

Biopharmacie

N° de table :

Université de Bordeaux

Nom du candidat :

Prénoms :

Date de naissance :

U.F.R. ou DÉPARTEMENT :Pharmacie..... -CYCLE -3.....ANNÉE

DIPLOME et (ou) MATIERE :UE Biopharmacie 1^{ère} session.....

Date de l'épreuve :

3^{ème} ANNEE DE PHARMACIE

1^{ère} session

Année 2025 – 2026

Épreuve de Biopharmacie

Durée : 30 minutes

15 décembre 2025

L'examen se compose de 3 exercices subdivisées en questions (a, b...).

Les réponses doivent être courtes et synthétiques, portées directement et uniquement à l'emplacement prévu.

Cette copie sera ramassée en fin d'épreuve.

Toutes les réponses doivent être justifiées et tous les graphiques libellés (axes, titre, légende).

Les réponses illisibles seront comptées nulles.

L'utilisation de calculatrices conformes à la liste de l'UFR Pharmacie est autorisée.

L'utilisation de tout objet connecté (téléphone, montre connectée, etc.) n'est pas autorisée pendant toute la durée de l'épreuve.

- Ne rien écrire dans la partie barrée -

Exercice 1 (8 points)

La spécialité ADRENALINE AGUETTANT 1 MG/ML SANS SULFITE (solution injectable en seringue préremplie) est testée dans un laboratoire de contrôle qualité.

La composition excipiendaire est la suivante : eau PPI, NaCl, HCl et NaOH.

Le pH de la spécialité est entre 3,0 et 3,4.

a) De quelle monographie des **formes galéniques** dans la Ph.Eur. relève cette spécialité ?

b) A quoi sert du NaCl (rôle pharmacotechnique)?

c) Que veut dire PPI et à quoi ça correspond ?

d) Commentez la valeur de pH.

e) Quelle est la valeur d'osmolarité si la solution est dite « isotonique » ?

f) Quels sont les **autres tests** cités dans la monographie (autres que pH et osmolarité) qui s'appliquent et comment faut-il procéder pour montrer la conformité de la solution injectable ? Citez les tests exacts (ou les monographies) et qualitativement le critère de conformité.

- Ne rien écrire dans la partie barrée -

Exercice 2 (8 points)

Un médicament existe sur le marché sous forme de gélules contenant des granules enrobés d'acétophtalate de cellulose. La gélule est dosée à 10mg de la substance active (SA).

a) Quel est le type de libération de la substance active à partir de la gélule et pourquoi ?

b) Quels peuvent être les deux intérêts majeurs d'une telle libération ?

c) Au laboratoire, un essai de désagrégation est effectué sur cette forme. Complétez le tableau avec la proposition du protocole et appliquez la conformité à la gélule contenant les granules enrobés.

Nombre de gélules à tester	Milieu (composition)	Température	Condition de conformité

- Ne rien écrire dans la partie barrée -

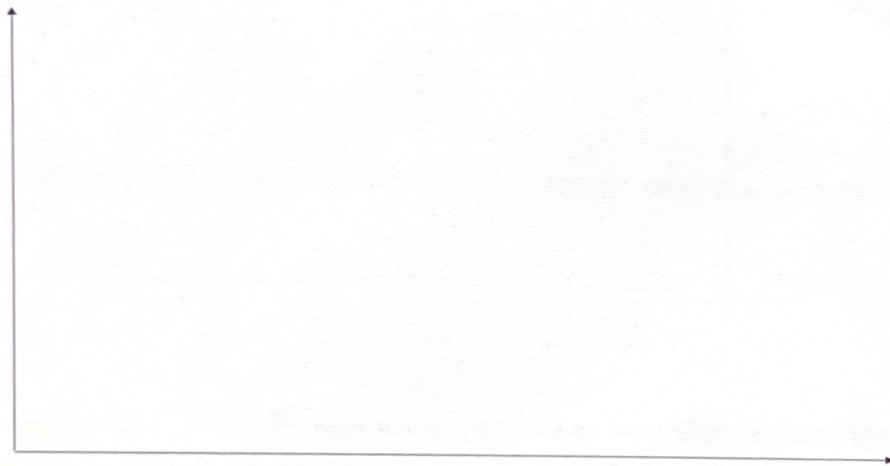
- d) L'essai de dissolution est mis au point pour cette forme. Quelle doit être la **solubilité minimale** de la substance pour respecter les conditions **sink** dans 1 litre de milieu de dissolution ?
Détaillez le calcul.

.....

.....

.....

- e) Un essai comparatif de dissolution est effectué entre les gélules contenant les granules enrobés et des gélules contenant uniquement la poudre de la substance active, les deux dosés à 10 mg.
Dessinez les deux profils de dissolution obtenus.



- f) Quelles seront les **étapes de mise à disposition** de la substance active à partir de la gélule contenant les granules **enrobés** ? Détaillez les étapes et les lieux dans un contexte d'administration orale de la gélule.

.....

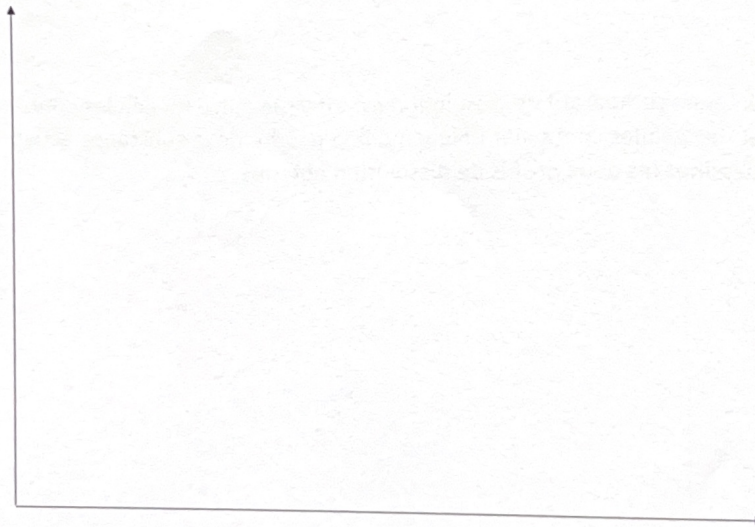
.....

.....

.....

- Ne rien écrire dans la partie barrée -

- g) Dessinez sur un même graphique les profils plasmatiques de la gélule contenant les granules enrobés et de la gélule contenant uniquement la substance active. Identifiez les axes, les conditions et les courbes.



Exercice 3 (4 points)

Entourez vrai/faux pour les propositions suivantes et justifiez la réponse.

NB : seule une justification complète et correcte donne lieu aux points.

- a) Une substance active à effet systémique, administrée en solution injectable par voie intramusculaire n'a pas besoin d'être absorbée pour agir.

VRAI/FAUX.....
.....

- b) La libération d'un patch transdermique sera évaluée dans l'appareil type 2 (Ph.Eur) à 37°C.

VRAI/FAUX.....
.....

- Ne rien écrire dans la partie barrée -

c) Le dispositif intra-utérin donnera les concentrations plasmatiques plus faibles qu'un anneau vaginal contenant la même substance active.

VRAI/FAUX.....

.....

d) La **micronisation** de la substance active classe 2 BCS améliore la biodisponibilité par l'amélioration de vitesse de dissolution.

VRAI/FAUX.....

.....

e) Un comprimé sublingual avec une dissolution en 30 minutes est une forme à **temps de séjour prolongé** mais pas une forme à libération prolongée.

VRAI/FAUX.....

.....

f) L'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) est un excipient adapté pour formuler les matrices inertes.

VRAI/FAUX.....

.....

g) L'encapsulation d'une substance active hydrophile par **coacervation** nécessite un polymère et un milieu lipophile au départ.

VRAI/FAUX.....

.....

h) La **deuxième** génération des nanoparticules possède une surface fonctionnalisée avec des polyéthylèneglycols (PEGs).

VRAI/FAUX.....

.....

Fin de sujet

Annales de biopharmacie du 7 janvier 2021

Exercice 1 (2 points) :

A l'aide d'un schéma légendez et décrivez la structure et le fonctionnement (flèches pour l'eau et pour la substance active) d'une pompe osmotique à deux compartiments (type push pull).

Exercice 2 (1 point) :

Qu'est-ce qu'un insert ? Entourez la/les réponse(s) correcte(s) parmi celles proposées

Un insert est une forme galénique solide/liquide/gazeux destinée à une libération conventionnelle/rapide/prolongées par voie parentérale/ophtalmique/orale.

L'insert doit être stérile/apyrogène/limpide/à désagrégation rapide.

Exercice 3 (7 points) :

L'acide acétylsalicylique possède une solubilité de 4,6 mg/ml à 25°C et 10 mg/ml à 37°C. Sa biodisponibilité par voie orale est proche de 100 %.

La composition de 2 formules différentes de l'acide acétylsalicylique est la suivante :

Composition	ASPIRINE du RHONE, 500 mg comprimé	ASPIRINE PH8, 500 mg comprimé
Substance active	Acide acétylsalicylique 500 mg	Acide acétylsalicylique 500 mg
Excipients	Amidon de maïs Cellulose granulée	Acétophtalate de cellulose Ethyle phtalate Amidon de riz

a) Quelle est le type de libération de chacune des deux spécialités ? Justifiez votre réponse par la composition excipientaire de chaque spécialité.

ASPIRINE du RHONE : libération : car

ASPIRINE PH8 : libération : car

b) Le médicament ASPIRINE PH8 doit être administré à une personne âgée avec la difficulté d'avaler. Peut-il être cassé ou broyé (entourez la réponse) ! Justifier votre réponse.

OUI / NON

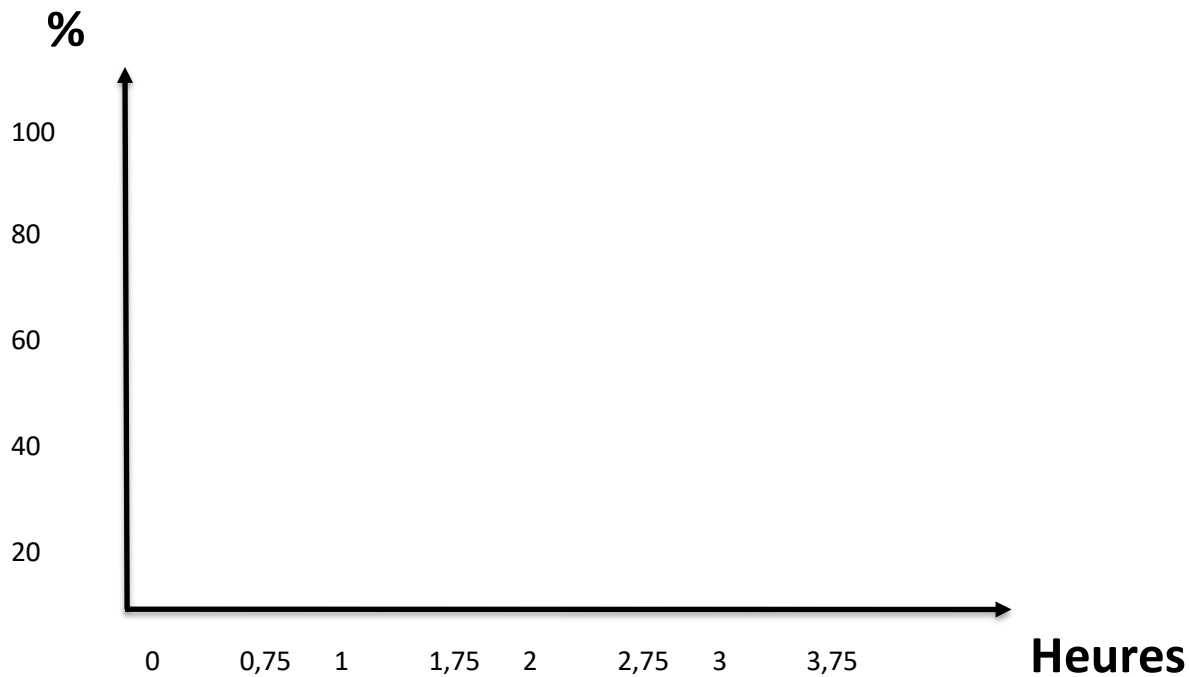
Car :

c) Quelles vont être les indications thérapeutique des 2 spécialités et pourquoi ?

d) Un essai de dissolution doit être réalisé sur PH8. L'essai est-il réalisable dans un appareil de type 2 (capacité maximale du bol de dissolution de 1 L) ? Justifiez votre réponse en détaillant les calculs.

OUI / NON

e) Le profil de libération obtenu est conforme aux spécialités de niveau 1 de la Pharmacopée Européenne en vigueur. Dessinez les 2 profils de dissolution moyens de l'ASPIRINE du RHONE et de l'ASPIRINE PH8 sur le même graphique ci-dessous.



f) Quelle est la classe BCS du comprimé ASPIRINE du RHONE ? Justifiez les paramètres.

Perméabilité :

Solubilité :

Classe n° : ...

Exercice 4 (2 points) :

Une solution aqueuse injectable en sous-cutanée subit-elle un phénomène de :

Libération ? OUI/NON, justifiez

Absorption ? OUI/NON, justifiez

Exercice 5 (2 points) :

Dessinez les profils de libération plasmatique d'une forme conventionnelle et d'une forme chronodyalisante sur le même graphique.

Exercice 6 (3 points) :

Sujet : vecteur colloïdal couplé à un anticorps spécifique ciblant les cellules cancéreuses avec $PDI=0,112$.

- Qu'est-ce que le PDI et que pouvez-vous en conclure ?
- Définissez la pegylation
- Le ciblage est-il passif dans ce cas de figure ?

Exercice 7 (3 points) : VRAI/FAUX, justifiez

- Les formes à libération prolongées ont toujours une action locale.
- La coacervation concerne les microsphères.
- Un dispositif transdermique doit être appliqué sur une peau saine, tous les jours, au même endroit.
- Une matrice hydrophile est fonction de la viscosité.

(il me manque 2 autres vrai/faux)

Université de Bordeaux
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

3^{ème} ANNEE DE PHARMACIE
1^{ère} session
Année 2018 – 2019

Epreuve de Biopharmacie
Durée : 45 minutes
10 janvier 2019

L'examen se compose de 5 exercices dont le nombre de points est précisé à chaque fois sur un total de 20 points. Les exercices sont subdivisés en questions (1.1, 1.2...).

Il est inutile de recopier la question sur votre copie, il suffit d'identifier l'exercice et la question (exemple : Exercice 1 Question 1.1).

Les réponses doivent être courtes et synthétiques.

Les axes de graphiques doivent être identifiés.

Les réponses illisibles seront comptées nulles.

L'utilisation de calculatrices conformes à la liste de l'UFR Pharmacie est autorisée.

L'utilisation de tout objet connecté (téléphone, montre connectée, etc.) n'est pas autorisée pendant toute la durée de l'épreuve.

Exercice 1 (9 points)

Une nouvelle substance active GSK6025 est développée dans le département Recherche et Développement d'une industrie pharmaceutique. Sa solubilité est de 200mg/L à pH<3, de 500mg/L à pH>6 et variable entre pH 3 et 6 (200 à 500mg/L selon le pH). Les données préliminaires montrent une absence de toxicité et une bonne absorption orale de la poudre mise en gélule (92%).

La substance active est formulée sous forme d'un comprimé (comprimé A non enrobé) qui est ensuite enrobé avec de l'acétophtalate de cellulose (comprimé B) ou bien le même comprimé doublement dosé avec la même composition excipiendaire, enrobé par un film insoluble d'éthylcellulose de haut poids moléculaire (comprimé C). Les compositions unitaires des trois comprimés sont données dans le tableau suivant :

Tableau de composition des comprimés

Composition (mg)	Comprimé A	Comprimé B	Comprimé C
GSK6025	50	50	100
Cellulose microcristalline	146	146	292
Stéarate de magnésium	2	2	4
Talc	2	2	4
enrobage	aucun	Acétophtalate de cellulose	Ethylcellulose de haut poids moléculaire (film insoluble)

Question 1.1 (3 points)

Quel sera le type de libération des trois comprimés (A, B, C) ? Donnez la définition de la Pharmacopée Européenne de ce(s) type(s) de libération.

Question 1.2 (3 points)

Un essai de dissolution des trois comprimés est envisagé dans l'appareil type 2 à 75rpm à 37°C. Représentez les paramètres opératoires du protocole de dissolution (milieu et volume minimum) sous forme de tableau suivant :

Formulation	Milieu de dissolution (composition et pH)	Volume minimum pour respecter les conditions sink (ml)
Comprimé A		
Comprimé B		
Comprimé C		

NB : tableau à recopier et à remplir sur votre copie d'examen – les réponses sur les sujets d'examen ne seront pas prises en compte

Question 1.3 (2 points)

Pour les comprimés A les résultats suivants ont été obtenus lors du test de dissolution sur 4 unités :

Tableau de résultats de l'essai de dissolution (comprimés A)

Comprimé A	1	2	3	4	moyenne	écart type
% libéré à 5 minutes	6	18	12	8	11	5,3
% libéré à 15 minutes	50	60	56	54	55,0	4,2
% libéré à 30 minutes	70	80	73	75	74,5	4,2
% libéré à 45 minutes	86	88	78	82	83,5	4,4
% libéré à 60 minutes	92	95	84	88	89,8	4,8

Commentez ces résultats au regard de la spécification de niveau 1 pour les formes conventionnelles.

Question 1.4 (1 points)

Quelle est la classe BCS de la substance active GSK6025 (poudre en gélule) ? Justifiez votre réponse par des valeurs numériques et un calcul détaillé le cas échéant.

Exercice 2 (4 points)

Trois formulations contenant la même substance active SA sont évaluées *in vitro* par un essai de dissolution et *in vivo* après administration chez l'animal :

- une formulation D à libération séquentielle libérant 2 x 50mg de SA à 0.5h et à 4h,
- une formulation E à libération prolongée contenant 100mg de SA libérée avec une cinétique d'ordre zéro pendant 8h
- une formulation F à libération retardée contenant 50mg SA.

Question 2.1 (2 points)

Dessinez sur un même graphique les trois profils de dissolution attendus. Légendez et échelonnez les axes et identifiez les formulations (D, E, F).

Question 2.2 (2 points)

Dessinez sur un même graphique les trois profils plasmatiques. Légendez les axes du graphique et identifiez les formulations (D, E, F).

Exercice 3 (2 points)

Une capsule molle contenant une solution huileuse d'une substance active est administrée à un patient par voie orale avec un verre d'eau. Décrivez les étapes de mise à disposition de la substance active à partir de la forme pharmaceutique.

Exercice 4 (3 points)

Une formulation à base de nanoparticules est développée dans le cadre d'un traitement expérimental du cancer. Les nanoparticules sont furtives et permettent un ciblage actif des cellules cancéreuses. Elles ont une taille moyenne de 75nm, un index de polydispersité (PDI) de 0,115 et un potentiel zêta de -32mV.

Question 4.1 (1 point)

Qu'est-ce qu'un index de polydispersité et un potentiel zêta ? Interprétez les valeurs obtenues par la formulation.

Question 4.2 (1 point)

Qu'est-ce que la furtivité et comment peut-elle être obtenue ?

Question 4.3 (1 point)

Quelle est la différence entre un ciblage actif et un ciblage passif ?

Exercice 5 (2 points)

Répondre Vrai / Faux aux propositions en justifiant votre réponse (NB seule une justification correcte donne lieu aux points)

- 5.1 Un dispositif transdermique doit être collé de manière à recouvrir intégralement la plaie sur la peau.
- 5.2 Selon la pharmacopée européenne, l'essai de désagréation d'un comprimé orodispersible est conforme, si aucun résidu ne reste sur la grille de l'appareil après 5 minutes.
- 5.3 Le stérilet est une forme à libération séquentielle pouvant durer plusieurs années.
- 5.4 Un insert doit satisfaire aux essais de la monographie des préparations parentérales de la pharmacopée européenne.

Université de Bordeaux
UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES

3^{ème} ANNEE DE PHARMACIE

1^{ère} session

Année 2017 – 2018

Epreuve de Biopharmacie

Durée : 45 minutes

11 janvier 2018

L'examen se compose de 5 questions (de 1 à 5) dont le nombre de points est précisé à chaque fois sur un total de 20 points. Les questions sont subdivisées en sous-questions (a, b, ...).

Il est inutile de recopier la question sur votre copie, il suffit d'identifier la question et la sous-question (exemple : Question 1 a)).

Les réponses doivent être **courtes et synthétiques**.

Les axes de graphiques doivent être identifiés.

Les réponses illisibles seront comptées nulles.

Question 1 (7 points)

Un essai de dissolution est effectué sur la formulation suivante :

Substance active	200mg
Cellulose microcristalline	100mg
Hydroxypropylméthylcellulose grade 50cP	25mg
Hydroxypropylméthylcellulose grade 4000cP	25mg
Silice colloïdale	5mg

- a) Identifiez précisément le type de libération et donnez la définition selon la Pharmacopée Européenne en vigueur.
- b) Identifiez l'excipient responsable de ce type de libération et expliquez son mécanisme de libération.
- c) Comment peut-on moduler (et dans quel sens) la libération sans changer la composition qualitative ?
- d) Quelle doit être au minimum la solubilité de la substance active pour respecter les conditions sink, si l'essai est fait dans un volume de 1 litre ?
- e) Quelles sont les spécifications de dissolution niveau 1 d'une telle forme ? Préciser les points de prélèvements.
- f) Dessinez le profil de dissolution de cette formulation. Légendez les axes.

Question 2 (4 points)

Quelles sont les conditions et les spécifications de l'essai de désagrégation selon la Pharmacopée Européenne. Présentez vos résultats sur votre copie réponse (et non sur le sujet d'examen) sous forme de tableau suivant :

Forme galénique	Récipient/appareil	Milieu	Température (°C)	Temps à ne pas dépasser (min)	Résultat conforme
Comprimé gastrorésistant enrobé					
Comprimé orodispersible					
Comprimé effervescent					
Lyophilisat oral					

Question 3 (2 points)

Quelles sont les principales différences en termes de mise à disposition et action des substances actives entre un dispositif contraceptif intra-utérin libérant des hormones et des comprimés enrobés (vulgairement appelés « pilule ») pour la contraception orale ?

Question 4 (5 points)

La substance active GV075X est formulée sous forme d'une gélule gastrorésistante dosée à 50mg. La solubilité de cette substance active GV075X est de 100mg/l et sa perméabilité de 92%.

- Quelle est la classe BCS (Biopharmaceutics Classification System) de la substance active ? Justifiez la réponse avec des valeurs numériques.
- Proposer une approche permettant d'améliorer la biodisponibilité d'une telle substance par rapport à une gélule gastrorésistante.
- La substance active est stable à pH acide. Quelle est la raison de la formulation gastrorésistante ? Citez un excipient permettant d'obtenir la forme gastrorésistante.
- Dessinez un profil plasmatique de la gélule gastrorésistante. Légendez les axes.

Question 5 (2 points)

Répondre Vrai / Faux aux propositions en justifiant votre réponse (NB seule une justification correcte donne lieu aux points).

- Un fort potentiel zêta ($\geq \pm 30\text{mV}$) permet aux nanoparticules de mieux s'agglomérer.
- Le temps de séjour des microparticules pour pulvérisation nasale sera prolongé en utilisant l'HPMC (hydroxypropylméthylcellulose) comme excipient.
- La coacervation simple appliquée à une substance active lipophile permet d'obtenir des microsphères à structure matricielle.
- La furtivité des vecteurs est l'absence de reconnaissance par un système spécifique type antigène-anticorps.

Université de Bordeaux
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

3^{ème} ANNÉE DE PHARMACIE

1^{ère} session

Année 2016 – 2017

Epreuve de Biopharmacie

Durée : 45 minutes

11 janvier 2017

L'examen se compose de 4 questions (de 1 à 4) dont le nombre de points est précisé à chaque fois sur un total de 20 points. Certaines questions sont subdivisées en sous-questions (a, b, c...).

Les réponses doivent être identifiées (exemple : Question 1 a).

Les réponses doivent être **courtes et synthétiques**.

Les axes de graphiques doivent être identifiés. Chaque graphique doit avoir un titre et/ou une légende.

Les réponses illisibles seront comptées nulles.

Les calculatrices de la liste UFR Pharmacie, Université de Bordeaux et un stylo sont les seuls objets autorisés.

Il est interdit d'avoir en sa possession tout outil de communication, y compris les montres connectées.

Question 1 (11 points)

Le département Recherche et Développement d'une industrie pharmaceutique travaille sur une gélule à libération séquentielle. La gélule contient un total de 300mg de substance active PF-1359.71, qui est libérée à trois temps (30 minutes, à 3h et à 6h) en doses équivalentes soit 3 fois 100mg. La totalité de la dose (100%) est libérée à chaque fois.

Un essai de dissolution *in vitro* puis une administration chez l'homme et un dosage de concentrations plasmatiques sont réalisés.

- a) Définissez la libération séquentielle selon la Pharmacopée Européenne en vigueur. (1 point)
- b) Expliquez l'approche pharmacotechnique pour obtenir la libération séquentielle en trois temps sous forme d'une gélule. Citez un exemple d'excipient pouvant être utilisé. (2 points)
- c) L'essai de dissolution est fait dans un litre de tampon phosphate pH 6,8. Dessinez le profil de dissolution obtenu. Légendez vos axes à l'intervalle de 1h pour le temps et de 100 mg/L pour la concentration. (2 points)
- d) La libération de la première dose est-elle conforme à la spécification de niveau 1 de la Pharmacopée Européenne en vigueur pour la libération immédiate ? Justifiez votre réponse. (1 point)
- e) Calculez la solubilité minimale de la substance active pour pouvoir faire l'essai de dissolution conformément aux recommandations de la Pharmacopée Européenne en vigueur. (1 point)
- f) Après administration orale de la gélule chez l'homme, la substance active est dosée dans le sang. Dessinez le profil plasmatique obtenu et identifiez les axes du graphique. (2 points)
- g) Le département Recherche et Développement se pose la question de développer une formulation à libération prolongée pour la durée équivalente de libération (6h). Quelles seraient les avantages de la libération prolongée par rapport à la libération séquentielle ? (2 point)

Question 2 (3 points)

Quelles sont les différences entre un collyre et une solution de lavage ophtalmique ? (3 points)

Question 3 (3 points)

- a) Expliquez le principe de microencapsulation par évaporation du solvant d'une substance active liposoluble en précisant le type de microparticules obtenues. (2 points)
- b) Citez une autre technique permettant d'obtenir le même type de microparticules. (1 point)

Question 4 (3 points)

Répondre vrai / faux aux propositions en justifiant votre réponse (0,5 point par proposition.)

NB : seule une justification correcte donne lieu aux points

- a) Pour une solution injectable intraveineuse de 5ml, le pH doit être compris à ± 1 unité autour du pH physiologique.
- b) Pour préparer et répartir une solution injectable stérilisée par filtration, il est nécessaire d'utiliser une ZAC classe B.
- c) Les conservateurs peuvent être ajoutés aux solutions injectables intraveineuses en conditionnement multidose uniquement si le volume injecté est inférieur à 5ml.
- d) Un dispositif transdermique doit parfaitement recouvrir la plaie sur laquelle il est appliqué.
- e) Le temps de séjour des microparticules pour pulvérisation nasale sera prolongé en utilisant HPMC (hydroxypropylméthylcellulose) comme excipient.
- f) Une substance active avec une dose nominale de 100mg par prise, ayant une bonne perméabilité et une solubilité de 200 mg/litre à pH gastro-intestinal, sera classée en classe 1 BCS.

Université de Bordeaux
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

3^{ème} ANNEE DE PHARMACIE

1^{ère} session

Année 2015 – 2016

Epreuve de Biopharmacie

Durée : 45 minutes

11 janvier 2016

L'examen se compose de 3 pages y compris cette page, comprenant 4 questions (de 1 à 4) dont le nombre de points est précisé à chaque question sur un total de 20 points. Les questions sont subdivisées en sous-questions (a, b, ...).

Il est inutile de recopier la question sur votre copie, il suffit d'identifier la question et la sous-question (exemple : Question 1 a)).

Les réponses doivent être **courtes et synthétiques**.

Les réponses illisibles seront comptées nulles.

Question 1 (5 points)

Soit la composition excipiendaire d'une solution injectable de chlorhydrate de chlorpromazine 25 mg :

Alcool benzylique	2%
Bisulfite de sodium	0,1%
Sulfite de sodium	0,1%
Acide ascorbique	0,2%
Chlorure de sodium	0,6%
Eau p.p.i	q.s.p. 1 ml

- Donner le rôle de chacun des excipients de cette formulation.
- Quelle est la méthode de choix qui pourrait être utilisée pour la stérilisation de cette solution?

Question 2 (8 points)

Le département Recherche et Développement d'une industrie pharmaceutique a mis au point la formule d'un comprimé par compression directe avec la composition suivante :

GSK00678	20mg
Polyvinylpyrrolidone réticulée	5%w/w
Stéarate Mg	1% w/w
Cellulose microcristalline	qsp 200mg

Le principe actif possède une absorption intestinale, un essai de dissolution est conduit à pH 6,8. Le principe actif, GSK00678 possède une solubilité aqueuse de 50mg/l à pH 6,8 et un maximum d'absorption à 245nm (sans interférence avec les excipients). Le protocole de l'essai de dissolution est le suivant :

Appareil type 2 Pharmacopée, 37°C, 50rpm.

Milieu : tampon phosphate 50mM pH 6,8, 1 litre par bol de dissolution.

Prélèvements : 1ml à T0, 5 minutes, 10 minutes, puis toutes les 10 minutes jusqu'à 1h.

Dosage direct (sans dilution préalable) au spectroscopie UV à 245nm (gamme validée de 1 à 25µg/ml).

- Au vu des excipients, quel type de libération attendez-vous pour ce comprimé ? Dessinez le profil de libération et donnez les critères de libération pour la spécification niveau 1.
- L'essai de dissolution est-il conforme aux recommandations de la Pharmacopée Européenne en vigueur? Justifiez la réponse.
- Lors des premiers essais cliniques, les douleurs à l'estomac apparaissent comme un effet indésirable fréquent. Les études montrent que le principe actif irrite la muqueuse gastrique

par contact direct. Quelle approche galénique proposeriez-vous pour y pallier et pourquoi ?
Citez un excipient permettant de réaliser votre approche.

- d) Sur un même graphique, dessinez un profil plasmatique de GSK00678 obtenu avec la formulation initiale (tableau de l'énoncé) et celui obtenu avec la formulation après la modification que vous aviez proposé. Identifiez les axes et légendez les deux courbes.

Question 3 (3 points)

Définir succinctement le système OROS à deux compartiments (système « push-pull ») en précisant les points suivants :

- a) Un schéma légendé de la forme,
- b) Le type de libération,
- c) Le mécanisme de libération.

Question 4 (4 points)

Répondre vrai / faux aux propositions en justifiant votre réponse (NB seule une justification correcte donne lieu aux points)

- a) Dans la microencapsulation par coacervation simple, le principe actif doit être dissout dans le milieu.
- b) La microencapsulation par polycondensation interfaciale permet de préparer des microsphères insolubles.
- c) Les inserts ophtalmiques insolubles doivent être stériles.
- d) Un dispositif transdermique doit parfaitement recouvrir la plaie sur laquelle il est appliqué.
- e) Un dispositif intra-utérin est une forme galénique dans laquelle la vitesse de la libération du principe actif a été délibérément modifiée résultant d'une formulation particulière ou d'un procédé de fabrication spécial.
- f) Les vecteurs passifs sont généralement porteurs d'un système de reconnaissance type antigène-anticorps.
- g) Dans les liposomes, seuls les principes actifs lipophiles peuvent être inclus.
- h) La mucoadhésion est une interaction entre la forme et les électrolytes du mucus.

Annales Biopharmacie Mai 2016 (Session 2)

Réponses à mettre directement sur la copie, dans les cadres prévus à cet effet, réponses courtes exigées, épreuve sur 20 points, 45 min

Question 1 (10 points)

Un produit pharmaceutique X doit répondre aux spécifications suivantes à libération :

TEST	SPECIFICATIONS	
	À libération	À péremption
Caractères généraux	Comprimé enrobé blanc, cylindrique et biconvexe, gravé XYZ et présentant une barre de sécabilité	
Identification	Conforme au standard	Conforme au standard
masse moyenne	Poids théorique $\pm 5\%$	Non évaluée
Uniformité de masse	Conforme aux limites de la Ph. Eur.	Non évaluée
Humidité produit	$\leq 5\%$	$\leq 5\%$
Temps de désintégration	<15 minutes	<15 minutes
Quantité de substance active	Valeur cible : 375 mg/cp	337,5 à 412,5 mg/cp

L'étude de la stabilité de cette spécialité pharmaceutique a montré que la cinétique de dégradation suit une loi d'ordre 2 :

$$-\frac{d[C]}{dt} = k[C]^2$$

Questions :

- A) Quels sont les objectifs des études de stabilité ?
- B) Quelle est la représentation graphique d'une telle cinétique de dégradation ?
- C) Dans quel système d'axe est-il possible de linéariser cette cinétique ? Quel est l'intérêt d'une telle linéarisation ?
- D) Justifiez les quantités exigées à péremption.

Cette spécialité est commercialisée en Europe, essentiellement en zones climatiques 2. Les données de stabilité correspondantes ont donc été établies et le produit est suivi par des études à long terme. Par ailleurs, l'application du modèle d'Arrhenius conduit à une relation linéaire bien corrélée entre le logarithme de la constante de vitesse de dégradation et l'inverse de la température (pour les températures étudiées) :

Pour rappel, l'équation d'Arrhenius s'écrit :

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{R.T}$$

Questions :

- E) A quels types de données complémentaires ces suivis de stabilité donnent ils accès ?
- F) Peut-on les utiliser à des fins d'interpolation dans le domaine de température étudié ?
- G) Peut-on les utiliser à des fins d'extrapolation au-delà du domaine de température étudié ?
- H) Existe-t-il des limites à ce type d'approche ?
- I) Qu'en pensez-vous dans le cas d'une forme comprimé ?

Le transport de cette spécialité se fait, pour les destinations lointaines, en conteneurs par bateau avec un risque fort d'excursions de température.

Questions :

J) Comment peut-on utiliser simplement l'ensemble des données précédentes à des fins d'analyse du risque associé à de telles excursions ?

Question 2 (2 points)

A) Précisez quelles sont les différences en terme de libération entre une matrice inerte et une matrice hydrophile.

B) Donnez un excipient qui compose chaque matrice.

Question 3 (4 points)

A) Dessinez le profil de dissolution d'un comprimé de 150mg à libération conventionnelle et celui d'un comprimé de 300mg à libération prolongée. Notez les abscisses à 45 min et 8h ainsi que les ordonnées correspondantes.

B) Dessinez les profils plasmatiques dans les mêmes conditions qu'à la question précédente.

Question 4 (2 points)

A) Donnez la définition de la forme galénique « collyre »

B) Pendant combien de temps pouvons-nous utiliser un collyre multi-doses une fois le flacon ouvert ?

Question 5 (2 points)

A) Faire le schéma d'un dispositif transdermique de type matriciel

B) Expliquez le mode de libération d'une telle forme

Université de Bordeaux
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

3^{ème} ANNEE DE PHARMACIE
2^{ème} session
Année 2014 – 2015

Epreuve de Biopharmacie
Durée : 45 minutes
28 mai 2015

L'examen se compose de 4 questions (de 1 à 4) dont le nombre de points est précisé à chaque fois sur un total de 20 points. Les questions sont subdivisées en sous-questions (a, b, ...).

Sur la copie, il est inutile de recopier la question, il suffit d'identifier la question et la sous-question (exemple : Question 1 a)).

Les réponses doivent être **courtes et synthétiques**.

Les réponses illisibles seront comptées nulles.

Question 1 (7 points)

Un produit pharmaceutique X doit répondre aux spécifications suivantes à libération :

TEST	SPECIFICATIONS	
	À libération	À péremption
Caractères généraux	Comprimé enrobé blanc, cylindrique et biconvexe, gravé XYZ et présentant une barre de sécabilité	
Identification	Conforme au standard	Conforme au standard
masse moyenne	Poids théorique $\pm 5\%$	Non évaluée
Uniformité de masse	Conforme aux limites de la Ph. Eur.	Non évaluée
Humidité produit	$\leq 5\%$	$\leq 5\%$
Temps de désintégration	< 15 minutes	< 15 minutes
Quantité de substance active	475 to 525 mg / comprimé (500 mg/comprimé $\pm 5\%$)	450 to 525 mg / comprimé (500 mg/comprimé -10%)

L'étude de la stabilité de cette spécialité pharmaceutique a montré que la cinétique de dégradation suit une loi d'ordre 1 :

$$-\frac{d[C]}{dt} = k[C]$$

Questions :

- Quelle est la représentation graphique d'une telle cinétique de dégradation ?
- Dans quel système d'axe est-il possible de linéariser cette cinétique ?
- quel est l'intérêt d'une telle linéarisation.

Cette spécialité est commercialisée dans le monde entier, toutes zones climatiques confondues. Les données de stabilité correspondantes ont donc été établies et le produit est suivi par des études à long terme. Par ailleurs, l'application du modèle d'Arrhenius conduit à une relation linéaire bien corrélée entre le logarithme de la constante de vitesse de dégradation et l'inverse de la température (pour les températures étudiées) :

Pour rappel, l'équation d'Arrhenius s'écrit :

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{R.T}$$

Questions :

- A quels types de données complémentaires ces suivis de stabilité donnent ils accès ?
- Peut-on les utiliser à des fins d'interpolation dans le domaine de température étudié ?
- Peut-on les utiliser à des fins d'extrapolation au-delà du domaine de température étudié ?
- Existe-t-il des limites à ce type d'approche ?
- Qu'en pensez-vous dans le cas d'une forme comprimé ?

Le transport de cette spécialité se fait, pour les destinations lointaines, en conteneurs par bateau avec un risque fort d'excursions de température.

Questions :

- Comment peut-on utiliser simplement l'ensemble des données précédentes à des fins d'analyse du risque associé à de telles excursions ?

Question 2 (8 points)

La composition de deux formulations différentes de l'acide acétylsalicylique est la suivante :

Formulation	ASPIRINE DU RHONE 500mg, comprimé	ASPIRINE PH8 500 MG, comprimé
Substance active	Acide acétylsalicylique 500mg	Acide acétylsalicylique 500mg
Excipients	amidon de maïs, cellulose granulée	acétophtalate de cellulose, éthyle phtalate, amidon de riz

- a) Quelle est le type de libération des deux spécialités?
- b) Quel sera le mécanisme de libération du principe actif de l'Aspirine PH8 500MG, comprimé?
- c) Quels seront les paramètres pharmacocinétiques (C_{max} , T_{max} , demi-vie) de la spécialité ASPIRINE PH8 500 MG par rapport à la spécialité ASPIRINE DU RHONE 500mg ?
Dessinez sur un même graphique les deux profils plasmatiques obtenus après une administration unique de chaque spécialité.
- d) D'une façon générale, quelles sont les avantages potentiels d'une formulation contenant parmi les excipients des dérivés de phtalates par rapport à une formulation comme ASPIRINE DU RHONE 500mg ?
- e) Le médicament ASPIRINE PH8 500 MG doit être administré à une personne âgée avec difficulté d'avaler. Peut-il être cassé ou broyé ? Justifiez votre réponse.

Question 3 (3 points)

Définir succinctement une **forme chronodialysante** en précisant les points suivants :

- a) description,
- b) type de libération,
- c) mécanisme de libération,
- d) facteurs déterminants pour la libération.

Question 4 (2 points)

- a) Définir un **dispositif transdermique**.
- b) Dessiner le schéma d'un dispositif transdermique en précisant le type de dispositif et les différents constituants.