

# SEQENS

OUR SCIENCE FOR YOUR FUTURE

## Stratégie de préformulation et de formulation de PA pour augmenter leur biodisponibilité orale

Sonia Lombardo

Adebiotech, 16 octobre 2024

# SEQENS est un leader mondial dans le développement et la production de principes actifs, d'intermédiaires pharmaceutiques et d'ingrédients de spécialités



Plateforme de production internationale avec des capacités intégrées sur toute la chaîne

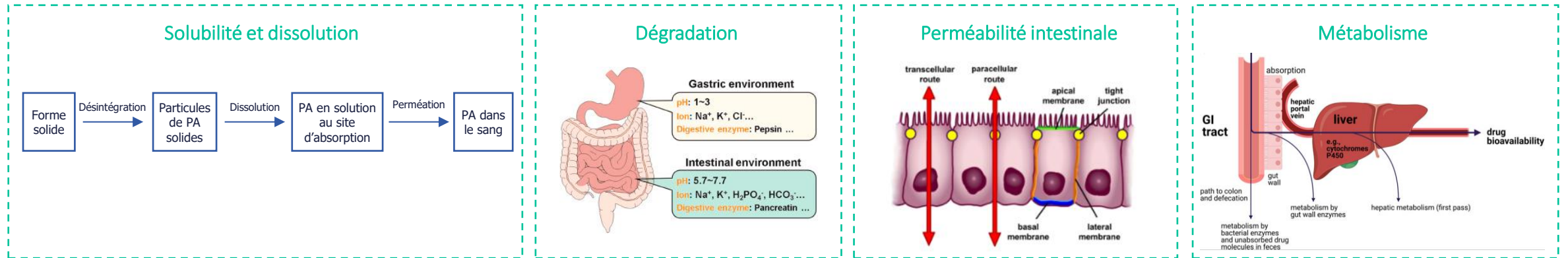
|  |                          |                          |   |                  |                         |   |   |  |
|--|--------------------------|--------------------------|---|------------------|-------------------------|---|---|--|
|  |                          |                          |   |                  |                         |   |   |  |
| <b>1,1</b><br>milliard €<br>Chiffre d'affaires | <b>3 300</b><br>Employés | <b>1 500+</b><br>Clients | <b>16</b><br>Sites de production<br>(13 sites cGMP) | <b>9</b><br>Pays | <b>9 centres</b><br>R&D | <b>&gt;300</b><br>chercheurs et experts<br>(130 PhDs) | <b>&gt;12 000</b><br>m <sup>2</sup><br>De laboratoire | <b>16 KILO</b><br>LABS<br>Jusqu'à 50 L et<br>7 installations pilotes |

# La biodisponibilité orale

A glass dropper is shown in the upper right quadrant, tilted downwards. A single, clear drop of liquid is suspended at its tip. Below the dropper, several test tubes are arranged in a row, slightly out of focus. The background is a soft, light blue gradient.

# La biodisponibilité orale

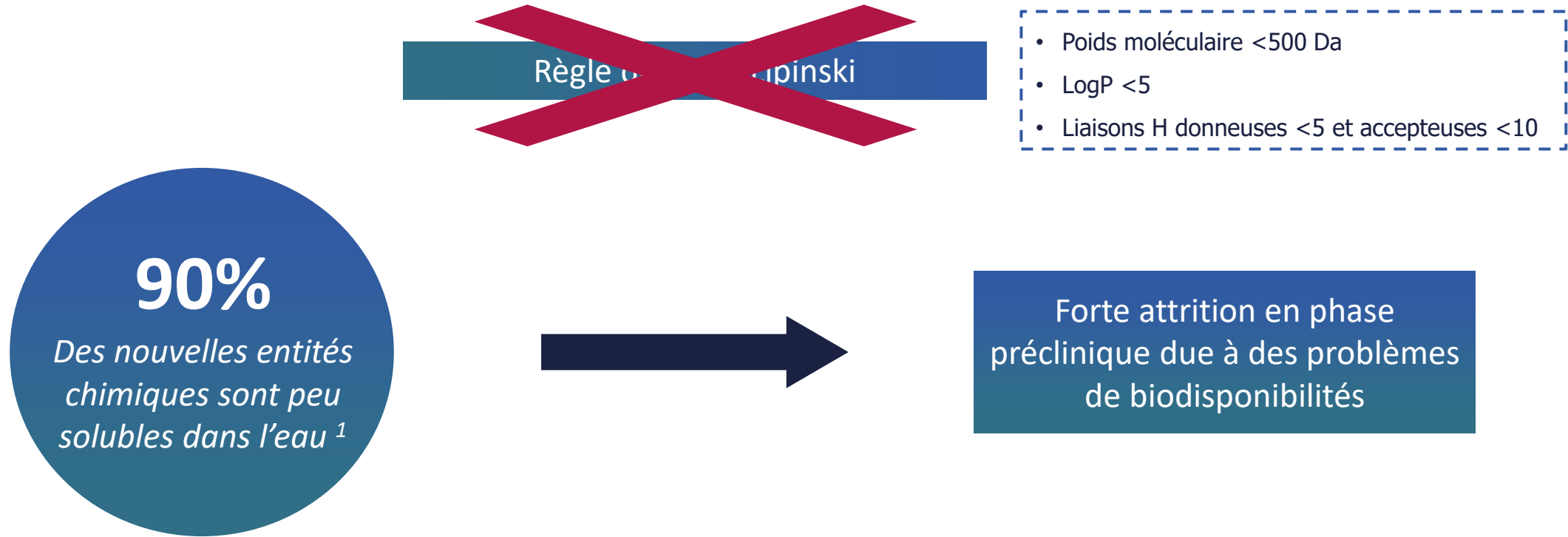
La biodisponibilité = fraction de la dose administrée qui atteint la circulation sanguine inchangée



**Augmenter la biodisponibilité permet de :**

- Augmenter l'efficacité à dose égale
- Réduire la dose
- Diminuer les potentiels effets indésirables
- Réduire les variabilités inter/intra-individuelles

## Challenges de la biodisponibilité orale



**Anticiper les problèmes de biodisponibilités pour « dérisquer » le développement**

# Stratégie de préformulation du PA

## Caractérisation du PA pour anticiper sa biodisponibilité et sa formulation

### Caractérisation physique

- pKa
- LogP et LogD
- Solubilités à divers pH
- Solubilités milieux gastro-intestinaux
- Cinétique de dissolution et « food effect »
- Transition thermique (Tm et Tg, dégradation)
- Aire de surface polaire (TPSA)
- Taille des particules et aire spécifique

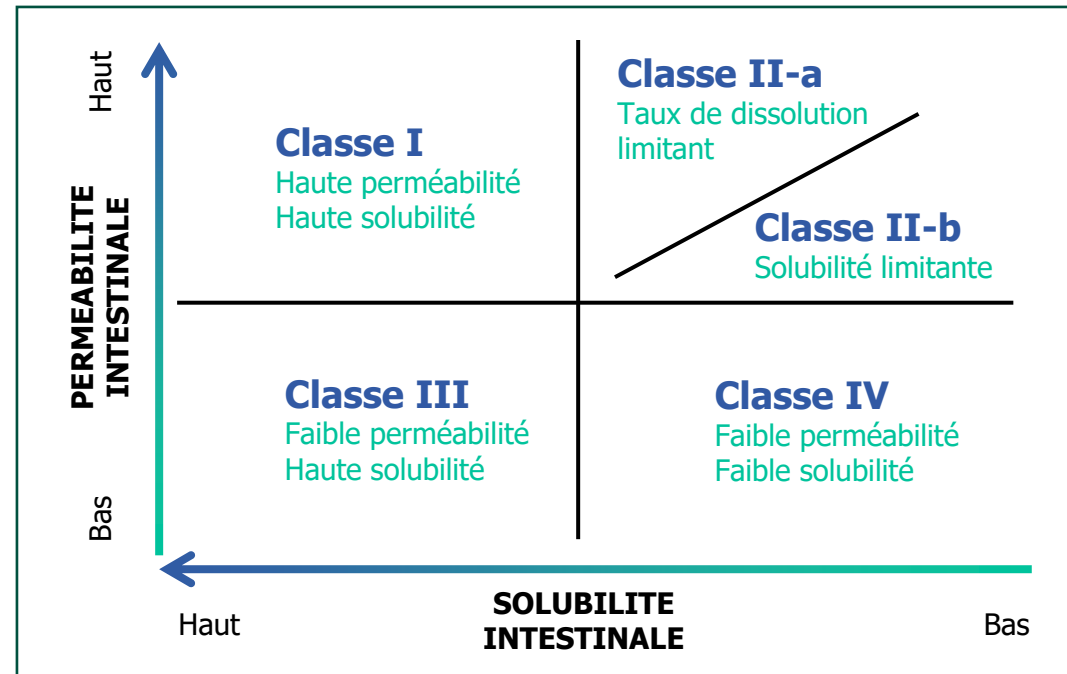
### Caractérisation biologique

- Perméabilité intestinale
- Transporteurs d'efflux (P-gp, BCRP)
- Voie de métabolisme

# Caractérisation du PA pour évaluer sa biodisponibilité

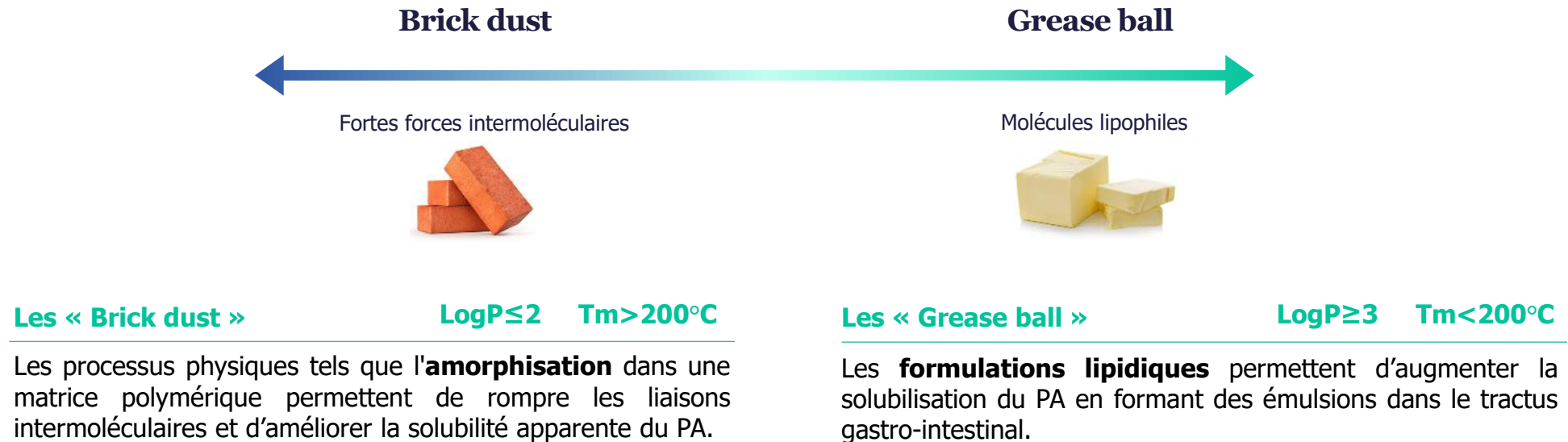
La **Developability Classification System (DCS)**<sup>1,2</sup> est une modification de la Biopharmaceutical Classification System (BCS) pour une utilisation en développement

- BCS: classification de la FDA pour des attributions de dispenses d'études de bioéquivalence
- DCS: créer par Butler et Dressman pour le développement de molécule pour la voie orale



## Les cas extrêmes de PA à faible solubilité

Les PA avec une faible solubilité aqueuse peuvent appartenir à 2 grandes familles :



**Ces cas extrêmes doivent être identifiés rapidement pour adapter la stratégie de formulation**



A glass dropper is positioned diagonally from the top right, with a single drop of liquid suspended just above a row of test tubes. The background is a soft, light blue gradient. The text is centered in the upper half of the image.

# Stratégies pour augmenter la biodisponibilité

# Stratégies pour augmenter la biodisponibilité

## Augmenter la perméabilité

### Prodrogues

Modification de la structure chimique du PA pour augmenter la lipophilicité ou pour cibler un transport actif

### Sels lipophiles

Formation d'un sel avec un contre-ion lipophile puis incorporation dans une formulation lipidique

### Promoteurs de perméation

Utilisation de "permeation enhancers" (ex: salcaprozate sodium ou sodium caprate) pour augmenter la perméabilité des peptides à travers la membrane intestinale

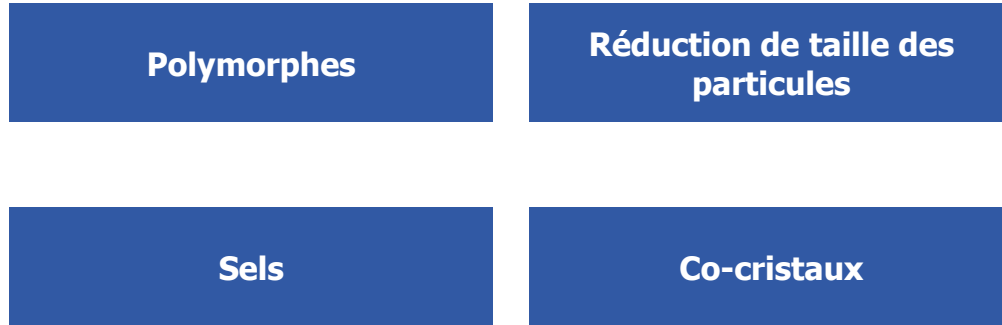
### Nanoformulations

Encapsulation dans des nanoparticules ou liposomes

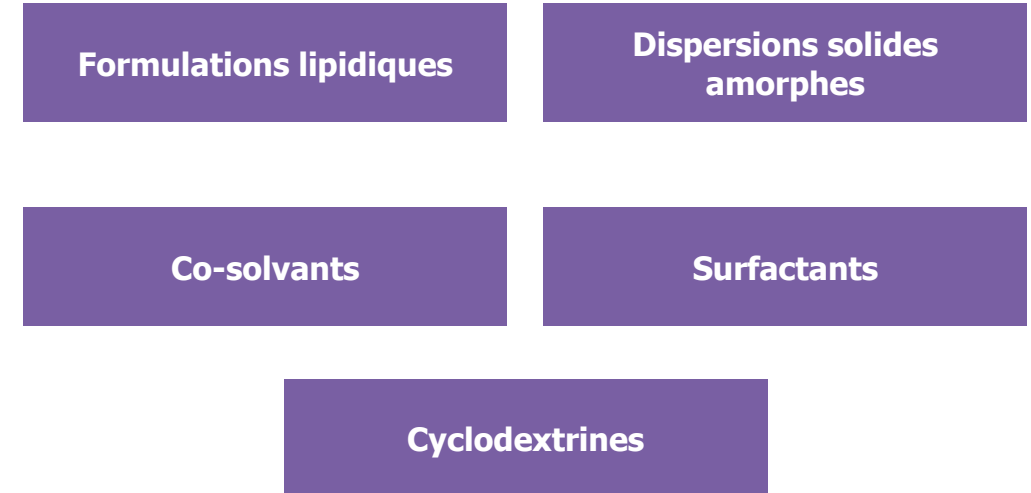
# Stratégies pour augmenter la biodisponibilité

## Augmenter la solubilité/cinétique de dissolution

### Modification de l'état solide



### Formulation

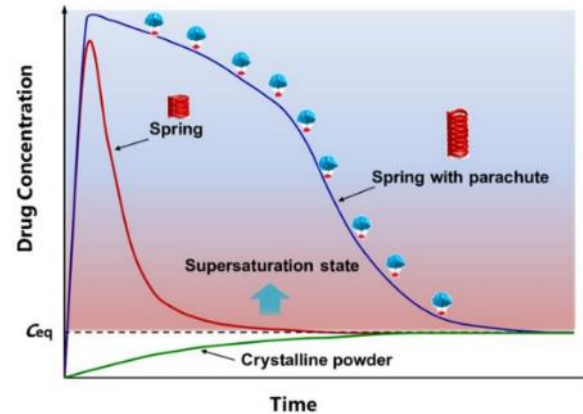
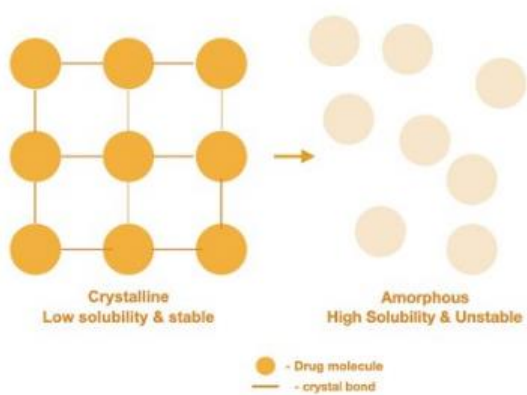


L'association d'un composé à une technologie inadaptée a pour conséquence :

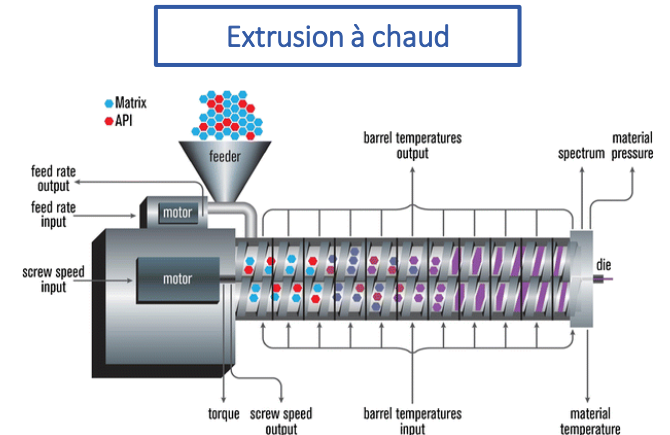
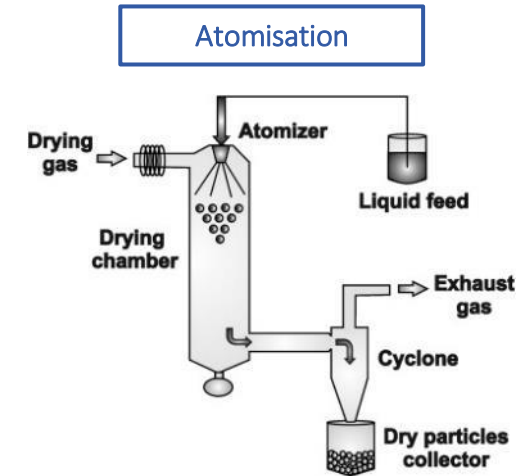
- un développement difficile
- une augmentation du temps et des coûts de développement
- un risque élevé d'échec

# Dispersions solides amorphes (ou ASD)

= piège de molécule de PA à l'état amorphe dans une matrice polymérique



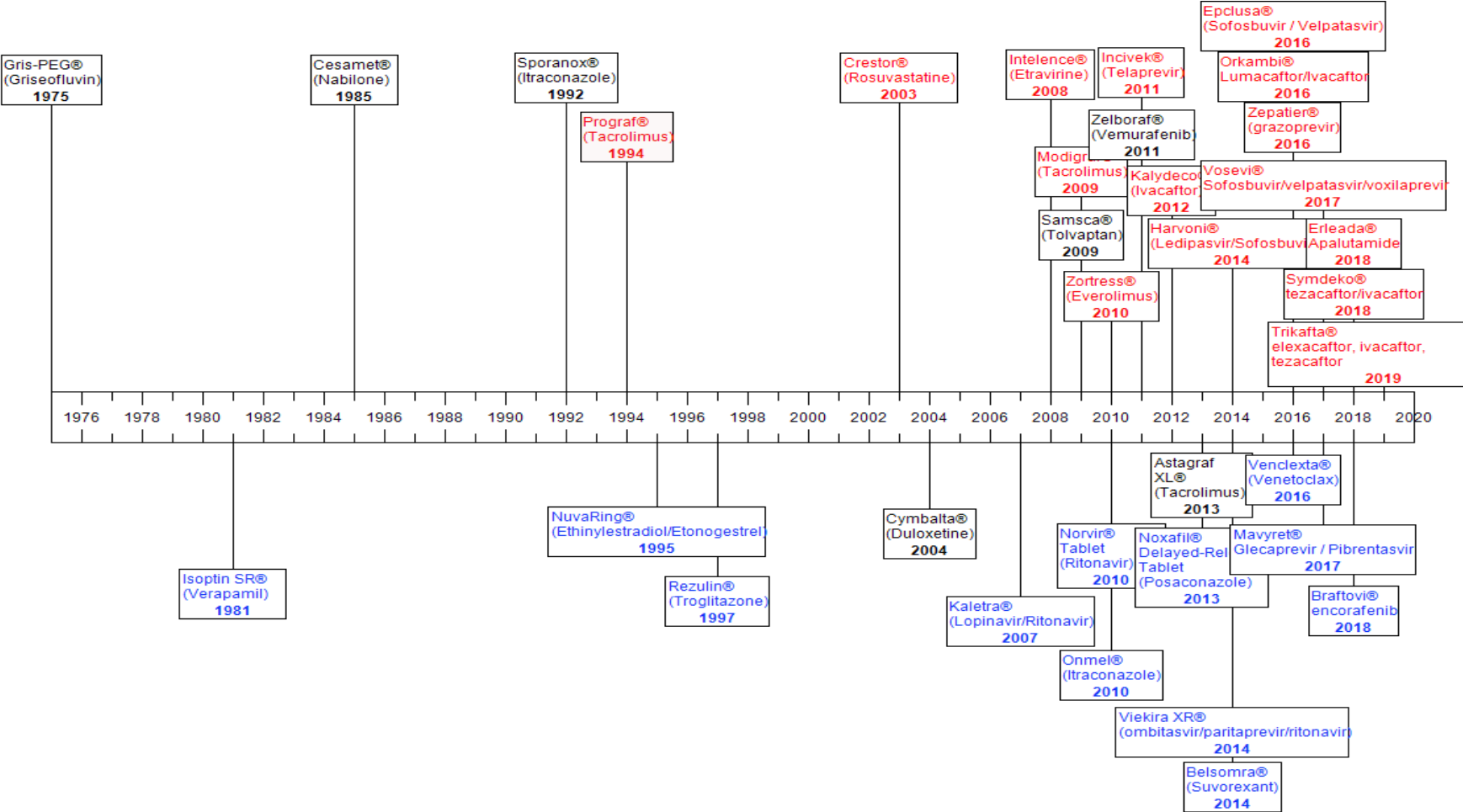
- 2 technologies principales pour leur production :
  - L'atomisation (spray-drying)
  - L'extrusion à chaud (Hot Melt Extrusion, HME)



# Atomisation VS Extrusion

|               | ATOMISATION  | EXTRUSION A CHAUD  |
|---------------|--|--|
| AVANTAGES     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Procédé compatible avec produits thermiquement sensibles</li><li>• Peu de quantité de PA requises</li><li>• Obtention de microparticules poreuses qui facilitent la dissolution</li></ul>                          | <ul style="list-style-type: none"><li>• Procédé sans solvant</li><li>• Obtention de différentes formes (granules, comprimés, implants, films...)</li></ul> |
| INCONVENIENTS | <ul style="list-style-type: none"><li>• Nécessité de trouver un solvant organique commun pour le PA et le polymère</li><li>• Nécessité d'une étape de séchage secondaire pour éliminer les solvants résiduels</li><li>• Poudres électrostatiques</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Procédé thermique qui peut entraîner la dégradation du PA</li><li>• Bonnes propriétés d'écoulement</li></ul>       |

# Dispersions solides amorphes sur le marché



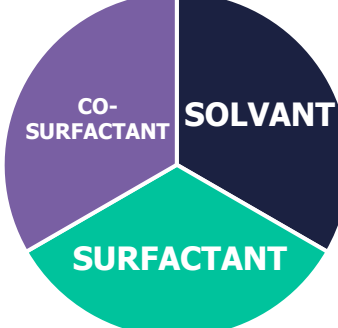
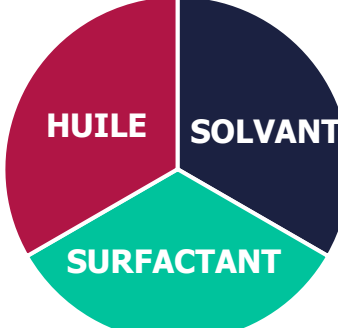
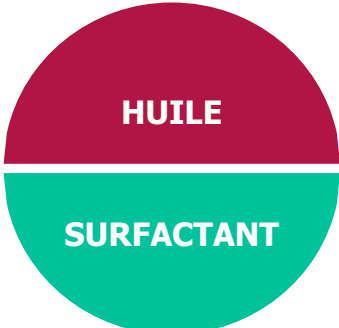
■ Atomisation  
■ Extrusion

# Formulations lipidiques

Surtout utiles pour les PA « grease ball »

- Formulation de PA dissous dans un excipient lipidique
- Les lipides gardent le PA dans une forme solubilisée
- La formulation doit garder le PA solubilisé pendant la digestion
- Les formulations peuvent augmenter la perméabilité intestinale du PA ou son transport par le système lymphatique

# Formulations lipidiques



| Type I<br>Huiles         | Type II<br>SEDDS                    | Type IIIA and IIIB<br>SEDDS/SMEDDS   | Type IV<br>Lipid-free   |
|--------------------------|-------------------------------------|--|---|
| Lipides, sans surfactant | Pas de composant soluble dans l'eau | Lipides et surfactants solubles dans l'eau et optionnellement un cosolvant | Comprend uniquement des surfactants solubles dans l'eau et des cosolvants |
| Pas ou peu de dispersion | Emulsion                            | IIIA: émulsion fine<br>IIIB: dispersion transparente                       | Solution micellaire   |
| Besoin de digestion      | Sera digéré                         | Digestion pas forcément nécessaire   | Digestion limitée   |

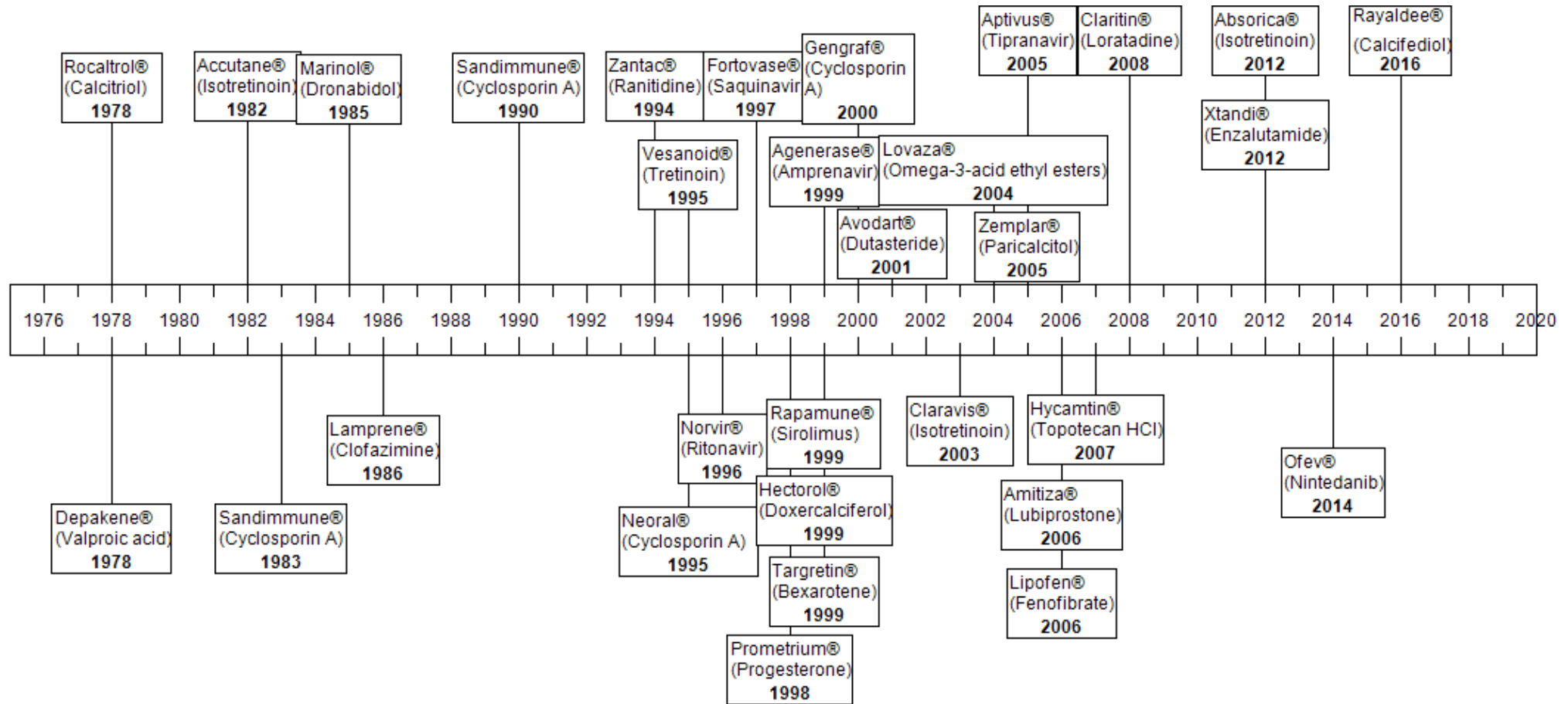
Hydrophilicité de la formulation →

← Digestion

SEEDS: Self Emulsifying Drug Delivery System  
SMEDDS: Self Micro Emulsifying Drug Delivery System



# Formulations lipidiques sur le marché



## Conclusions

- La caractérisation du PA à travers la préformulation est essentielle pour anticiper les challenges de biodisponibilités
- L'optimisation de la biodisponibilité doit être faite tôt dans le développement pour diminuer le risque d'échec
- La stratégie choisie doit être adaptée à chaque PA selon ses caractéristiques physico-chimiques

# Merci pour votre attention.

**Sonia Lombardo**

Engineer preformulation

[sonia.lombardo@seqens.com](mailto:sonia.lombardo@seqens.com)

**SEQENS**

All information contained in this document is strictly confidential and proprietary to SEQENS.  
Any disclosure, use or reproduction thereof is prohibited without the prior written specific consent of SEQENS.