

**Formulation, fabrication et  
aspects biopharmaceutiques  
des médicaments  
FFAB**

2<sup>ème</sup> ANNEE DE PHARMACIE

Année 2024 – 2025 – semestre 2

Epreuve de l'UE « Formulation, Fabrication et Aspects Biopharmaceutiques des Médicaments »

- 1<sup>ère</sup> session le 05/05/2025 - Durée : 1 h 00

- Sujet de 4 pages -

**I) Formulation d'un Comprimé à libération prolongée (40 points).**

La substance active FFAB2025-1 est un **bétabloquant**, indiqué dans la prévention des crises d'angor stable. Cette molécule est administrée par **voie orale**. Dans cette indication et chez les malades préalablement équilibrés avec **3 comprimés par jour** de la forme à libération immédiate à **200 mg** existante, le relais sera pris par une forme à libération prolongée à **500 mg** par unité de prise qu'il faut développer.

Au cours du développement de cette molécule, des essais d'absorption après administration à différents doses (10, 100 ou 600 mg) sous forme de poudres de différentes granulométries (diamètre médian de particules de 10 µm, 25 µm, 50 µm ou 100 µm) chez l'animal ont été réalisés et les doses absorbées ont été évaluées. Les résultats obtenus exprimés en pourcentage de la dose administrée sont proposés dans le tableau suivant :

Dose administrée (mg)	Pourcentage de dose absorbée			
	10 µm	25 µm	50 µm	100 µm
10	100	100	100	100
100	100	100	100	100
600	100	100	100	100

La dose maximale absorbable a été évaluée à **900 mg**.

1) Au regard des résultats obtenus à quelle classe biopharmaceutique (BCS) pourrait appartenir cette substance active ? Des précautions particulières sont-elles à prendre du point de vue de la formulation et de la fabrication ?

La stratégie de développement consiste à réaliser un **comprimé enrobé (enrobage insoluble à tous pH) à libération prolongée**.

Les caractéristiques physico-chimiques, déterminées en préformulation, de la substance active sont les suivantes :

- Poids moléculaire : 336 g/mol
- Poudre cristalline blanche, de granulométrie hétérogène, de diamètre médian  $d(0,50) = 30 \mu\text{m}$ ,
- Solubilité en milieu aqueux : 50 mg/ml
- Log P = 3,
- Stabilité en milieu aqueux : molécule stable à tous pH.
- Temps de demi vie plasmatique : 12h

Une première étape consiste à réaliser une granulation humide en granulateur High Shear. Le mélange à granuler comprend la substance active, du lactose et du PEG 5000.

2) Quel est l'objectif de cette granulation ? Quel est le rôle du PEG dans la formulation ? Quel est l'intérêt et/ou l'inconvénient de mettre le PEG dans le mélange à granuler ?

Vous souhaitez suivre l'évolution de votre procédé de granulation.

3) Quelle grandeur pouvez-vous suivre au cours du procédé pour remplir cet objectif ? Décrire brièvement l'évolution de cette grandeur au cours du procédé ?

Vous réalisez le séchage du grain en lit d'air fluidisé.

4) Quelles sont les paramètres que vous devez suivre au cours de cette opération de séchage ?

Après granulation, vous réalisez une analyse granulométrique du grain obtenu par diffraction laser et une évaluation de ses propriétés d'écoulement par un essai de tassement sur 100 g de grain. Les résultats obtenus sont les suivants :

	Taille des particules			
	$d(0,10)$ ( $\mu\text{m}$ )	$d(0,50)$ ( $\mu\text{m}$ )	$d(0,90)$ ( $\mu\text{m}$ )	$d_{\text{moy}}$ ( $\mu\text{m}$ )
Grain	35.4	157	261.8	153.5

	Volume vrac ( $V_v$ ) ml	Volume tassé ( $V_t$ ) ml
SA FFAB2025-1	240	160
Grain	160	145

$$\text{Indice de compressibilité (\%)} = 100 \times \frac{V_v - V_t}{V_v}$$

5) Calculer les masses volumiques ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ) vrac et tassée du grain obtenu.

6) Ces résultats vous semblent ils cohérents et en adéquation avec les objectifs recherchés par l'opération de granulation ? Justifier votre réponse.

Du stéarate de Magnesium (0.75 %) est ajouté en phase externe puis vous réalisez des comprimés sur une presse équipée de poinçons plats de diamètre 11.28 mm, soit une surface  $S$  de  $1 \text{ cm}^2$ .

7) En supposant qu'au cours du remplissage, la masse volumique de la poudre dans la matrice est égale à la masse volumique vrac, quelle serait la hauteur de remplissage nécessaire pour obtenir des comprimés de 650mg ?

Pour rappel, le volume d'un cylindre est :  $V = S \cdot H$  avec  $S$  la surface et  $H$  la hauteur du cylindre

Une fois la hauteur de remplissage réglée, vous allez chercher à réaliser des comprimés sous 3 points de pression : 100, 150 et 200MPa.

8) Quel est le paramètre réglé sur la presse permet de changer la pression de compression ?

Vous obtenez les résultats suivants (valeur moyenne sur 10 comprimés pour chaque point de pression)

Pression de compression (MPa)	Diamètre (mm)	Epaisseur (mm)	Force de rupture (N)
100	11.30	4.43	71
150	11.32	4.20	119
200	11.34	4.05	170

9) Calculer la contrainte de rupture pour chacun des points de pression.

On rappelle que la contrainte de rupture  $\sigma$  (MPa) se calcule à partir de la force de rupture  $F(N)$ , du diamètre  $D(mm)$  et de l'épaisseur  $h(mm)$  à l'aide de la formule suivante :

$$\sigma = \frac{2F}{\pi Dh}$$

10) Sachant que vous cherchez à atteindre une contrainte de rupture d'au moins 2 MPa (valeur moyenne sur 10 comprimés), quelle pression de compression minimale allez-vous choisir (valeur approximative) ?

11) Quels autres tests pharmacotechniques proposeriez-vous pour caractériser les noyaux obtenus avant enrobage ?

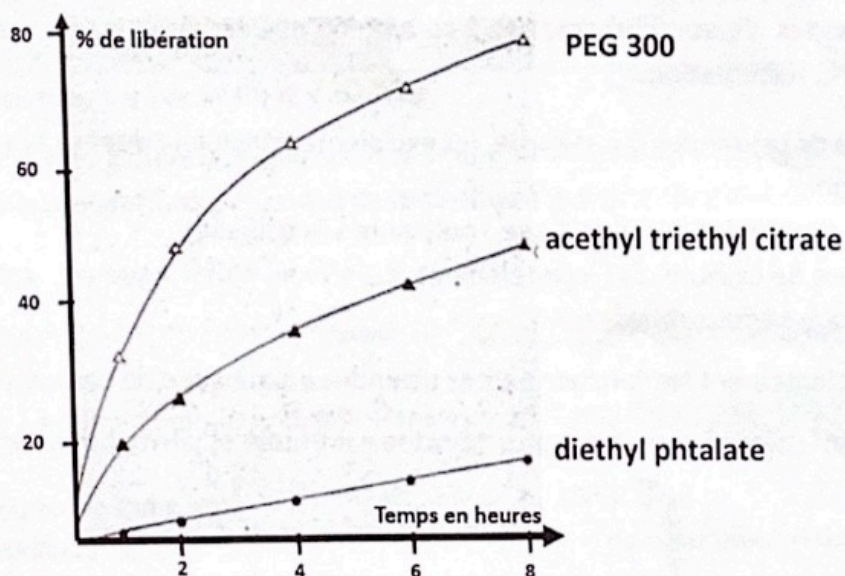
L'opération d'enrobage est ensuite réalisée sur une turbine perforée de pelliculage. Le polymère d'enrobage choisi est l'EUDRAGIT RL 30 D. Il s'agit d'un copolymère acrylique insoluble à tout pH. Ce polymère nécessite l'ajout d'un plastifiant afin de lui conférer une bonne aptitude à la filmification.

3 plastifiants sont testés afin d'optimiser l'opération d'enrobage aux mêmes concentrations :

- Le diethyl phtalate : insoluble en milieu aqueux
- Le PEG 300 : très soluble en milieu aqueux
- L'acethyl triethyl citrate : faiblement soluble en milieu aqueux (0.72 g/100g) ;

12) Quelle propriété du polymère sont modifiées par l'ajout d'un plastifiant ? Justifier votre réponse.

Un essai de dissolution dans un appareil à palette tournante (50 rpm) et à 37 ° C donne les résultats de cinétique de libération suivants en fonction du plastifiant utilisé :



13) Comment expliqueriez-vous les résultats obtenus ?

## II) Formulation d'une suspension (20 points).

Vous êtes en charge du développement d'une spécialité pharmaceutique à usage pédiatrique d'une substance active FFAB2025-2. Cette substance active est un antibiotique de large spectre de poids moléculaire 380 g/mol qui devra être administrée par voie orale.

Les caractéristiques physico-chimiques, déterminées en préformulation, de cette substance active sont les suivantes :

- Poudre cristalline blanche, de granulométrie hétérogène et relativement élevée ( $d(0,50) = 200 \mu\text{m}$ ).
- Faiblement soluble dans l'eau et facilement soluble dans l'éthanol. Cette molécule appartient à la classe IIb, faible solubilité (limitée par la vitesse de dissolution) perméabilité élevée, (95% de biodisponibilité après administration par voie orale) dans la classification BCS.
- $\text{Log } P = 3$
- Stabilité en milieu aqueux : molécule peu stable à tous pH (réaction d'hydrolyse lente).

1) Quels sont les paramètres que vous pourriez moduler pour tenter d'améliorer la cinétique de mise à disposition de la substance active FFAB2025 ? Justifier votre réponse.

Il est décidé de réaliser une suspension buvable pour usage pédiatrique de la substance active FFAB2025-2, présentée sous la forme d'une poudre à reconstituer extemporanément par un volume d'eau, dans un conditionnement à usage multiple accompagné d'un système doseur (cuillère mesure graduée de 5 ml). Après reconstitution, la suspension est conservée à  $5 \pm 3 \text{ }^\circ\text{C}$  pendant une durée n'excédant pas 1 semaine.

2) Donner la définition d'une suspension et définir l'état physique de la substance active dans la phase dispersante. Quelles sont les conséquences de cet état sur la cinétique de mise à disposition de la substance active dans l'organisme ?

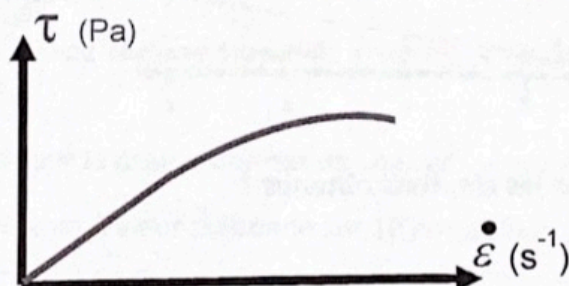
3) Définir les modes d'instabilité associés à ce type de dispersion et les paramètres à considérer/mesurer pour optimiser la formulation.

En conséquence de ces modes d'instabilité, les excipients principaux retenus pour stabiliser cette suspension, sont les suivants :

- Carboxyméthylcellulose sodique : polymère viscosifiant
- Chlorure de calcium,  $\text{CaCl}_2$  (totalement dissocié en milieu aqueux) : agent de floculation
- Aspartam : édulcorant

4) Décrivez succinctement les fonctionnalités attendues de chacun de ces éléments de formulation.

Le comportement rhéologique de cette suspension est étudié et permet d'obtenir le rhéogramme suivant :



6) De quel type de comportement rhéologique s'agit-il ? Justifier votre réponse.

Définir la notion de viscosité dynamique et préciser les données complémentaires nécessaires pour l'interprétation de sa valeur numérique.

### I) Formulation d'un Comprimé à libération prolongée (40 points).

La substance active FFAB2025-3 est un antagoniste du calcium qui inhibe sélectivement et à faible concentration l'entrée des ions calcium au niveau des canaux voltage dépendants de type L. Cette substance active est indiquée dans le traitement de l'hypertension artérielle après administration par voie orale. Dans cette indication une forme à libération prolongée à 30 mg par unité de prise, administrée une fois par 24 heures permet d'éviter 2 à 3 prises journalières de la forme à libération immédiate à 10 mg existante et ainsi d'améliorer l'observance du traitement. Cette forme LP doit être développée.

Les caractéristiques physico-chimiques, déterminées en préformulation, de la substance active sont les suivantes :

- Poids moléculaire : 346 g/mol
- Poudre cristalline fine, de diamètre médian  $d(0,50) = 15 \mu\text{m}$ , légèrement jaunâtre
- Solubilité en milieu aqueux : 70 mg/ml
- $\text{Log } P = 3$ ,
- Stabilité : la molécule est photosensible et exposée à la lumière, elle se transforme en un dérivé inactif du point de vue pharmacologique.
- Temps de demi vie plasmatique : 3 à 4 h

Chez l'humain, l'administration par voie orale de 10 mg sous forme de poudre de la substance active marquée au carbone 14 a donné lieu à une absorption supérieure à 98 %, et ce quel que soit la granulométrie des poudres testées (diamètre médian de particules des poudres testées de 10  $\mu\text{m}$ , 50  $\mu\text{m}$  ou 100  $\mu\text{m}$ ). La radioactivité est décelable dans le sérum 20 minutes après ingestion et les pics sériques ont été atteints en 1,5 heure.

Par ailleurs, des essais réalisés sur des modèles animaux ont montré que La dose maximale absorbable a été évaluée à 150 mg.

La substance active est éliminée à 80 % par excrétion rénale, les 20 % restant sont éliminés par les selles.

**1) Au regard des résultats obtenus à quelle classe biopharmaceutique (BCS) pourrait appartenir cette substance active ? Pour cette classe BCS, des précautions particulières sont-elles à prendre du point de vue de la formulation et de la fabrication ?**

La stratégie de développement de la forme LP considère 2 grandes stratégies :

- Le développement d'un comprimé matriciel incluant un polymère hydrophile.
- Le développement d'un comprimé enrobé d'un polymère insoluble à tout pH.

**2) La solution choisie consiste à réaliser un comprimé enrobé à libération prolongée. Justifier ce choix.**

Une première étape consiste à réaliser une granulation humide en granulateur High Shear (au degré de cisaillement). Le mélange à granuler comprend la substance active, du lactose poudre fine ( $d(0,50) = 20 \mu\text{m}$ ) et du PEG 4000.

**3) Quels sont les objectifs de cette granulation ? Quel est le rôle du PEG dans la formulation ? Quel est l'intérêt et/ou l'inconvénient de mettre le PEG dans le mélange à granuler plutôt qu'en solution dans le liquide de mouillage ?**

Vous souhaitez suivre l'évolution de votre procédé de granulation dans un but de garantir la reproductibilité des caractéristiques du grain obtenu.

4) Quelle grandeur pouvez-vous suivre au cours du procédé pour remplir cet objectif ? Décrire brièvement l'évolution de cette grandeur au cours du procédé ?

Vous réalisez le séchage du grain en lit d'air fluidisé.

5) Quelles sont les paramètres que vous devez définir et suivre au cours de cette opération de séchage ? Quels paramètres devez-vous contrôler sur le grain obtenu en fin d'opération de séchage ?

Après granulation, vous réalisez une analyse granulométrique du grain obtenu par diffraction laser et une évaluation de ses propriétés d'écoulement par un essai de tassement sur 100 g de grain. Les résultats obtenus sont les suivants :  $d(0,10) = 30 \mu\text{m}$  ;  $d(0,50) = 160 \mu\text{m}$  ;  $d(0,90) = 280 \mu\text{m}$  et  $d_{\text{moy}} = 163 \mu\text{m}$ .

	Volume vrac ( $V_v$ ) ml	Volume tassé ( $V_t$ ) ml
Mélange avant granulation	240	160
Grain	160	145

$$e = \frac{m}{V}$$

6) Calculer les masses volumiques ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ) vrac  $\rho_v$  et tassée  $\rho_t$  du grain obtenu. Ces résultats vous semblent ils cohérents et en adéquation avec les objectifs recherchés par l'opération de granulation ? Justifier votre réponse.

Pour rappel :  $\text{Indice de compressibilité (\%)} = 100 \times \frac{\rho_t - \rho_v}{\rho_t}$

Du stéarate de magnésium (0.75 %) est ajouté en phase externe puis vous réalisez des comprimés sur une presse équipée de poinçons plats de diamètre 0.6 cm, soit une surface  $S = 0.28 \text{ cm}^2$ .

7) Quelle est la fonctionnalité recherchée du stéarate de magnésium ?

8) En supposant qu'au cours du remplissage, la masse volumique de la poudre dans la matrice est égale à la masse volumique vrac, quelle serait la hauteur de remplissage nécessaire pour obtenir des comprimés de 100 mg ?  $\rightarrow 0,625$

Pour rappel, le volume d'un cylindre est :  $V = S \cdot H$  avec  $S$  la surface et  $H$  la hauteur du cylindre

Une fois la hauteur de remplissage réglée, vous allez chercher à réaliser des comprimés sous 3 points de pression : 100, 150 et 200 MPa.

Vous obtenez les résultats suivants (valeur moyenne sur 10 comprimés pour chaque point de pression)

Pression de compression (MPa)	Diamètre (mm)	Épaisseur (mm)	Force de rupture (N)
100	6.02	2.43	25
150	6.04	2.20	50
200	6.05	2.05	75

9) Calculer la contrainte de rupture pour chacun des points de pression.

On rappelle que la contrainte de rupture  $\sigma$  (MPa) se calcule à partir de la force de rupture  $F$  (N), du diamètre  $D$  (mm) et de l'épaisseur  $h$  (mm) à l'aide de la formule suivante :

$$\sigma = \frac{2F}{\pi D h}$$

- 10) Sachant que vous cherchez à atteindre une contrainte de rupture d'au moins 2 MPa (valeur moyenne sur 10 comprimés), quelle pression de compression minimale allez-vous choisir (valeur approximative) ?  
Quel paramètre réglé sur la presse à comprimer vous permettra de d'atteindre la pression de compression désirée ?

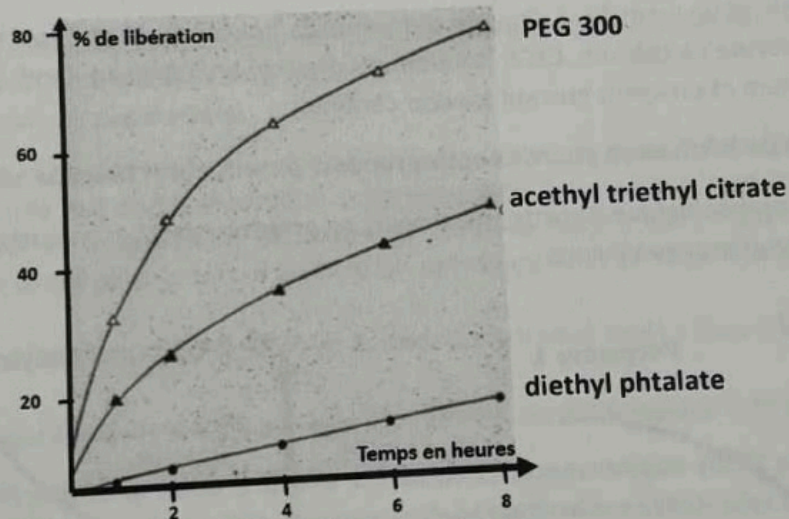
L'opération d'enrobage est ensuite réalisée sur une turbine perforée de pelliculage. Le polymère d'enrobage choisi est un poly (vinyl acetate) insoluble à tout pH. Ce polymère nécessite l'ajout d'un plastifiant afin de lui conférer une bonne aptitude à la filmification.

3 plastifiants sont testés afin d'optimiser l'opération d'enrobage aux mêmes concentrations :

- Le diethyl phtalate : insoluble en milieu aqueux
- Le PEG 300 : très soluble en milieu aqueux
- L'acethyl triethyl citrate : faiblement soluble en milieu aqueux (0.72 g/100g) ;

- 11) Quelles propriétés du polymère sont modifiées par l'ajout d'un plastifiant ? Justifier votre réponse.

Un essai de dissolution dans un appareil à palette tournante (50 rpm) et à 37 ° C donne les résultats de cinétique de libération suivants en fonction du plastifiant utilisé :



- 12) Comment expliqueriez-vous les résultats obtenus en vous appuyant sur le mécanisme de libération associé à ce type d'enrobage polymérique ? quel plastifiant allez-vous choisir pour enrober votre comprimé LP administré en une prise par 24 h ?

## II) Formulation d'une suspension (20 points).

Vous êtes en charge du développement d'une spécialité pharmaceutique à usage pédiatrique d'une substance active FFAB2025-4. Cette substance active est un antalgique et antipyrétique de poids moléculaire 151 g/mol qui devra être administrée par voie orale.

Les caractéristiques physico-chimiques, déterminées en préformulation, de cette substance active sont les suivantes :

- Poudre cristalline blanche, de granulométrie hétérogène et relativement élevée ( $d(0,50) = 200 \mu\text{m}$ ).
- Masse volumique =  $1.293 \text{ g/cm}^3$ .

- **Faiblement soluble** dans l'eau (9 g/L à 20 °C) et facilement soluble dans l'éthanol. Cette molécule possède une **perméabilité élevée**, (biodisponibilité proche de 100 % après administration par voie orale).
- Stabilité en milieu aqueux : molécule peu stable (réaction d'oxydation lente).

1) A quelle classe BCS appartient cette molécule ? Quels sont les paramètres que vous pourriez moduler pour tenter d'améliorer la cinétique de mise à disposition de la substance active FFAB2025-4 ? Justifier votre réponse.

Il est décidé de réaliser une suspension buvable pour usage pédiatrique de la substance active FFAB2025-4, présentée sous la forme d'une poudre à reconstituer extemporanément par un volume d'eau, dans un conditionnement à usage multiple accompagné d'un système doseur (cuillère mesure graduée de 5 ml). Après reconstitution, la suspension est conservée à 5 +/- 3 °C pendant une durée n'excédant pas 3 semaine.

2) Donner la définition d'une suspension et définir l'état physique de la substance active au sein de la phase dispersante. Quelles sont les conséquences de cet état sur la cinétique de mise à disposition de la substance active dans l'organisme ?

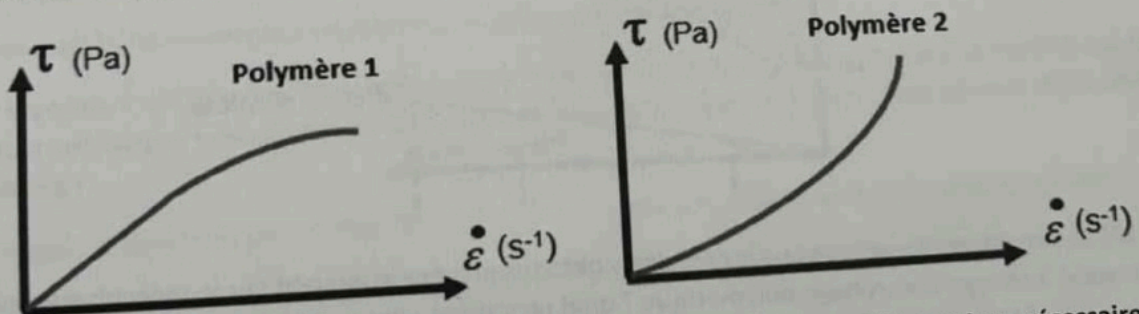
3) Définir les modes d'instabilité associés à ce type de dispersion et les paramètres à considérer/mesurer pour optimiser la formulation. Quels excipients envisageriez-vous d'utiliser pour optimiser la stabilité ?

En conséquence de ces modes d'instabilité, les excipients principaux retenus pour stabiliser cette suspension, sont les suivants :

- Un polymère viscosifiant : 2 types différents de polymères (1 et 2) sont évalués
- Du chlorure de calcium, CaCl<sub>2</sub> (totalement dissocié en milieu aqueux)
- Aspartam et un agent gustatif (saveur caramel).

4) Quel schéma de fabrication pourriez-vous proposer pour réaliser la suspension ainsi formulée ?

Le comportement rhéologique de cette suspension, en présence des 2 polymères testés, est étudié et permet d'obtenir les rhéogrammes suivants :



5) Définir la notion de viscosité dynamique et préciser les données complémentaires nécessaires pour l'interprétation de sa valeur numérique. De quel type de comportement rhéologique s'agit-il pour chacun des 2 polymères testés ? Justifier votre réponse.

6) Sachant que cette suspension, après reconstitution, peut être utilisée sur une période de 3 semaines, lequel des 2 polymères vous semble le mieux adapté pour garantir la quantité de substance active administrée lors de chaque prise ? Quel est l'intérêt de conserver la suspension à 5 +/- 3 °C après reconstitution ?

**Exercice n° 1 : A propos des systèmes émulsionnés administrés par voie cutanée. (20 points)**

Vous êtes en charge du développement d'une spécialité pharmaceutique d'une substance active FFAB2024 faiblement soluble en milieu aqueux, de poids moléculaire relativement faible (250 Da) qui devra être administrée par voie cutanée. Le choix est fait de réaliser cette spécialité sous la forme d'une émulsion.

Sachant que par définition, les émulsions sont des systèmes thermodynamiquement instables :

1) Expliquer de façon synthétique quels sont les 2 grands modes d'instabilité associés à ces formes galéniques en vous appuyant sur les lois fondamentales qui régissent cette instabilité. Expliquer, pour chacun de ces 2 modes d'instabilité quels sont les éléments de formulation et de paramètres de procédé qui permettront de diminuer cette instabilité thermodynamique.

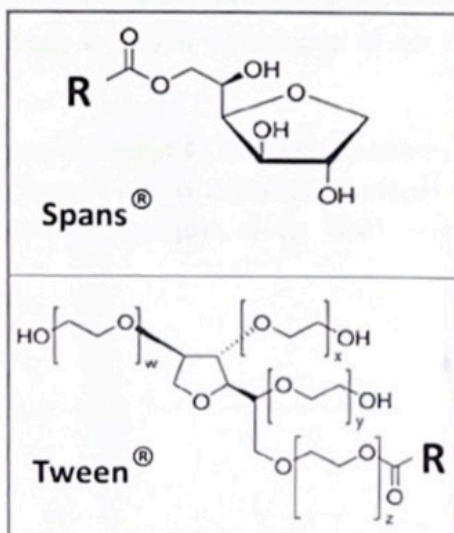
L'émulsion formulée est une émulsion H/E composée à 75 % m/m d'eau purifiée à usage pharmaceutique et de 20% m/m d'une phase huileuse et de 5 % autres excipients. La composition de la phase huileuse est reportée dans le tableau suivant.

	HLBc*	% m/m dans la phase huileuse
Huile minérale	10,5	50
Triglycérade (capric/caprilic)	5	15
Myristate d'isopropyl	11,5	15
Alcool cetylique	15,5	20

\*HLBc correspond au HLB critique de chacun des excipients.

2) Définir la notion de HLBc et en considérant une loi d'additivité des HLBc des constituants de la phase huileuse, déterminer la valeur du HLBc de cette phase.

Pour optimiser votre formulation, vous disposez d'une gamme d'agents tensioactifs non ioniques, compatibles du point de vue physico-chimique, issus de la famille des esters de sorbitan (famille des Spans®) et des esters de sorbitan polyoxyéthylénés (famille des Tween®). Dans ces 2 familles, vous disposez des molécules suivantes caractérisées par leurs HLB :



Tensioactif	HLB
Sorbitan monooleate (Span 80)	4.3
Sorbitan monostearate (Span 60)	4.7
Sorbitan monopalmitate (Span 40)	6.7
Sorbitan monolaurate (Span 20)	8.6
Polysorbate 60 (Tween 60)	14.9
Polysorbate 80 (Tween 80)	15.0
Polysorbate 40 (Tween 40)	15.6
Polysorbate 20 (Tween 20)	16.7

Avec R = chaînes aliphatiques saturées ou insaturées de longueur de chaînes allant de C12 à C20.

3) Quel choix d'agents tensioactifs pouvez-vous faire pour stabiliser votre émulsion ? Justifier votre réponse.

4) Sur la base de ce choix, déterminer les pourcentages d'agents tensioactifs que vous allez utiliser pour optimiser la stabilité de votre émulsion. Vous pourrez considérer une loi d'additivité des HLB des tensioactifs.

Rappel : le HLB d'un mélange de 2 tensioactifs peut être calculé en utilisant la loi générale :

$$HLB_m = x HLB_1 + (1-x) HLB_2$$

Avec :

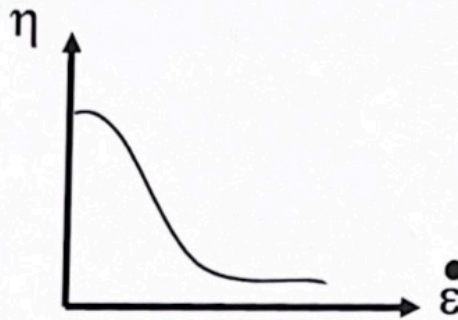
$HLB_1$  : HLB du tensioactif 1,

$HLB_2$  : HLB du tensioactif 2

$x$  : fraction massique du tensioactif 1 dans le mélange

5) Dans ces conditions, quelles seront les caractéristiques de l'émulsion obtenue qui vous permettront de vérifier que le système obtenu est bien optimisé. Quels tests envisagez-vous pour cette vérification ?

Pour limiter les phénomènes de floculation et de coalescence de cette émulsion, il est décidé de rajouter, en phase aqueuse, un agent viscosifiant, la carboxyméthyl cellulose sodique à raison de 2 % en masse. Une étude rhéologique est alors réalisée en utilisant un rhéomètre de type cône/plateau. La viscosité dynamique ( $\eta$ ) du système obtenu est mesurée sous différentes vitesses de cisaillement ( $\dot{\epsilon}$ ) et permet de tracer le rhéogramme suivant :



6) A quel type de comportement rhéologique correspond le rhéogramme obtenu ? Justifier votre réponse. Afin de rendre une valeur normalisée de la viscosité de l'émulsion, quel paramètre de réalisation de cette mesure doit être impérativement spécifié dans le bulletin d'analyse ?

7) Afin de finaliser la formulation de l'émulsion, quels sont les autres excipients que vous pourriez proposer d'ajouter ? Justifier votre réponse.

8) Définir de façon synthétique le protocole de préparation de votre émulsion et les contrôles qui seraient à réaliser sur le produit fini.

9) Définir de façon synthétique les mécanismes qui sont à considérer pour permettre la mise à disposition systémique de la molécule FFAB2024 à partir de la formulation réalisée et après application sur la peau. Quelle méthode de contrôle permettrait d'évaluer la cinétique de libération de la substance active à partir de l'émulsion ?

10) La spécialité réalisée sera délivrée uniquement sur ordonnance (la molécule FFAB2024 appartenant à la liste des substances vénéneuses). Dans ces conditions, quelles sont les règles auxquelles devra répondre le conditionnement secondaire pour répondre à la directive européenne FMD et le Règlement délégué (UE)2016/161 de lutte contre la contrefaçon ?

## Exercice n° 2 : Mise en forme des poudres administrés par voie orale. (20 points)

Vous êtes en charge du développement d'une forme pharmaceutique pour l'administration par voie orale d'une molécule de substance active HA, administrée à faible dose et présentant les propriétés suivantes :

- Faible solubilité
- Perméabilité élevée
- pKa = 5
- Temps de demi-vie court

1) A quelle classe biopharmaceutique appartient cette molécule ? Quelle sera la limite pour une administration par voie orale ?

2) Définir les termes de solubilité et de vitesse de dissolution.

3) Citer 3 stratégies permettant d'améliorer la solubilité et/ou la vitesse de dissolution de cette molécule ? Développer brièvement ces stratégies.

Pour améliorer les propriétés biopharmaceutiques de la substance active, le service de développement a décidé de générer un nouveau composé cristallin NaA (sel sodique de la substance active) à partir de la molécule HA. NaA est obtenu par réaction chimique entre la substance active HA et la base forte NaOH.

4) Quelle stratégie d'amélioration a été sélectionnée par le service de développement ?

Pour rappel, l'équation de Noyes et Whitney qui décrit la cinétique de dissolution d'une substance active est la suivante :

$$\frac{dC}{dt} = A \cdot \frac{D}{h} \cdot (C_s - C)$$

A : surface développée entre le PA non dissous et le solvant

D : coefficient de diffusion dans le milieu

C<sub>s</sub> : solubilité maximum

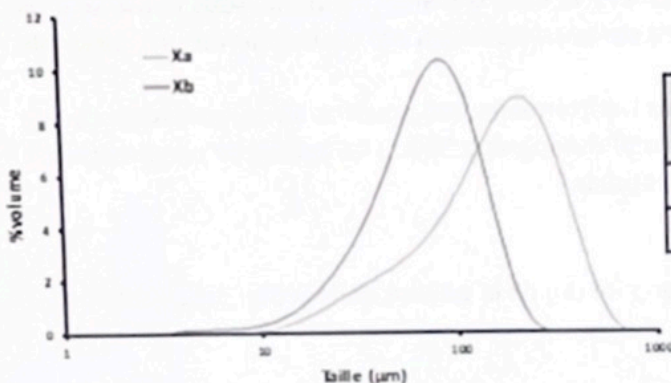
C : concentration dissoute au temps t

h : épaisseur de la couche de solvant entourant le PA non dissous

5) Parmi les paramètres influençant la vitesse de dissolution, le ou lesquels a(ont) été modifié(s) en passant de la forme HA à la forme NaA ?

6) Quel(s) test(s) pharmacotechnique(s) proposeriez-vous afin de valider cette stratégie ?

Afin de formuler votre substance active, vous souhaitez utiliser un excipient X qui sera très majoritaire du fait de l'activité de la substance active. Vous possédez deux grades de cet excipient qui seront nommés X<sub>a</sub> et X<sub>b</sub> dans la suite de l'exercice. Les deux grades possèdent la même masse volumique vraie égale à 1,55 g.cm<sup>-3</sup>. Vous commencez par réaliser la caractérisation de la granulométrie de ces deux grades en utilisant la technique de la granulométrie laser et vous obtenez les résultats suivants :



Produit	$d_v(0,10)$ (µm)	$d_v(0,50)$ (µm)	$d_v(0,90)$ (µm)	Mode (µm)
X <sub>a</sub>	43,2	158	340	204
X <sub>b</sub>	28,2	71,9	144	81,8

7) Quelle hypothèse peut-on proposer à propos des propriétés d'écoulement de ces deux grades d'excipient ? Justifiez votre réponse.

Vous étudiez maintenant plus en détails l'écoulement des deux grades de poudres grâce à un essai de tassement. Vous utilisez pour cela un échantillon de 70g de poudre pour chacun des grades et obtenez les résultats suivants.

Produit	Volume Vrac (ml)	Volume tassé (ml)
X <sub>a</sub>	212	175
X <sub>b</sub>	231	159

8) Calculer l'indice de compressibilité et l'indice d'Hausner pour chacun des grades et analyser vos résultats en vous aidant du tableau extrait de la Pharmacopée Européenne.

Pour rappel :  $\text{Indice de compressibilité} = 100 \times \frac{V_v - V_t}{V_v}$       Indice d'Hausner =  $\frac{V_v}{V_t}$

Indice de compressibilité (%)	Aptitude à l'écoulement	Indice de Hausner
1-10	Excellente	1,00-1,11
11-15	Bonne	1,12-1,18
16-20	Assez bonne	1,19-1,25
21-25	Passable	1,26-1,34
26-31	Médiocre	1,35-1,45
32-37	Très médiocre	1,46-1,59
> 38	Extrêmement médiocre	>1,60

Echelle d'aptitude à l'écoulement selon la Pharmacopée Européenne.

9) A partir de l'ensemble des résultats obtenus, donnez votre avis sur l'utilisation des lots X<sub>a</sub> et X<sub>b</sub> pour le remplissage de gélules au moyen d'une géluleuse automatique procédant par bourrage et arasage. Justifier votre réponse.

10) A partir des masses volumiques vrac et tassée du grade d'excipient choisi précédemment et en négligeant le volume apporté par la substance active faiblement dosée, quelle taille de gélule utiliserez-vous pour réaliser des gélules de 200 mg du mélange ?

Pour rappel, correspondance entre la taille de gélules et leur contenance exprimée en volume :

Taille	5	4	3	2	1	0	00	000
Contenance (mL)	0,13	0,20	0,30	0,40	0,50	0,70	0,95	1,40

La molécule de substance active fait l'objet d'un développement et d'un transfert industriel sous la forme d'un comprimé simple à libération immédiate. Le développement de ce comprimé a été réalisé sur un simulateur de presse rotative.

Afin de s'appuyer sur les concepts de caractérisation des comportements des poudres en compression décrits dans la monographie 1062 de la Pharmacopée Américaine (USP monograph 1062), les profils de compressibilité et de compactibilité de la formulation optimisée ont pu être établis.

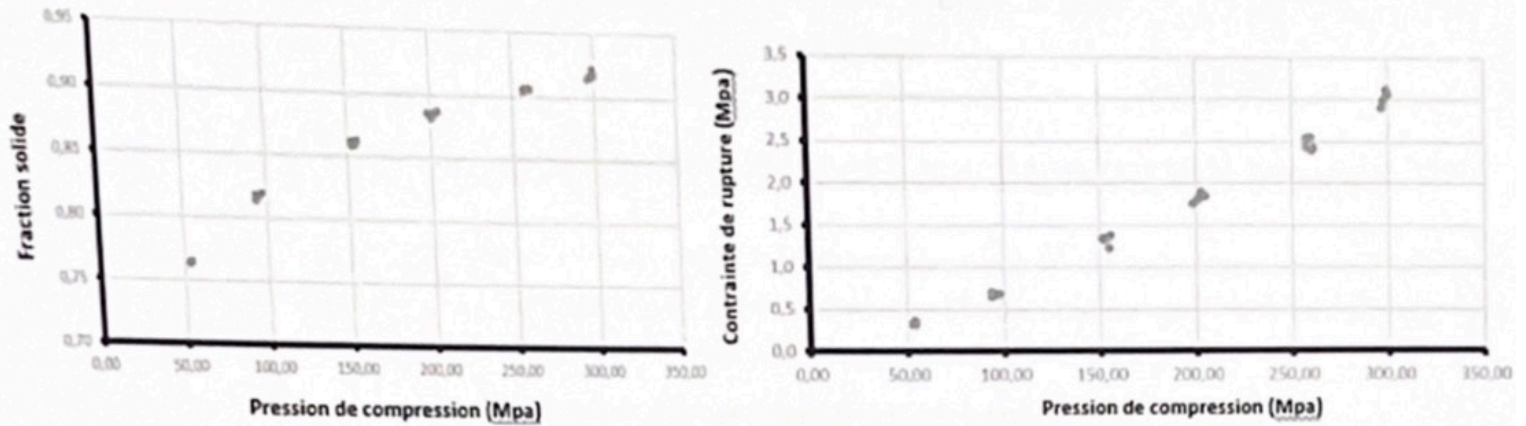
Pour rappel :

**Compressibilité** = évolution de la fraction solide (ou de la porosité ( $\epsilon$ )) de la poudre en fonction de la pression.

Avec :  $\epsilon = 1 - \text{Fraction Solide}$

**Compactibilité** = évolution de la résistance mécanique (contrainte de rupture  $\sigma$  (MPa)) du comprimé en fonction de la masse volumique ou de la porosité du comprimé.

Les profils de compressibilité et de compactibilité obtenus sont les suivants :



L'objectif du développeur galéniste est d'obtenir un comprimé dont la résistance mécanique finale serait de 1,5 MPa.

- 11) Déterminer l'ordre de grandeur de la pression de compression à appliquer pour obtenir un tel résultat.
- 12) Déterminer l'ordre de grandeur de la porosité du comprimé obtenu sous une telle pression.
- 13) Quel est l'intérêt de pouvoir connaître cette valeur de porosité ?

**Exercice n° 1 : A propos des aspects galéniques et biopharmaceutiques des formes administrées par voie orale. (14 points)**

Vous êtes en charge du développement d'une forme pharmaceutique d'une substance active FFAB2023 qui devra être administrée par voie orale, sous la forme d'un comprimé à la dose de 150 mg (dosage adulte). La substance active FFAB2023 présente les caractéristiques physico-chimiques suivantes déterminées en préformulation :

- Poudre cristalline blanche,
- Peu soluble dans l'eau et facilement soluble dans l'éthanol et dans les corps gras,
- Log P = 3,
- Forte instabilité chimique en milieu très acide, stable à pH supérieur à 6.

Au cours du développement de cette nouvelle molécule, des essais d'absorption après administration de solutions par voie orale chez l'animal (modèle murin) ont pu mettre en évidence une perméabilité intestinale élevée et un temps de demi-vie long de cette molécule. Après administration à différentes doses (1, 10 ou 100 mg) sous forme de poudres de différentes granulométries (diamètre de particules de 10 µm, 25 µm, 50 µm ou 100 µm) par voie orale chez l'animal, les doses absorbées ont été évaluées. Les résultats obtenus exprimés en pourcentage de la dose administrée sont proposés dans le tableau suivant :

<u>Dose administrée (mg)</u>	<u>Pourcentage de dose absorbée</u>			
	<u>10 µm</u>	<u>25 µm</u>	<u>50 µm</u>	<u>100 µm</u>
<b>1</b>	100	99,8	97,8	88,5
<b>10</b>	100	99,8	97,8	88,3
<b>100</b>	100	99,7	97	86,1

La dose maximale absorbable a été évaluée à 900 mg.

1-a) Au regard des résultats obtenus à quelle classe biopharmaceutique (BCS) pourrait appartenir cette substance active ? Comment pouvez-vous expliquer les résultats obtenus après administration des différentes doses en utilisant des poudres de granulométrie différente ?

1-b) En vous appuyant sur les résultats obtenus, quelle stratégie pourriez-vous proposer dans l'étape de préformulation, à des fins d'optimisation de la biodisponibilité de cette molécule pour une administration par voie orale ?

La poudre de substance active FFAB2023 retenue pour les étapes de développement est analysée par diffraction laser (longueur d'onde = 632,8 nm). Elle présente les caractéristiques granulométriques suivantes :

Taille des particules			
$d(0,10)$ ( $\mu\text{m}$ )	$d(0,50)$ ( $\mu\text{m}$ )	$d(0,90)$ ( $\mu\text{m}$ )	$d_{\text{moy}}$ ( $\mu\text{m}$ )
0,9	2,2	4,2	2,7

2) La technique utilisée est-elle adaptée pour caractériser cette poudre ? justifier votre réponse.

Dans ces conditions, les propriétés d'écoulement de la substance FFAB2023 sont évaluées par un essai de tassement sur 100 g de chaque poudre. Les résultats obtenus sont les suivants :

	Volume vrac ( $V_v$ ) ml	Volume tassé ( $V_t$ ) ml
Substance active FFAB2023	182	121

3-a) Calculez l'indice de compressibilité ( $I_c$ ) de la poudre de substance active FFAB2023.

Pour rappel :

$$\text{Indice de compressibilité (\%)} = 100 \times \frac{V_v - V_t}{V_v}$$

3-b) Commentez le résultat en vous appuyant sur les données du tableau suivant, extrait de la Pharmacopée Européenne, et en considérant la granulométrie de la poudre de substance active FFAB2023 utilisée.

Indice de compressibilité (%)	Aptitude à l'écoulement	Indice de Hausner
1-10	Excellente	1,00-1,11
11-15	Bonne	1,12-1,18
16-20	Assez bonne	1,19-1,25
21-25	Passable	1,26-1,34
26-31	Médiocre	1,35-1,45
<u>32-37</u>	Très médiocre	1,46-1,59
> 38	Extrêmement médiocre	>1,60

Tableau 1. Echelle d'aptitude à l'écoulement

3-c) Pour permettre les étapes ultérieures de compression sur une machine industrielle à haute cadence, quelle étape intermédiaire proposeriez-vous ? Vous décririez en particulier de façon synthétique, les éléments de formulation, le choix d'un appareillage, les étapes critiques de conduite du procédé et les résultats que vous attendez d'une telle opération.

L'opération de compression fait ensuite l'objet du développement.

#### 4) Quels sont les excipients à prévoir pour la fabrication des noyaux de comprimé ?

Les comprimés de masse cible 400 mg et dosés à 150 mg de substance active FFAB2023 sont réalisés sur une presse équipée de poinçons plats de diamètre 10 mm. Une fois la hauteur de remplissage réglée, vous réalisez des comprimés sous 3 points de forces de compression : 5kN, 10kN et 15kN.

Vous obtenez les résultats suivants (valeur moyenne sur 10 comprimés pour chaque point de pression)

Force de compression $F_c$ (kN)	Masse (mg)	Diamètre $D$ (mm)	Épaisseur $h$ (mm)	Force de rupture $F_r$ (N)
5	402	10,04	4,90	18
10	405	10,05	4,30	64
15	397	10,05	3,81	111

Rappel : volume d'un cylindre :  $v = h \cdot \pi \cdot r^2$

5-a) A quelle caractéristique du comprimé le volume de remplissage est-il relié ?

5-b) A quelle pression de compression (exprimée en MPa) correspond une force appliquée de 10 kN avec les poinçons utilisés ?

On rappelle que la pression de compression se calcule à partir de la force de compression  $F_c$  (N) et de la surface d'application par les poinçons ( $S = \pi \cdot r^2$  pour un disque)

5-c) Sachant que la masse volumique pycnométrique de la poudre comprimée vaut 1,534 g.cm<sup>-3</sup>, calculer la porosité des comprimés obtenus à 5 kN.

On rappelle que la porosité  $\varepsilon$  se calcule à partir de la masse volumique du comprimé ( $\rho_{comp}$ ) et de la masse volumique pycnométrique ( $\rho_{pycno}$ ) de la poudre :  $\varepsilon = 1 - \frac{\rho_{comp}}{\rho_{pycno}}$

5-d) En quoi ce paramètre de porosité est-il important à déterminer ?

6-a) Calculer la contrainte de rupture pour les comprimés obtenus à 15 kN.

On rappelle que la contrainte de rupture  $\sigma$  (MPa) se calcule à partir de la force de rupture  $F_r$  (N), du diamètre  $D$  (mm) et de l'épaisseur  $h$  (mm) à l'aide de la formule suivante :

$$\sigma = \frac{2F_r}{\pi D h}$$

6-b) Les comprimés obtenus sous la force de compression de 15kN, vous paraissent-ils convenables en terme de résistance mécanique ?

La substance active FFAB2023 présentant une forte instabilité chimique en milieu très acide, il est décidé d'enrober les noyaux de comprimés obtenus par un film d'enrobage.

7-a) Quelles sont les caractéristiques du polymère d'enrobage qui doivent être considérées ?

7-b) Quels sont les éléments de formulation à considérer dans la mise au point du film d'enrobage ?

7-c) Quel procédé préconiserez-vous pour réaliser l'opération d'enrobage ? Décrire de façon synthétique cette opération et les paramètres importants à considérer pour sa mise en œuvre.

Afin de valider vos choix, vous réalisez un essai de dissolution en utilisant un appareil à palette à une vitesse de rotation de 100 rpm dans les milieux de dissolution décrits dans la Pharmacopée Européenne à 37°C.

8-a) Quel est le volume minimal de milieu de dissolution à utiliser sachant que la solubilité de la substance active est de 1,5 g.L<sup>-1</sup> (à pH 1 et à pH 6,8 à 37°C) et que la quantité de substance active par comprimé est de 150 mg. Justifier votre réponse.

Après dosage, le pourcentage de la substance active libérée et dissoute a été calculé et reporté dans le tableau suivant aux différents temps de prélèvement :

Temps (min)	Pourcentage libéré et dissous				
	Etape acide		Etape tampon		
	60	120	140	150	165
Comprimé 1	1,9	5,1	50,3	74,3	90,1
Comprimé 2	2,5	4,4	53,5	78,7	96,3
Comprimé 3	2,1	3,9	51,7	75,4	94,1
Comprimé 4	3,3	4,4	62,8	83,8	99,1
Comprimé 5	1,4	2,7	63,1	82,4	99,4
Comprimé 6	1,6	3,2	48	69,1	78,4
Moyenne	2,1	3,9	54,9	77,3	92,9
Ecart-type	0,69	0,88	6,49	5,48	7,89

8-b) Discutez les résultats obtenus en termes de conformité à la Pharmacopée Européenne en vous appuyant sur les extraits de Pharmacopée Européenne 11<sup>ème</sup> édition (Monographies 5.17 et 2.9.3) qui vous sont proposés en annexe du sujet d'examen.

En cas de non-conformité, que proposeriez-vous ?

Le RCP de la spécialité mentionnera que « les comprimés ne doivent être ni écrasés, ni cassés, ni mâchés ».

9) Justifiez cette mention particulière.

**Exercice n° 2 : Extension de gamme, développement d'une forme pédiatrique. (6 points)**

Il est décidé de développer en parallèle du comprimé au dosage adulte de la molécule FFAB 2023, une forme galénique à usage pédiatrique (enfants, 36 mois/15 ans).

1) Connaissant les propriétés physicochimiques de la molécule FFAB2023, quelles formes galéniques d'administration préconiserez-vous ? Justifier votre réponse.

2) La forme suppositoire à la dose de 75 mg par unité de prise et administration par voie rectale est retenue. Ce choix vous paraît-il pertinent ?

Deux grades de Suppocire® (excipients lipophiles de la famille des glycérides hémi-synthétiques) sont à votre disposition :

- Le Suppocire®CM, son point de fusion est compris entre 38°C et 40°C et son indice d'hydroxyle (mg KOH/g) est de 5-15 (données fournisseur).
- Le Suppocire®NB, son point de fusion est compris entre 35°C et 39°C et son indice d'hydroxyle (mg KOH/g) est de 20-30 (données fournisseur).

3-a) A l'aide des données fournisseur et des caractéristiques de la substance active, choisir le grade de Suppocire® à utiliser pour la réalisation des suppositoires.

3-b) Quelle est la masse cible des suppositoires ?

Le facteur de déplacement déterminé expérimentalement présente une valeur quasiment nulle.

3-c) Définir la notion de facteur de déplacement. Ce résultat vous paraît-il cohérent ?

3-d) Décrire de façon synthétique le mode de fabrication industriel des suppositoires.

4) Quels essais pharmacotechniques proposeriez-vous afin de contrôler les suppositoires préparés ?

5) Décrire de façon synthétique, les spécificités de l'absorption de la substance active FFAB2023 après administration par voie rectale.

Annexe : Extraits de Pharmacopée Européenne 11<sup>ème</sup> édition (Monographies 5.17 et 2.9.3)

5.17. RECOMMANDATIONS RELATIVES AUX METHODES D'ESSAI DES FORMES PHARMACEUTIQUES

Formes à libération retardée

"Les formes gastrorésistantes requièrent au minimum des spécifications à 2 points dans le cas d'un essai séquentiel, et 2 spécifications différentes dans le cas d'un essai en parallèle. Dans un essai séquentiel, le 1<sup>er</sup> point représente une limite supérieure et correspond à une exposition de 1 h ou 2 h en milieu acide, le 2<sup>e</sup> point à un temps de séjour prédéfini dans une solution tampon appropriée (de préférence de pH 6,8).

Dans la plupart des cas, les critères d'acceptation au niveau B<sub>1</sub> correspondent à une quantité de substance active libérée d'au moins 80 pour cent. Ceci correspond à une valeur de Q de 75 pour cent, dans la mesure où le tableau 2.9.3.-4 indique pour le niveau B<sub>1</sub> que les valeurs individuelles obtenues avec chacune des 6 unités examinées ne sont pas inférieures à Q + 5 pour cent, c'est-à-dire pas inférieures à 80 pour cent".

2.9.3. ESSAI DE DISSOLUTION DES FORMES SOLIDES

Formes à libération retardée

*Etape acide.* Sauf indication contraire, les exigences de cette partie de l'essai sont satisfaites si les quantités de substance active passée en solution, exprimées en pourcentage de la teneur indiquée sur l'étiquette, sont conformes aux critères d'acceptation du tableau 2.9.3.-3. Poursuivez l'essai jusqu'au 3<sup>e</sup> niveau sauf si des résultats conformes sont obtenus à un niveau précédent pour les 2 étapes (acide et tampon).

*Etape tampon.* Sauf indication contraire, les exigences de l'essai sont satisfaites si les quantités de substance active passée en solution sont conformes aux critères d'acceptation du tableau 2.9.3.-4. Poursuivez l'essai jusqu'au 3<sup>e</sup> niveau sauf si des résultats conformes sont obtenus à un niveau précédent pour les 2 étapes. Dans le tableau 2.9.3.-4, la valeur de Q est de 75 pour cent, sauf indication contraire. La grandeur Q est la quantité totale spécifiée de substance active passée en solution au cours des 2 étapes (acide et tampon), exprimée en pourcentage de la teneur indiquée sur l'étiquette.

Tableau 2.9.3.-3

*acide*

Niveau	Nombre d'unités examinées	Critères d'acceptation
A <sub>1</sub>	6	Aucune valeur individuelle ne dépasse un taux de dissolution de 10 pour cent.
A <sub>2</sub>	6	La valeur moyenne des 12 unités de la préparation à examiner (A <sub>1</sub> + A <sub>2</sub> ) ne dépasse pas un taux de dissolution de 10 pour cent et aucune valeur individuelle ne dépasse un taux de dissolution de 25 pour cent.
A <sub>3</sub>	12	La valeur moyenne des 24 unités de la préparation à examiner (A <sub>1</sub> + A <sub>2</sub> + A <sub>3</sub> ) ne dépasse pas un taux de dissolution de 10 pour cent et aucune valeur individuelle ne dépasse un taux de dissolution de 25 pour cent.

Tableau 2.9.3.-4

*tampon*

Niveau	Nombre d'unités examinées	Critères d'acceptation
B <sub>1</sub>	6	Aucune valeur n'est inférieure à Q + 5 pour cent.
B <sub>2</sub>	6	La valeur moyenne des 12 unités de la préparation à examiner (B <sub>1</sub> + B <sub>2</sub> ) est égale ou supérieure à Q et aucune valeur n'est inférieure à Q - 15 pour cent.
B <sub>3</sub>	12	La valeur moyenne des 24 unités de la préparation à examiner (B <sub>1</sub> + B <sub>2</sub> + B <sub>3</sub> ) est égale ou supérieure à Q, au maximum 2 valeurs peuvent être inférieures à Q - 15 pour cent et aucune valeur n'est inférieure à Q - 25 pour cent.

2<sup>ème</sup> ANNEE DE PHARMACIE

Année 2022 – 2023 – semestre 2

Epreuve de l'UE « Formulation, Fabrication et Aspects Biopharmaceutiques des Médicaments »

- 2<sup>nd</sup>e session le 19/06/2023 - Durée : 1 h 00

- Sujet de 5 pages + 1 annexe -

### Exercice n° 1 : A propos des aspects galéniques et biopharmaceutiques des formes administrées par voie orale. (14 points)

Vous êtes en charge du développement d'une forme pharmaceutique d'une substance active FFAB2023 qui devra être administrée par voie orale, sous la forme d'un comprimé à la dose de 150 mg (dosage adulte). La substance active FFAB2023 présente les caractéristiques physico-chimiques suivantes déterminées en préformulation :

- Poudre cristalline blanche,
- Peu soluble dans l'eau et facilement soluble dans l'éthanol et dans les corps gras,
- Log P = 3,
- Forte instabilité chimique en milieu très acide, stable à pH supérieur à 6.

Au cours du développement de cette nouvelle molécule, des essais d'absorption après administration de solutions par voie orale chez l'animal (modèle murin) ont pu mettre en évidence une perméabilité intestinale élevée et un temps de demi-vie long de cette molécule. Après administration à différentes doses (1, 10 ou 100 mg) sous forme de poudres de différentes granulométries (diamètre de particules de 10 µm, 25 µm, 50 µm ou 100 µm) par voie orale chez l'animal, les doses absorbées ont été évaluées. Les résultats obtenus exprimés en **pourcentage** de la dose administrée sont proposés dans le tableau suivant :

<u>Dose administrée (mg)</u>	<u>Pourcentage de dose absorbée</u>			
	<u>10 µm</u>	<u>25 µm</u>	<u>50 µm</u>	<u>100 µm</u>
1	100	99,8	97,8	88,5
10	100	99,8	97,8	88,3
100	100	99,7	97	86,1

La dose maximale absorbable a été évaluée à 900 mg.

1-a) Au regard des résultats obtenus à quelle classe biopharmaceutique (BCS) pourrait appartenir cette substance active ? Comment pouvez-vous expliquer les résultats obtenus après administration des différentes doses en utilisant des poudres de granulométrie différente ?

1-b) En vous appuyant sur les résultats obtenus, quelle stratégie pourriez-vous proposer dans l'étape de préformulation, à des fins d'optimisation de la biodisponibilité de cette molécule pour une administration par voie orale ?

La poudre de substance active FFAB2023 retenue pour les étapes de développement est analysée par diffraction laser (longueur d'onde = 632,8 nm). Elle présente les caractéristiques granulométriques suivantes :

Taille des particules			
$d(0,10)$ ( $\mu\text{m}$ )	$d(0,50)$ ( $\mu\text{m}$ )	$d(0,90)$ ( $\mu\text{m}$ )	$d_{\text{moy}}$ ( $\mu\text{m}$ )
1,8	2,7	4,2	2,8

2) La technique utilisée est-elle adaptée pour caractériser cette poudre ? justifier votre réponse.

Dans ces conditions, les propriétés d'écoulement de la substance FFAB2023 sont évaluées par un essai de tassement sur 100 g de chaque poudre. Les résultats obtenus sont les suivants :

	Volume vrac ( $V_v$ ) ml	Volume tassé ( $V_t$ ) ml
Substance active FFAB2023	192	127

3-a) Calculez l'indice de compressibilité ( $I_c$ ) de la poudre de substance active FFAB2023.

Pour rappel :

$$\text{Indice de compressibilité (\%)} = 100 \times \frac{V_v - V_t}{V_v}$$

3-b) Commentez le résultat en vous appuyant sur les données du tableau suivant, extrait de la Pharmacopée Européenne, et en considérant la granulométrie de la poudre de substance active FFAB2023 utilisée.

Indice de compressibilité (%)	Aptitude à l'écoulement	Indice de Hausner
1-10	Excellente	1,00-1,11
11-15	Bonne	1,12-1,18
16-20	Assez bonne	1,19-1,25
21-25	Passable	1,26-1,34
26-31	Médiocre	1,35-1,45
32-37	Très médiocre	1,46-1,59
> 38	Extrêmement médiocre	>1,60

Tableau 1. Echelle d'aptitude à l'écoulement

3-c) Pour permettre les étapes ultérieures de compression sur une machine industrielle à haute cadence, quelle étape intermédiaire proposeriez-vous ? Vous décrierez en particulier de façon synthétique, les éléments de formulation, le choix d'un appareillage, les étapes critiques de conduite du procédé et les résultats que vous attendez d'une telle opération.

L'opération de compression fait ensuite l'objet du développement.

**4) Quels sont les excipients à prévoir pour la fabrication des noyaux de comprimé ?**

Les comprimés de masse cible 400 mg et dosés à 150 mg de substance active FFAB2023 sont réalisés sur une presse équipée de poinçons plats de diamètre 11.29 mm. Une fois la hauteur de remplissage réglée, vous réalisez des comprimés sous 3 points de forces de compression : 5kN, 10kN et 15kN.

Vous obtenez les résultats suivants (valeur moyenne sur 10 comprimés pour chaque point de pression)

Force de compression $F_c$ (kN)	Masse (mg)	Diamètre $D$ (mm)	Épaisseur $h$ (mm)	Force de rupture $F_r$ (N)
5	397	11,29	4,93	20
10	402	11,29	4,35	67
15	405	11,29	3,77	117

Rappel : volume d'un cylindre :  $v = h \cdot \pi \cdot r^2$

**5-a) A quelle caractéristique du comprimé le volume de remplissage est-il relié ?**

**5-b) A quelle pression de compression (exprimée en MPa) correspond une force appliquée de 10 kN avec les poinçons utilisés ?**

On rappelle que la pression de compression se calcule à partir de la force de compression  $F_c$  (N) et de la surface d'application par les poinçons ( $S = \pi \cdot r^2$  pour un disque)

**5-c) Sachant que la masse volumique pycnométrique de la poudre comprimée vaut  $1,537 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ , calculer la porosité des comprimés obtenus à 5 kN.**

On rappelle que la porosité  $\varepsilon$  se calcule à partir de la masse volumique du comprimé ( $\rho_{\text{comp}}$ ) et de la masse volumique pycnométrique ( $\rho_{\text{pycno}}$ ) de la poudre :  $\varepsilon = 1 - \frac{\rho_{\text{comp}}}{\rho_{\text{pycno}}}$

**6-a) Calculer la contrainte de rupture pour les comprimés obtenus à 5, 10 et 15 kN.**

On rappelle que la contrainte de rupture  $\sigma$  (MPa) se calcule à partir de la force de rupture  $F_r$  (N), du diamètre  $D$  (mm) et de l'épaisseur  $h$  (mm) à l'aide de la formule suivante :

$$\sigma = \frac{2F_r}{\pi D h}$$

**6-b) Quelle force de compression doit-on sélectionner pour obtenir des comprimés de résistance mécanique convenable ? justifier votre réponse.**

La substance active FFAB2023 présentant une forte instabilité chimique en milieu très acide, il est décidé d'enrober les noyaux de comprimés obtenus par un film d'enrobage.

7) Quel procédé préconiserez-vous pour réaliser l'opération d'enrobage ? Décrire de façon synthétique cette opération (caractéristiques du polymère d'enrobage, éléments de formulation et paramètres importants à considérer pour sa mise en œuvre).

Afin de valider vos choix, vous réalisez un essai de dissolution en utilisant un appareil à palette à une vitesse de rotation de 100 rpm dans les milieux de dissolution décrits dans la Pharmacopée Européenne à 37°C.

8-a) Quel est le volume minimal de milieu de dissolution à utiliser sachant que la solubilité de la substance active est de 1,7 g.L<sup>-1</sup> (à pH 1 et à pH 6,8 à 37°C) et que la quantité de substance active par comprimé est de 150 mg. Justifier votre réponse.

Après dosage, le pourcentage de la substance active libérée et dissoute a été calculé et reporté dans le tableau suivant aux différents temps de prélèvement :

	Pourcentage libéré et dissous				
	Etape acide		Etape tampon		
Temps (min)	60	120	140	150	165
Comprimé 1	1,9	5,1	50,3	74,3	80,1
Comprimé 2	2,5	4,4	53,5	78,7	86,3
Comprimé 3	2,1	3,9	51,7	75,4	94,1
Comprimé 4	3,3	4,4	62,8	83,8	99,1
Comprimé 5	1,4	2,7	63,1	82,4	89,4
Comprimé 6	1,6	3,2	48	69,1	78,4
Moyenne	2,1	3,9	54,9	77,3	87,9
Ecart-type	0,69	0,88	6,49	5,48	7,99

Le dossier d'AMM de la spécialité précise les points suivants permettant de définir l'atteinte des critères d'acceptation définis par les monographies de la pharmacopée :

- Temps d'exposition en milieu acide : 2 heures.
- Temps de séjour à considérer en milieu tampon pH = 6,8 : 45 minutes
- Critères d'acceptation au niveau B<sub>1</sub> : quantité de substance active libérée Q = 75 %.

8-b) Discutez les résultats obtenus en termes de conformité à la Pharmacopée Européenne en vous appuyant sur les extraits de Pharmacopée Européenne 11<sup>ème</sup> édition (Monographies 5.17 et 2.9.3) qui vous sont proposés en annexe du sujet d'examen.

Le RCP de la spécialité mentionnera que « les comprimés ne doivent être ni écrasés, ni cassés, ni mâchés ».

9) Justifiez cette mention particulière.

## Exercice n° 2 : Extension de gamme, développement d'une forme injectable.

(6 points)

Il est décidé de développer en parallèle du comprimé au dosage adulte de la molécule FFAB 2023, une forme galénique pour administration par voie Intra veineuse. La dose administrée est de 150 mg de substance active FFAB2023 par unité de prise.

**1) Quel pourrait être l'intérêt attendu du développement de cette forme injectable ? Justifier votre réponse.**

Le développement galénique statue sur la mise au point d'une poche pour perfusion d'un volume de 300 ml.

**2) Connaissant les propriétés physico-chimiques de la molécule FFAB, ce choix vous paraît-il pertinent ? Justifier votre réponse.**

Le pH de la solution est fixé à une valeur de 7,4 grâce à l'utilisation d'un couple tampon.

**3) Ce choix vous paraît-il pertinent ? Justifier votre réponse.**

L'osmolarité de la solution contenant la substance active FFAB 2023 et le système tampon est déterminée à une valeur de 70 mosmol/l.

**4) Quels sont les conséquences associées à ce résultat ? Que proposez-vous du point de vue de la formulation ?**

La stérilisation des poches après filtration clarifiante puis mise sous conditionnement unitaire est réalisée par une opération d'autoclavage à une température de 121 °c (1 bar de surpression). Les conditions de fabrication permettent de garantir une bio-charge maximale avant stérilisation de  $10^2$  UFC par unité produite. La validation du cycle de stérilisation est réalisée en utilisant des indicateurs microbiologiques contenant un germe de référence de type Lactobacillus Stéarothermophilus tel que prescrit par la pharmacopée. Le temps de réduction décimale ( $t_D$ ) de ce germe de référence, dans les conditions opératoires utilisées est de 1 minute.

**5) Décrire de façon synthétique le principe de validation et d'assurance stérilité associés à l'opération de stérilisation par autoclavage des poches réalisées.**

**6) Quels sont les autres critères de qualité impérativement à respecter associés à cette forme galénique ?**

2<sup>ème</sup> ANNEE DE PHARMACIE

Année 2021 – 2022 – semestre 2

Epreuve de l'UE « Formulation, Fabrication et Aspects Biopharmaceutiques des Médicaments »

- 1<sup>ère</sup> session – 27 avril 2022 - Durée : 1 h 00

- Sujet de 8 pages (recto/verso) -

1) Formulation, Fabrication et aspects biopharmaceutiques des formes administrées par voie orale : (sur 20 points)

Au cours du développement d'une nouvelle molécule d'intérêt thérapeutique, une démarche de préformulation a été réalisée. Les caractéristiques obtenues sont les suivantes :

- Poudre cristalline blanche
- Très peu soluble dans l'eau et facilement soluble dans l'éthanol et l'acétone
- Log P = 3
- Perméabilité élevée
- Instable en milieu très acide. Stable à pH supérieur à 6.5
- Temps de demi-vie court

1) Au regard des propriétés indiquées ci-dessus, à quelle classe biopharmaceutique (BCS) appartient cette substance active ?

Quelles peuvent être les limites associées aux caractéristiques de cette molécule pour une administration par voie orale

2) Pour tenter de pallier la faible solubilité en milieu aqueux de la substance active développée, différentes stratégies de formulation et de mise en œuvre de procédés sont envisagées.

A) La première de ces stratégies est de réduire la taille des particules par broyage. La mesure de la taille des particules par granulométrie laser donne les résultats suivants :

	Taille des particules			
	$d_{10}$ ( $\mu\text{m}$ )	$d_{50}$ ( $\mu\text{m}$ )	$d_{90}$ ( $\mu\text{m}$ )	$d_{v\text{ moy}}$ ( $\mu\text{m}$ )
Substance active native	2.4	45.1	241.8	123.5
Substance active après traitement	0.9	2.2	4.2	2.7

En quoi cette évolution de la granulométrie peut-elle impacter la cinétique de dissolution ?

La distribution granulométrique après broyage impacte directement les propriétés d'écoulement de la poudre obtenue. Quelles techniques d'analyse pouvez-vous proposer pour évaluer ces propriétés

d'écoulement ? quels types d'indices ou de paramètres pourriez-vous utiliser pour en faire une interprétation ?

Il est décidé de réaliser une granulation humide pour modifier les propriétés d'écoulement de la substance active et permettre sa mise en gélule. Les grains sont fabriqués en utilisant la substance active, du lactose 200 mesh et du PEG 6000.

Quels rôles jouent ces excipients ?

Deux types de procédés sont envisagés : la granulation en granulateur à haut degré de cisaillement (high shear mixer ou HSM) ou la granulation en lit d'air fluidisé (fluidized bed ou FB). Décrire de façon synthétique les 2 modes de granulation proposés. Quels sont les paramètres procédés à maîtriser dans chacune des 2 situations ?

Afin de choisir le procédé le plus approprié, vous avez à disposition les caractéristiques des deux lots issus de chacun des procédés (lot HSM et lot FB).

- distributions granulométriques par tamisage réalisé sur une prise d'essai de 150 g :

	Lot HSM	Lot FB
Tamis (ouverture en $\mu\text{m}$ )	Refus (masse en g)	Refus (masse en g)
Fond	6	3
100	24	4,5
355	93	7,5
500	19,5	55,5
750	3	78
1000	0	1,5
1400	4,5	0

- Aptitude à l'écoulement des deux lots. Les résultats suivants sont obtenus :

	Lot HSM	Lot FB
Volume vrac (mL)	204	216
Volume tassé (mL)	196	201

Expliquer la manière dont ces résultats ont été obtenus.

Calculer l'indice de compressibilité et l'indice d'Hausner pour les 2 lots.

$$\text{Indice de compressibilité} = 100 \times \frac{V_v - V_t}{V_v}$$

$$\text{Indice d'Hausner} = \frac{V_v}{V_t}$$

Analyser les valeurs obtenues en vous aidant du tableau suivant extrait de la Pharmacopée Européenne.

Indice de compressibilité (%)	Aptitude à l'écoulement	Indice de Hausner
1-10	Excellente	1,00-1,11
11-15	Bonne	1,12-1,18
16-20	Assez bonne	1,19-1,25
21-25	Passable	1,26-1,34
26-31	Médiocre	1,35-1,45
32-37	Très médiocre	1,46-1,59
> 38	Extrêmement médiocre	>1,60

Tableau 1. Echelle d'aptitude à l'écoulement

A partir de l'ensemble des résultats obtenus, donnez votre avis sur l'utilisation des lots FB et HSM pour le remplissage des gélules sur une géluleuse automatique procédant par remplissage gravitaire et arasage. Justifiez votre réponse.

Connaissant les masses volumiques vrac et tassée des 2 grains obtenus, quelle taille de gélule utiliseriez-vous pour réaliser des gélules de 300 mg du mélange granulé ?

Pour rappel, correspondance entre la taille de gélules et leur contenance exprimée en volume :

Taille	5	4	3	2	1	0	00	000
Contenance (mL)	0,13	0,20	0,30	0,40	0,50	0,70	0,95	1,40

B) Pour tenter de pallier la faible solubilité en milieu aqueux, Une autre stratégie consiste à mettre en forme la substance par un procédé d'atomisation. Les particules obtenues observées en microscopie électronique à balayage présentent une morphologie suivante :



Le procédé d'atomisation permet d'obtenir des particules sphériques de granulométrie variable en fonction des paramètres d'atomisation utilisés. 3 conditions sont utilisées permettant d'obtenir 3 fractions granulométriques différentes :

Conditions 1 : taille des particules entre 20 et 40µm

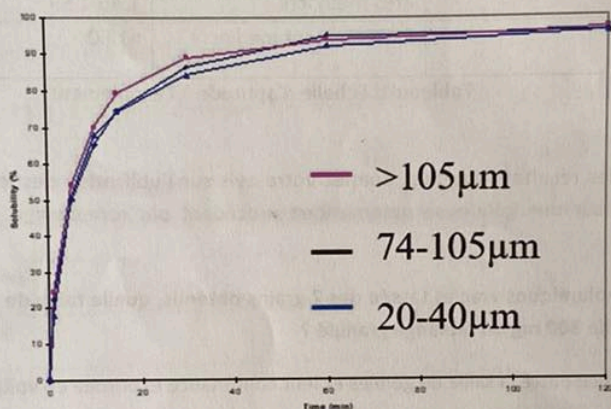
Conditions 2 : taille des particules entre 74-105µm

Conditions 3 : taille des particules >105µm

Quelle que soit la taille des particules obtenues, la structure cristallographique et la masse volumique particulaire reste identique.

**Afin d'évaluer l'effet de la taille des particules, une étude de cinétique de dissolution doit être réalisée. Quelle technique proposeriez-vous pour réaliser une telle étude ?**

Les résultats des cinétiques de dissolution (% dissous en fonction du temps) obtenus sont les suivants :



En considérant que la Vitesse de dissolution de particules solides dans un milieu dispersant liquide répond à la loi fondamentale suivante :

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D.A.(C_s - C_x)}{h} \quad (\text{Équation de Noyes-Whitney})$$

Avec :

D : coefficient de diffusion (m<sup>2</sup>/s)

A : surface d'échange

C<sub>s</sub> : concentration de saturation (solubilité)

C<sub>x</sub> : concentration dans le milieu au temps t

h : épaisseur de la couche de diffusion

**En quoi le résultat obtenu ne respecte-t-il pas la logique associée à cette loi ? Justifiez votre réponse.**

Pour comprendre ce résultat expérimental, une étude de porosimétrie par intrusion de mercure (monographie EP 2.9.32) est réalisée. Les porogrammes obtenus (Volume d'intrusion de mercure versus log Pression) sont les suivants :





a) Quel est le rôle de ces deux excipients dans la formulation ? Justifiez votre réponse sur la base de la structure chimique de ces molécules et des valeurs caractéristiques des HLB de chacun de ces excipients en précisant la notion de HLB.

Concernant la phase huileuse de cette émulsion, vous avez à disposition les données suivantes :

Excipients constitutifs de la phase huileuse	% massique (m/m) dans la formulation	HLBc
Blanc de baleine synthétique	7	10
Alcool céstostéarylique	3	15
Octyldodécanol	13	11

b) Expliquez succinctement la notion de HLB critique et la démarche de détermination expérimentale du HLB critique d'une huile.

c) Dans le cas de la composition de la phase huileuse utilisée, quel sera le HLB critique (HLBc) de la phase huileuse ? Pour le calcul, on considérera l'additivité des HLBc en considérant les fractions massiques de chacun des constituants de la phase huileuse.

d) A partir du résultat calculé précédemment et sachant que le stéarate de sorbitan et le polysorbate 60 ont respectivement des valeurs de HLB de 4,7 et 14,9, quelles devraient être les fractions massiques de ces deux excipients nécessaires pour obtenir une stabilité optimale de l'émulsion ? Pour le calcul, on considérera l'additivité des HLB :

On rappelle que le HLB d'un mélange de tensioactifs peut être calculé en utilisant la loi générale :

$$HLB_m = x HLB_1 + (1 - x) HLB_2$$

Avec :

HLB1 : HLB du tensioactif 1,

HLB2 : HLB du tensioactif 2

x : fraction massique du tensioactif 1 dans le mélange

4) Fabrication : Quel protocole de fabrication proposeriez-vous pour fabriquer cette émulsion ? Quels contrôles proposeriez-vous de réaliser pour vérifier l'efficacité de votre démarche de formulation ?

5) Les contrôles réalisés montrent une instabilité du système dispersé par effet de coalescence des globules dispersés puis séparation progressive des 2 phases constitutives de l'émulsion. On rappelle que la vitesse de sédimentation ou de crémage,  $V_s$ , d'un globule de rayon  $r$ , dispersé dans une phase continue de viscosité  $\eta$  est donnée par la loi de Stokes :

$$V_s = \frac{2 \Delta \rho r^2 g}{9 \eta}$$

Où  $\Delta \rho$  est la différence de masse volumique entre les 2 phases.

- a) Dans le cas de la formulation retenue, le mode d'instabilité sera-t-il lié à un mécanisme de sédimentation ou de crémage ? Justifiez votre réponse.
- b) Dans un objectif d'optimiser la stabilité de votre système dispersé, comment orienteriez-vous :
- Le choix des nouveaux excipients ?
  - Les caractéristiques de l'émulsion réalisée ?
- Justifiez votre réponse.

**Exercice n° 1 : A propos des aspects galéniques et biopharmaceutiques des formes administrées par voie orale.** (Sur 26 points)

Au cours du développement d'une nouvelle molécule FFAB-2022, sa solubilité en milieu aqueux et sa vitesse d'absorption après administration à différents doses (1, 10 ou 100 mg) sous forme de poudres de différentes granulométries (diamètre de particules de 10 µm, 25 µm, 50 µm ou 100 µm) par voie orale chez l'animal ont été évaluées. Les résultats obtenus exprimés en pourcentage de la dose administrée sont proposés dans le tableau suivant :

			Pourcentage de dose absorbée				
Absorption $k_a$ ( $\text{min}^{-1}$ )	Solubilité (mg/mL)	Dose (mg)	10 µm	25 µm	50 µm	100 µm	Dose Max. Absorbable (mg)
0.1	0.1	1	100	99,8	97,8	88,5	900
		10	100	99,8	97,8	88,3	
		100	100	99,7	97	86,1	

Pour rappel, l'équation de Noyes et Whitney qui décrit la cinétique de dissolution d'une substance active est la suivante :

$$\frac{dC}{dt} = A \cdot \frac{D}{h} \cdot (C_s - C)$$

A : surface développée entre le PA non dissous et le solvant

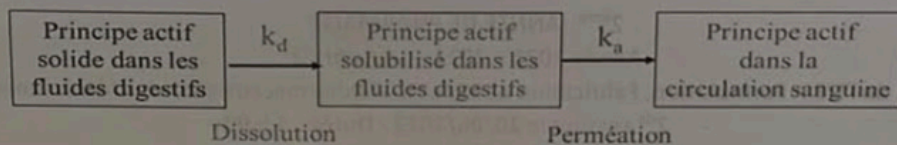
D : coefficient de diffusion dans le milieu

C<sub>s</sub> : solubilité maximum

C : concentration dissoute au temps t

h : épaisseur de la couche de solvant entourant le PA non dissous

Le schéma simplifié de la mise à disposition d'une molécule thérapeutique administrée sous la forme d'une poudre est le suivant :



1) Comment expliquez-vous les résultats obtenus après administration des différentes doses en utilisant les poudres de granulométries différentes

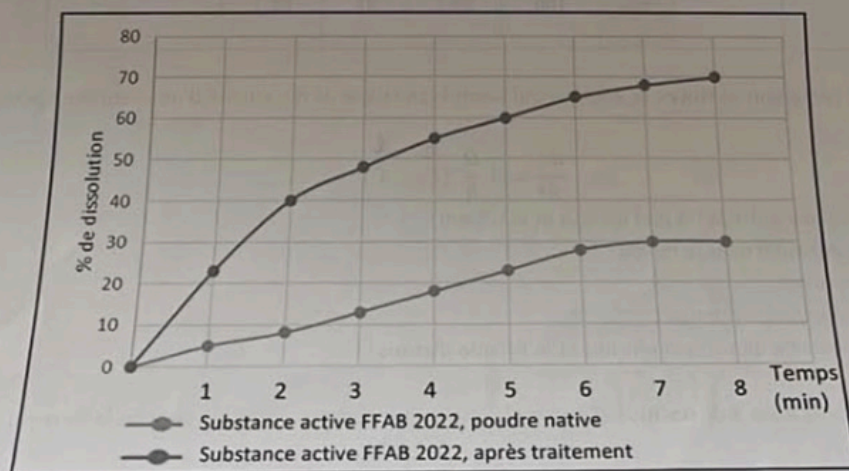
2) Au regard des résultats obtenus à quelle classe biopharmaceutique (BCS) pourrait appartenir cette substance active ?

Une étape de préformulation a été décidée par le service de développement galénique à des fins d'optimisation de la biodisponibilité de cette molécule pour une administration par voie orale. La mesure de la taille des particules ainsi qu'un test de dissolution ont été réalisés afin de comparer les propriétés de la substance active avant et après l'étape de préformulation. Les résultats sont les suivants :

- Mesure de la taille des particules par granulométrie laser

	Taille des particules			
	$d(0,10)$ ( $\mu\text{m}$ )	$d(0,50)$ ( $\mu\text{m}$ )	$d(0,90)$ ( $\mu\text{m}$ )	$d_{\text{moy}}$ ( $\mu\text{m}$ )
Substance active FFAB 2022	2,4	45,1	241,8	123,5
Substance active FFAB 2022 après traitement	0,9	2,2	4,2	2,7

- Essai de dissolution des poudres réalisé en dissolutest à palette, 50 rpm, tampon phosphate pH 6,8,  $T = 37^\circ\text{C}$ .



3) La technique d'analyse granulométrique utilisée est-elle adaptée pour la caractérisation de la substance active avant et après traitement (justifiez votre réponse). Citez une autre technique de caractérisation granulométrique.

4) En vous appuyant sur les résultats obtenus, quelle stratégie a été utilisée dans l'étape de préformulation ?

5) Parmi les paramètres influençant la vitesse de dissolution, le ou lequel(s) a été modifié afin d'améliorer la vitesse de dissolution ?

6) En considérant que les particules initiales et après traitement sont sphériques et lisses, et en considérant la valeur moyenne du diamètre des particules comme diamètre de référence, calculer le facteur approximatif d'augmentation de la vitesse de dissolution de la substance active FFAB 2022 entre la situation initiale et la situation après traitement.

Pour rappel :

$$\text{volume d'une sphère} = \frac{4}{3} \pi r^3$$

$$\text{Surface d'une sphère} = 4 \pi r^2$$

7) Citer deux autres stratégies qui pourraient être utilisées pour améliorer la solubilité et/ou la vitesse de dissolution de la molécule FFAB 2022. Justifier votre réponse en expliquant comment ces solutions permettent d'obtenir un tel résultat.

En vue de la définition du procédé de mise en forme, vous étudiez les propriétés d'écoulement de la substance FFAB 2022 avant et après traitement.

Vous effectuez un essai de tassement sur 100 g de chaque poudre. Les résultats obtenus sont les suivants :

	Volume vrac ( $V_v$ ) ml	Volume tassé ( $V_t$ ) ml
Substance active FFAB 2022	146	132
Substance active FFAB 2022 après traitement	170	121

8) Calculez l'indice de compressibilité ( $I_c$ ) de chacune des poudres et comparez leurs propriétés d'écoulement. Commentez le résultat en considérant les granulométries respectives des 2 poudres.

Pour rappel :

$$\text{Indice de compressibilité (\%)} = 100 \times \frac{V_v - V_t}{V_v}$$

Vous réalisez le développement de la molécule FFAB 2022 sous sa forme après traitement par élaboration d'une formulation pour granulation humide en granulateur à haut degré de cisaillement. Le granulateur utilisé est équipé d'une pale de fond, d'un couteau émotteur et d'une buse de pulvérisation.

10) Justifier cette étape de procédé et définir les éléments de formulation associés et les paramètres de procédés qui doivent être maîtrisés.

11) Au cours de cette étape, comment allez-vous suivre l'évolution du procédé de granulation ? Comment évolue la grandeur mesurée au cours du mouillage et pourquoi (vous pourrez vous aider d'un schéma) ?

Vous réalisez à partir du grain obtenu des gélules sur géluleuse automatique procédant par remplissage gravitaire et arasage.

Vous effectuez un essai de tassement sur 100 g de poudre après granulation. Les résultats obtenus sont les suivants :

	Volume vrac ( $V_0$ ) ml	Volume tassé ( $V_t$ ) ml
Substance active FFAB 2022 après granulation	140	132

12) Connaissant les masses volumiques vrac et tassée du grain obtenu, quelle taille de gélule utiliseriez-vous pour réaliser des gélules de 290 mg du mélange granulé ? justifier votre réponse.

Pour rappel, correspondance entre la taille de gélules et leur contenance exprimée en volume :

Taille	5	4	3	2	1	0	00	000
Contenance (mL)	0,13	0,20	0,30	0,40	0,50	0,70	0,95	1,40

La substance active FFAB 2022 présente une fenêtre d'absorption particulière au niveau colonique et s'avère être instable en milieu acide.

13) Quelle forme à libération modifiée pourrait être envisagée pour pallier ces nouvelles contraintes ? justifier votre réponse en décrivant la forme galénique et le profil de libération que vous voudriez obtenir.

## Exercice n° 2 : A propos des aspects galéniques et biopharmaceutiques des formes administrées par voie cutanée. (Sur 6 points)

Il est décidé en parallèle du développement de la gélule, de développer en extension de gamme, la molécule FFAB 2022 sous la forme d'une suspension en milieu aqueux, destinée à être administrée par voie cutanée. La forme obtenue après traitement est là encore retenue.

On rappelle que la vitesse de sédimentation  $V_s$  d'une particule de rayon  $r$ , de masse volumique  $\rho$ , dispersée dans une phase continue de viscosité  $\eta$  est donnée par la loi de Stokes :

$$V_s = \frac{2 \Delta \rho r^2 g}{9 \eta}$$

$\frac{4}{8} \quad \frac{20}{40}$

Masse volumique de la substance active FFAB 2022 après traitement mesurée par pycnométrie à gaz :  $1,7 \text{ g/cm}^3$

- 1) Que pensez-vous de la stabilité potentielle d'une suspension réalisée à l'aide de cette poudre ? Justifiez votre réponse en précisant l'intérêt d'utiliser la substance active après traitement plutôt que la forme native.
- 2) Dans un objectif d'optimiser la stabilité de votre système dispersé, comment orienteriez-vous :
- Le choix des excipients ? 0,5
  - Les étapes de fabrication ?

Justifiez votre réponse sur ces deux aspects.

- 3) Quels sont les contrôles que vous envisageriez de réaliser sur votre suspension ?

### Exercice n° 3 : A propos des aspects galéniques et biopharmaceutiques des formes administrées par voie rectale. (Sur 8 points)

Il est décidé en parallèle des 2 développements précédant, de développer en extension de gamme, la molécule FFAB 2022 sous la forme d'un suppositoire administré par voie rectale et à usage pédiatrique. Le choix de l'excipient s'est porté sur un excipient hydrosoluble (Macrogol de point de fusion  $> 40 \text{ }^\circ\text{C}$ ). La dose de substance active administrée est de 150 mg pour un suppositoire de masse totale égale à 1 g. La solubilité de la molécule dans cet excipient est identique à sa solubilité en milieu aqueux.

- 1) Sous quelle forme physique sera dispersée la substance active dans le véhicule utilisé ?
- 2) Précisez les différentes étapes conduisant à l'absorption de la molécule FFAB 2022 administrée sous cette forme galénique en précisant d'une part les contraintes liées à la voie d'administration et d'autre part en considérant les propriétés de la molécule.
- 3) Quelle stratégie pouvez-vous préconiser pour optimiser la vitesse de mise à disposition de la molécule FFAB 2022 présentée sous cette forme ?
- 4) Quelles sont les grandes étapes de fabrication de cette forme galénique ?
- 5) Quels sont les principaux contrôles à mettre en place pour ce type de forme galénique ?
- 6) Justifiez du choix de cette voie d'administration pour l'usage pédiatrique de la molécule FFAB.

2<sup>ème</sup> ANNEE DE PHARMACIE

Année 2020 – 2021 – semestre 2

Epreuve de l'UE « Formulation, Fabrication et Aspects Biopharmaceutiques des Médicaments »

- 1<sup>ère</sup> session le 28/04/2021 - Durée : 1 h 00

- Sujet de 5 pages -

I) Formulation, Fabrication et aspects biopharmaceutiques des formes administrées par voie orale : (sur 30 points)

Une substance active FFAB 2021-1 en cours de développement présente les caractéristiques suivantes :

- Poudre cristalline blanche
- Très peu soluble dans l'eau et facilement soluble dans l'éthanol et l'acétone
- Log P = 3
- Perméabilité élevée
- Instable en milieu acide
- Taille moyenne des particules : 123 µm

1) Au regard des propriétés indiquées ci-dessus, à quelle classe biopharmaceutique (BCS) appartient cette substance active ?

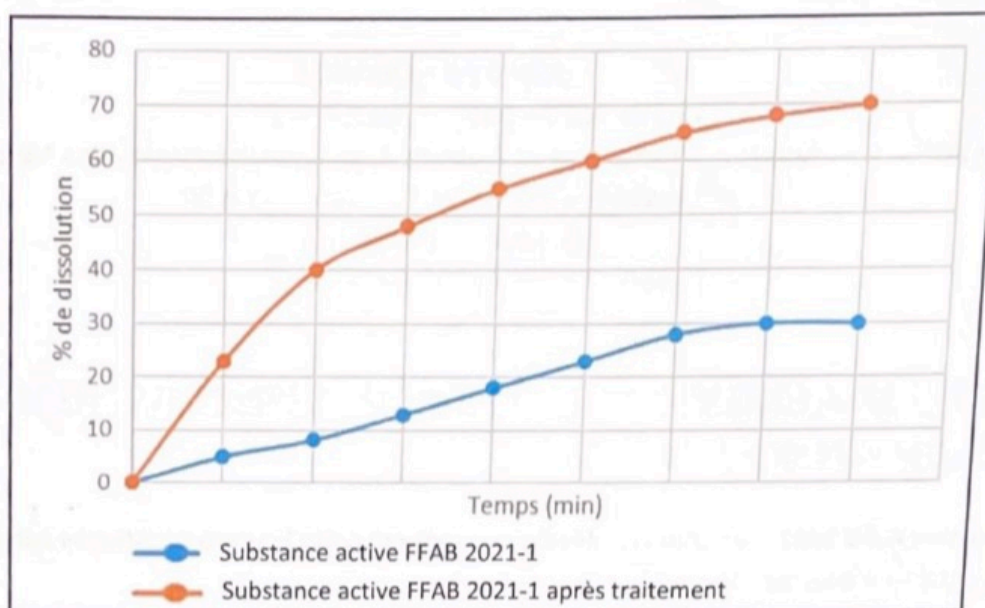
2) Quel(s) peut(vent) être la ou les limite(s) pour une administration par voie orale ?

Une **étape de préformulation** a été décidée par le service de développement galénique à des fins d'amélioration de la biodisponibilité de cette molécule pour une administration par voie orale. La mesure de la taille des particules ainsi qu'un test de dissolution ont été réalisés afin de comparer les propriétés de la substance active avant et après l'étape de préformulation. Les résultats sont les suivants :

- Mesure de la taille des particules par un granulomètre laser

	Taille des particules			
	$d(0,10)$ (µm)	$d(0,50)$ (µm)	$d(0,90)$ (µm)	$d_{moy}$ (µm)
Substance active FFAB 2021-1	2.4	45.1	241.8	123.5
Substance active FFAB 2021-1 après traitement	0.9	2.2	4.2	2.7

- Essai de dissolution : appareil à palette, 50 rpm, tampon phosphate pH 6,8



- 3) Citez une autre technique de caractérisation granulométrique. Cette technique est-elle adaptée pour la caractérisation de la substance active avant et après traitement (justifiez votre réponse).
- 4) En vous appuyant sur les résultats obtenus, quelle stratégie a été utilisée dans l'étape de préformulation ?
- 5) Parmi les paramètres influençant la vitesse de dissolution, le ou lequel(s) a été modifié afin d'améliorer la vitesse de dissolution ?

Pour rappel :

$$\text{Vitesse de dissolution: } \frac{dm}{dt} = \frac{D.A.(C_s - C_x)}{h} \quad (\text{équation de Noyes-Whitney})$$

Où

D : coefficient de diffusion ( $m^2/s$ )

A : surface d'échange

$C_s$  : concentration de saturation (solubilité)

$C_x$  : concentration dans le milieu au temps t

h : épaisseur de la couche de diffusion

- 6) En considérant que les particules initiales et après traitement sont sphériques et lisses, et en considérant la valeur moyenne du diamètre des particules comme diamètre de référence, calculer le facteur approximatif d'augmentation de la vitesse de dissolution de la substance active FFAB 2021-1 entre la situation initiale et la situation après traitement.

Pour rappel :

$$\text{volume d'une sphère} = \frac{4}{3} \pi r^3$$

$$\text{Surface d'une sphère} = 4 \pi r^2$$

- 7) Citer d'autres stratégies qui peuvent être utilisées pour améliorer la solubilité et/ou la vitesse de dissolution de la molécule FFAB 2021-1.

En vue de la définition du procédé de mise en forme, vous étudiez les **propriétés d'écoulement** de la substance FFAB 2021-1 avant et après traitement.

- 8) Au vu des résultats de granulométrie donnés plus haut, que peut-on attendre quant à l'écoulement des deux poudres ?

Vous effectuez un essai de tassement sur 100 g de chaque poudre. Les résultats obtenus sont les suivants :

	Volume vrac ( $V_0$ ) ml	Volume tassé ( $V_t$ ) ml
Substance active FFAB 2021-1	146	132
Substance active FFAB 2021-1 après traitement	170	131

- 9) Calculez l'indice de compressibilité ( $I_c$ ) de chacune des poudres et comparez leurs propriétés d'écoulement. Commentez le résultat.

Pour rappel : 
$$\frac{V_{\text{vrac}} - V_{\text{tassé}}}{V_{\text{vrac}}} * 100 = I_c (\%)$$

Vous réalisez le **développement de la molécule FFAB 2021-1** sous sa forme après traitement par élaboration d'une formulation pour granulation humide en granulateur « High Shear ». Le granulateur utilisé est équipé d'une pale de fond, d'un couteau émotteur et d'une buse de pulvérisation.

- 10) Justifiez cette étape de procédé

- 11) Au cours de cette étape, comment allez-vous suivre l'évolution du procédé de granulation ? Comment évolue la grandeur mesurée et pourquoi (vous pourrez vous aider d'un schéma) ?

Vous réalisez à partir du grain obtenu des **comprimés** sur une presse équipée de poinçons plats de diamètre 12mm. La poudre utilisée a une masse volumique vrac de  $0.6 \text{ g.cm}^{-3}$ .

- 12) En supposant qu'au cours du remplissage, la masse volumique de la poudre dans la matrice est égale à sa masse volumique vrac, quelle serait la hauteur de remplissage nécessaire pour obtenir des comprimés de 650mg ?

Pour rappel, volume d'un cylindre =  $\pi r^2 h$

Une fois la hauteur de remplissage réglée, vous réalisez des comprimés sous une pression de 175 MPa.

- 13) Quelle valeur de force faut-il appliquer sur le comprimé pour obtenir une pression de compression de 175 MPa (on rappelle que le poinçon a un diamètre de 12mm) ?

Pour rappel :

Surface d'un disque =  $\pi r^2$

Vous effectuez ensuite un test de résistance à la rupture. Vous obtenez les résultats suivants (valeur moyenne sur 10 comprimés)

Pression de compression (MPa)	Diamètre (mm)	Epaisseur (mm)	Force de rupture (N)
175	12.06	4.20	119

- 14) Calculer la contrainte de rupture de ces comprimés. On rappelle que la contrainte de rupture  $\sigma$  (MPa) se calcule à partir de la force de rupture  $F$ (N), du diamètre  $D$ (mm) et de l'épaisseur  $h$ (mm) à l'aide de la formule suivante :

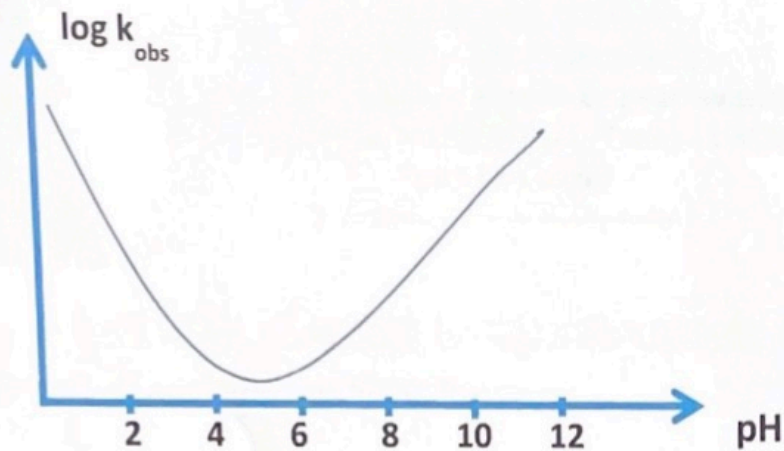
$$\sigma = \frac{2F}{\pi Dh}$$

La substance active FFAB 2021-1 en cours de développement est instable en milieu acide. Le laboratoire développant cette substance active ayant retenu la forme galénique « comprimé à administrer par voie orale » :

- 15) Quelle stratégie proposeriez-vous afin de protéger la substance active de la dégradation au niveau de l'estomac.
- 16) Quel type de libération obtient-on suite à cette stratégie ?
- 17) Quel(s) milieu(x) de dissolution choisir pour étudier la libération et la dissolution de la substance active ?  
Tracer le profil de dissolution correspondant au type de libération attendu.

## II) Formulation, Fabrication et aspects biopharmaceutiques des formes administrées par voie parentérale : (sur 10 points)

Lors de la formulation d'une substance active FFAB 2021-2 pour administration par voie Intraveineuse, il a été noté que cette molécule se dégrade en milieu aqueux par hydrolyse et que la cinétique de dégradation, caractérisée par la constante de vitesse de dégradation  $K_{obs}$ , est pH dépendante.



L'optimum de stabilité (valeur minimale de  $k_{obs}$ ) est déterminé pour la valeur de  $pH = 5$

- Quelles sont les valeurs de  $pH$  acceptables pour une préparation injectable administrée par voie IV ?
- Il est décidé de formuler la préparation injectable à  $pH = 5$ . Ce choix vous semble-t-il pertinent ? Quelles sont les précautions à prendre ?
- Il est décidé de préparer la solution et de la tamponner à  $pH = 5$  avec une solution tampon de pouvoir tampon  $\beta$  à une valeur de  $10^{-2}$ .

3 couples tampons (physiologiques) sont à votre disposition, lequel choisissez-vous et pourquoi ?

Acide citrique / citrate Na,  $pK_a \approx 4,8$

Phosphate mono Na / phosphate di Na,  $pK_a \approx 7,1$

Carbonate mono Na / Carbonate di Na,  $pK_a \approx 9,5$

- Quelles sont les concentrations d'acide et de base du couple tampon choisi à utiliser ?

Pour rappel :

$$\beta = 2,3 C \frac{K_a [H_3O^+]}{(K_a + [H_3O^+])^2} \qquad pH = pK_a + \log \left( \frac{[A^-]}{[AH]} \right)$$

avec :

$$C = [AH] + [A^-]$$

$$K_a = 10^{-pK_a}$$

$$[H_3O^+] = 10^{-pH}$$

- Malgré vos efforts de formulation pour stabiliser la molécule FFAB 2021-2 en solution, celle-ci ne supporte pas une stérilisation par autoclavage. Quel autre mode de stérilisation proposez-vous ?

2<sup>ème</sup> ANNEE DE PHARMACIE

Année 2020 – 2021 – semestre 2

Epreuve de l'UE « Formulation, Fabrication et Aspects Biopharmaceutiques des Médicaments »

- 2<sup>ème</sup> session le 21/06/2021 - Durée : 1 h 00

- Sujet de 4 pages (recto-verso) -

I) Formulation, Fabrication et aspects biopharmaceutiques des formes administrées par voie orale : (sur 30 points)

Une substance active FFAB 2021-2 en cours de développement présente les caractéristiques suivantes :

- Poudre cristalline blanche
- Très soluble dans l'eau et facilement soluble dans l'éthanol et l'acétone
- Log P = 3
- Perméabilité élevée
- Instable en milieu acide où la molécule s'hydrolyse rapidement.
- Temps de demi-vie court

1) Au regard des propriétés indiquées ci-dessus, à quelle classe biopharmaceutique (BCS) appartient cette substance active ? Quelles peuvent être les limites pour une administration par voie orale ?

Aspects de pré-formulation :

Dans un premier temps vous réalisez une analyse granulométrique par tamisage analytique. Les résultats de cette analyse sont donnés dans le tableau ci-dessous.

Tamis (µm)	Masse retenue (g)
630	0,0
560	3,2
250	8,3
125	10
63	51,2
38	27,3
Fond	0,0

2) Quelle analyse pouvez-vous proposer de cette distribution granulométrique ? Vous préciserez les limites associées à la technique de tamisage analytique. Quelle autre technique de caractérisation granulométrique pourriez-vous utiliser ?

Dans un second temps, vous vous intéressez aux propriétés d'écoulement de la poudre. Pour cela vous utilisez la technique du volumétre.

- 3) Quelles autres techniques auriez-vous pu utiliser pour caractériser l'écoulement de votre substance active ?

A partir de 100 g de poudre, vous déterminez un volume vrac de 220 ml et un volume tassé de 170 ml.

- 4) Calculer l'indice de compressibilité (Ic %) et en déduire l'aptitude à l'écoulement à partir du tableau suivant extrait de la Pharmacopée Européenne. Ces résultats vous paraissent-ils cohérents par rapport à ceux de granulométrie vus précédemment ? justifiez votre réponse.

Pour rappel : 
$$\frac{\rho_{\text{tassé}} - \rho_{\text{vrac}}}{\rho_{\text{tassé}}} \cdot 100 = I_c (\%)$$

Indice de compressibilité (pour cent)	Aptitude à l'écoulement	Indice de Hausner
1-10	Excellente	1,00-1,11
11-15	Bonne	1,12-1,18
16-20	Assez bonne	1,19-1,25
21-25	Passable	1,26-1,34
26-31	Médiocre	1,35-1,45
32-37	Très médiocre	1,46-1,59
> 38	Extrêmement médiocre	> 1,60

**Orientation de la formulation et du procédé de fabrication :**

Lors des essais cliniques, cette poudre de substance active est destinée à la fabrication en première intention de gélules dans lesquelles elle représentera **75 % de la formule** : Les gélules qui seront administrées à des volontaires sains lors des essais de phase 1 seront dosées à 150 mg de substance active par unité de prise.

- 5) Quelles préconisations pouvez-vous donner pour orienter les choix de formulation (choix des excipients et fonctions) et de procédés en préalable à la fabrication de ces gélules ?

Après formulation et mise en œuvre des étapes intermédiaires, le mélange de poudre obtenu présente une masse volumique vrac de 0,690 g/cm<sup>3</sup> et un indice de compressibilité de 8 %. Vous devez fabriquer avec cette poudre formulée 30 gélules (pour rappel, la dose de substance active par unité de prise est de 150 mg). Il est choisi de remplir les gélules en utilisant un équipement semi-automatique comme celui que vous avez utilisé lors de vos travaux pratiques.

- 6) Décrivez de façon synthétique les étapes de remplissage des gélules réalisées en utilisant ce type d'équipement semi-automatique. Les nouvelles caractéristiques de la poudre formulée vous paraissent-elles adaptées à un tel remplissage ? Justifiez votre réponse.

Les gélules vides dont vous pouvez disposer sont (en conformité avec la monographie de la pharmacopée 10<sup>ème</sup> édition) disponibles sous différentes tailles (000 à 5).

Taille	5	4	3	2	1	0	00	000
Contenance (mL)	0,13	0,20	0,30	0,40	0,50	0,70	0,95	1,40

- 7) Sur la base des données précédentes (en particulier de la masse volumique vrac de la poudre formulée obtenue), on cherche à déterminer la taille de gélule à utiliser.
- 7a) Calculer la masse de poudre contenue dans chaque gélule.
- 7b) Définir le volume occupé par cette masse de poudre.
- 7c) En déduire, la taille de la gélule correspondante.
- 8) Quels sont les tests pharmacotechniques à réaliser sur les gélules que vous aurez fabriquées ?

#### Aspects Biopharmaceutiques :

Les caractéristiques physico-chimiques, biopharmaceutiques et pharmacocinétiques (en particulier le temps de demi-vie court) conduisent au cours du développement, à la décision de présenter finalement la substance active **FFAB 2021-2** sous la forme d'un comprimé administré une fois par jour (maladie chronique et traitement sur le long terme).

- 9) Quelle stratégie de développement galénique adoptez-vous ? Justifiez ?
- 10) Quel sera alors le profil cinétique de mise à disposition de votre molécule après administration que vous pourriez vouloir obtenir ? Quelle technique d'évaluation, décrite à la Pharmacopée, pourrait vous permettre d'évaluer un tel profil ?
- 11) Par quelles techniques (aspects de formulation et de procédé) pensez-vous obtenir un tel résultat ?

Par ailleurs, les résultats obtenus lors des essais cliniques montrent que des ajustements de doses administrées devront pouvoir être réalisés afin de pouvoir ajuster les concentrations plasmatiques en substance active en fonction de l'état pathologique des patients traités.

- 12) En fonction de la stratégie de développement que vous aurez choisie à la question 9, proposerez-vous un comprimé sécable ou ferez-vous le développement de comprimés à différents dosages afin d'adapter le traitement au patient ? Justifiez votre réponse.

## II) Fabrication et caractérisation des formes pharmaceutiques destinées à la voie cutanée : (sur 10 points)

Il est décidé en parallèle du développement du comprimé, de développer en extension de gamme, la molécule **FFAB 2021-2** sous la forme d'une suspension en milieu huileux (masse volumique de la phase dispersante huileuse =  $0,9 \text{ g/cm}^3$ ), destinée à être administrée par voie cutanée. La forme micronisée de la poudre de **FFAB 2021-2** (diamètre moyen des particules =  $5 \mu\text{m}$ ) est retenue.

On rappelle que la vitesse de sédimentation  $V_s$  d'une particule de rayon  $r$ , de masse  $m$ , plongée dans une phase continue de viscosité  $\eta$  est donnée par la loi de Stokes :

$$v_s = \frac{2 \Delta\rho r^2 g}{9 \eta}$$

Où  $\Delta\rho$  est la différence de masse volumique entre les 2 phases.

Masse volumique particulaire de FFAB 2021-2 micronisée mesurée par pycnométrie à gaz :  $\rho = 1,5 \text{ g/cm}^3$

- 1) Que pensez-vous de la stabilité potentielle d'une suspension réalisée à l'aide de cette poudre micronisée ? Justifiez votre réponse.
- 2) Dans un objectif d'optimiser la stabilité de votre système dispersé, comment orienteriez-vous :
  - Le choix des excipients ?
  - Les conditions de fabrication ?

Justifiez votre réponse.

- 3) Quels sont les contrôles que vous envisageriez de réaliser sur votre suspension ?
- 4) Pour cette préparation administrée par voie cutanée, pourquoi le choix de formuler la molécule FFAB 2021-2 sous forme d'une suspension a-t-elle été retenue ? quel profil pharmacocinétique attendez-vous d'une telle suspension, en comparaison à celui que vous obtiendriez après administration d'une solution ?

U.E. PL2.14

Formulation, fabrication et aspects biopharmaceutiques des  
médicaments

SUJET D'EXAMEN PREMIERE SESSION

DFGSP2 – Semestre 4

Date de l'épreuve : 4 mai 2020

Durée de l'épreuve : 1 heure

RECOMMANDATIONS :

- Vérifiez que vous êtes bien en possession d'un document de **10 pages** numérotées de 1 à 10 et comportant **16 Questions**.
- Attention, chaque mot des questions posées et des énoncés est important. **Lisez attentivement les énoncés en identifiant les mots clefs avant de commencer à répondre.**
- Les réponses aux Questions **numérotées de 1 à 16** seront rédigées sur le document qui comporte pour chaque question un cadre de réponse matérialisé.
- Les réponses aux Questions devront être inscrites dans les cadres en utilisant idéalement, la police **Calibri Light Taille 12**.
- A la fin de l'épreuve, veuillez enregistrer votre document sous le nom suivant : **FFAB\_S1\_N°etudiant** et convertir (enregistrer sous) votre fichier au format PDF. Déposez ensuite votre document sur l'espace dédié.

## Exercice N° 1 : A propos des formes à usage cutané. (Sur 10 points)



Le RCP de la spécialité Cortapaisyl® 0,5 % fait mention des informations suivantes :

Forme pharmaceutique : Crème  
Voie d'administration : Cutanée

[...]

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Hydrocortisone base..... 0,500 g  
Sous forme d'acétate d'hydrocortisone..... 0,558 g  
Pour 100 g de crème

Excipients à effet notoire : Alcool cétostéarylique, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

[...]

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiqué chez les adultes et les enfants de plus de 6 ans en cas de :

- piqûres d'orties,
- piqûres d'insectes,
- coups de soleil localisés.

[...]

### 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

#### 6.1. Liste des excipients

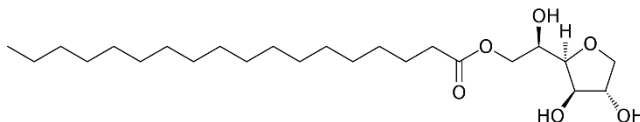
Stéarate de sorbitan, polysorbate 60, blanc de baleine synthétique, alcool cétostéarylique, octyldodécanol, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E 219), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E 217), imidurée, acide citrique anhydre, eau purifiée.

[...]

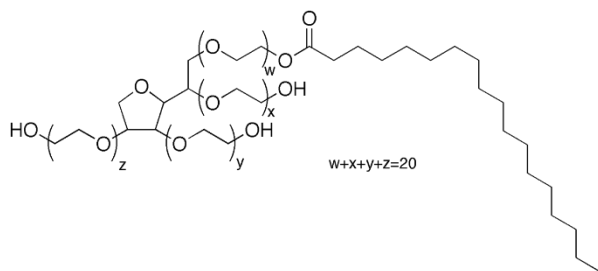
### Questions Exercice N°1

La liste des excipients mentionne la présence de stéarate de sorbitan et de polysorbate 60 dont les structures chimiques sont les suivantes :

Stéarate de sorbitan :



Polysorbate 60 :



**Q1** - Quel est le rôle de ces deux excipients dans la formulation ? Justifiez votre réponse sur la base de la structure chimique de ces molécules.

Ces deux excipients sont des agents tensio-actif et émulsifiant.

Nous remarquons que le polysorbate possède de nombreuses molécules d'oxygène et d'alcool dans sa formule, il est alors capable de retenir une grande quantité d'eau, ce qui le rend hydrophile.

Le stéarate de magnésium possède plusieurs groupements alcool et un ester permettant et chaînes de carbones. Les chaînes carbonées apportent la lipophilie et les groupements alcools entraîne une hydrophilie de la molécule.

**Q2** - Pourquoi associer deux excipients de ce type dans la formulation ?

On associe deux excipients qui sont des agents tensio-actif et émulsifiants afin de pouvoir avoir un mélange homogène entre les deux phases non miscibles. Ce mélange est obtenu grâce à une modification de la tension interfaciale huile/eau. Et ainsi en réduisant la tension superficielle on contribue à la répartition uniforme du produit lors de son utilisation.

La formulation contient également du blanc de baleine synthétique. Les données sur cet excipient mentionnent que son HLB critique (HLB<sub>c</sub>) a une valeur de 10.

**Q3** – Expliquez ce qu'est le HLB critique.

La valeur du HLB qui nous permet d'avoir l'émulsion la plus stable correspond au HLB<sub>c</sub>. C'est la valeur de HLB du couple de tensioactif qui pour une huile émulsionnée considérée met permet d'obtenir l'émulsion la plus stable: c'est une caractéristique de l'huile.

**Q4 – Expliquez succinctement la manière dont le HLB critique peut être déterminé expérimentalement.**

HLB critique peut être déterminé par la méthode de Griffin qui permet l'association d'HLB. On va réaliser différentes associations afin d'obtenir le meilleur couple souhaité pour l'émulsion finale.

Méthode des diagrammes ternaires:

Permet pour toute concentration des 3 phases en présence (eau, huile, agent tensioactif) de savoir quelle est, en fonction de la quantité respective de ces 3 éléments la zone d'intérêt.

Concernant la phase huileuse de cette crème, vous avez à disposition les données suivantes :

Excipients	% massique (m/m) dans la formulation	HLBc
Blanc de baleine synthétique	7	10
Alcool cétostéarylique	3	15
Octyldodécanol	13	11

**Q5 – Dans ce cas, quel sera le HLB critique (HLBc) de la phase huileuse ? Pour le calcul, on considérera l'additivité des HLB.**

$$HLB_{mélange} = xHLB_A + (1 - x)HLB_B$$

x : fraction massique de A dans le mélange AB

1 - x : fraction massique de B dans le mélange AB

Pour justifier votre résultat, vous donnerez le détail de vos calculs.

Il y a différentes proportions :

- Blanc de baleine synthétique=  $7/7 + 13 = 7/23 = 0,3$
- Alcool cétostéarylique=  $3/23 = 0,13$
- Octyldodécanol :  $13/23 = 0,57$

$$\text{HLBm} = 0,3 \times 10 + 0,13 \times 15 + 0,57 \times 11 = 11,22$$

Ainsi le HLB critique du mélange est de 11,22.

**Q6** – A partir du résultat calculé précédemment et sachant que le stéarate de sorbitan et le polysorbate 60 ont respectivement des valeurs de HLB de 4,7 et 14,9, quelles devraient être les fractions massiques de ces deux excipients nécessaires pour obtenir une stabilité optimale de la crème ?

Pour justifier votre résultat, vous donnerez le détail de vos calculs.

J'utilise cette formule :

$$[\text{HLB}]_{\text{mélange}} = x [\text{HLB}]_A + (1-x) [\text{HLB}]_B$$

$$11,22 = x \cdot 4,7 + (1-x) \cdot 14,9$$

$$11,22 = x \cdot 4,7 + 14,9 - 14,9x$$

$$3,68 = -10,2x$$

$$x = 0,36$$

et

$$1-x = 0,36 \text{ donc } x = 0,64$$

Le sorbitan a une fraction massique de 0,36 et le polysorbate 60 de 0,64

J'utilise cette formule :

$$[\text{HLB}]_{\text{mélange}} = x [\text{HLB}]_A + (1-x) [\text{HLB}]_B$$

$$11,22 = x \cdot 4,7 + (1-x) \cdot 14,9$$

$$11,22 = x \cdot 4,7 + 14,9 - 14,9x$$

$$3,68 = -10,2x$$

$$x = 0,36$$

et

$$1-x = 0,36 \text{ donc } x = 0,64$$

Le sorbitan a une fraction massique de 0,36 et le polysorbate 60 de 0,64

## Exercice N° 2 : A propos des formes administrées par voie orale. (Sur 10 points)



Le RCP de la spécialité Aspirine Protect® 300 mg fait mention des informations suivantes :

[...]

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acide acétylsalicylique..... 300 mg  
Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

[...]

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

ASPIRINE PROTECT est indiqué chez l'adulte pour les indications suivantes :

- Prévention des complications secondaires cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez les patients présentant une maladie athéromateuse ischémique (par ex. infarctus du myocarde, angor stable et instable, accident vasculaire cérébral, constitué ou transitoire, d'origine ischémique).
- Prévention des événements thromboemboliques après chirurgie ou intervention vasculaire tels que angioplastie coronaire transluminale, pontage aorto-coronarien, endartériectomie carotidienne, shunt artério-veineux.
- Réduction de l'occlusion des greffons après pontage aortocoronaire.

Ce médicament n'est pas recommandé dans les situations d'urgence. Il est réservé au traitement d'entretien après la prise en charge des situations d'urgence.

[...]

### 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

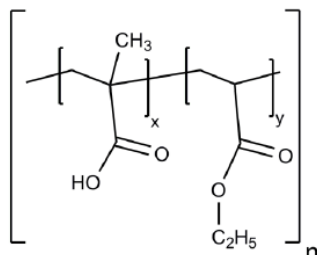
#### 6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, poudre de cellulose, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle 1 :1 (Eudragit L30D), talc, citrate de triéthyle.

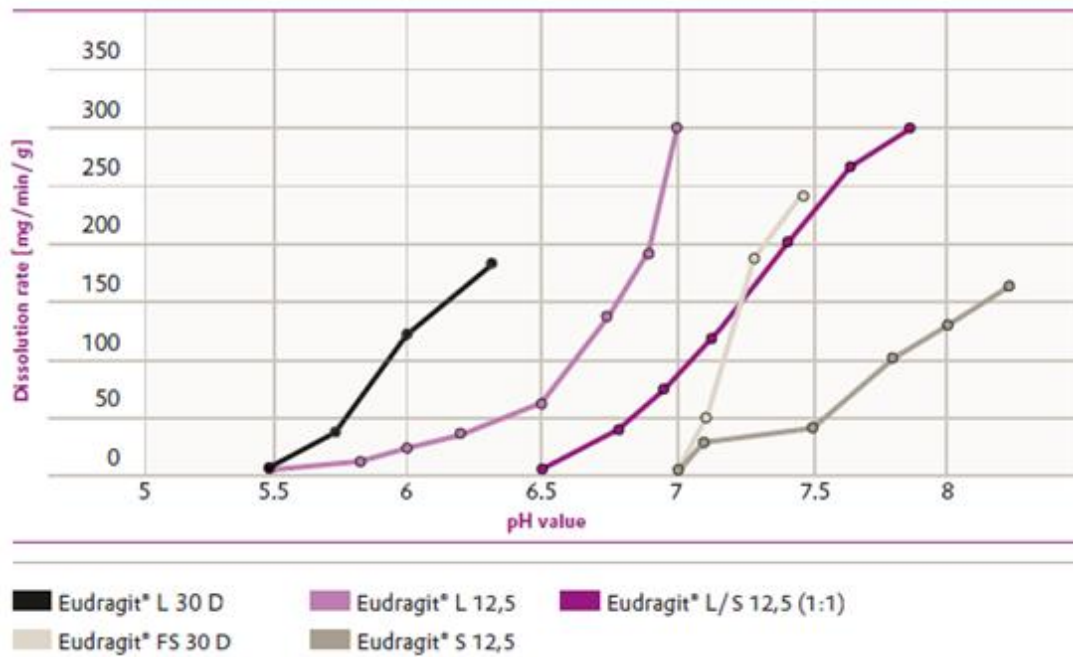
[...]

## Questions Exercice N°2

La liste des excipients mentionne un copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle 1 :1 (Eudragit L30D) dont la structure chimique est la suivante :



Les données fournisseur (Evonik) sur les différents grades d'Eudragit montrent que la solubilité de ces excipients dépend du grade et du pH.



**Q7 - Quel est le rôle de l'Eudragit L30D dans la formulation ? Justifiez votre réponse.**

Le rôle de l'Eudragit L30D dans la formulation est de permettre une dissolution dans des zones spécifiques avec un pH précis.

Dans le graphique, nous pouvons voir qu'avec un pH de 5,5 en noir, il se dissout assez rapidement mais peu, tandis qu'à pH 5,5 avec un grade L12,5 il va se dissoudre beaucoup plus lentement et avec une gamme de pH large allant de 5,5 à 7, ce qui permet donc de se dissoudre dans différentes parties de l'organisme.

Ce qui confère donc une résistance du comprimé à certaine valeur de pH pour qu'il ne soit métabolisé directement dans l'estomac par exemple.

**Q8 – Le RCP mentionne que « les comprimés ne doivent être ni écrasés, ni cassés, ni mâchés ». Qu'arriverait-il si cette précaution n'était pas respectée. Justifiez votre réponse.**

Il ne faut pas modifier l'aspect extérieur du médicament en le mâchant ou cassant au risque de rompre l'enveloppe protectrice. Ceci pourrait modifier la libération du PA notamment sa dissolution et donc par conséquent son action dans l'organisme.

La formulation contient également du triéthyl citrate et du talc. Le fournisseur recommande de les ajouter à l'Eudragit L30D dans les proportions suivantes :

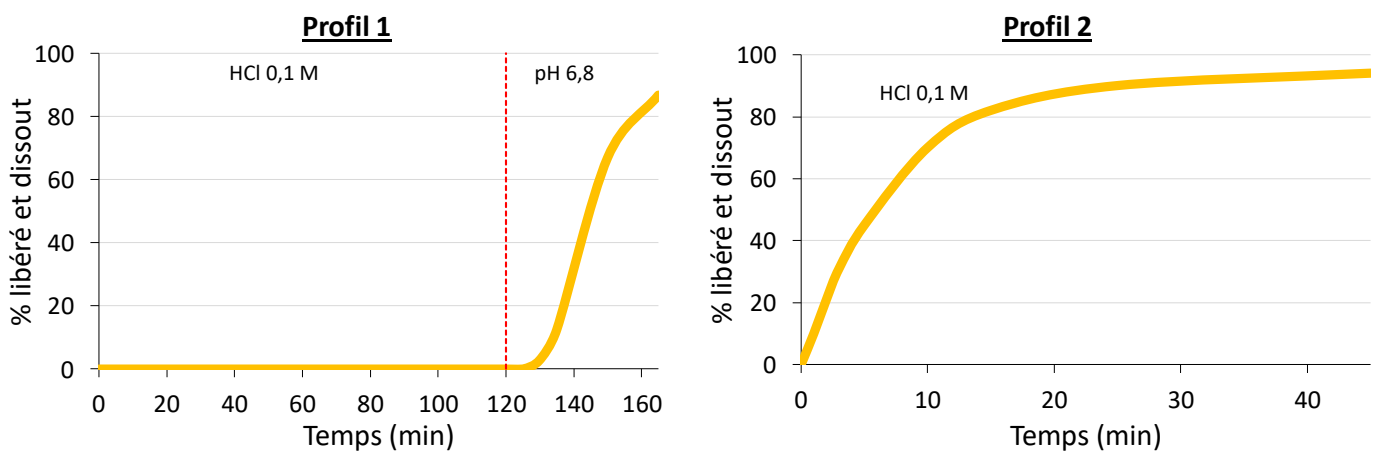
Ingredient	Quantity based on dry polymer [%]
EUDRAGIT® L 30 D	
Triethyl citrate	10.0
Talc	50.0
Water	

**Q9 – Expliquez le rôle de ces excipients dans la formulation ?**

Le triéthyl citrate est un additif qui permet de stabiliser les mousses et le talc est un lubrifiant qui est un anti-adhérent.

Des essais de dissolution ont été réalisés sur l'Aspirine Protect 300 mg et sur une spécialité X contenant la même quantité de substance active. Les profils de dissolution suivants (profil 1 et profil 2) ont été obtenus.

Appareil à palettes ; vitesse de rotation : 75 rpm ; température du milieu de dissolution : 37°C



**Q10** – Quel profil correspond à l'Aspirine Protect 300 mg ? Justifiez votre réponse.

L'aspirine protect correspond au profil numéro 1 car nous savons que ce médicament est comprimé gastro-résistant qui libère et dissout son principe actif à un pH particulier, soit 6,8 dans notre cas.

**Q11** – Les comprimés de l'Aspirine Protect 300 mg étant obtenus par compression, quelle propriété du mélange pour compression est nécessaire pour garantir l'uniformité de masse des comprimés ?

Pour garantir l'uniformité de masse des comprimés, il faut que le mélange de poudres soit homogènes et il faut que le mélange de poudre soit fluide pour permettre une fabrication qui respecte une fabrication qui respecte l'uniformité de masse. Cela favorisera l'écoulement du mélange.

**Q12** – La substance active est utilisée sous une forme micronisée ( $d_{50}$  de particules = 10  $\mu\text{m}$ ).

Quel est l'intérêt de réaliser cette opération de micronisation.

Si nous reprenons l'équation de Noyes et Withney qui exprime la vitesse de dissolution, le terme S correspond à la surface de la particule, qui est proportionnelle à la vitesse de dissolution. En micronisant la particule, on réduit la taille des particules donc on augmente la surface donc la vitesse de dissolution est elle aussi augmentée.

**Q13** – Dans ces conditions, pensez-vous que l'uniformité de masse des comprimés pourra être facilement obtenue par un procédé de compression directe ? Quelle solution préconisez-vous ?

L'uniformité de masse des comprimés ne pourra pas se faire par un procédé de compression directe parce qu'il se fait avec des grosses molécules alors qu'ici nous sommes avec des petites particules de 10  $\mu\text{m}$ . De plus. De plus on a besoin d'une uniformité parfaite.

Ainsi nous allons faire de la granulation qui va permettre d'avoir un mélange uniforme.

**Q14** – Les dimensions du comprimé obtenu sont :

Diamètre = 10 mm

Epaisseur = 4.5 mm

La force de rupture F du comprimé, mesurée par un test de compression diamétrale est : F = 100 N

Calculer la contrainte de rupture (MPa) de ce comprimé.

Pour rappel : contrainte de rupture  $\sigma$  (Pa) d'un comprimé de diamètre d et d'épaisseur h :

$$\sigma = \frac{2F}{\pi dh}$$

$$\sigma = 2 \times 100 / \pi \times (10 \times 10^{-3}) \times (4,5 \times 10^{-3}) = 1,4 \text{ MPa}$$

La contrainte de rupture de ce comprimé est de 1,4 MPa.

**Q15** – Quelle famille d'excipient est responsable de l'acquisition d'une telle cohésion du système comprimé ?

Il s'agit de la famille des liants.

La force de compression nécessaire pour obtenir une telle résistance de rupture a été mesurée au cours du développement du comprimé à une valeur de 25 kN.

**Q16** – Calculer la pression (MPa) de compression à appliquer en production industrielle, pour obtenir une telle contrainte de rupture des comprimés fabriqués. Vous spécifierez l'intérêt d'exprimer les efforts de compression en pression plutôt qu'en force.

Pour rappel : surface  $S$  d'un disque de rayon  $r$  :

$$S = \pi r^2$$

$$S = \pi (5 \cdot 10^{-3})^2$$

$$S = 7,8 \cdot 10^{-5} \text{ m}^2$$

Pression = force / surface

$$= (25 \cdot 10^3) / (7,8 \cdot 10^{-5})$$

$$= 320 \text{ MPa}$$

La pression est donc de 320 MPa.

- FIN de l'épreuve -

**[A] Notions de Physicochimie associées à la formulation d'un médicament :**

- 1) Comment définiriez-vous les particularités des variétés polymorphes vraies d'une molécule ?
- 2) Qu'est-ce que l'énantiotropie ?
- 3) Définir le pseudopolymorphisme.

**[B] Vous devez réaliser une émulsion huile (B) dans eau (A) :**

Les caractéristiques physico-chimiques de A et B (à température ambiante) sont :

Tension superficielle de l'huile : 20 mN/m

Tension superficielle de l'eau : 70 mN/m

Masse volumique de l'huile : 0.9 g/cm<sup>3</sup>

Masse volumique de l'eau : 1 g/cm<sup>3</sup>

Par simplification, la tension interfaciale entre les 2 liquides peut être calculée par différence entre leurs tensions superficielles selon la loi d'Antonov :  $\gamma_{AB} = |\gamma_A - \gamma_B|$

1) Dans une première expérience, vous émulsifiez 1 cm<sup>3</sup> d'huile dans 1 cm<sup>3</sup> d'eau sous la forme de petites gouttelette de diamètre = 2 µm.



Dans la situation initiale, la surface de contact entre A et B est de 1 cm<sup>2</sup>.

a) Quelle est la surface de contact entre A et B après dispersion de B dans A ?

Pour Rappel : Surface d'une sphère =  $4\pi r^2$   
Volume d'une sphère =  $4/3\pi r^3$

Sachant que la variation d'énergie de surface (J) est liée à la tension interfaciale et à la variation de surface de contact entre A et B selon la relation :  $dG = \gamma_{AB} dS$

- b) Calculez la variation d'énergie de surface dans le cas de l'expérience proposée.
- c) Qu'en déduisez-vous concernant les conditions d'obtention du système dispersé et sa stabilité en l'état ? Justifiez.

Vous décidez d'adopter une stratégie de formulation et d'utiliser un système optimisé qualitativement et quantitativement.

- d) Quel est l'intérêt d'une telle stratégie ? quel(s) paramètre(s) va (vont) être impacté(s) ?
- e) Dans un objectif d'obtenir un maximum de stabilité de votre système dispersé, comment orienteriez-vous le choix des excipients ?

2) Formulation : Vous décidez d'utiliser un couple d'agent tensioactifs et d'optimiser votre formulation par la méthode du HLBc.

- a) Expliquez de façon synthétique le principe de cette méthode et les critères qui vont vous permettre de déterminer le HLBC.

Après tâtonnement vous déterminez que le HLBC de votre huile se situe à une valeur de 10.  
Le couple de tensioactifs que vous utilisez présente les caractéristiques suivantes :

Tensioactif 1 : HLB = 5

Tensioactif 2 : HLB = 15

On rappelle que le HLB d'un mélange de tensioactifs peut être calculé en utilisant la loi générale :

$$HLB_m = x HLB_1 + (1-x)HLB_2$$

Avec :

$HLB_1$  : HLB du tensioactif 1,

$HLB_2$  : HLB du tensioactif 2

$x$  : fraction massique du tensioactif 1 dans le mélange

- b) Quelle sont les proportions respectives des tensioactifs 1 et 2 à utiliser pour stabiliser l'émulsion.

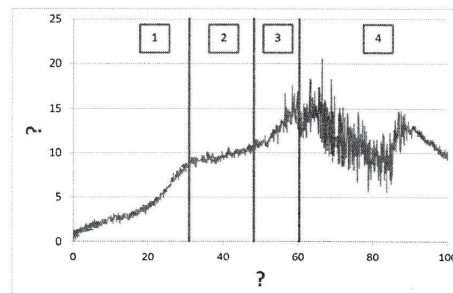
- c) Quel protocole de fabrication proposeriez-vous pour fabriquer cette émulsion ?

### [C] Fabrication et caractérisation des formes pharmaceutiques solide :

**1) Opération de mélange :** Définir de façon synthétique les mécanismes mis en jeu lors d'une opération de mélange. Quelle classification peut-on faire des mélangeurs industriels en fonction du mécanisme qu'ils utilisent et sur la base de quel paramètre ?

**2) Granulation humide :**

- Définir les 4 états de saturation qui sont généralement décrits dans le cas du déroulement de la granulation humide. Quel état est généralement recherché pour une granulation optimale ?
- Quel paramètre permet de définir les différents états de saturation ? Donner une définition de ce paramètre.
- Dans le cas d'un essai de granulation, l'enregistrement suivant est obtenu.



- A quoi correspondent l'axe des ordonnées et l'axe des abscisses ?
- Quelle est l'utilité de ce type de courbe dans le cas de la conduite du procédé de granulation humide dans un granulateur high-shear ?
- A quels états définis dans la question a correspondent les zones 1, 2, 3 et 4 ?
- Pour un essai futur, dans quelle zone choisiriez-vous d'arrêter le procédé de granulation ?

**3) Opération de compression :** Quelle relation doit on établir pour rendre compte de la capacité d'un système granulaire à acquérir de la cohésion sous l'effet la compression ?

Année 2017 – 2018

Epreuve de l'UE PL2.14 2<sup>ème</sup> session - Durée : 1 h 00

Formulation, Fabrication et Aspects Biopharmaceutiques des Médicaments

**[A] Notions générales associées à la formulation d'un médicament : (Sur 7 points)**

- 1) Comment définiriez-vous la solubilité d'une molécule ?
- 2) L'équation de Noyes et Whitney qui décrit la cinétique de dissolution d'une substance active (SA) dans un solvant (par exemple un milieu aqueux) peut être écrite de la façon suivante :

dissolution :

$$\frac{dC}{dt} = A \cdot \frac{D}{h} \cdot (C_s - C)$$

- A : surface développée entre la SA non dissoute et le solvant
- D : coefficient de diffusion dans le milieu
- C<sub>s</sub> : solubilité (concentration de saturation)
- C : concentration au temps t
- h : épaisseur de la couche de solvant entourant la SA non dissoute

Comment peut-on exploiter les paramètres de cette expression mathématique lors du développement d'un nouveau médicament ?

- 3) Quels paramètres caractéristiques d'une molécule d'intérêt thérapeutique peuvent être considérés pour permettre de la classer d'un point de vue « biopharmaceutique » ? Proposez une stratégie de formulation que l'on pourrait adopter dans le cas d'une molécule appartenant à la classe 2 de la classification biopharmaceutique ?

**[B] Vous devez réaliser une suspension d'une substance active A dans un milieu aqueux : (Sur 7 points)**

Les caractéristiques physico-chimiques (à température ambiante) sont :

Masse volumique  $\rho_1$  de A : 1.5 g/cm<sup>3</sup>

Masse volumique  $\rho_2$  de l'eau : 1 g/cm<sup>3</sup>

- 1) Quelles sont les principales formes d'instabilité d'une suspension ?
- 2) Quels sont, par conséquent, les paramètres physico-chimiques à considérer pour envisager la formulation d'une telle forme galénique ?
- 3) La vitesse de sédimentation  $V_s$  d'une particule de rayon  $r$ , de masse  $m$ , plongée dans une phase continue de viscosité  $\eta$  est donnée par la loi de Stokes :

$$V_s = \frac{2 \Delta\rho r^2 g}{9\eta}$$

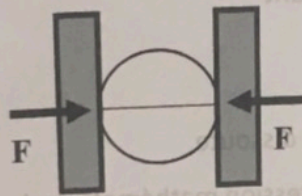
- a) Qu'en déduisez-vous concernant les conditions d'obtention du système dispersé de la substance active A en milieu aqueux et sa stabilité en l'état ? Justifiez.
- b) Dans un objectif d'obtenir un maximum de stabilité de votre système dispersé, comment orienteriez-vous le choix des excipients ? Justifiez.

- La suspension que vous avez formulée est destinée à être injectée par voie intramusculaire.
- Quelles sont les propriétés et exigences auxquelles devra répondre cette préparation du fait de la voie d'administration envisagée ?
  - Définir de façon schématique la courbe de biodisponibilité de cette suspension après injection, en comparaison à une injection d'une solution de la même molécule par voie intramusculaire. Justifiez.

**[C] Fabrication et caractérisation des formes pharmaceutiques solide : les comprimés pharmaceutiques. (Sur 6 points)**

- Excipients** : Définir de façon synthétique les grandes classes d'excipients utilisés pour la fabrication des comprimés pharmaceutiques et leurs fonctionnalités ?
- Evaluation de la résistance mécanique d'un comprimé pharmaceutique** :

Éléments de rappel : le test Pharmacopée de la mesure de la résistance à la rupture s'effectue de la façon schématique suivante (cf TP) :



La contrainte de rupture  $\sigma$  (Pa), d'un comprimé peut alors être calculée à partir de la relation définie par Fell et Newton :

$$\sigma = \frac{2 F_r}{\pi h D}$$

Avec :

$F_r$  = force de rupture (N)

$D$  = diamètre du comprimé (m)

$h$  = épaisseur (m)

2 comprimés cylindriques plats, de même diamètre, de même composition et même masse mais d'épaisseur différente sont testés par ce test de compression diamétrale :

Comprimé 1 :

Diamètre 10 mm

Épaisseur  $h = 3$  mm

Force de rupture mesurée :  $F = 100$  N

Comprimé 2 :

Diamètre 10 mm

Épaisseur  $h = 4$  mm

Force de rupture mesurée :  $F = 50$  N

Quelles sont les contraintes de rupture de chacun des comprimés ? Que pouvez-vous en déduire sur les conditions de compression de chacun des 2 comprimés ?