



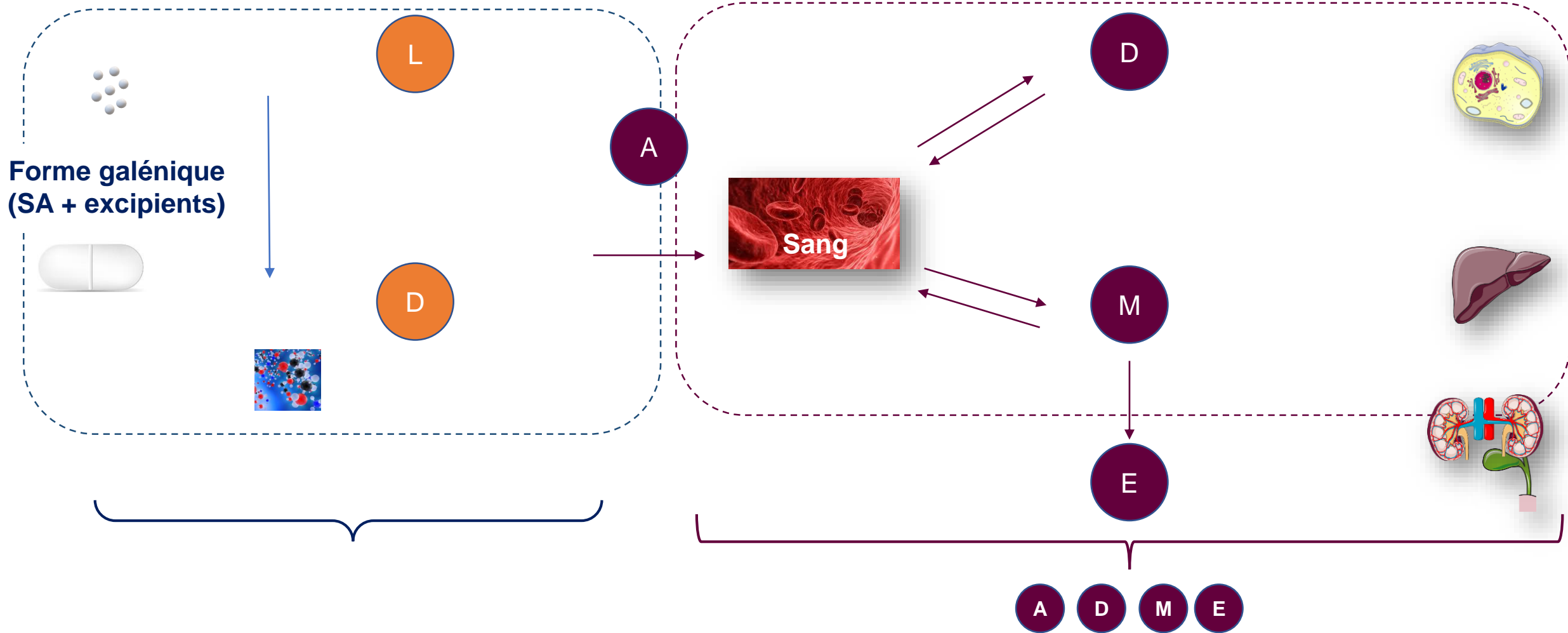
Master 2 Pharmacotechnie et Biopharmacie

Formes solides_introduction (UE 2b)

Étapes biopharmaceutiques & pharmacocinétique

Devenir d'un principe actif dans l'organisme

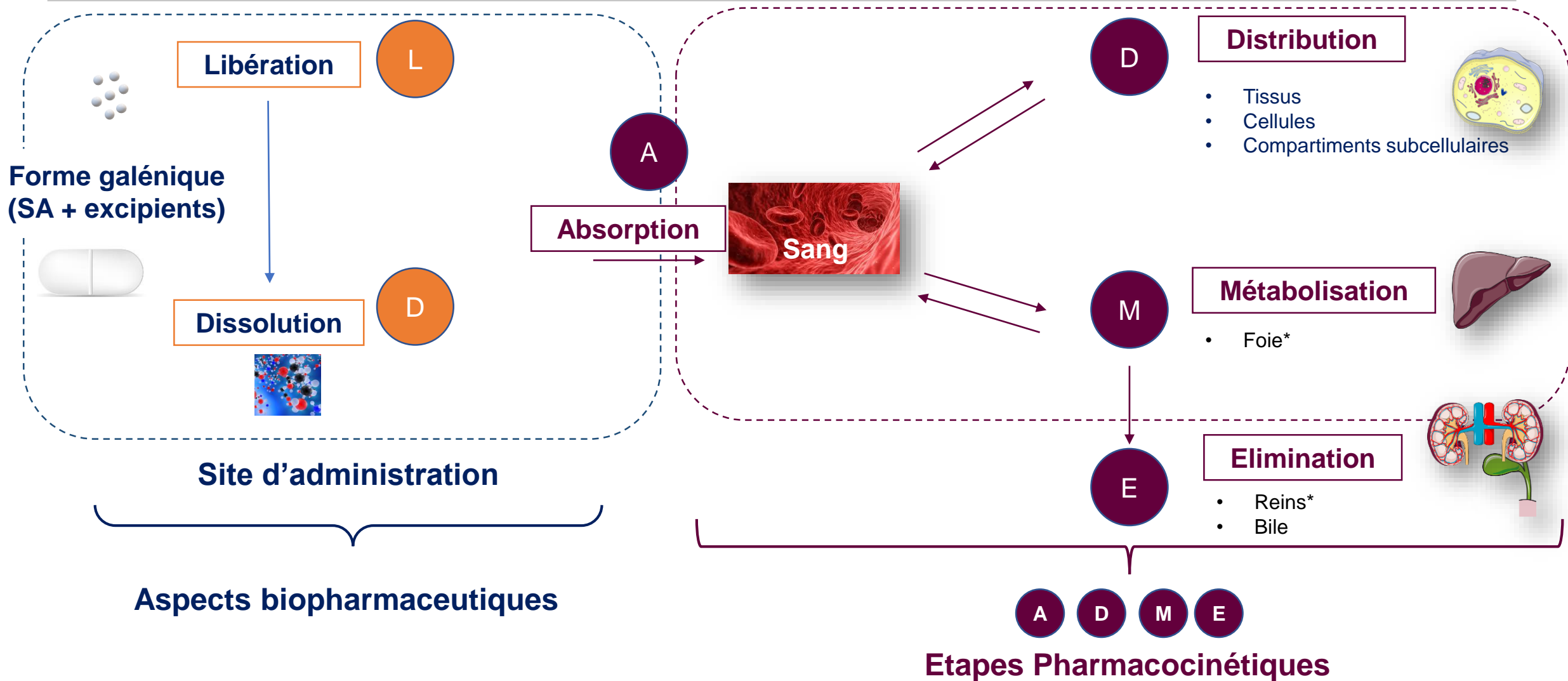
(*) surtout



Étapes biopharmaceutiques & pharmacocinétique

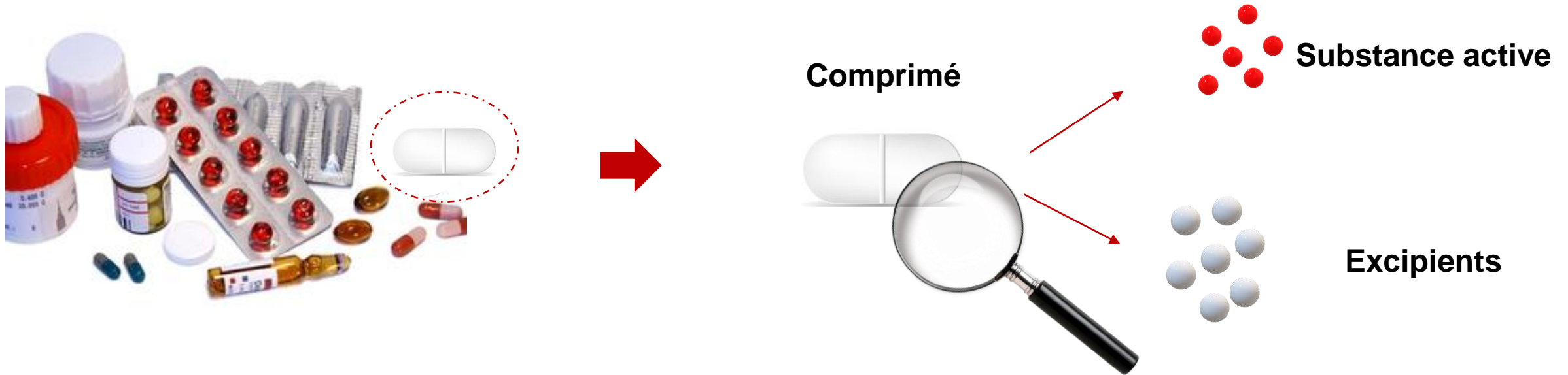
Devenir d'un principe actif dans l'organisme

(*) surtout



Médicament

Substance active (SA) + excipients dans une forme galénique



Développement galénique : faire de la SA un médicament

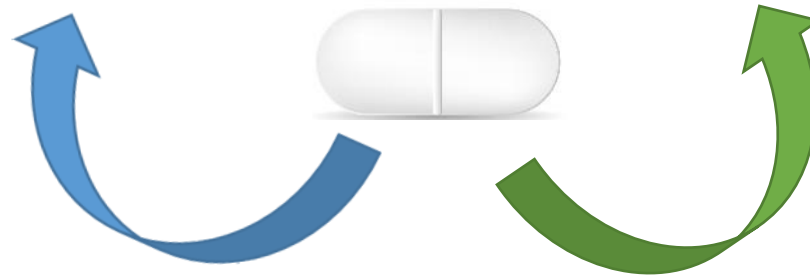
Médicament

Pourquoi...

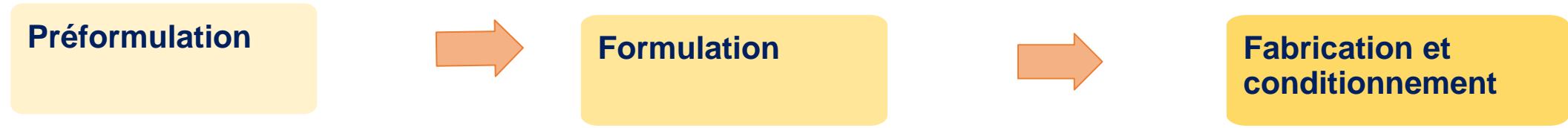
- cette forme ?
- une forme avec ces caractéristiques ?

Comment...

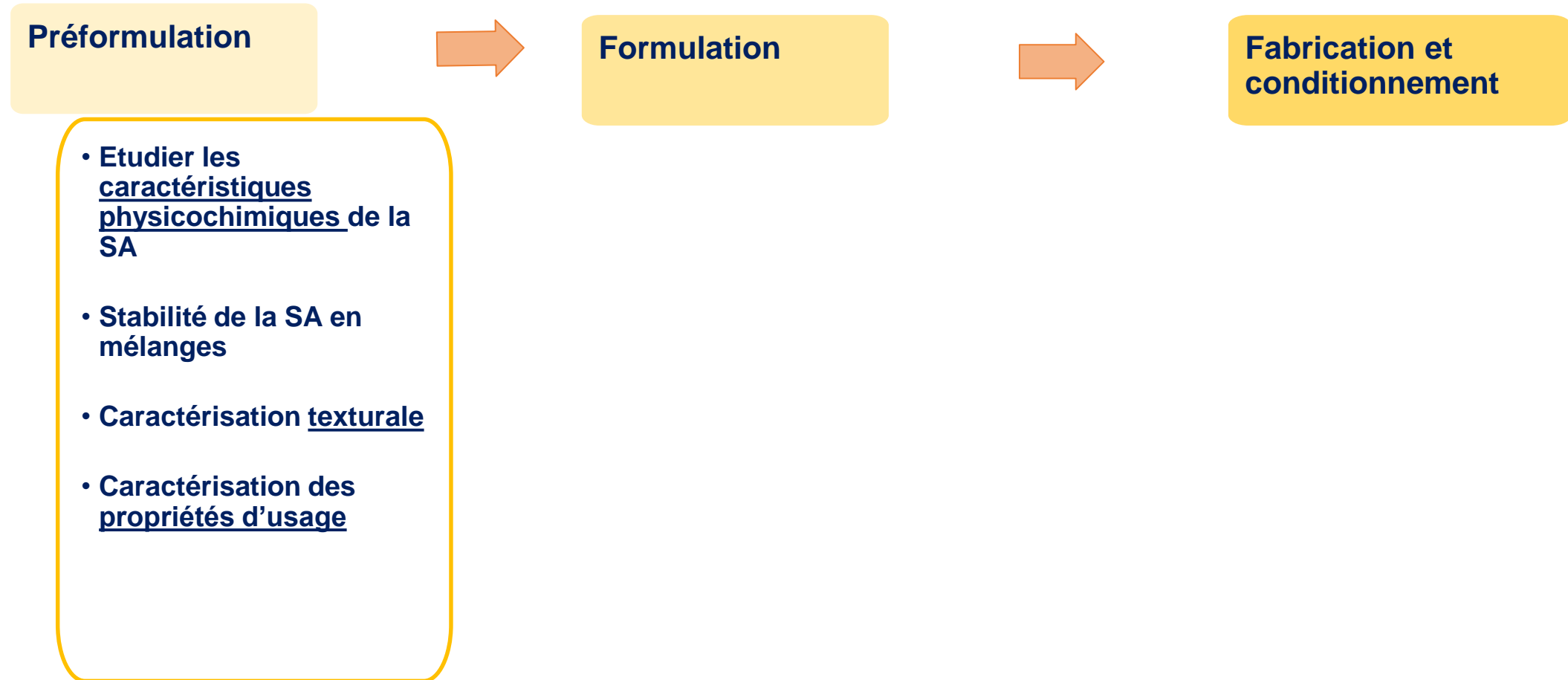
- formuler ?
- fabriquer à large échelle ?
- garantir le dosage ?



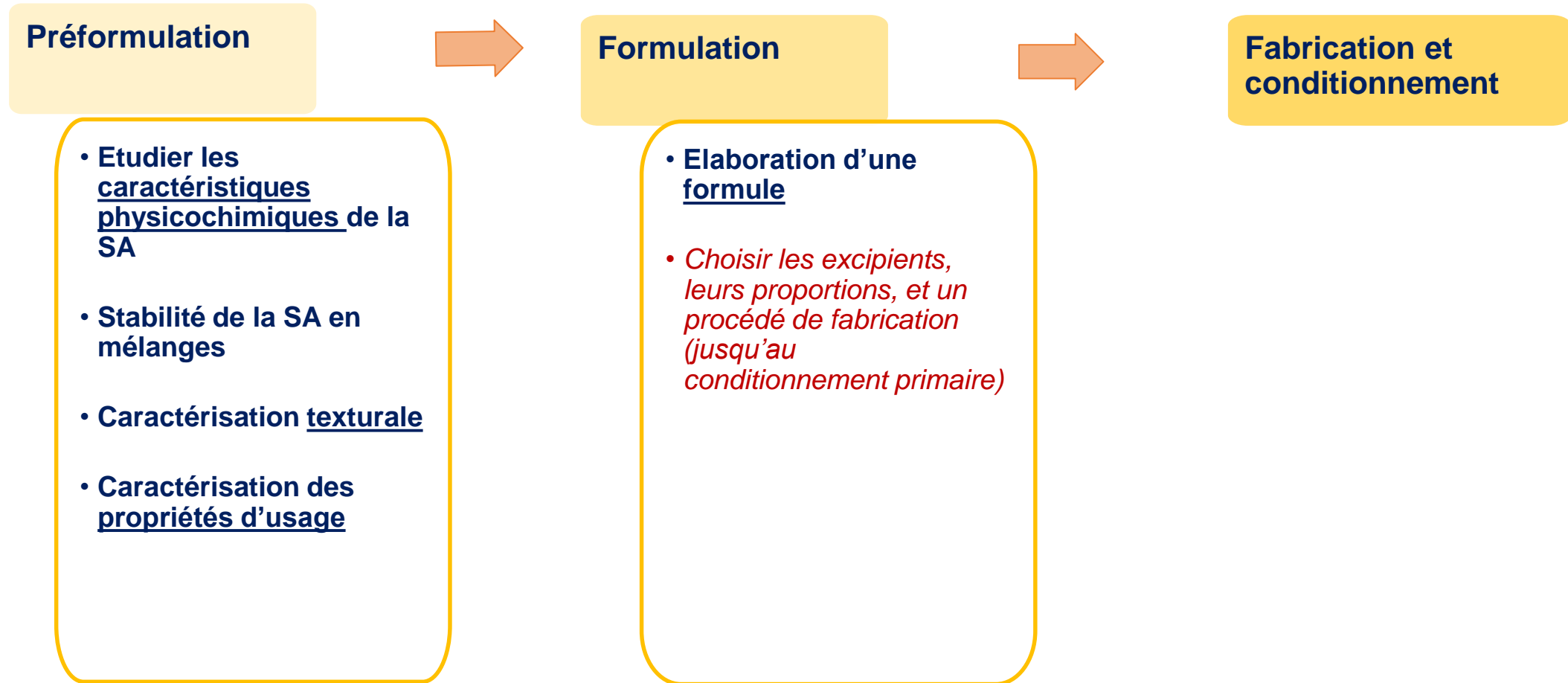
Médicament



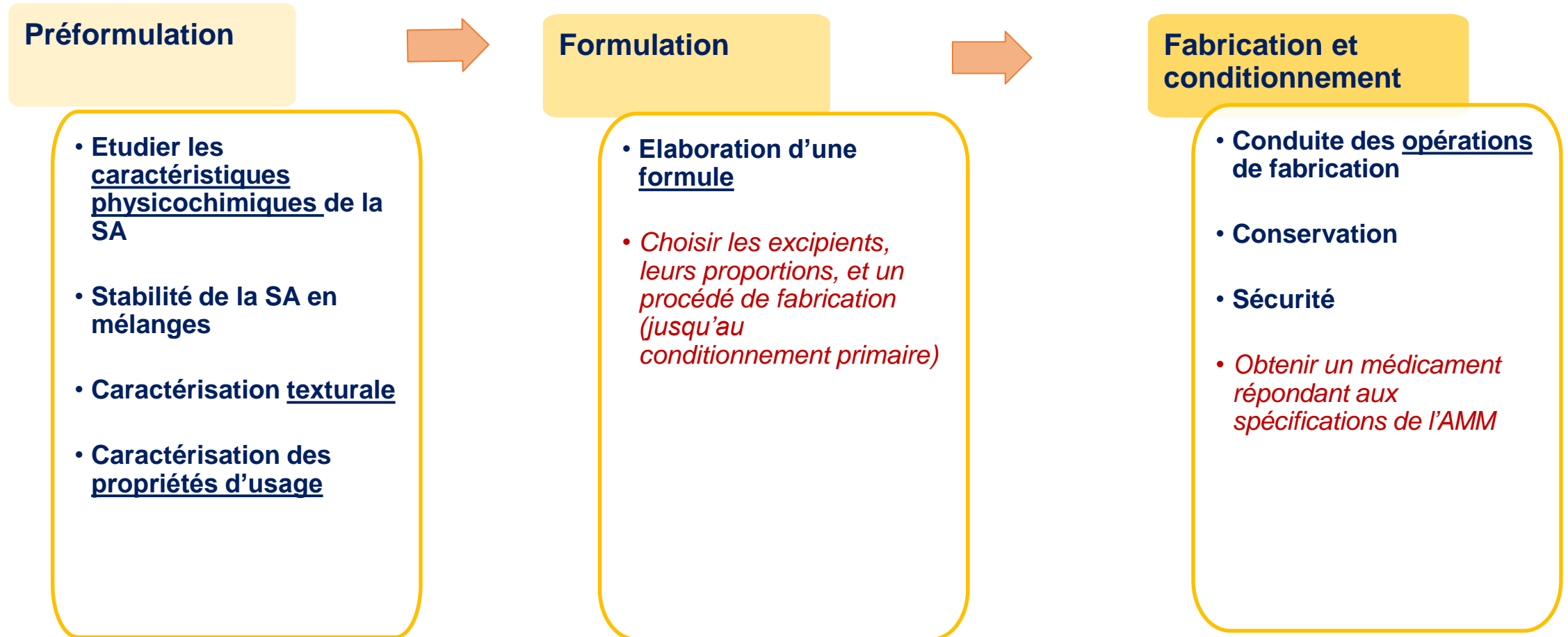
Médicament



Médicament



Médicament





Notions transverses

Étapes biopharmaceutiques & pharmacocinétique

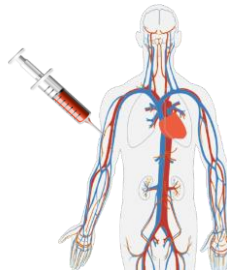
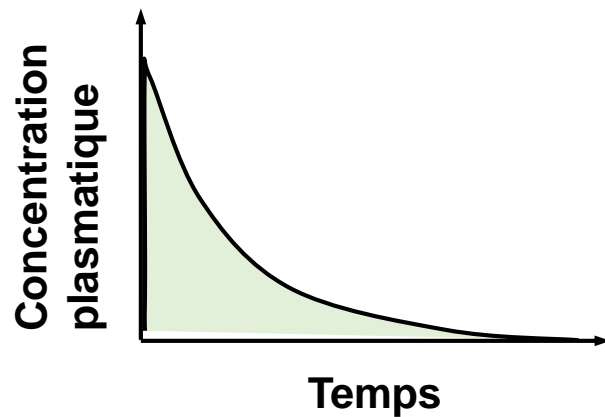
Biodisponibilité

Caractéristique d'un médicament administré à un organisme vivant intact

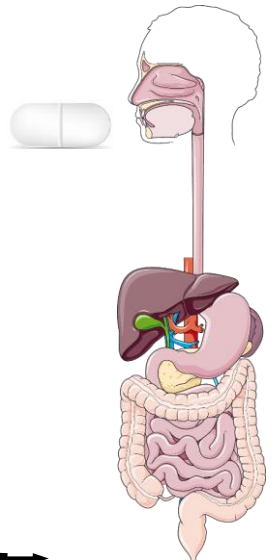
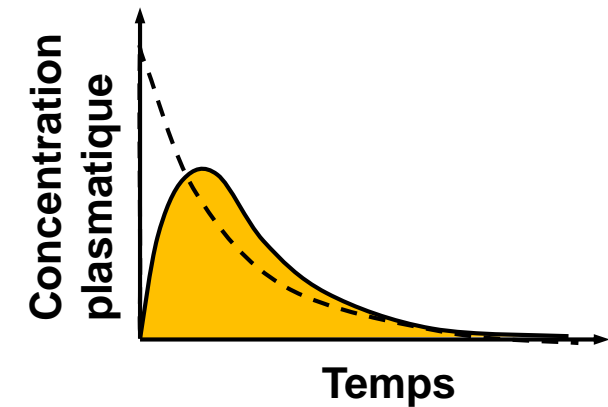
Exprime simultanément la vitesse et l'intensité de mise à disposition de cet organisme du principe actif qu'il renferme

Fraction de la dose qui atteint la circulation systémique et la vitesse à laquelle l'atteint

- **Injection intraveineuse**

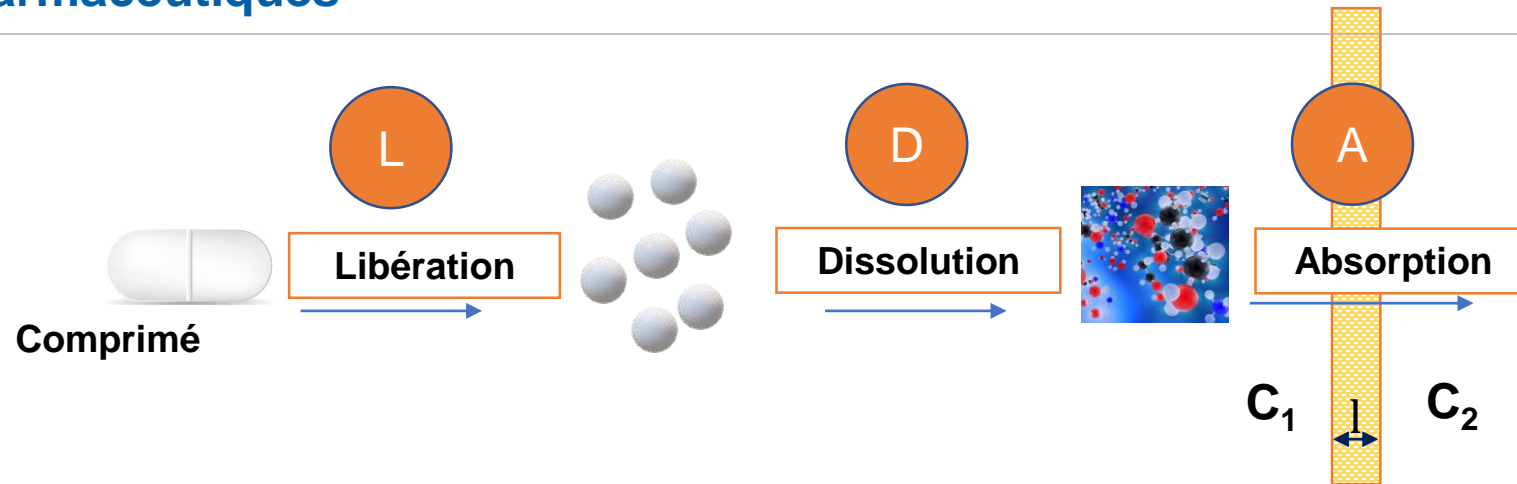


- **Administration orale**



Aspects biopharmaceutiques

Etapas biopharmaceutiques



- **Absorption** : Diffusion passive, d'après Fick $\frac{dQ}{dt} = \frac{DKS}{l} C_1 - C_2$

Nécessaire maintenir ΔC

C_1 dépend de:

- la **solubilité** de la SA (aspect quantitatif)
- la **vitesse de dissolution** (aspect cinétique)

Aspects biopharmaceutiques

Vitesse de dissolution

Equation de Noyes et Whitney

$$\frac{dC}{dt} = k S (C_s - C_t)$$

$$k = \frac{D}{h V}$$

dC/dt : quantité dissoute per unité de temps

k : coefficient de dissolution (*T, viscosité, agitation*)

S : surface d'échange solide/liquide

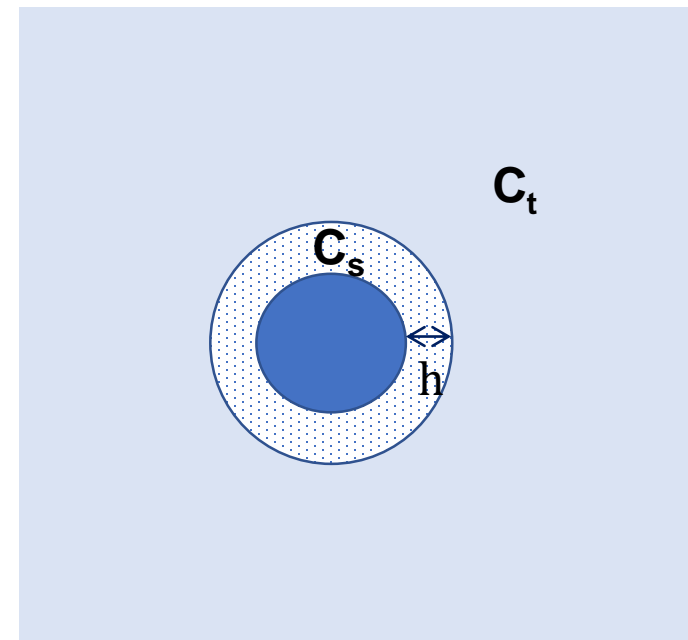
C_s : concentration à la saturation

C_t : concentration à l'instant t

D : coefficient de diffusion

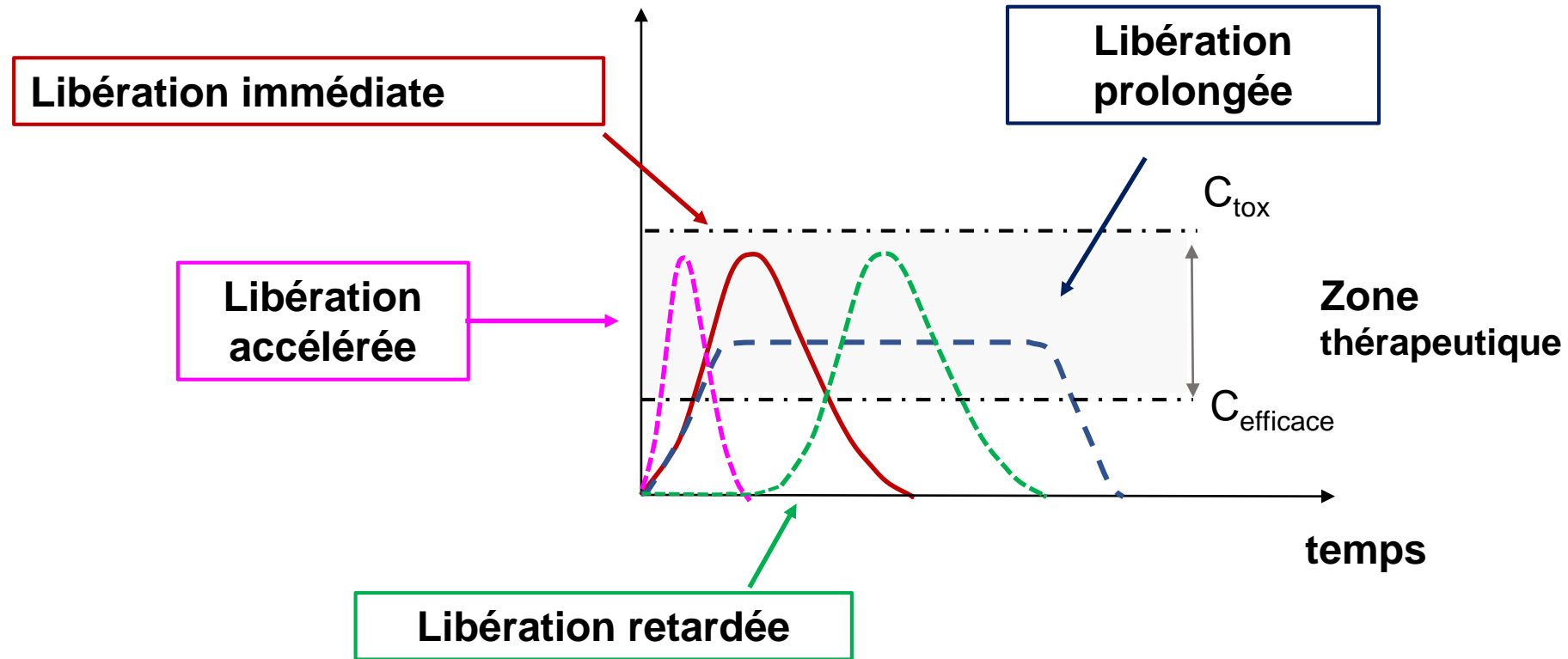
V : volume du milieu

h : épaisseur couche stationnaire



Aspects biopharmaceutiques

Modulation de la biodisponibilité



Aspects biopharmaceutiques

Modulation de la biodisponibilité

Quels sont les objectifs ?

- Une forme à libération immédiate ?
- Une forme à libération accélérée ?
- Une forme à libération prolongée ?
- Une forme à libération différée ?

Stratégie de formulation des comprimés à libération conventionnelle

Formes à libération contrôlée

Polymères, modèles cinétiques

Formes à libération contrôlée prolongée

Formes matricielles

Répartition uniforme (homogène) d'une SA dans un support ou excipient

- La SA peut être dissoute ou dispersé

- **Matrices inertes-plastiques**

- Système constitué d'un support inerte (aucune interaction chimique ou physique avec le milieu environnant, ni érosion, ni dissolution, ni gonflement) et poreux
- La structure poreuse ou le réseau de polymère de la matrice contrôle la libération



Aucune modification de forme au cours du transit

Formes à libération contrôlée prolongée

Matrices hydrophiles

Dissolution initiale de la SA externe

Gonflement de la forme et formation d'une barrière gélifiée

Pénétration de l'eau et dissolution de la SA

Diffusion de la SA hors de la forme

A réseau diffusant :

Matrice hydrophile non digestible: dérivés des gommes, alginates, carraghénanes

A réseau érodable :

Matrice hydrophile: HPMC, PVP réticulée



Formes à libération contrôlée prolongée

Formes réservoirs

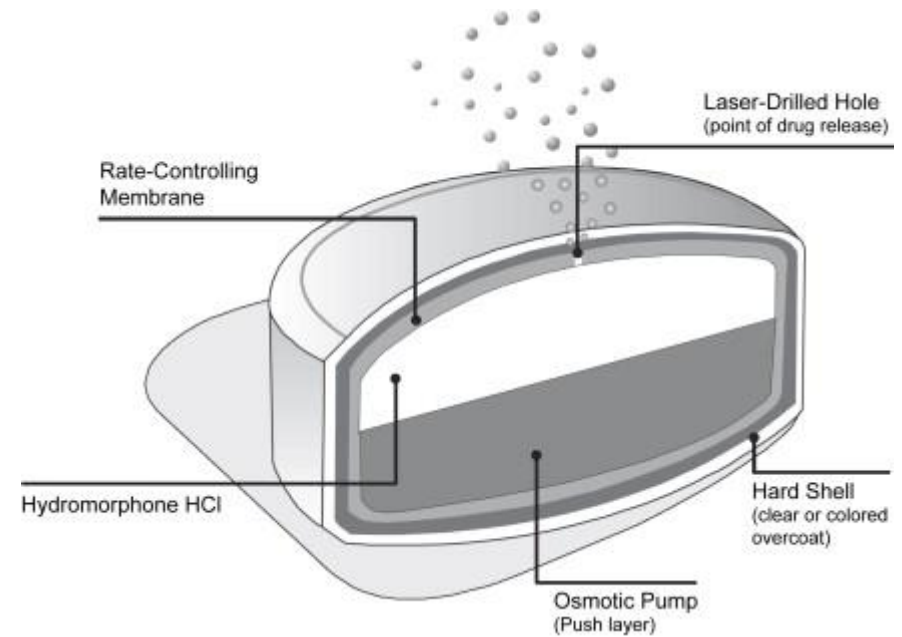
Systèmes enrobés



Enrobage perméable contrôlant la libération

Systèmes OROS

Osmotic-controlled Release Oral delivery Systems



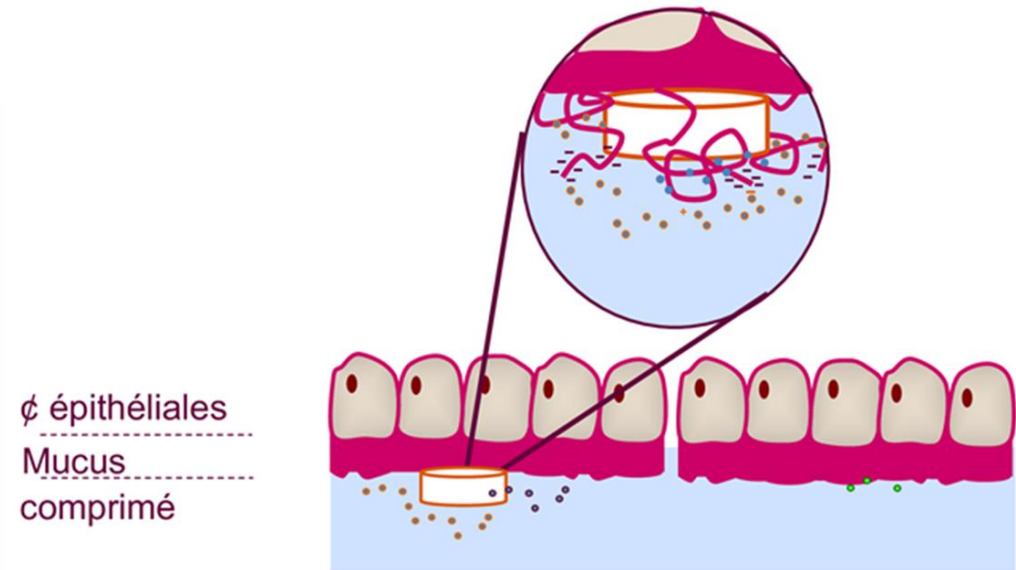
OROS® Technology
Push-Pull™ pump

Formes à libération contrôlée prolongée

Formes mucoadhésives

Definition

- Capable d'adhérer à une muqueuse
- Séjourner pendant un temps déterminé
- Contact étroit comprimé / mucus
- interpénétration polymère / mucus
- création de liaisons polymère / mucus





Aspects de pré-formulation

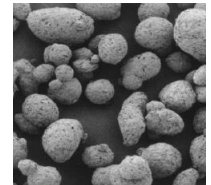
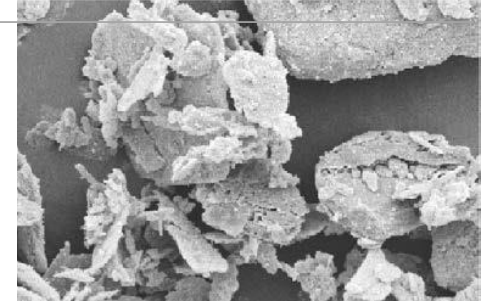
Aspects de pré-formulation

Propriétés physicochimiques

- *Structure cristalline*
- *Polymorphisme*
- *Solubilité*
- *Teneur en eau*
- *Hygroscopie*
- *Masse volumique vraie*

Propriétés texturales

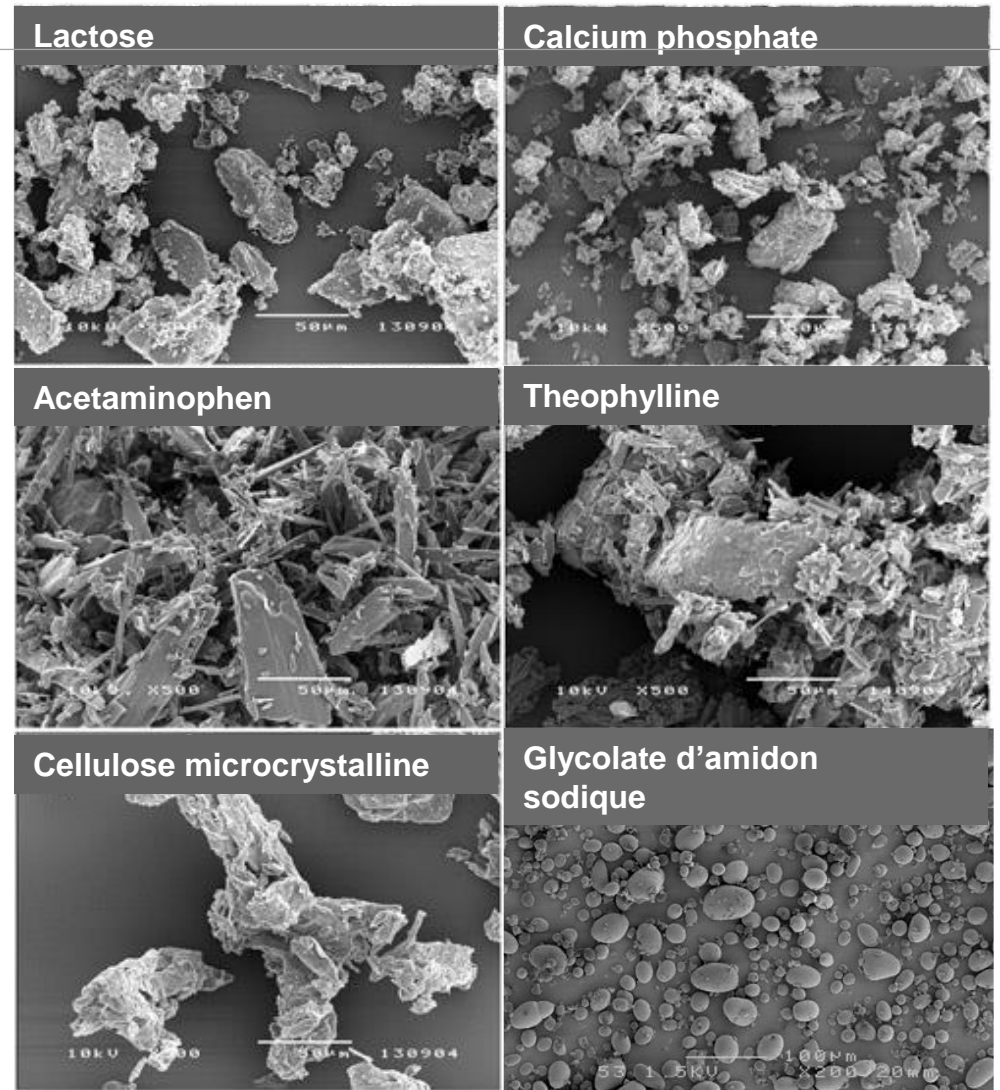
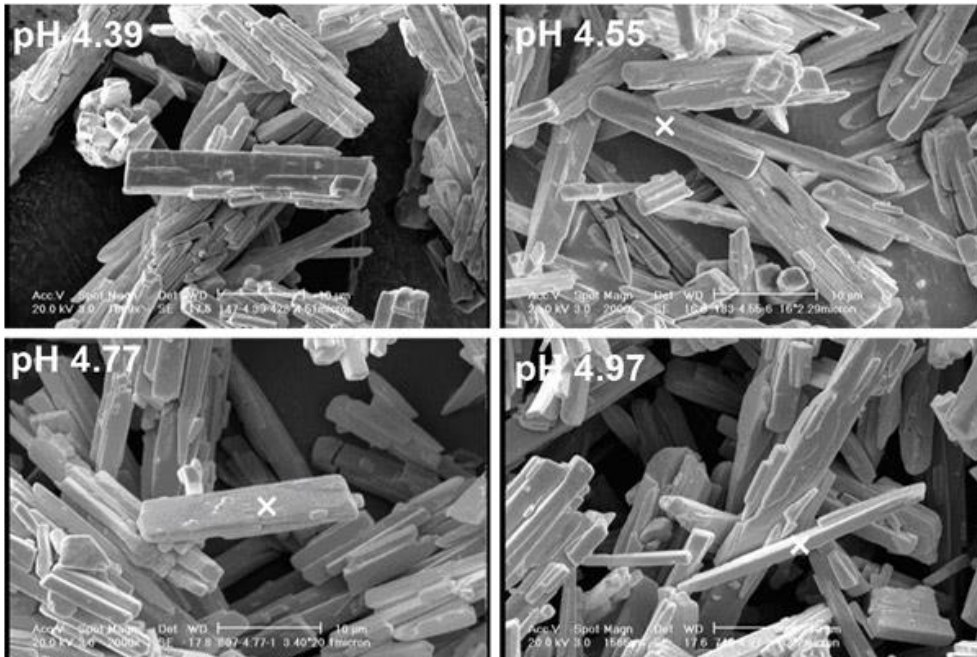
- *Morphologie*
- *Surface spécifique*
- *Porosité inter/intra-particulaire*
- *Masse volumique apparente*
- *Distribution granulométrique*



Aspects de pré-formulation



Trihydrate d'amoxicilline



Aspects de pré-formulation

Propriétés d'usage: propriétés fonctionnelles

- Conditionnent le bon déroulement du processus de fabrication
- Ont un impact sur la qualité de la forme pharmaceutique finale

ÉCOULEMENT - COULABILITÉ

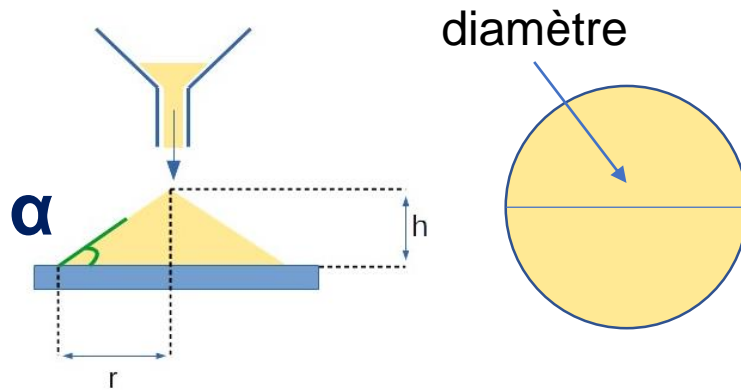
TASSEMENT - COMPRESSIBILITÉ

COHÉSION - COMPRIMABILITÉ

Aspects de pré-formulation

Aptitude à l'écoulement = coulabilité

Angle de repos



$$\text{tg } \alpha = \frac{h}{r}$$

$$r = \left(\frac{\text{diametre}}{2} \right)$$

h= hauteur (2-4 cm)

Tableau 2.9.36.-1. – Echelle d'aptitude à l'écoulement basée sur l'angle de repos⁽¹⁸⁾

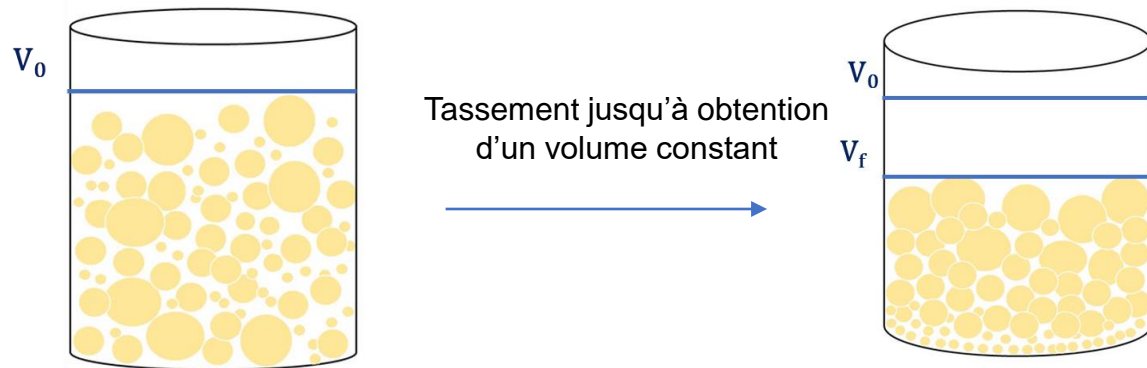
Aptitude à l'écoulement	Angle de repos (degrés)
Excellente	25-30
Bonne	31-35
Assez bonne (facilitation non nécessaire)	36-40
Passable (risque de blocage)	41-45
Médiocre (facilitation nécessaire par agitation ou vibration)	46-55
Très médiocre	56-65
Extrêmement médiocre	> 66

$\alpha < 30^\circ$ coulabilité excellente

Aspects de pré-formulation

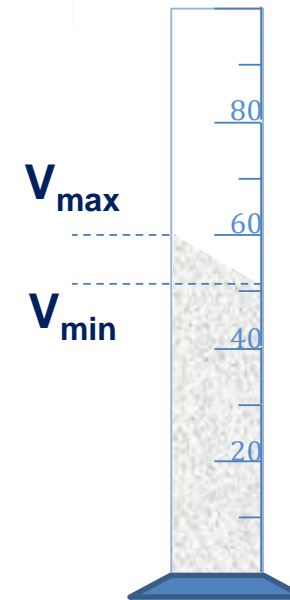
Indice de compressibilité et indice de hausner

- Mesurer le volume apparent non tassé V_0
- Mesurer le volume final V_f obtenu en provoquant le tassement de la poudre jusqu'à obtention d'un volume constant



• Voluménaire

- Lecture du volume de poudre dans l'éprouvette (en mL)



$$V_{moyen} = \frac{V_{max} - V_{min}}{2}$$

Aspects de pré-formulation

Indice de compressibilité et indice de hausner

$$\text{Indice de compressibilité} = 100 \times \frac{V_0 - V_f}{V_0}$$

$$\text{Indice de Hausner} = \frac{V_0}{V_f}$$

Poudre avec un bon écoulement :

- interactions intermoléculaires faible
- volume avant et après tassement proches

Indice de compressibilité (%)	Aptitude à l'écoulement
1-10	Excellente
11-15	Bonne
16-20	Assez bonne
21-25	Passable
26-31	Médiocre
32-37	Très médiocre
> 38	Extrêmement médiocre

Aspects de pré-formulation

Masse volumique

2.9.34. MASSE VOLUMIQUE VRAC ET MASSE VOLUMIQUE APRÈS TASSEMENT

Masse volumique vrac

La masse volumique (improprement appelée densité) vrac d'une poudre est le rapport de la masse d'un échantillon de cette poudre non tassée au volume qu'il occupe en comprenant la contribution des espaces interparticulaires. Par conséquent, la masse volumique vrac dépend à la fois de la masse volumique des particules de poudre et de l'arrangement spatial des particules dans le lit de poudre. Elle est exprimée

- **Vrac : avant tassement**

$$\rho_{Vrac} = \frac{\text{Masse}_{\text{poudre}}}{V_0}$$

- **Après tassement**

$$\rho_{tassement} = \frac{\text{Masse}_{\text{poudre}}}{V_f}$$

- Exprimée en g.mL^{-1} ($1 \text{ g.mL}^{-1} = 1000 \text{ kg.m}^{-3}$)

Aspects de pré-formulation

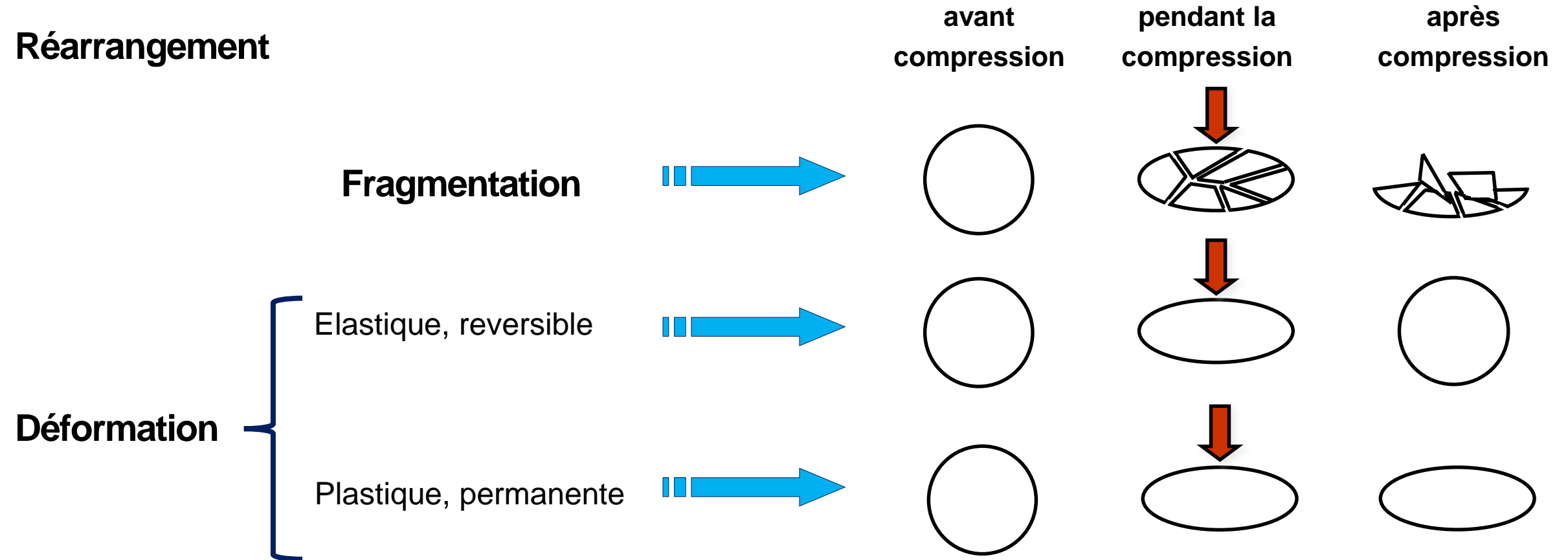
Comprimabilité : aptitude à l'acquisition de la cohésion

- Indice de cohésion (IC)
- Par mesure de la force de compression et de la dureté des comprimés (*poudres déjà compactées par compression*)
- Plus l'indice de cohésion est élevé, meilleure est la comprimabilité des particules

$$\text{Indice de cohésion} = \frac{\text{Résistance à la rupture du comprimé}}{\text{Force de compression}}$$

Aspects de pré-formulation

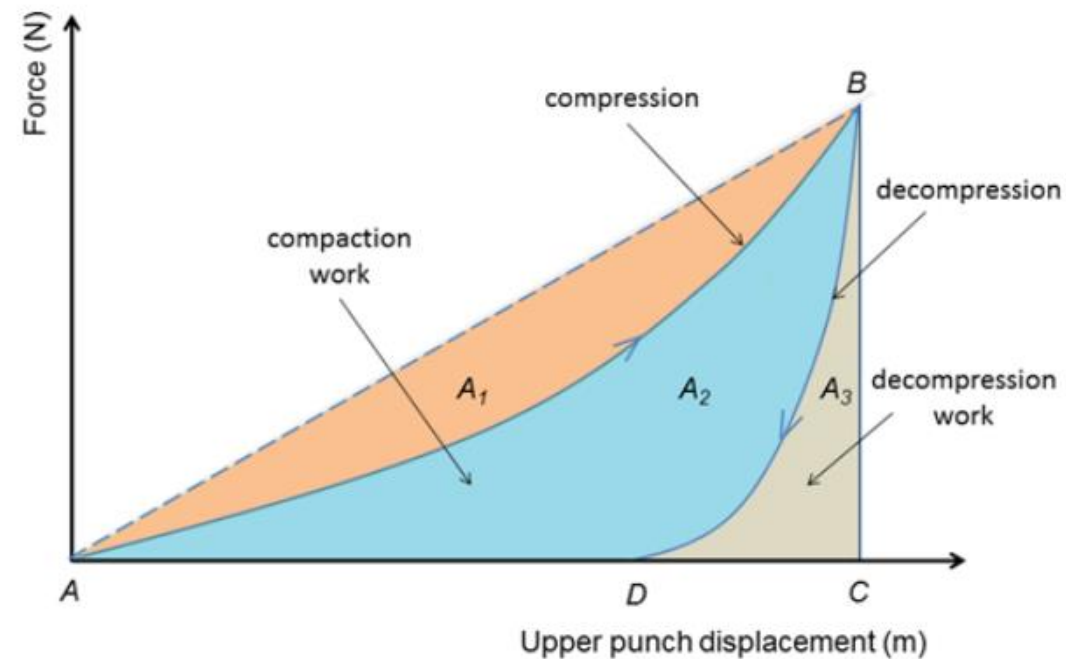
Comprimabilité : à l'échelle de la particule



Aspects de pré-formulation

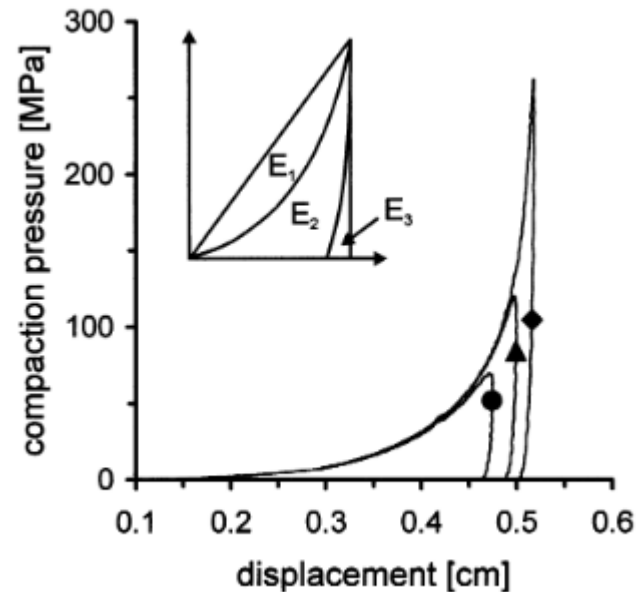
Propriétés en compression

- Extensométrie et propriétés mécaniques des comprimés
- Propriétés en compression d'excipients pharmaceutiques
- Technologie (compression)



Aspects de pré-formulation

Propriétés en compression : Acide poly (D,L) lactique

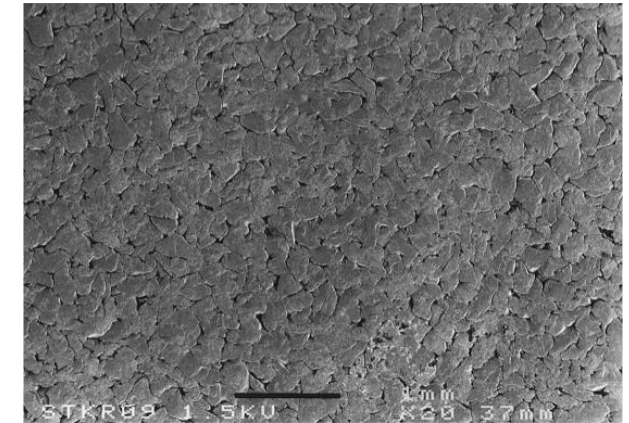


Vitesse de compaction de 0,033 mm/s



Avant compression

- Angle de repos 40°
- Surface spécifique 0,15 m²/g



Après compression

- Déformation plastique évidente
- Surface spécifique (SV) 0,11 m²/g

Compaction pressure (MPa)	S_v (m ² /g)
0	0.15
23	0.32
38	0.35
75	0.26
190	0.11

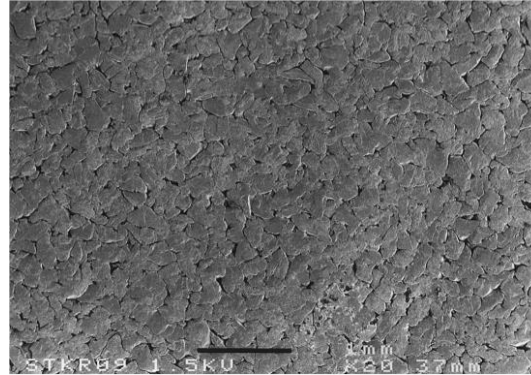
Aspects de pré-formulation

Propriétés en compression : libération de la SA

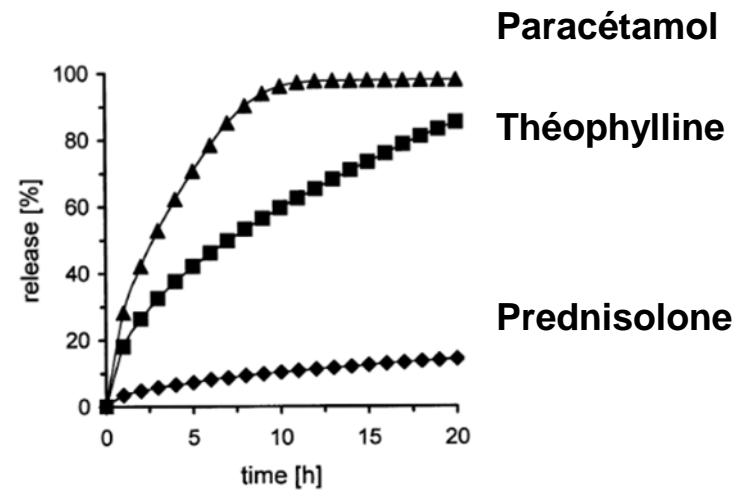
Avant compression



Après compression



Après immersion du compact 24h et séchage





Operations majeures

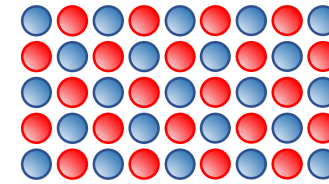
Opérations pharmaceutiques

- Cristallisation
- Dessiccation ou séchage
- Broyage ou pulvérisation des solides
- Mélange
- Granulation
- Compression
- Enrobage
- Conditionnement

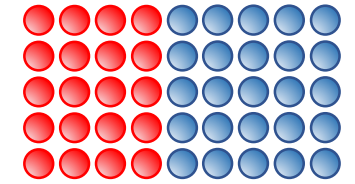
Opérations pharmaceutiques

Mélange de poudres

- Classification
- Mécanismes de mélange et ségrégation
- Facteurs influençant l'homogénéité des mélanges
- Contrôles
- Notions de compacité et de porosité des systèmes granulaires
- Technologie (mélange industriel)

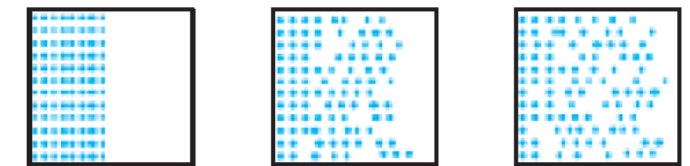


**Mélange idéal
(ou parfait)**

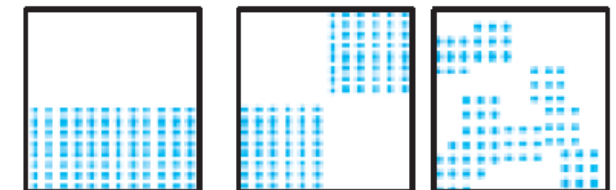


Ségrégation

Mélange par diffusion



Mélange par convection

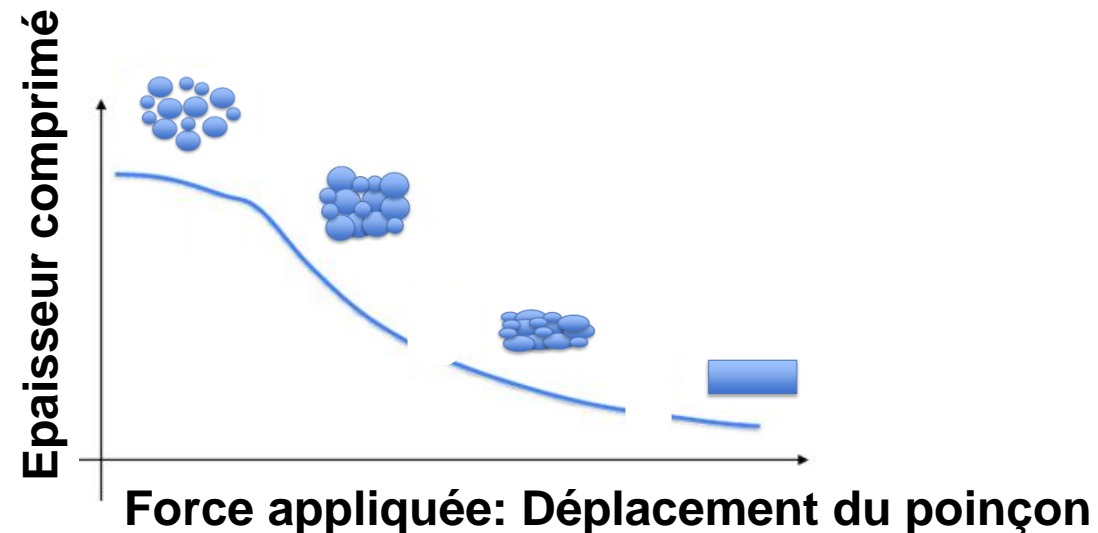


Opérations pharmaceutiques

Compression

La compression consiste, à partir d'une poudre, à

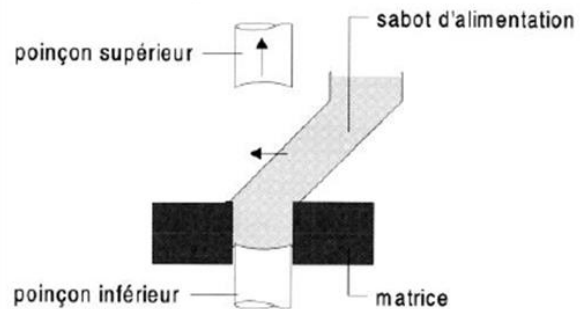
- chasser l'air (*compressibilité*)
- déformer et briser particules (*matériau plastique et/ou fragile*)
- puis les agglomérer en un comprimé (*aptitude à la cohésion*)



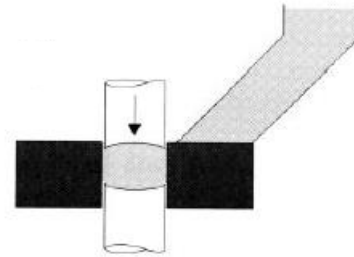
Opérations pharmaceutiques

Compression & Propriétés d'usage

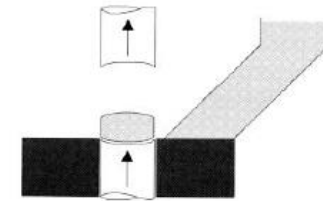
Remplissage



Compression



Ejection



Conditionne la masse du comprimé

La poudre doit s'écouler parfaitement pour assurer

- Volume reproductible (uniformité de masse)
- Homogénéité (uniformité de teneur)

Donne la dureté au comprimé

Poudre comprimable

- compressible
- cohésive

Ne doit pas détériorer le comprimé

- Pas de grippage
- Pas d'élasticité

Opérations pharmaceutiques

Compression & Propriétés d'usage

Granulométrie et fluidité

- assurent un remplissage précis et rapide de la chambre de compression

Propriétés d'agglutination

- rester liées les unes aux autres après compression
- donner un comprimé solide et non friable
- ne pas provoquer des collages au niveau des poinçons ou matrice
- ne pas entraver le délitement

Peu de principes actifs peuvent être comprimés directement

Nécessité d'utiliser des excipients

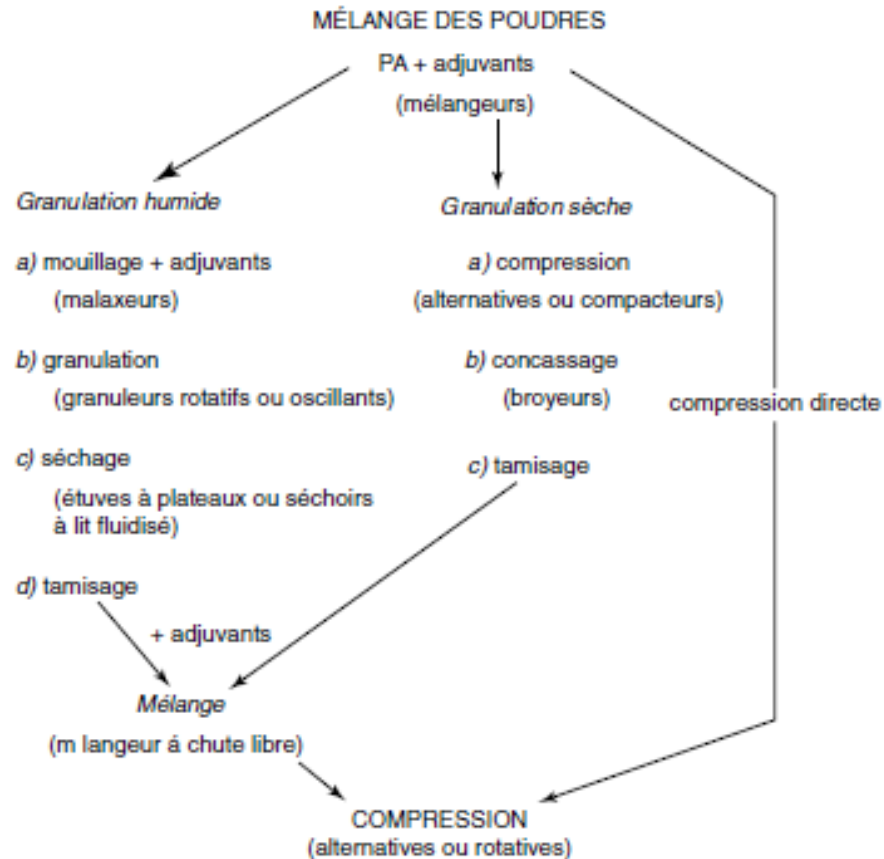
Opérations pharmaceutiques

Compression : les excipients

Catégorie	Rôle	Exemples
Diluants	Rôle biopharmaceutique et technologique <ul style="list-style-type: none">Remplissage	<ul style="list-style-type: none">Amidon, lactose,Phosphate dicalciqueCellulose microcristalline
Liants	Rôle technologique <ul style="list-style-type: none">Lier les particules entre elles	<ul style="list-style-type: none">Excipients hydrophiles <i>gomme arabique, gélatine, Hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, Polyéthylène glycol, Polyvinylpyrrolidone, solutions de glucose, saccharose</i>
Lubrifiants	Rôle technologique <ul style="list-style-type: none">Amélioration de la fluiditéDiminution de l'adhérence <i>glissement des surfaces</i>Réduction de la friction <i>formation d'un film hydrophobe en surface des particules</i>Amélioration de l'aspect	<ul style="list-style-type: none">Talc, silice colloïdaleAcide stéariqueStéarate de magnésiumStéarate de calciumLauryl sulfate de sodium
Agent de désagrégation	Rôle biopharmaceutique <ul style="list-style-type: none">Accélération de la désintégration <i>Appel d'eau, gonflement, rupture des liaisons inter-particulaires</i>	<ul style="list-style-type: none">Produits hydrophiles mais non hydrosolubles gonflants dans l'eau <i>(gommes, alginates, cellulose et ses dérivés)</i>Mélanges effervescents <i>(acide + carbonate)</i>
Agent d'enrobage	Rôle biopharmaceutique	

Opérations pharmaceutiques

Compression : Mise en oeuvre

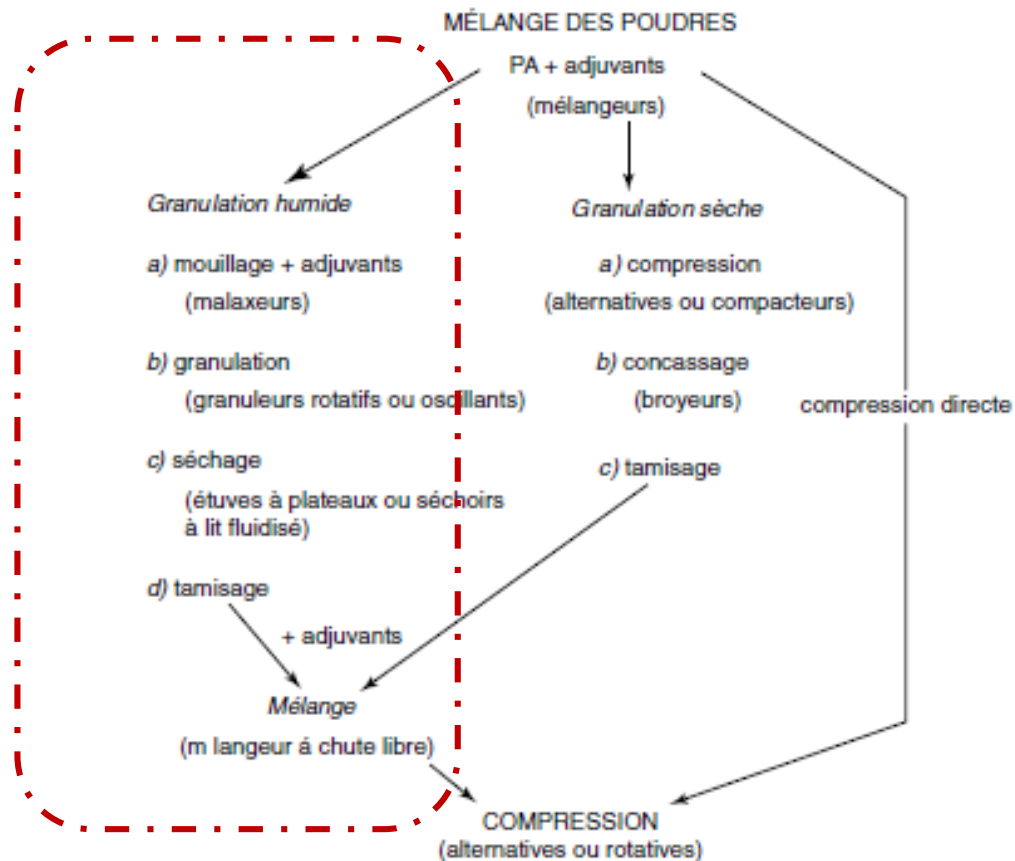


Compression Directe

- SA en faible proportions < 20%
- Distribution granulométrique étroite
- Excellentes propriétés d'usage des mélanges
- SA / excipients conventionnelles
- Recours à excipients pour compression directe (*Lactose atomisé, granulé (Tablettose®), etc...*)
 - forme plutôt sphérique
 - distribution granulométrique plutôt étroite
 - structure plutôt poreuse, fragile sous contraintes

Opérations pharmaceutiques

Compression : Mise en oeuvre



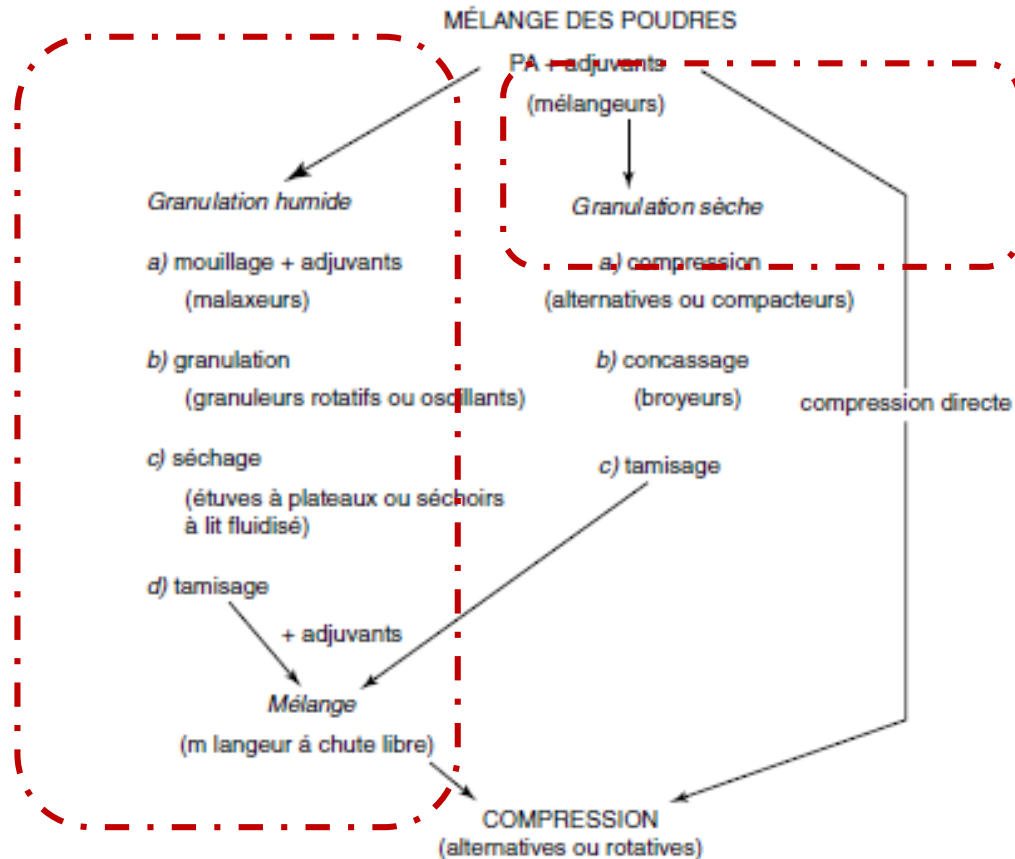
Multi étape

Compression Directe

- SA en faible proportions < 20%
- Distribution granulométrique étroite
- Excellentes propriétés d'usage des mélanges
- SA / excipients conventionnelles
- Recours à excipients pour compression directe (*Lactose atomisé, granulé (Tablettose®, etc...)*)
 - forme plutôt sphérique
 - distribution granulométrique plutôt étroite
 - structure plutôt poreuse, fragile sous contraintes

Opérations pharmaceutiques

Compression : Mise en oeuvre



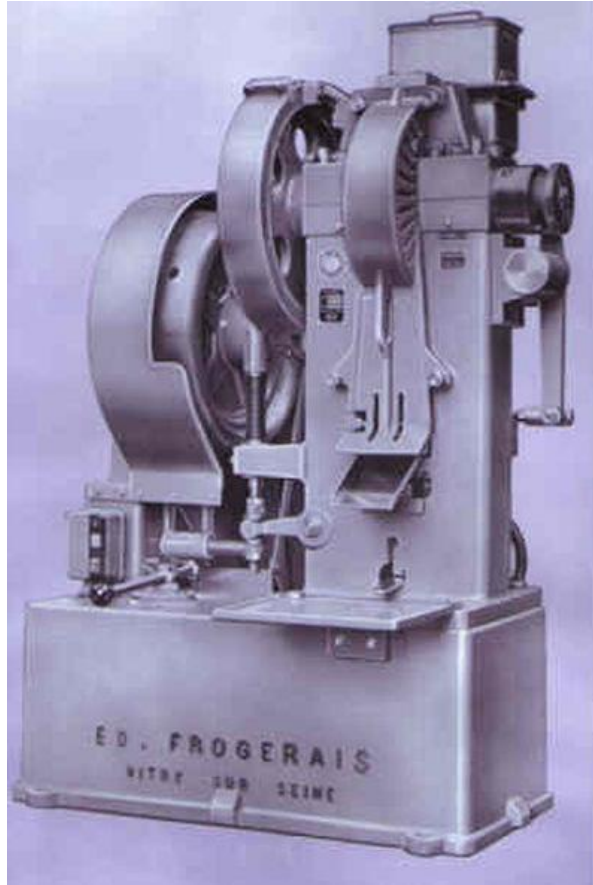
Multi étape

Compression Directe

- SA en faible proportions < 20%
- Distribution granulométrique étroite
- Excellentes propriétés d'usage des mélanges
- SA / excipients conventionnelles
- Recours à excipients pour compression directe (*Lactose atomisé, granulé (Tablettose®), etc...*)
 - forme plutôt sphérique
 - distribution granulométrique plutôt étroite
 - structure plutôt poreuse, fragile sous contraintes

Opérations pharmaceutiques

Compression : Mise en oeuvre _ Machines à comprimer alternative



Korsch



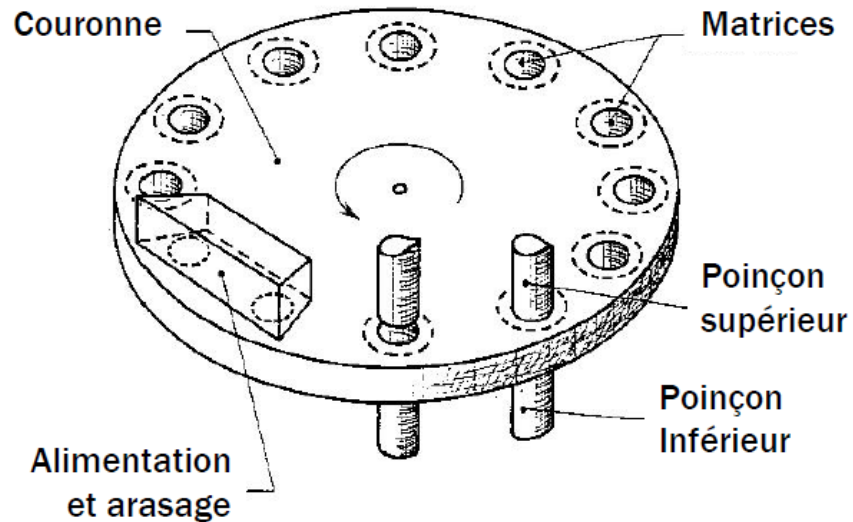
Force de Compression :	50 kN
Ø comprimé :	max. 25 mm
Cadence :	max. 3.600 comprimés/h

Sviac



Opérations pharmaceutiques

Compression : Mise en oeuvre _ Machines à comprimer rotative

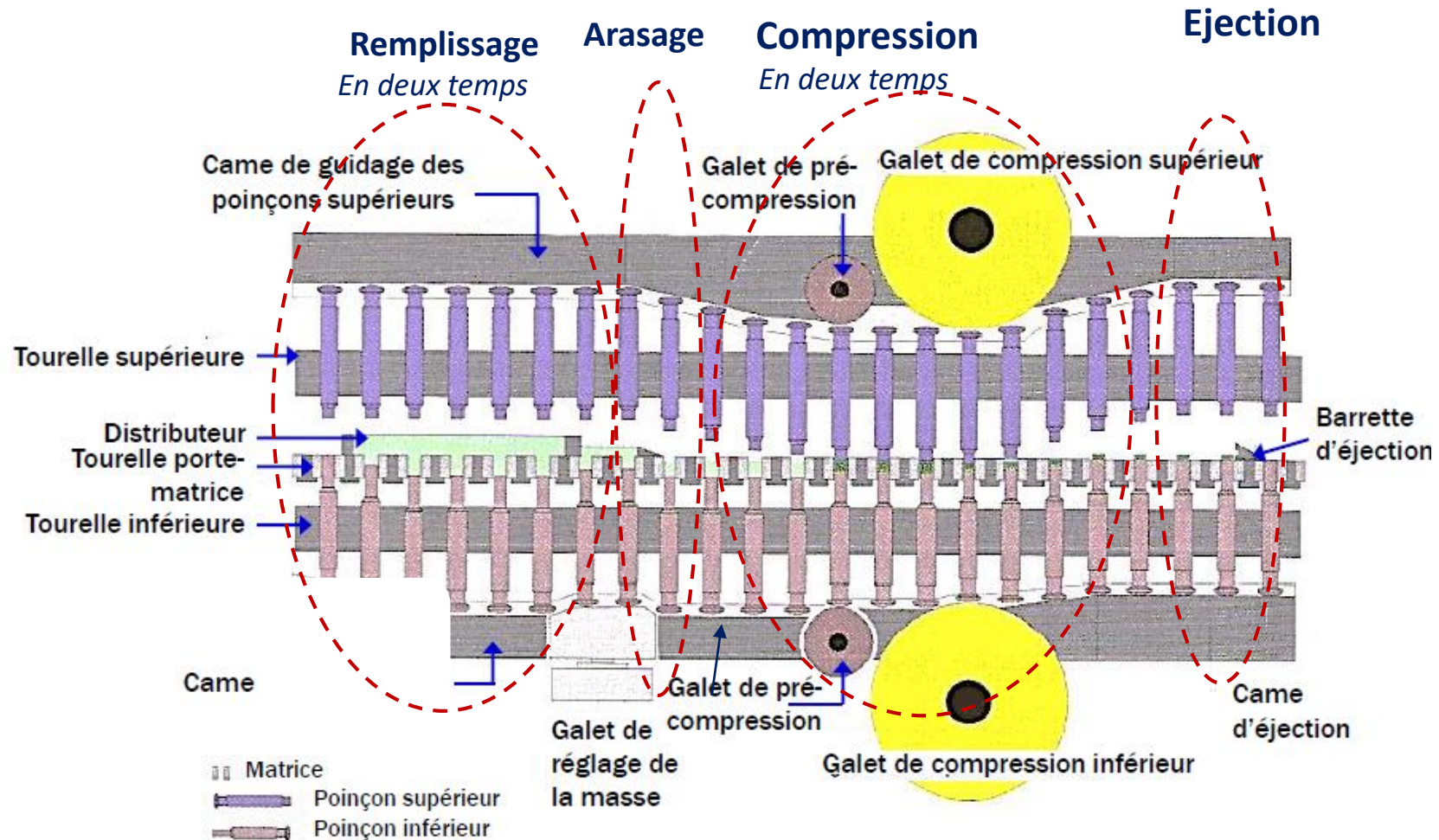


- **Système de distribution fixe**
- **Couronne/tourelle porte matrices rotant**
- **Plusieurs** matrices/poinçons
- Remplissage / arasage par rotation de la tourelle
- Compression par **déplacement des poinçon supérieur ET inférieur**
- Éjection par déplacement poinçon inférieur
- Évacuation par rotation de la tourelle

Opérations pharmaceutiques

Compression : Mise en oeuvre _ Machines à comprimer rotative

Représentation «déroulée»
du cycle de compression

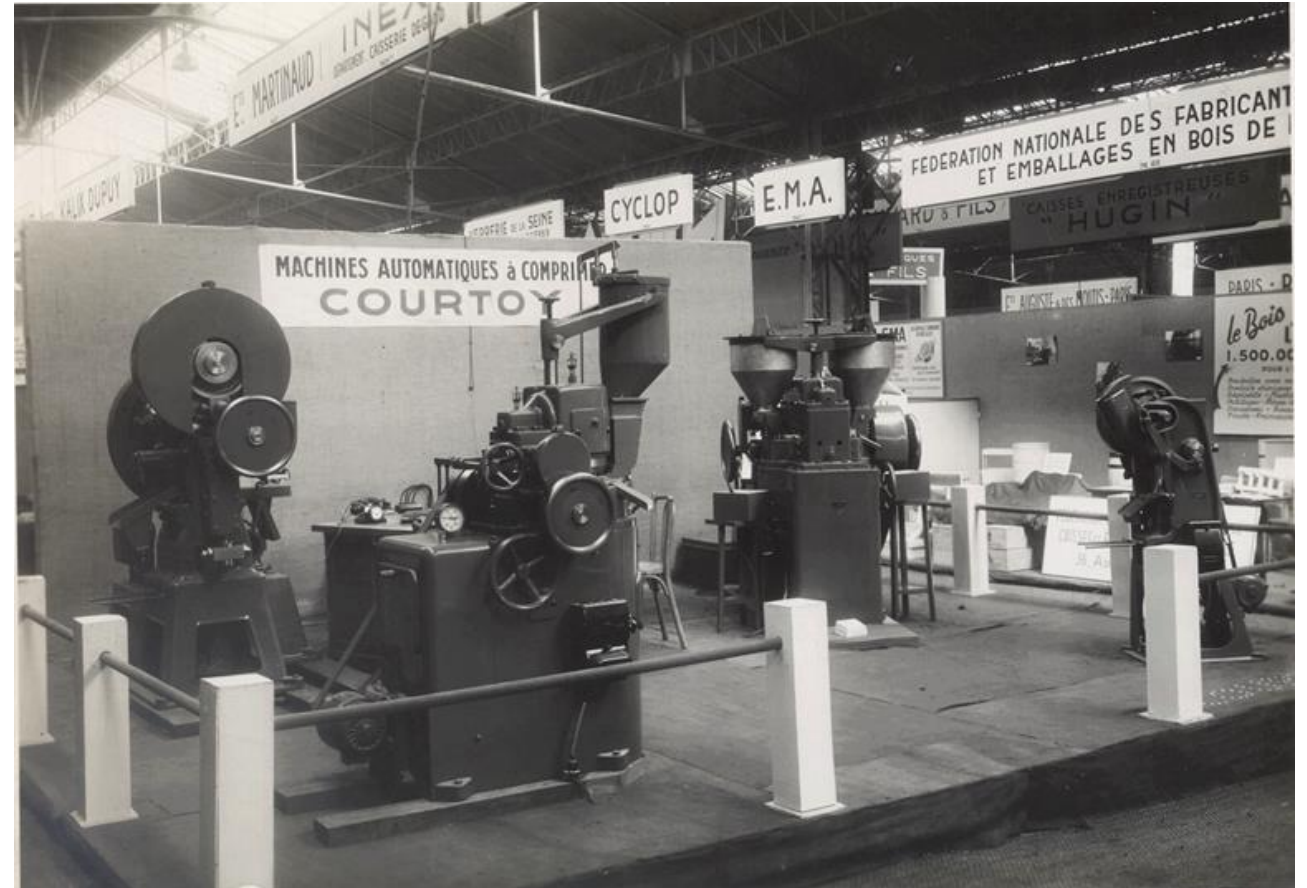


Opérations pharmaceutiques

Compression : Mise en oeuvre _ Machines à comprimer rotative



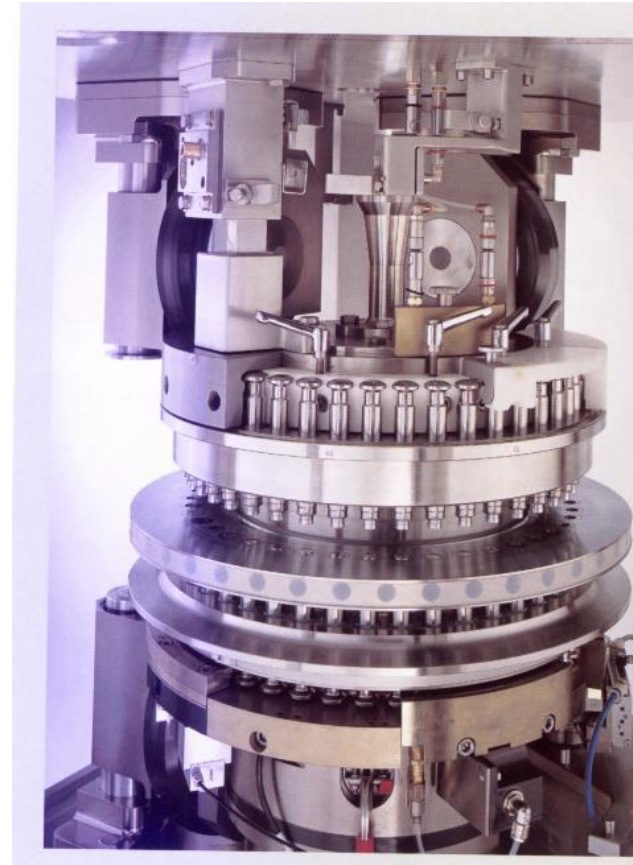
première rotative bicouche en 1903



salon professionnel, 1940

Opérations pharmaceutiques

Compression : Mise en oeuvre _ Machines à comprimer rotative



Machine configurations	Mono-layer; Bi-layer			
Number of press stations	85	77	63	51
Tool type* (EU and TSM)	B	B	B	D
Die type	BBS	BB	B	D
Maximum tablet diameter (mm)	11	13	16	25
Maximum output** (tablets/hour)	1,020,000	924,000	753,000	550,000
Maximum die filling (mm)		18		20
Maximum pre-compression force (kN)	100***			
Maximum main compression force (kN)	100***			

Opérations pharmaceutiques

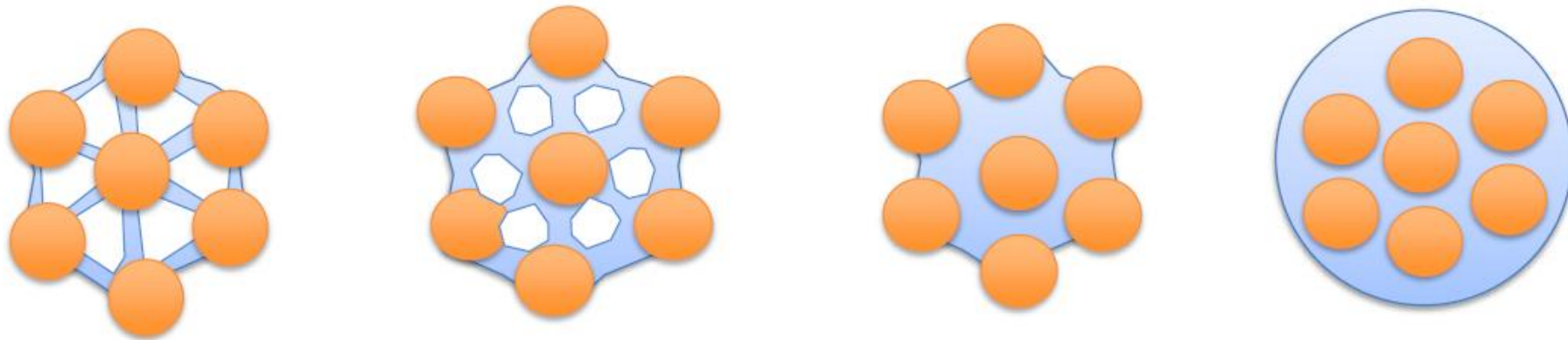
Compression : Mise en oeuvre _ Machines à comprimer rotative



Opérations pharmaceutiques

Granulation

- Bases physico-chimiques de la granulation humide
- Mouillabilité des solides – phénomènes d'étalement et d'adhésion
- Bases physico-chimiques de l'hydratation et du séchage
- Technologie (granulation) applicable également à l'enrobage



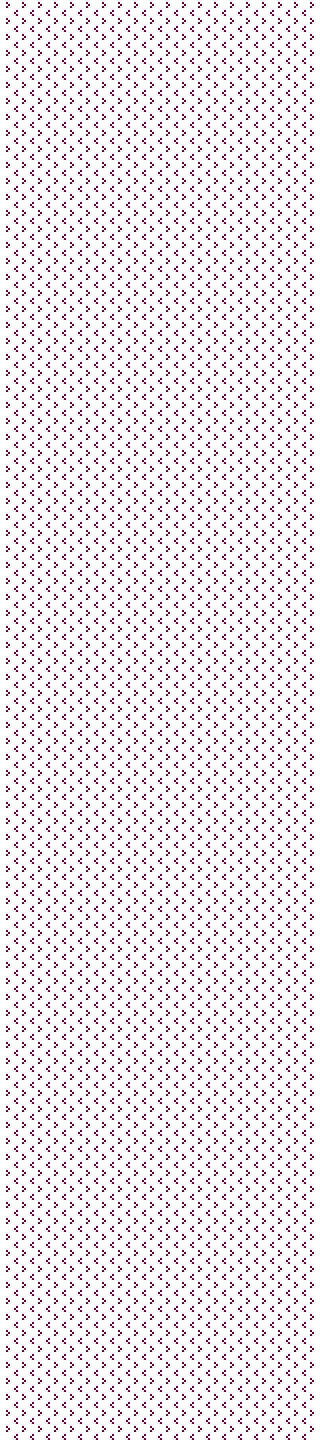
Opérations pharmaceutiques

Qualité

**Contrôles lors de
la mise au point**

**Contrôles en
cours de
fabrication**

**Contrôles sur le
produit fini**



Q&A