

UEM 901 : Propriétés physico-chimiques et implications dans le vivant



université
PARIS-SACLAY

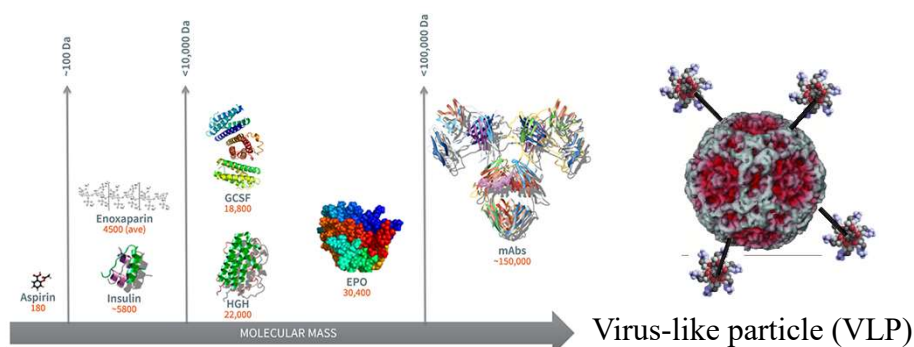
FACULTÉ DE
PHARMACIE

Professeur Gilles Ponchel

Laboratoire de Pharmacotechnie et Biopharmacie
UFR de Pharmacie
Institut Galien UMR CNRS 8612

1

Les molécules, les entités actives...

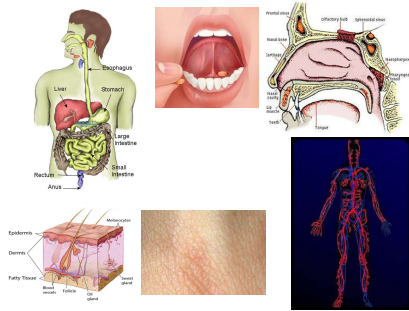


- Nouvelles molécules (New Chemical Entities, **NCE**): tendance à la diminution?
- Molécules connues: améliorations possibles (« drug repositioning ») ?
- Protéines thérapeutiques : en augmentation
- Thérapies géniques, thérapies cellulaires, ...

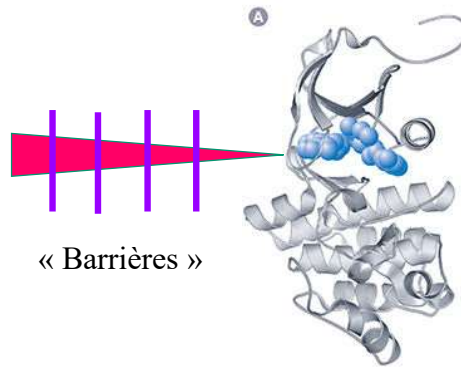
2

... doivent franchir les barrières qui séparent le site d'administration de la cible pharmacologique

Différents sites d'administration



Cible (ici, une tyrosine kinase et son inhibiteur)



« Barrières »

3

Cinq catégories de processus mis en jeu au cours des transferts du PA du site d'administration vers sa cible

- **1 Processus physico-chimiques survenant devant la barrière**
 - Dissolution/reprécipitation
 - Dégradation
- **2. Franchissement de barrières biologiques**
 - Epithélium (digestif ou autre)
 - Endothélium vasculaire
 - Membranes cellulaires
- **3. Distribution sanguine dans l'organisme**
- **4. Dilution dans les fluides biologiques**
 - Sang (plasma+ éléments figurés)
 - Lymphes
 - Eau extracellulaire
 - Eau intracellulaire
- **5. Interaction avec des constituants biologiques**
 - Protéines plasmatiques (fixation réversible en général)
 - Fixation aux tissus
 - Enzymes (métabolisme)
 - Récepteurs (activité)
 - Etc...

4

... elles possèdent des caractéristiques physico-chimiques spécifiques favorables/défavorables

- Solubilités (eau, ethanol, solvants divers...)
- pKa
- Coefficient de partage

- Forme cristalline, cristallinité
- Polymorphisme cristallin
- Granulométrie
- Vitesse de dissolution
- Propriétés dérivées (écoulement, compressibilité, etc)

- Stabilité (air , lumière, T°, métaux...)

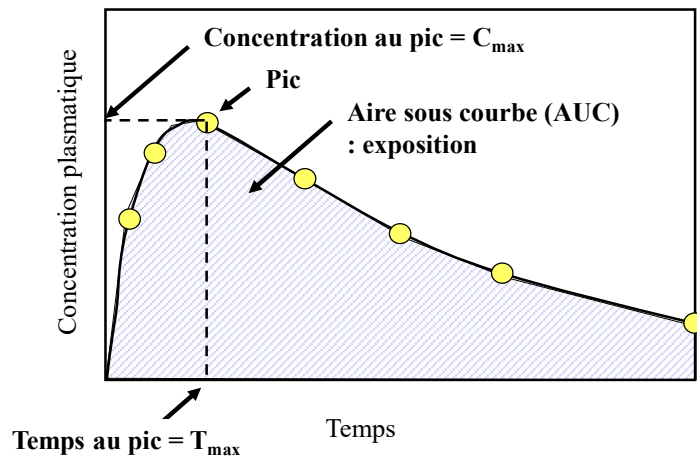
5

... qui impactent les paramètres pharmacocinétiques

- Biodisponibilité
 - La biodisponibilité F est la fraction de la dose ingérée disponible dans la circulation systémique
- Clairance
 - Volume de sang qu'il est nécessaire d'épurer par unité de temps pour rendre compte de la vitesse d'élimination de la substance
- Volume de distribution
 - Rend compte de l'étendue de la distribution et des liaisons aux protéines plasmatiques et aux tissus
- Demi-vie d'élimination
 - Rend compte simultanément de la clairance et du volume de distribution

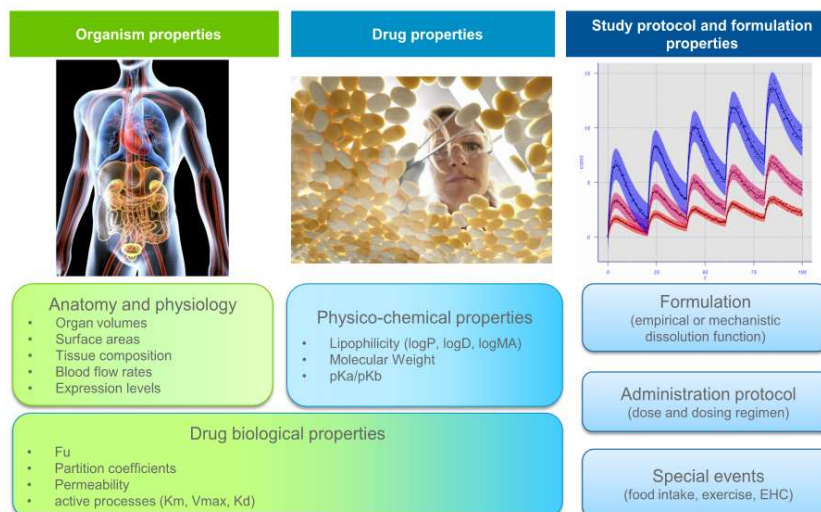
6

Profil pharmacocinétique après administration extravasculaire



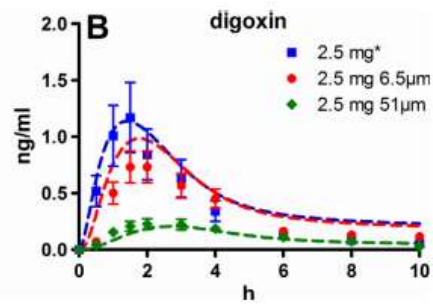
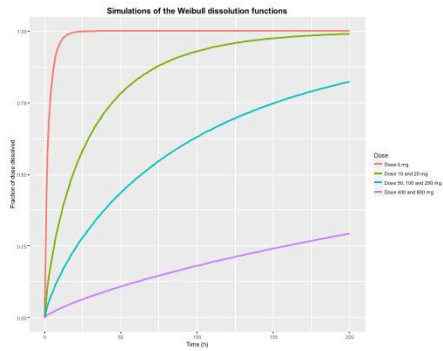
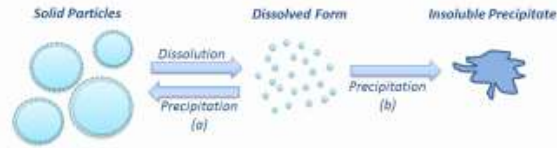
7

Prediction of Pharmacokinetics by Physiologically-Based Pharmacokinetics models (PBPK)



8

Les propriétés physico-chimiques de la substance active influencent son absorption, donc sa pharmacocinétique

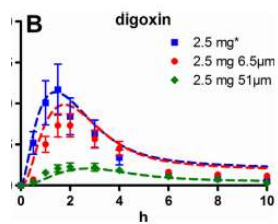
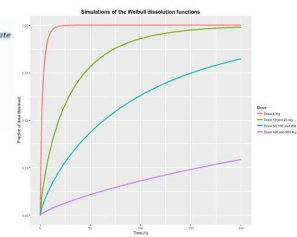
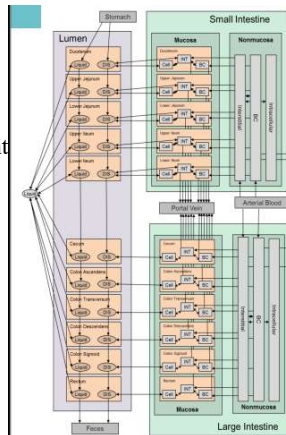
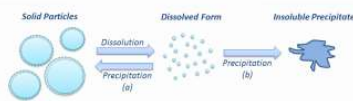


9

PBPK model PK-Sim (Bayer) helps to predict formulation effects after oral delivery

- ✓ Dose administrée
- ✓ Cinétiques transit
- ✓ **Cinétique de libération**
- ✓ Lieu de la libération
- ✓ Fraction reprécipitée vs libre
- ✓ Dégradation lumine
- ✓ Transport actif vs passif
- ✓ Métabolisme entérocytaire
- ✓ Efflux
- ✓ Perméabilité selon les segments
- ✓ Cinétique d'absorption (flux apparent)

+ Autres données (A)DME



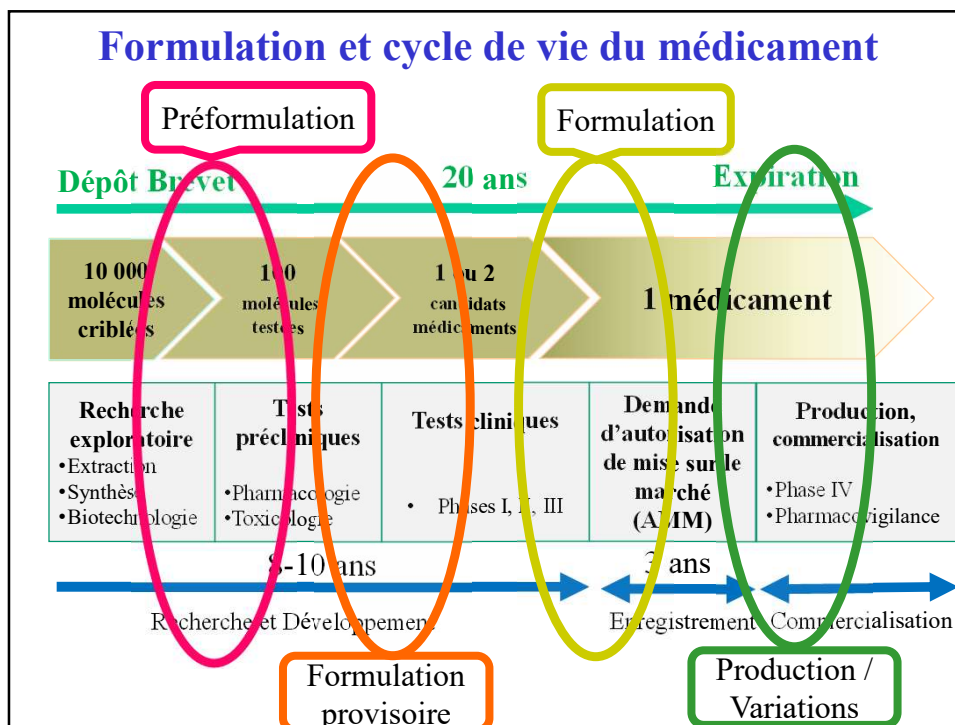
Generated PK profile

10

... et qui impactent les formulations

- Obtenir un médicament stable le plus longtemps possible
- Obtenir un médicament assurant la sécurité du patient
- Produire et enregistrer une formulation « robuste »
- Autres contraintes très variées, selon le PA

11



12

Notions à retenir concernant la préformulation :

- Les bonnes caractéristiques pharmacologiques d'une molécule (Puissance, sélectivité) sont nécessaires mais ne suffisent pas à en faire un médicament.
- La préformulation consiste à mieux connaître les caractéristiques physico-chimiques d'une nouvelle molécule (NCE) parce que celles-ci influencent leur devenir biologique
- Cette étape permet d'évaluer la capacité d'une « molécule » à devenir un « médicament » (« drugability »)
- C'est donc une étape critique du développement d'un nouveau médicament (« go/no go »)

13

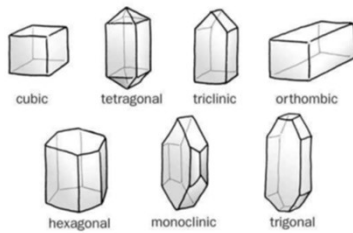
La préformulation consiste à déterminer les caractéristiques physico-chimiques du PA

- Caractéristiques moléculaires :
 - Solubilités (eau, ethanol, solvants divers...)
 - pKa
 - Vitesse de dissolution
 - Coefficient de partage
- Caractéristiques particulières :
 - Forme cristalline, cristallinité
 - Polymorphisme cristallin
 - Granulométrie
 - Propriétés dérivées (écoulement, compressibilité, etc)
- Stabilité seul et en présence des excipients ? :
 - Stabilité (air , lumière, T°, métaux...)

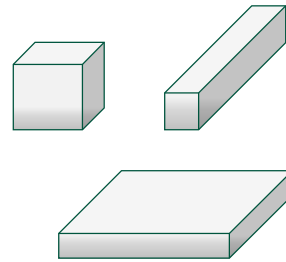
14

Les édifices cristallins

Les molécules cristallisent dans un des 7 systèmes cristallins :



Les cristaux peuvent présenter différents « habitus » : certaines faces croissent plus rapidement

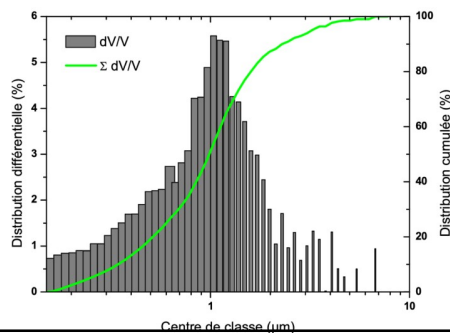


15

Notion de granulométrie des poudres



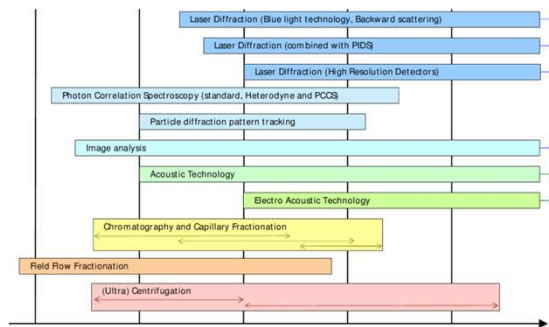
Les poudres sont très rarement monodisperses. Le plus souvent elles présentent une certaine « distribution granulométrique » caractéristique



16

Méthodes de détermination et expression de la distribution granulométrique d'une poudre

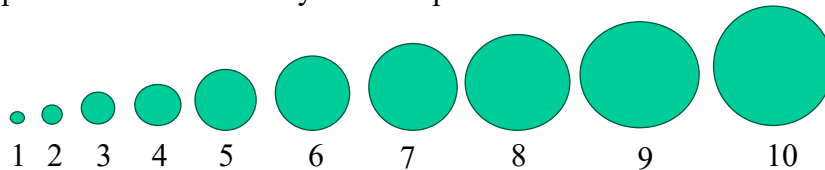
1. Optical Microscopy (Counting)
2. Conductivity Method (counting)
3. Sieving Method (Separation)
4. Sedimentation Method
5. Light diffraction or light diffusion



17

Méthodes de détermination et expression de la distribution granulométrique d'une poudre

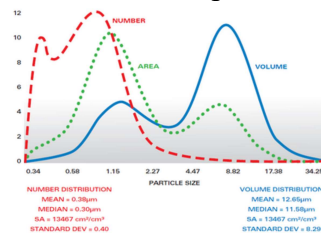
Expression de la taille moyenne des particules ?



Exemple : diamètre moyen en nombre, $d_n = \frac{\sum L}{\sum n} = 5,5$

Exemple : diamètre moyen en volume, $d_v = \frac{\sum V}{\sum n} =$

Exemple de comparaison des distributions exprimées en nombre, surface et volume



18

Les édifices cristallins peuvent contenir des molécules du solvant de cristallisation

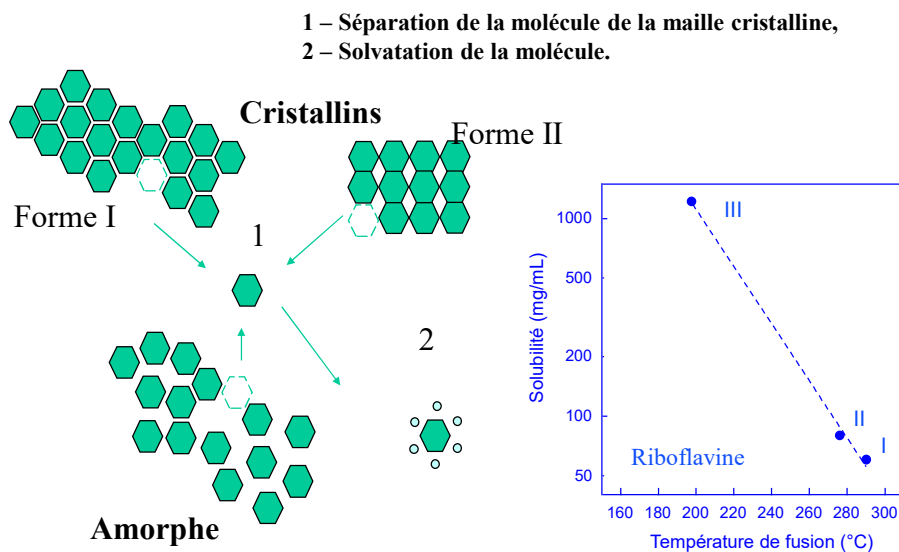
Les molécules cristallisent avec une ou plusieurs molécules de solvants, dans un rapport stoechiométrique : solvates et hydrates

- **Anhydrous** : 1 mole compound+0 mole water
- **Hemihydrate** : 1 mole compound+½ mole water
- **Monohydrate** : 1 mole compound+1 mole water
- **Dihydrate** : 1 mole compound + 2 moles water

Les molécules cristallisent avec un nombre indéfini de molécules de solvant dans un rapport non stoechiométrique : clathrates

19

Polymorphisme cristallin



20

Méthodes d'étude du polymorphisme cristallin

1. Hot stage microscopy
2. Differential Thermal Analysis (DTA)
3. Differential Scanning Calorimetry (DSC)
4. Thermogravimetric Analysis (TGA)
5. X-ray powder diffraction
6. IR-Spectroscopy

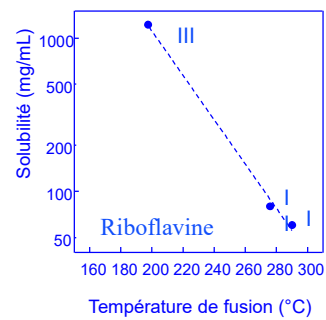
21

Mesure du point de fusion des cristaux avec un microscope à platine chauffante



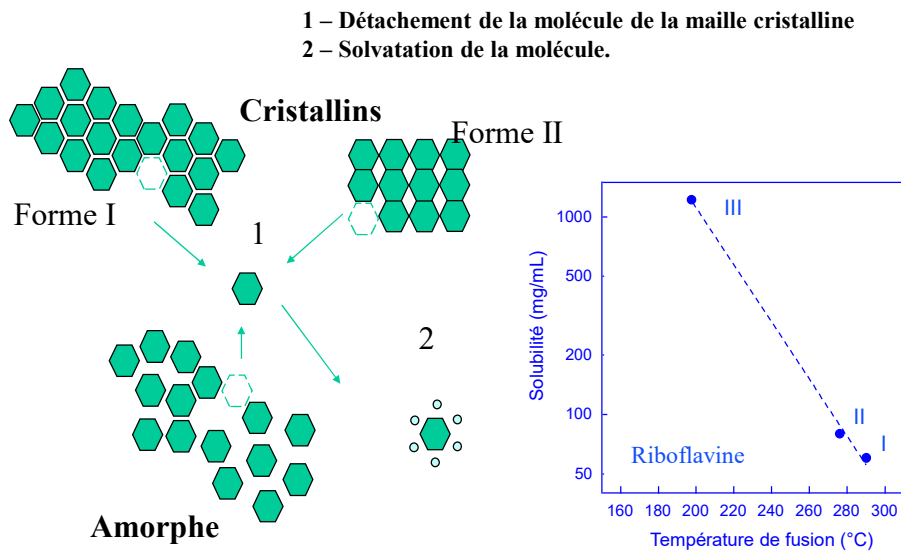
Optical Microscope

Hot-Stage



22

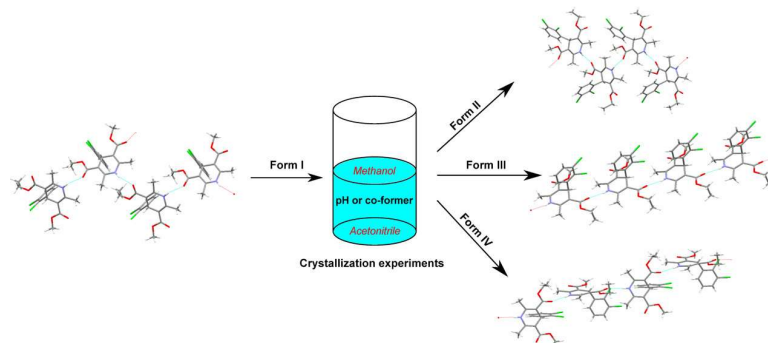
Polymorphisme et solubilité



23

Les transitions polymorphiques (exemple du polymorphisme de la felodipine)

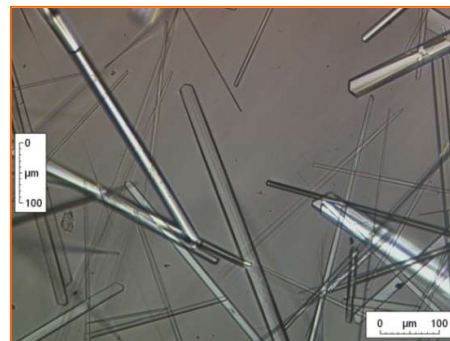
- Au cours de la conservation de la matière première, sous l'influence des procédés de fabrication (température, contraintes mécaniques, etc), on peut observer des transitions d'une forme instable vers une forme plus stable



24

Exemple : polymorphisme et solubilité

- Solubilité (et donc biodisponibilité) Ex : ritonavir
- Stabilité (DS, DP)
- Propriété intellectuelle.
- Processabilité (coulabilité, comprimabilité)



25

Détermination de la solubilité

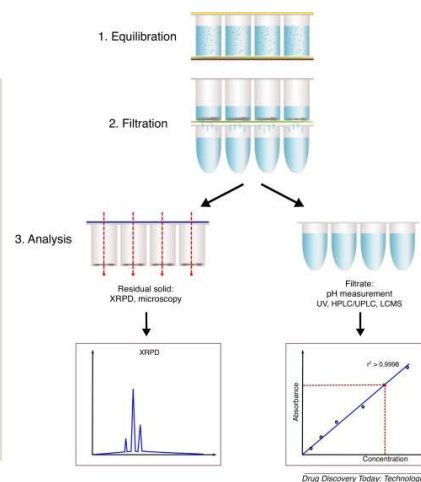
- Détermination expérimentale

Methods to determine solubility

- Miniaturized shake-flask method
- Semi-automated Potentiometric acid/base titrations
- A computational screening model
- Miniature device

cpd introduced as:	solid material thermodynamic solubility	(DMSO) solution kinetic solubility
equilibrium established by:	shaking	stirring
phases separated by:	filtration	centrifugation
concentration determined by:	UV spectroscopy	HPLC
		HPLC UV
		HPLC MS

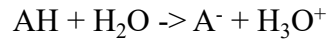
(almost) any combination possible



- Logiciels de calcul de propriétés physico-chimiques et dérivées basés sur la structure moléculaire
 - Exemple : Suite logicielle ACD Labs, etc

26

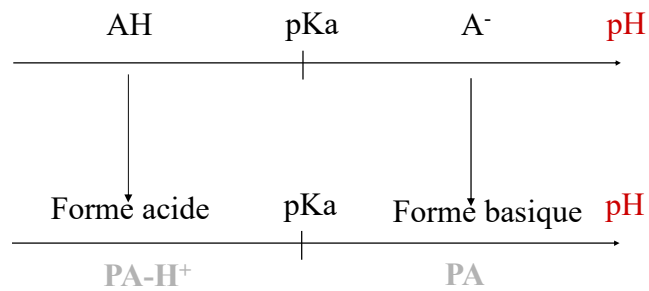
Solubilité des substances ionisables en fonction du pH



$$K_a = \frac{[\text{A}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{AH}]}$$

Solubilité = Solubilité (AH) + Solubilité (A⁻)

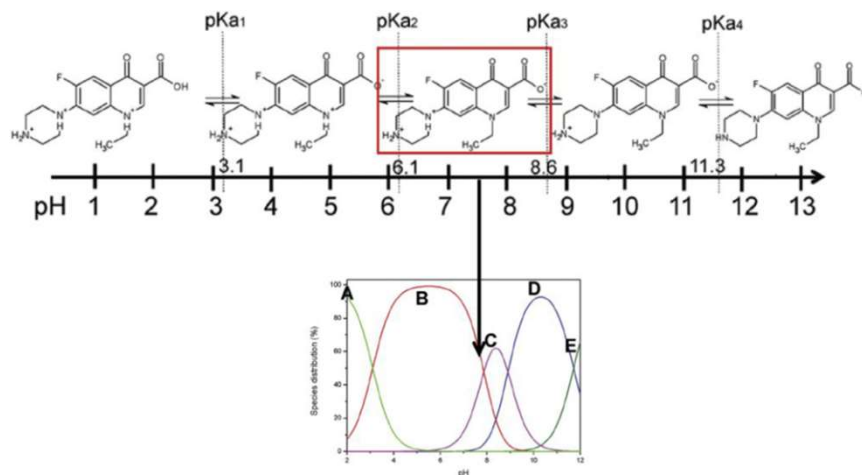
$$C = [\text{A}^-] + [\text{AH}] = [\text{A}^-](1 + [\text{H}_3\text{O}^+]/K_a)$$



27

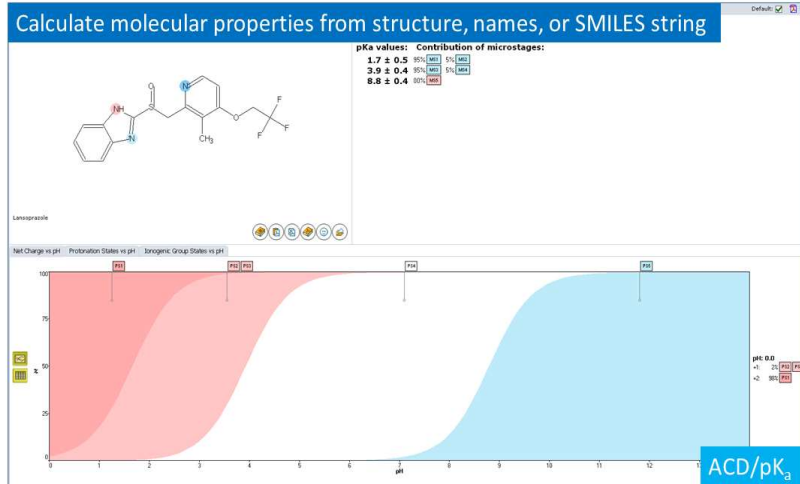
Solubilité des substances ionisables en fonction du pH

Exemple : diagramme de prédominance de la norfloxacine (Mendes C. et al, 2016)



28

Solubilité des substances ionisables en fonction du pH



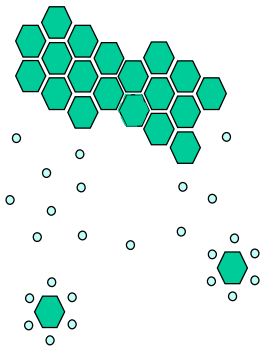
Exemple de calcul ACD Labs

29

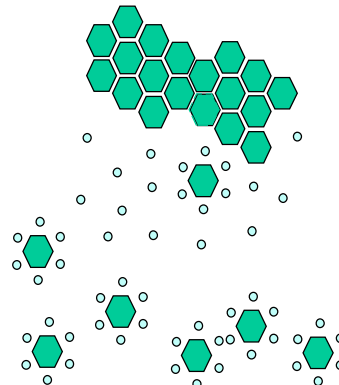
Nature du solvant

Dissolution : formation d'une dispersion moléculaire
Excipients liquides courants : eau, PEG, propylène glycol, éthanol...

« Mauvais solvant »



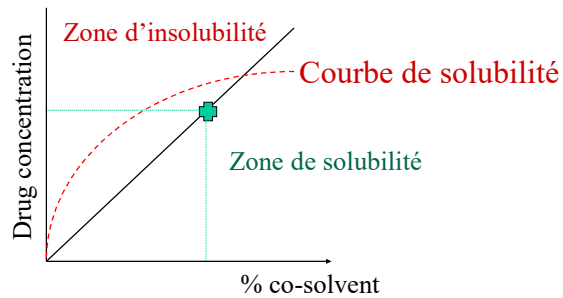
« Bon solvant »



30

Notion de co-solvant

Exemple de co-solvants administrables par la voie orale : polyéthylène glycol 400, éthanol, propylène glycol...

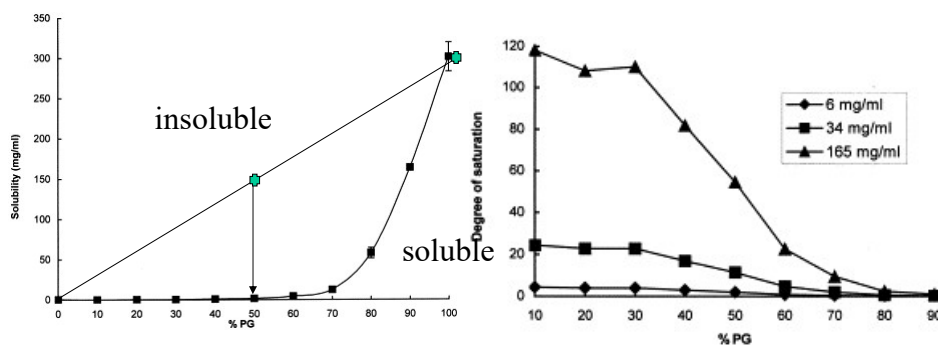


- La solubilité dans le mélange [co-solvant et phase aqueuse] dépend de la fraction de co-solvant dans le mélange
- Fréquemment, la relation n'est pas linéaire (dilatante ou non)

31

Exemple de système co-solvant

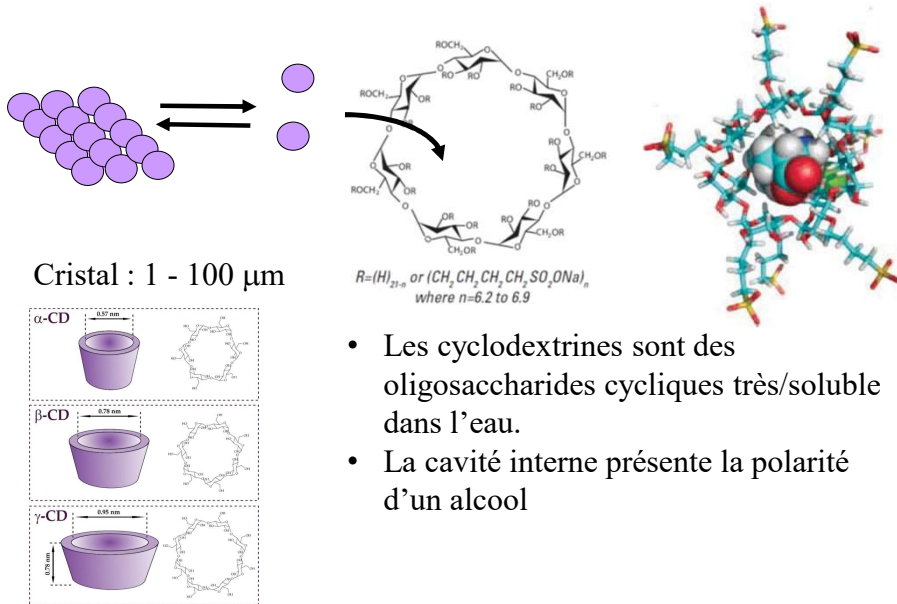
Solubility of ibuprofen in a propylene glycol/water cosolvent system at 32°C



M. Iervolino International Journal of Pharmaceutics 198 (2000) 229–238

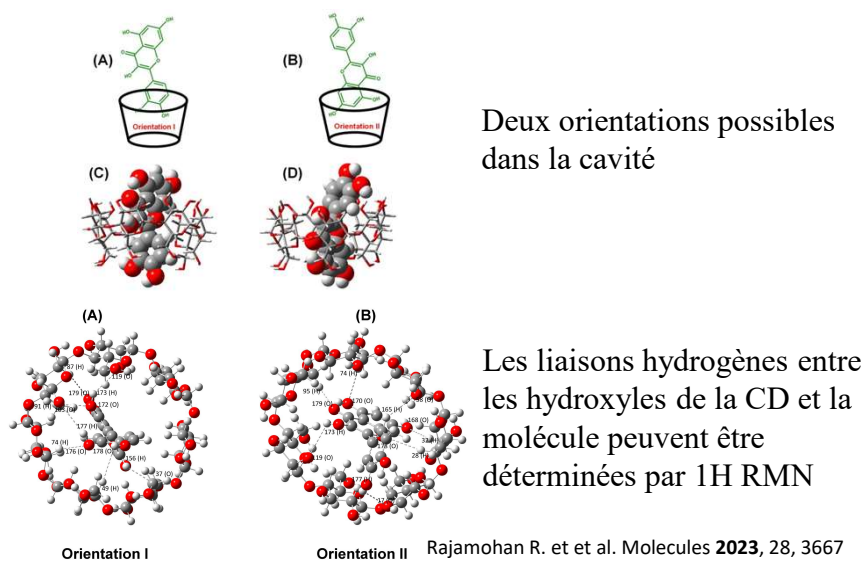
32

Amélioration de la solubilité apparente par complexation avec les cyclodextrines



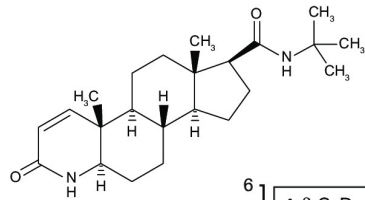
33

Modalités d'interaction entre les cyclodextrines et les molécules Exemple de la quercétine



34

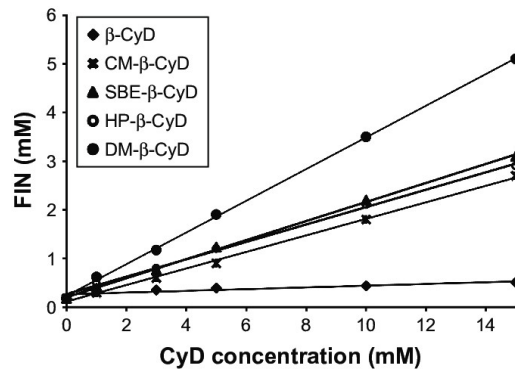
Exemple d'amélioration de la solubilité apparente du finastéride par la sulfobutyl 7-beta cyclodextrine (Captisol®) et autres CDs



finastéride (traitement de l'alopecie androgénétique).

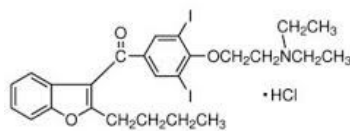
Dosage usuel : 5 mg

solubilité dans l'eau : 0,05 mg/mL à 25 °C



35

Application à la reformulation de le chlorhydrate d'amiodarone (Cordarone®) I.V.



- Le chlorhydrate d'amiodarone est très peu soluble dans l'eau : 0.6 mg/mL
- **La formulation conventionnelle > 2008 : Cordarone® I.V.**

Polysorbate 80 (or Tween 80) : hepatotoxicity, severe hypotension, cardiac depression

Benzyl alcohol: CNS depression, acidosis, respiratory failure

Foams: complicating required dilution and delivery

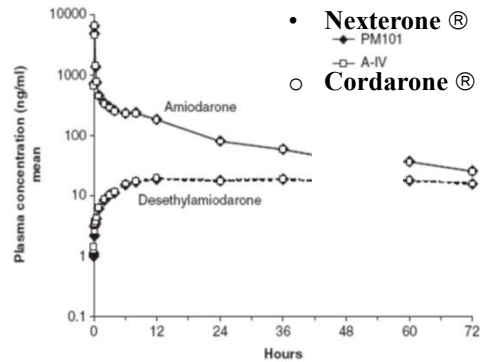
Incompatibility with plastics

- **Après 2008** : l'amiodarone HCl est reformulé avec la SBE7 B CD cyclodextrine (Nexterone®)

36

New excipients: reformulation of amiodarone hydrochloride (Cordarone®) I.V.

- 2008 : Nexterone ® (reformulated with SBE7 B CD)
- Bioequivalence study : Nexterone ® vs Cordarone ®



DJ Cushing et al Journal of Clinical Pharmacology, 2009; 49:407-415

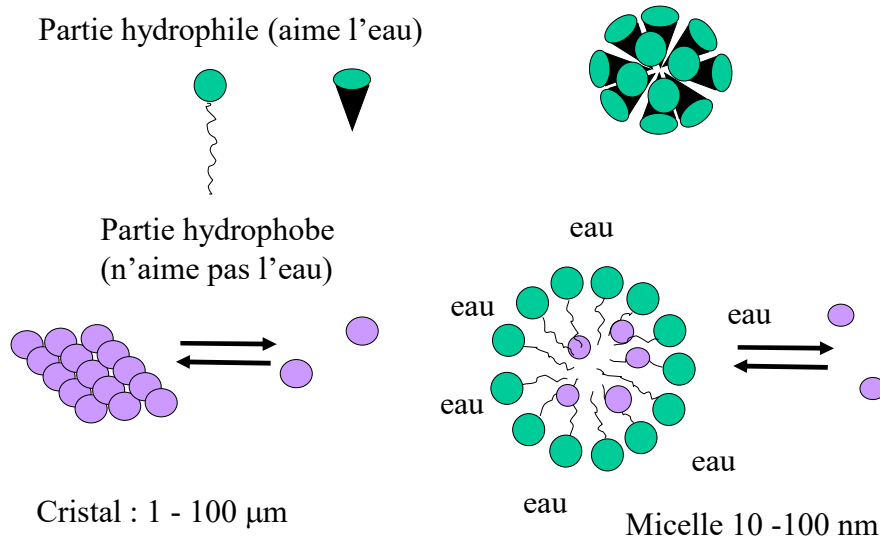
37

New excipients: the case of sulfobutyl 7-beta cyclodextrin (Captisol®)

FDA Approved Drugs Containing CAPTISOL®						
Drug Product	Indication	Route	CAPTISOL® Concentration		CAPTISOL® Exposure	
			In Drug Product	For Dosing	Maximum Rate of IV Infusion*	Recommended Total Daily Dose (Duration)
KYPROLIS® (Carfilzomib) for Injection (lyophilized)	Relapsed and refractory multiple myeloma	IV	100 mg/mL (after reconstitution)	37.3 mg/mL (after dilution)	1485 mg/min (for 2.2 m ² individual over 2–10 min)	1350 mg/m ² (beginning weekly cycle 2, 2 consecutive days/week)
VFEND® IV (lyophilized)	Fungal infections	IV	160 mg/mL (after reconstitution)	80 mg/mL (after dilution)	56 mg/min ^b (over 1–2 h)	192 mg/kg (Day 1) then 128 mg/kg (maintenance dosing ^c)
NEXTERONE® Injection (vial/syringe)	Acute treatment of ventricular arrhythmias	IV	225 mg/mL	6.55 mg/mL	135 mg/min (initial infusion rate) ^d	68 mg/kg (Day 1) (over first 24 h of therapy then repeat as needed for up to 3 weeks)
NEXTERONE® Premixed Injection (flexible bag)	Acute treatment of ventricular arrhythmias	IV	15 mg/mL or 18 mg/mL	15 mg/mL or 18 mg/mL	300 mg/min (initial infusion rate) ^d	143 mg/kg (Day 1) (over first 24 h of therapy, the dose may be individualized)
GEODON® Injection (lyophilized)	Acute agitation in schizophrenia	IM	294 mg/mL (after reconstitution)	294 mg/mL	N/A	8.4 mg/kg (no more than 3 days)
ABILIFY® Injection (vial)	Acute agitation in schizophrenia or bipolar mania	IM	150 mg/mL	150 mg/mL	N/A	8.6 mg/kg (Day 1)

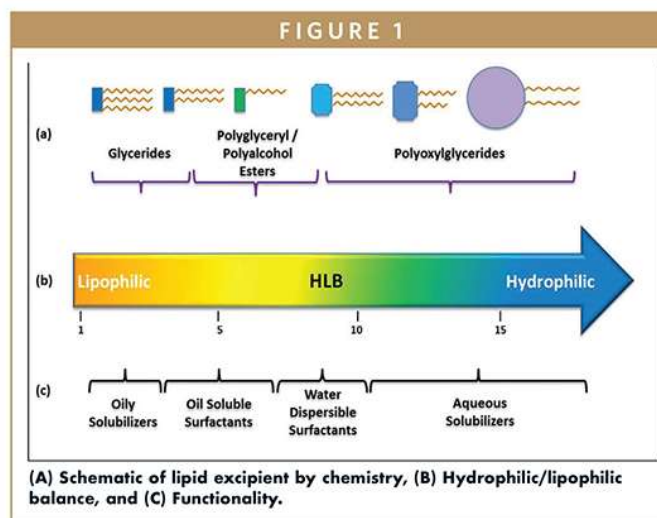
38

Amélioration de la solubilité apparente par association à des micelles (solutions micellaires)



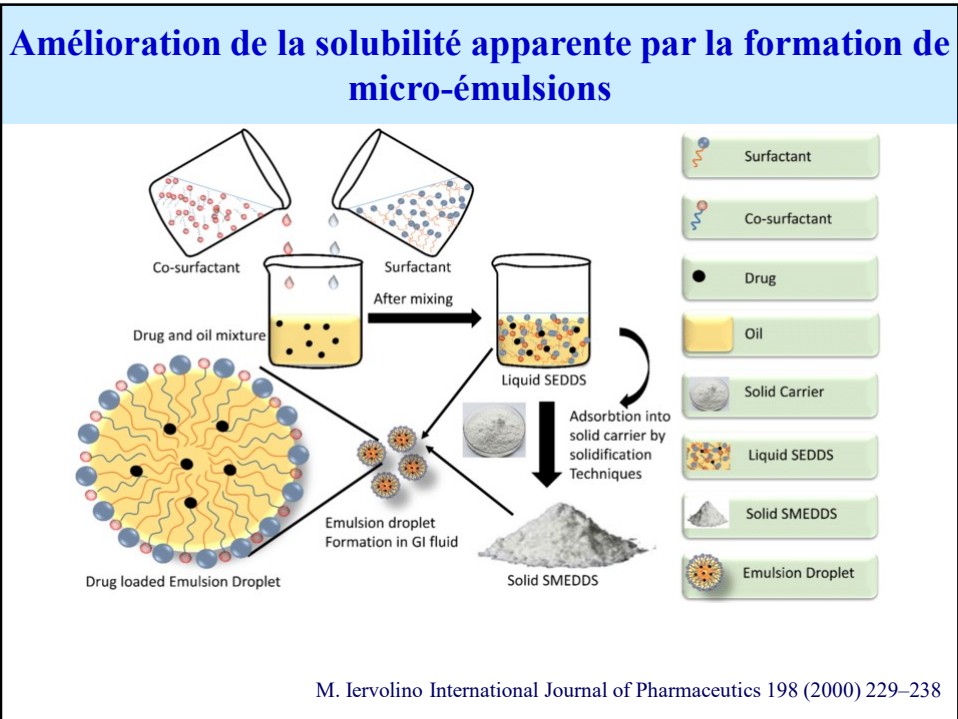
39

Amélioration de la solubilité apparente par la formation de micro-émulsions

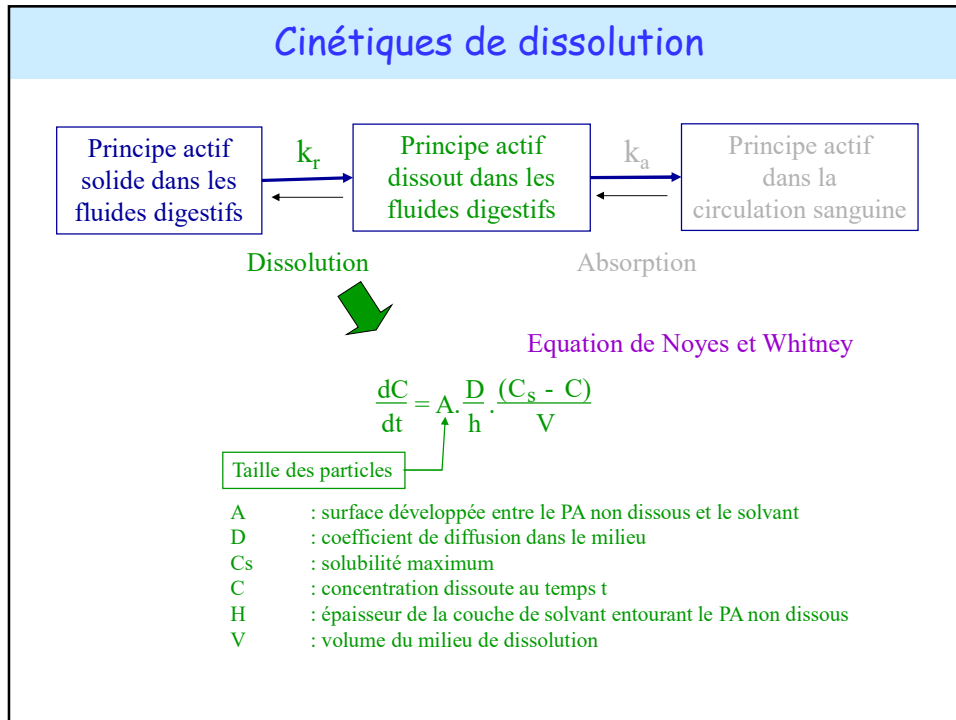


M. Iervolino International Journal of Pharmaceutics 198 (2000) 229–238

40

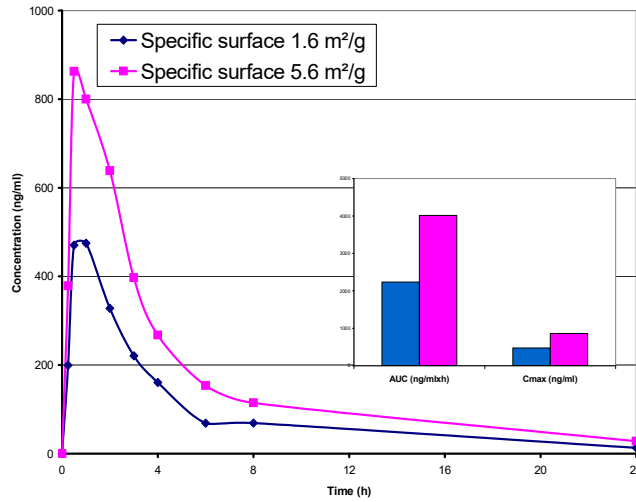


41



42

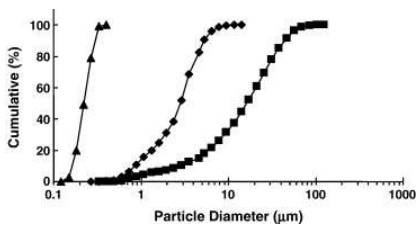
Influence de la taille des particules sur la vitesse de dissolution et sur l'absorption



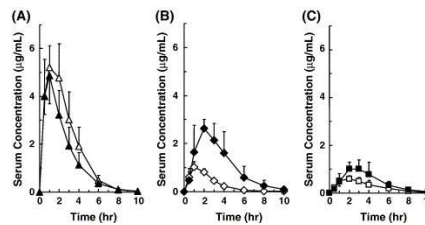
43

Influence de la taille des particules sur la vitesse de dissolution et sur l'absorption

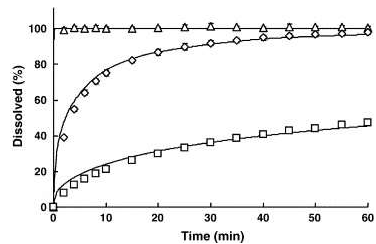
Cilostazol particle size distribution



Cilostazol pharmacokinetics in dogs



Cilostazol dissolution kinetics

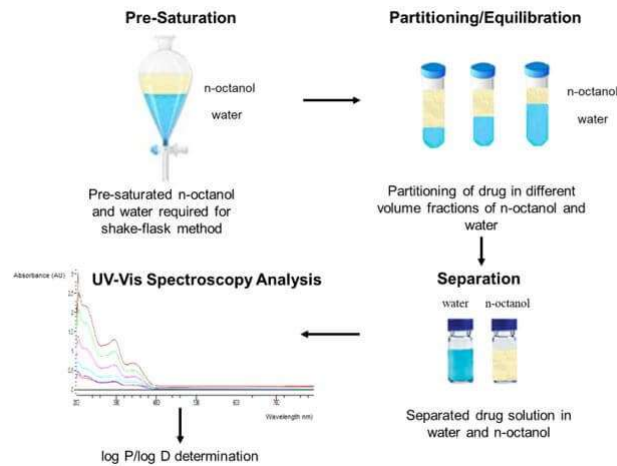


After Jinno et al., J. Control Rel., 2006

44

Détermination du coefficient de partage

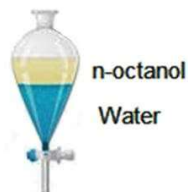
Méthode de la fiole agitée (shaked flask method)



45

Détermination expérimentale du coefficient de partage

Méthode de la fiole agitée :



$$P = \frac{\text{Concentration of drug in octanol phase}}{\text{Concentration of drug in water phase}}$$

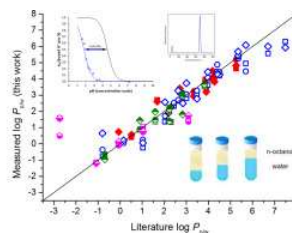
$$\log P = \log \left(\frac{[C]_{\text{Octanol}}}{[C]_{\text{Water}}} \right)$$

Méthodes chromatographiques : HPTLC, autres

Comparaison des méthodes

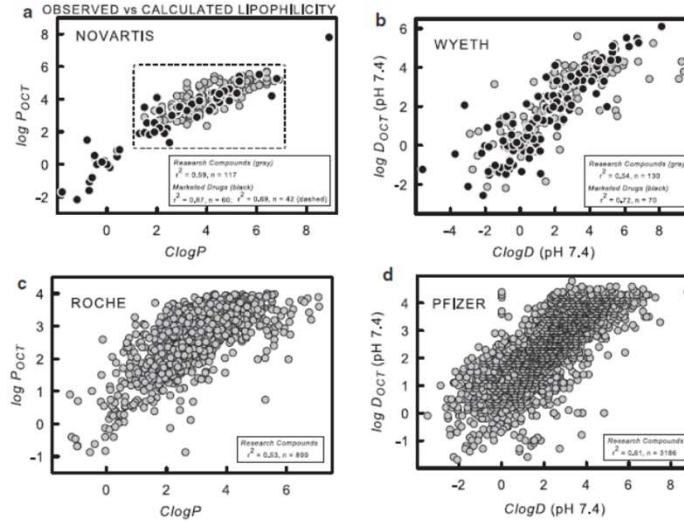
Critical comparison of methods for lipophilicity evaluation ($\log P_{o/w}$) of acidic, basic, neutral, amphoteric, and zwitterionic drugs:

- ✓ Shake-flask (octanol/water)
- ✓ Potentiometry (octanol/water)
- ✓ Chromatography



46

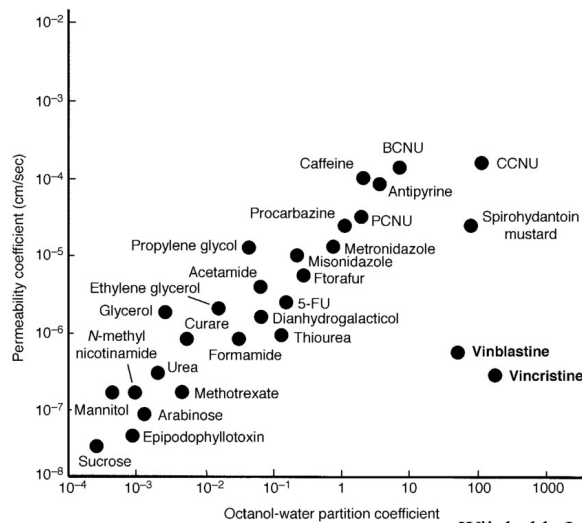
Comparaison entre le coefficient de partage expérimental (log P) et calculé (ClogD)



Avdeef A. et al. J. Pharm. Sci. 2007

47

Relation entre le coefficient de partage et la perméabilité de l'endothélium des capillaires de la BHE



Wijnholds J. et al. 2002

48

Mécanismes d'instabilité de la molécule active seule

- a) Oxidation & Reduction
- b) Hydrolysis
- c) Photolysis
- d) Racemisation
- e) Polymerization
- f) Isomerisation

49

Mécanismes d'instabilité de la molécule active en présence des excipients

50

Nature chimique des interactions entre la molécule et les excipients

Functional Group	Incompatibilities	Type of Reaction
Primary amine	Mono and disaccharides	Amine-aldehyde and amine-acetal
Ester, cyclic lactose	Basic components	Ring opening, ester-base, hydrolysis
Carbonyl, hydroxyl	Silanol	Hydrogen bonding
Aldehyde	Amine, carbohydrates	Aldehyde-amine, Schiff base or glycosylamine formation
Carboxyl	Bases	Salt formation
Alcohol	Oxygen	Oxidation to aldehydes and ketones
Sulfhydryl	Oxygen	Dimerization
Phenol	Metals	Complexation
Gelatin capsule shell	Cationic surfactants	Denaturation

Hotha K.K. et al. Drug Excipients Interactions, 2016

51

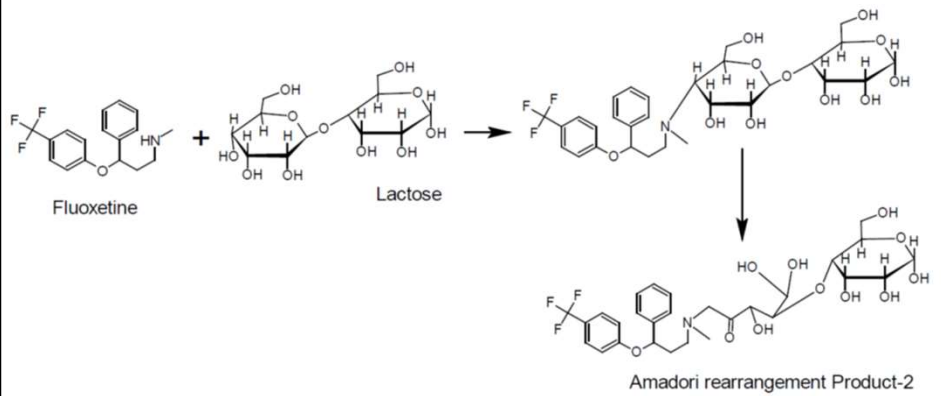
Exemples d'impuretés contenues dans les excipients

Excipient	Residue
Povidone, crospovidone, polylobate	Peroxides
Magnesium stearate, fixed oils, lipids	Antioxidants
Lactose	Aldehydes, reducing sugars
Benzyl alcohol	Benzaldehyde
Polyethylene glycol	Aldehydes, peroxides, organic acids
Microcrystalline cellulose	Lignin, hemicelluloses, water
Starch	Formaldehyde
Talc	Heavy metals
Dibasic calcium phosphate dehydrate	Alkaline residues
Stearate lubricants	Alkaline residues
Hydroxy propyl methyl/ethyl celluloses	Glyoxal

Hotha K.K. et al. Drug Excipients Interactions, 2016

52

Exemple d'interaction fréquemment observée : la réaction de Maillard



Hotha K.K. et al. Drug Excipients Interactions, 2016

53

A retenir

Les caractéristiques chimiques et physico-chimiques impactent le devenir in vivo de la molécule

Elles impactent également le choix de la voie d'administration, la manière de formuler, le choix des procédés technologiques de production, etc

Ces propriétés doivent donc être connues le mieux possibles dès les premières phases précliniques du développement du médicament

54