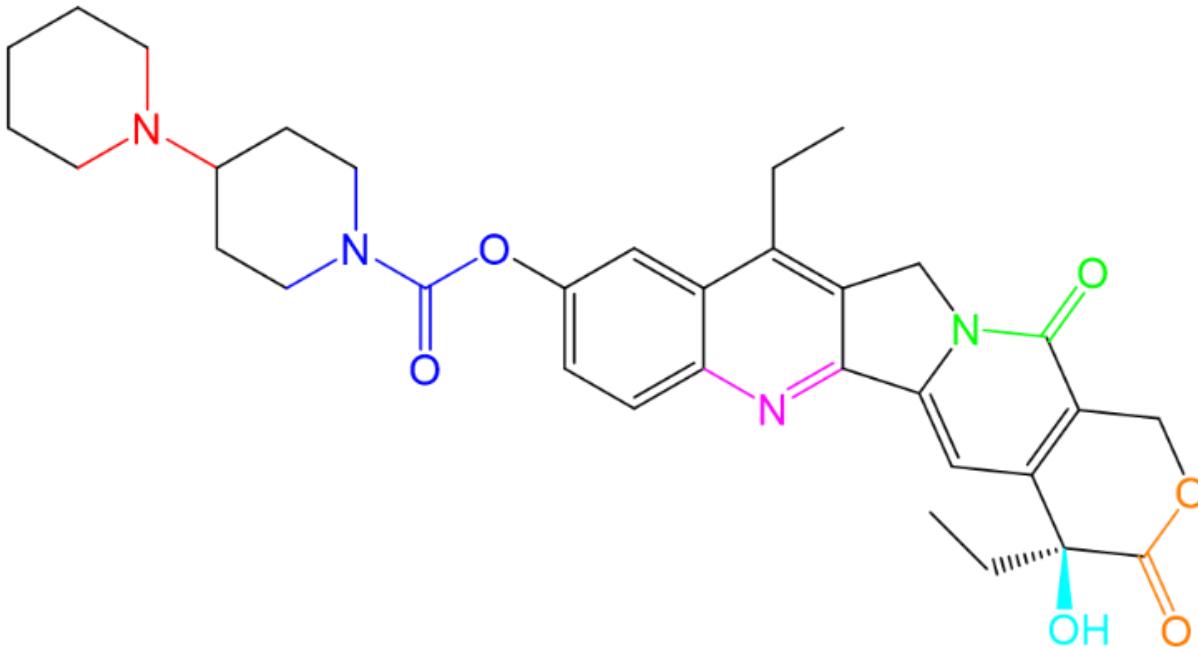


Tampon d'acide 2-[4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazine] éthane sulfonique (tampon HEPES) : correcteur d'acidité

Chlorure de sodium : isotonisant

Eau pour préparations injectables : solvant

Question 2 : Sur la base de la structure chimique (Figure 2) et des formules excipiendaies, discutez les pH respectifs des 2 formulations.



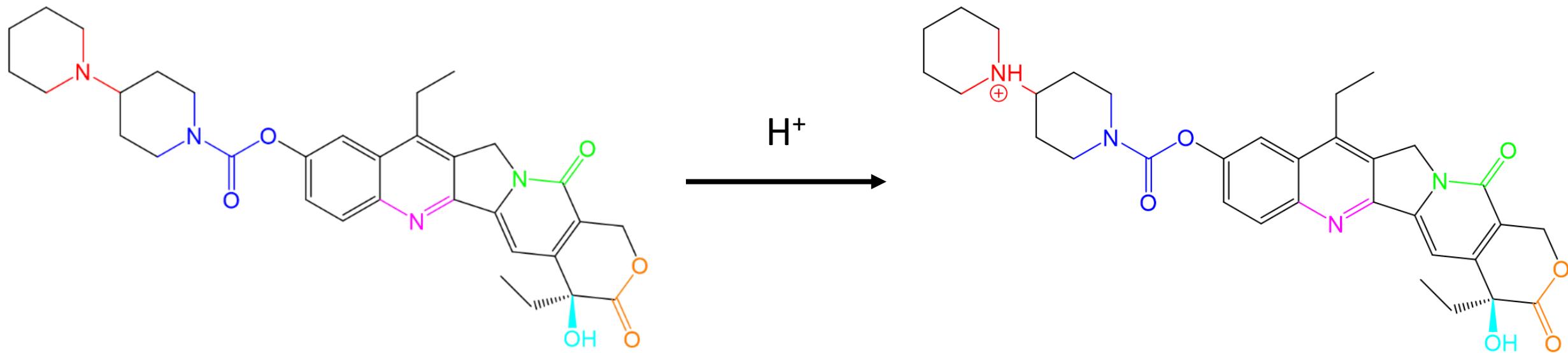
Structure de l'irinotécan
solubilité de $1,07 \cdot 10^{-1}$ g/L dans l'eau

Campto® 20 mg/mL : Solution incolore à jaune pâle, pH : 3,0 – 3,8.

Onivyde® 4,3 mg/mL : Le pH de la dispersion à diluer est de 7,2.

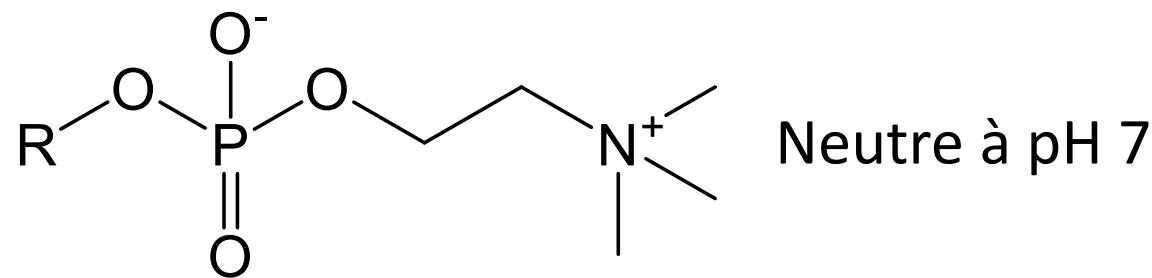
Campto® : S.A. : chlorhydrate d'irinotécan. Tampon lactate, pH 3 - 3,8.

Stabilité de la S.A. (carbamate)



Onivyde® : S.A. : irinotécan sucrosofate. Tampon HEPES, pH 7,2.

Stabilité des liposomes (phospholcholine), stabilisation de la S.A. par le contre-ion (sucrosofate).



Question 3 : Ces deux spécialités sont à diluer avant utilisation. Proposez un ou plusieurs véhicule(s) approprié(s).

Campto® 20 mg/mL : Solution incolore à jaune pâle, Osmolarité : 276 mOsm/kg.

Onivyde® 4,3 mg/mL : osmolalité de 295 mosmol/kg.

Question 3 : Ces deux spécialités sont à diluer avant utilisation. Proposez un ou plusieurs véhicule(s) approprié(s).

Campto® 20 mg/mL : Solution incolore à jaune pâle, Osmolarité : 276 mOsm/kg.

Onivyde® 4,3 mg/mL : osmolalité de 295 mOsmol/kg.

Osmolarité physiologique : 280 - 290 mOsm/kg

Spécialités iso-osmolaires => dilution avec solutions iso-osmolaires.

Ex : soluté de glucose 5%, solution de NaCl 0,9%

Question 4 : En vous aidant des formules excipiendaies et des connaissances d'ICM1 (cf cours de 1^{ère} année), proposez une explication pour les valeurs observées.

Voici quelques données concernant la pharmacocinétique d'Onivyde® 4,3 mg/mL comparée à Campo® 20 mg/mL.

Composant	Paramètres PK	Unité	Moyenne géométrique d'ONIVYDE pegylated liposomal (IC à 95 %) ^a 70 mg/m ² (n = 353) ^b	Moyenne (ET) d'irinotécan non liposomal 125 mg/m ² (n = 99) ^c
Irinotécan total	ASC	h×ng/ml	919228 (845653-999204)	10529 (3786)
	C _{max}	ng/ml	28353 (27761-28958)	1492 (452)
	Clairance (CL)	l/h/m ²	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Volume (V)	l/m ²	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	t _{1/2} effective	h	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)

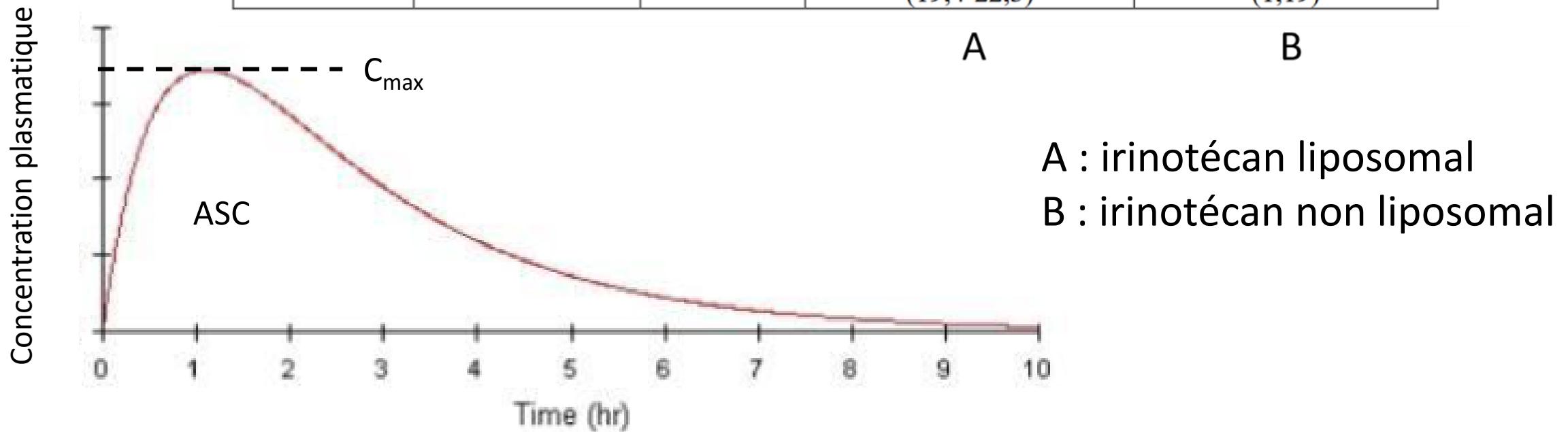
A

B

Valeurs pharmacocinétiques comparées entre Onivyde (A) et Campo (B)

ASC : aire sous la courbe ; C_{max} : concentration max ; volume : volume de distribution ; t_{1/2} : temps de demi vie.

Composant	Paramètres PK	Unité	Moyenne géométrique d'ONIVYDE pegylated liposomal (IC à 95 %) ^a 70 mg/m ² (n = 353) ^b	Moyenne (ET) d'irinotécan non liposomal 125 mg/m ² (n = 99) ^c
Irinotécan total	ASC	h×ng/ml	919228 (845653-999204)	10529 (3786)
	C _{max}	ng/ml	28353 (27761-28958)	1492 (452)
	Clairance (CL)	l/h/m ²	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Volume (V)	l/m ²	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	t _{1/2} effective	h	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)



Composant	Paramètres PK	Unité	Moyenne géométrique d'ONIVYDE pegylated liposomal (IC à 95 %) ^a 70 mg/m ² (n = 353) ^b	Moyenne (ET) d'irinotécan non liposomal 125 mg/m ² (n = 99) ^c
Irinotécan total	ASC	h×ng/ml	919228 (845653-999204)	10529 (3786)
	C _{max}	ng/ml	28353 (27761-28958)	1492 (452)
	Clairance (CL)	l/h/m ²	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Volume (V)	l/m ²	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	t _{1/2} effective	h	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)

A

B

ASC : résultante ADME. Facteurs importants : distribution, métabolisme et élimination.

Distribution : - forme vectorisée (liposomes péguylé), circulation longue, restent dans le flux sanguin jusqu'à atteindre leur site d'action (cf : Volume).
- forme libre : pH sanguin 7,4 : solubilité plus faible, liaison potentielle aux protéines plasmatiques.

Métabolisme : - forme vectorisée : S.A. dans les liposomes, non métabolisé
- forme libre : accessible aux processus métaboliques

Composant	Paramètres PK	Unité	Moyenne géométrique d'ONIVYDE pegylated liposomal (IC à 95 %) ^a 70 mg/m ² (n = 353) ^b	Moyenne (ET) d'irinotécan non liposomal 125 mg/m ² (n = 99) ^c
Irinotécan total	ASC	h×ng/ml	919228 (845653-999204)	10529 (3786)
	C _{max}	ng/ml	28353 (27761-28958)	1492 (452)
	Clairance (CL)	l/h/m ²	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Volume (V)	l/m ²	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	t _{1/2} effective	h	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)

A

B

ASC : résultante ADME. Facteurs importants : distribution, métabolisme et élimination.

Élimination : - forme vectorisée (liposomes péguylé), circulation longue, élimination lente
- forme libre : élimination des métabolites (cf : Clairance)

Composant	Paramètres PK	Unité	Moyenne géométrique d'ONIVYDE pegylated liposomal (IC à 95 %) ^a 70 mg/m ² (n = 353) ^b	Moyenne (ET) d'irinotécan non liposomal 125 mg/m ² (n = 99) ^c
Irinotécan total	ASC	h×ng/ml	919228 (845653-999204)	10529 (3786)
	C _{max}	ng/ml	28353 (27761-28958)	1492 (452)
	Clairance (CL)	l/h/m ²	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Volume (V)	l/m ²	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	t _{1/2} effective	h	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)

A

B

C_{max} : comparable à ASC

- forme vectorisée (liposomes péguylé), totalité en circulation sanguine, peu d'effet des composantes métaboliques et d'élimination
- forme libre : solubilité moindre, liaison aux protéines plasmatiques, incidence forte des effets de métabolisme et d'élimination

Composant	Paramètres PK	Unité	Moyenne géométrique d'ONIVYDE pegylated liposomal (IC à 95 %) ^a 70 mg/m ² (n = 353) ^b	Moyenne (ET) d'irinotécan non liposomal 125 mg/m ² (n = 99) ^c
Irinotécan total	ASC	h×ng/ml	919228 (845653-999204)	10529 (3786)
	C _{max}	ng/ml	28353 (27761-28958)	1492 (452)
	Clairance (CL)	l/h/m ²	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Volume (V)	l/m ²	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	t _{1/2} effective	h	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)

A

B

Clairance :

- forme vectorisée (liposomes péguylé), circulation sanguine longue, les liposomes sont peu éliminés
- forme libre : métabolisme plus élevé et élimination rapide des métabolites

t_{1/2} : valeurs en adéquation avec la clairance

Composant	Paramètres PK	Unité	Moyenne géométrique d'ONIVYDE pegylated liposomal (IC à 95 %) ^a 70 mg/m ² (n = 353) ^b	Moyenne (ET) d'irinotécan non liposomal 125 mg/m ² (n = 99) ^c
Irinotécan total	ASC	h×ng/ml	919228 (845653-999204)	10529 (3786)
	C _{max}	ng/ml	28353 (27761-28958)	1492 (452)
	Clairance (CL)	l/h/m ²	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Volume (V)	l/m ²	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	t _{1/2} effective	h	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)

A

B

Volume :

- forme vectorisée (liposomes péguylé), les liposomes restent dans la circulation sanguine, distribution principalement au site d'action
- forme libre : augmentation du volume de distribution par liaison aux protéines plasmatiques et distribution non ciblée

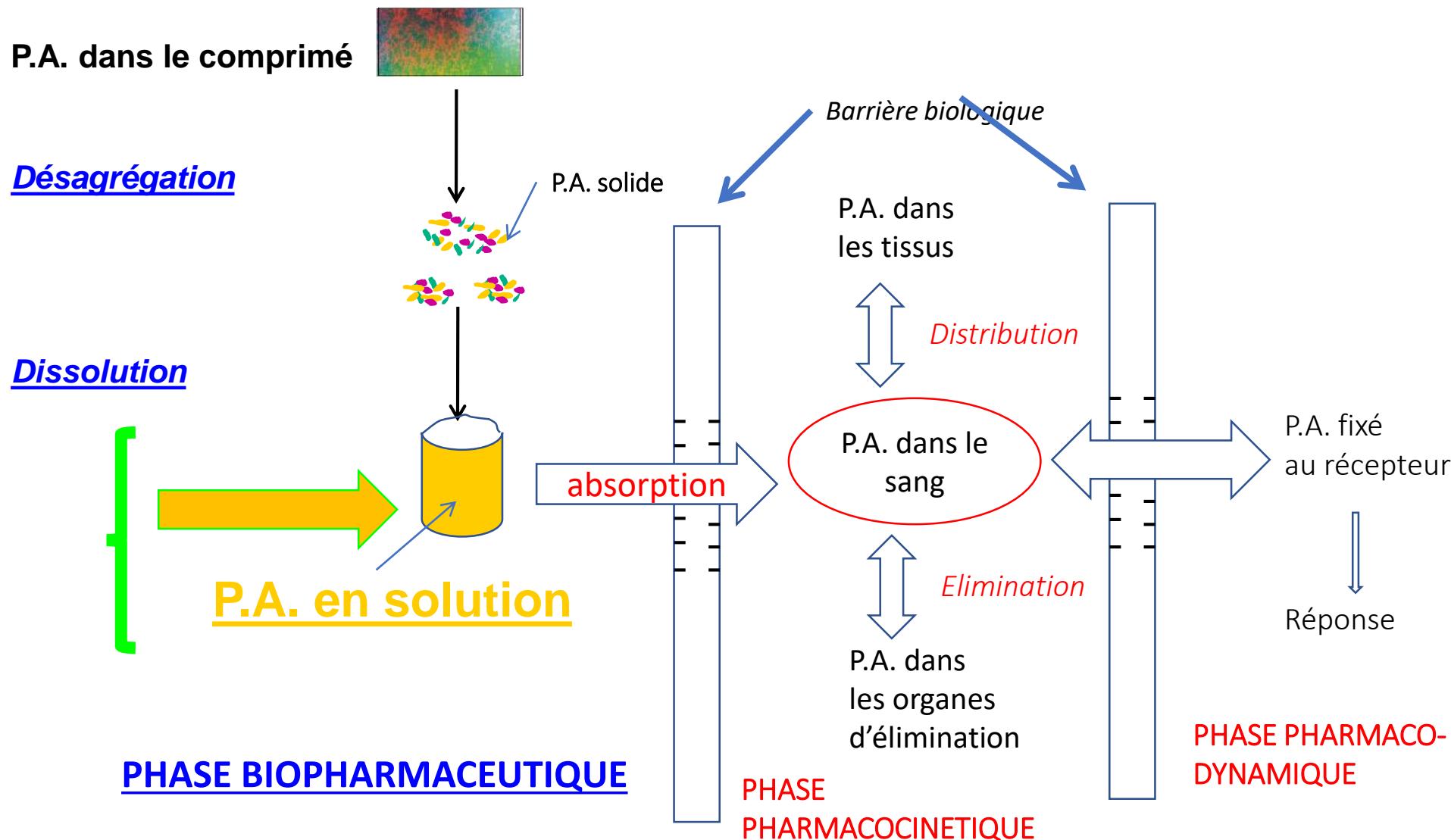
Réponses aux questions posées dans différents chapitres

2 questions posées dans le chapitre 4
Solubilité / Vitesse de dissolution
intrinsèque de la substance active

Sur la base de vos connaissances antérieures (1^{ère} année : UE6, ICM1 et 2, cours de F. Stanke, E. Gautier & D. Warther), commentez les étapes du schéma ci-après :

‘Devenir *in vivo* d’un comprimé à libération immédiate, administré par voie orale’

Devenir *in vivo* d'un comprimé à libération immédiate, administré par voie orale



Choix de la méthode la plus fiable pour la mesure expérimentale de la solubilité

- Méthode 1 : Ajouts progressifs de **quantités connues X** de substance **S** dans un **volume V de solvant défini** : à température définie, agitation jusqu'à l'équilibre : détection de l'apparition d'un insoluble
 - Méthode 2 : Addition d'une quantité **X en excès** de la substance **S** dans un volume **V** de solvant. Agiter jusqu'à l'équilibre, filtrer et doser la substance passée en solution dans le filtrat.
- Selon-vous, laquelle des deux méthodes expérimentales décrites est susceptible de donner le résultat le plus objectif et le plus fiable? Justifiez votre réponse.

Choix de la méthode la plus fiable pour la mesure expérimentale de la solubilité

- Méthode 1 : Ajouts progressifs de **quantités connues X** de substance **S** dans un **volume V de solvant défini** : à température définie, agitation jusqu'à l'équilibre : détection de l'apparition d'un insoluble
- Méthode 2 : Addition d'une quantité **X en excès** de la substance **S** dans un volume **V** de solvant. Agiter jusqu'à l'équilibre, filtrer et doser la substance passée en solution dans le filtrat.

→ Selon-vous, laquelle des deux méthodes expérimentales décrites est susceptible de donner le résultat le plus objectif et le plus fiable? Justifiez votre réponse.

↳ Dans la méthode 1, la **détection de l'apparition d'un insoluble** (particule de S.A.) est **subjective** et dépend de l'expérimentateur !

↳ **La méthode 2 est donc la plus fiable** si l'agitation est maintenue jusqu'à l'équilibre.

Commentaires et Conclusion

- Apprentissage en vue de résoudre des problèmes : évaluation basée sur les questions autour de cas concrets...
 - Compréhension progressive de la démarche de conception et d'élaboration du médicament...
 - Bloc 1: consacré à la pré-formulation et à la formulation sera complété par le Bloc 2 et Travaux Pratiques sur quelques méthodes de transformation des matières premières en formes pharmaceutiques.
 - EGGO 2 sera un mixte de Bloc 1 & 2 & TP
- ➔ Objectif final : Début de maîtrise des formes galéniques

EGGO 1

FGSP2 / UE MCPH3U09

Formulation, Fabrication et Aspects Biopharmaceutiques des Médicaments –

Partie 1

D. Warther

MENTIONS LEGALES

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'Université Grenoble Alpes (UGA).

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits à l'Université Grenoble Alpes, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.