



Formulation des médicaments à base de vitamine D

Laboratoire DC2N Différenciation et Communication Neuronale et Neuroendocrine
Equipe 4 : Physiopathologie des tumeurs prostatiques et corticosurrénales

INSERM 1239

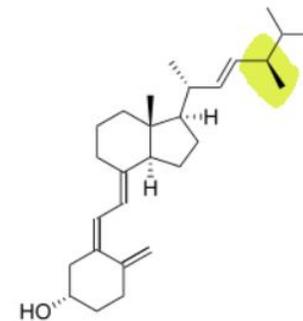
UFR de Santé - Université de Rouen

Dr BOUNOURE Frédéric

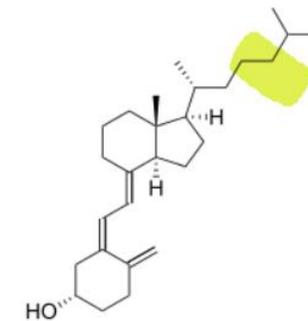
Découverte de la vitamine D



- ▶ Découverte des propriétés curatives de l'huile de foie de morue contre le rachitisme en 1824 par l'allemand D. Schütte
- ▶ Identification d'une vitamine liposoluble dont la carence conduit au rachitisme en 1919 par Edward Mellanby
- ▶ En 1932, Adolf Windaus isole la vitamine D2, puis en 1934 la vitamine D3



Ergocalciferol
(Vitamin D2)



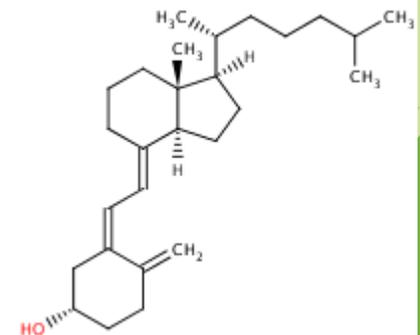
Cholecalciferol
(Vitamin D3)

Nomenclature

Recommended name	Current trivial name	Other names
Calcidiol or cholecalciferol	cholecalciferol	vitamin D ₃ , colecalciferol*
Ercalcidiol or ergocalciferol	ergocalciferol*	vitamin D ₂ , calciferol
Calcidiol	25-hydroxycholecalciferol	calcifediol*
(1 <i>S</i>)-Hydroxycalcidiol	1 α -hydroxycholecalciferol	alfacalcidol*
(24 <i>R</i>)-Hydroxycalcidiol	24(<i>R</i>),25-dihydroxycholecalciferol	
Calcitriol*	1,25-dihydroxycholecalciferol	
Calcitriol	1,24(<i>R</i>),25-trihydroxycholecalciferol	
25-Fluorocalcidiol	25-fluorocholecalciferol	
Ercalcidiol	25-hydroxyergocalciferol	
Ercalcitriol	1,25-dihydroxyergocalciferol	
Ertacalcidiol	tachysterol ₂	
Tacalcidiol	tachysterol ₃	
(5 <i>E</i>)-Isocalcidiol	isovitamin D ₃	
22,23-Dihydroercalcidiol or (24 <i>S</i>)-methylcalcidiol	vitamin D ₄	
(5 <i>E</i>)-(10 <i>S</i>)-10,19-Dihydroercalcidiol	dihydratachysterol ₂	hytakerol, dihydratachysterol*
(6 <i>Z</i>)-Tacalcidiol	precalciferol	previtamin D
(24 <i>S</i>)-Ethylcalcidiol	vitamin D ₅	
(22 <i>E</i>)-(24 <i>R</i>)-Ethyl-22,23-didehydrocalcidiol	vitamin D ₆	

* WHO-approved nonproprietary name.

Le terme vitamine D devrait être utilisé comme un terme général pour décrire tous les stéroïdes qui présentent qualitativement l'activité biologique du calcidiol.



Source de vitamine D

Conversion UI : 1mg = 40.000 UI



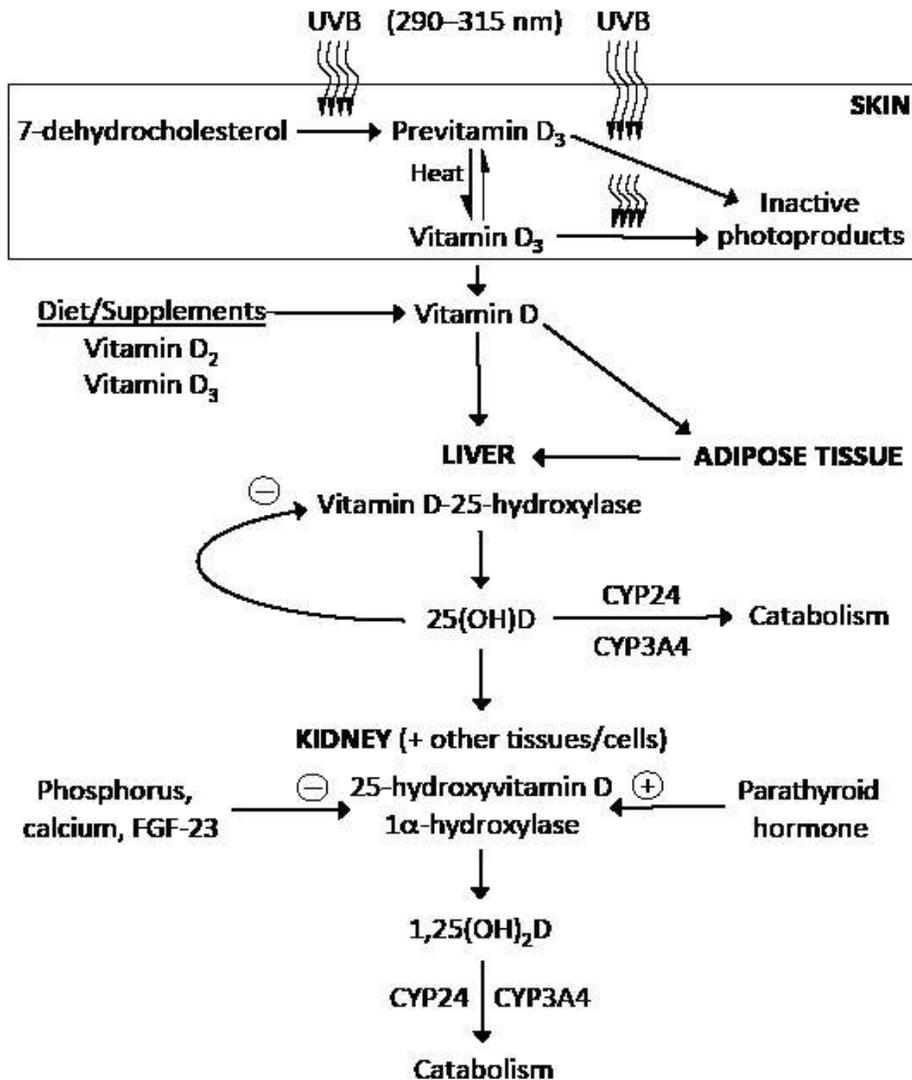
Apport alimentaire 10%

- Cholecalciferol : origine animale
- Ergocalciférol : origine fongique



90% de synthèse endogène

Métabolisme de la vitamine D

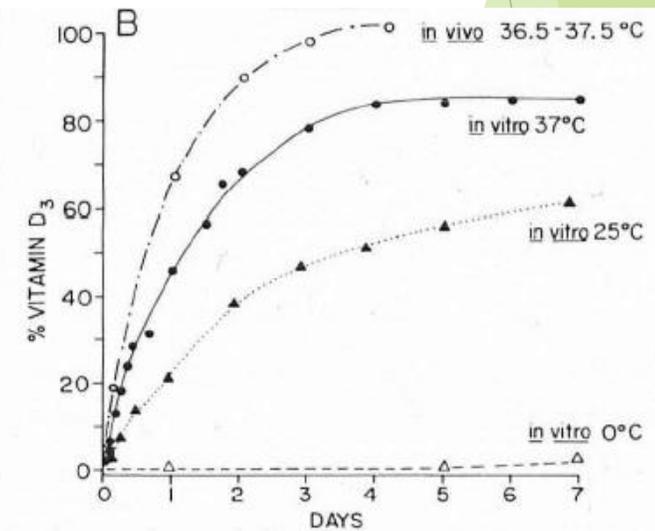
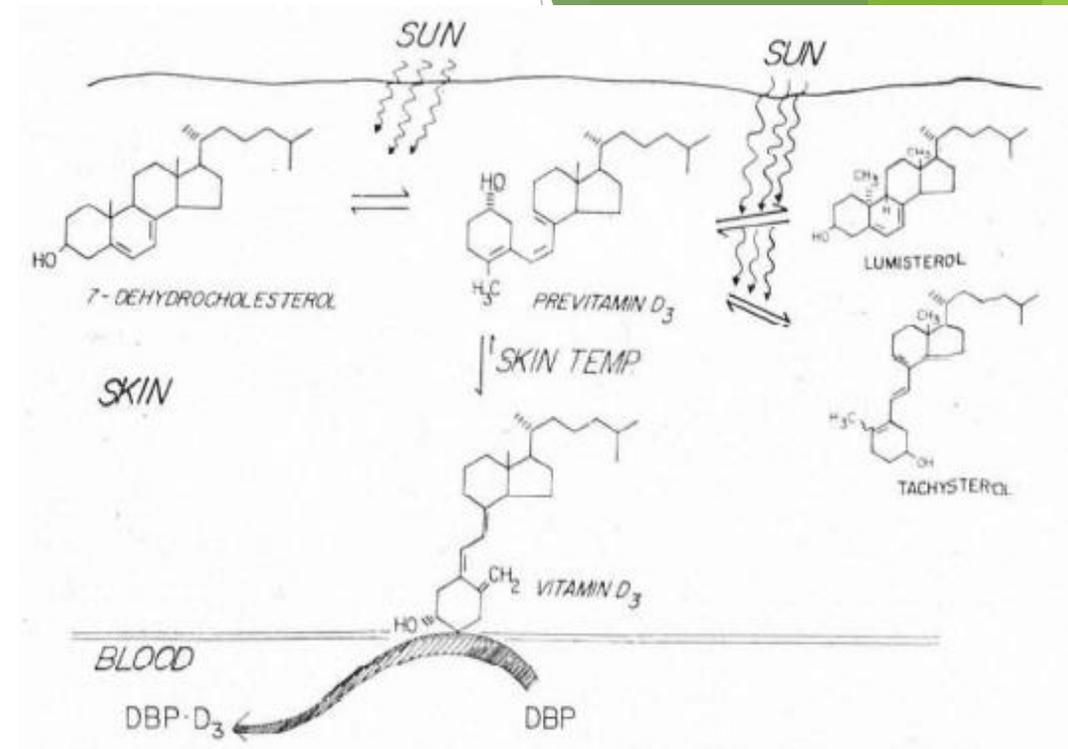


- 2 sources de vitamine D
 - La synthèse cutanée
 - L'alimentation
- Stockage au niveau du foie / tissu adipeux
- Hydroxylation au niveau du foie
- Seconde hydroxylation au niveau du rein en 1,25 hydroxy vitamine D
- Dégradation par les cytochromes

La photosynthèse cutanée

- ▶ Photoconversion du 7-DHC
 - ▶ Clivage de la liaison C9-C10 par les UV B
 - ▶ λ 280 à 315 nm
- ▶ Isomérisation thermique
 - ▶ Un équilibre entre 2 conformations
 - ▶ Favoriser par la température : ++ 37°C
- ▶ Un mécanisme de transport

Affinité importante pour l'alpha1 globuline plasmatique



Les facteurs influençant la synthèse cutanée

- ▶ Type de peau

La mélanine ralentit la conversion du 7-DHC en pré-vitamine D3

- ▶ La localisation géographique

Tropique : augmentation de l'exposition aux UV

Angle de pénétration de la lumière :

- ▶ Temps d'exposition

Un temps trop long est favorable à la formation des métabolites non actifs

Skin type(s)	Simulated geographic location	Time (hr) of exposure to simulated solar UV radiation to maximize preD ₃ formation	% Lumisterol ₃ formation after 3-hr exposure of simulated solar UV radiation
Type III ^a	Equator ^c	0.50–0.75 ^e	40
Type V ^a	Equator	1.00–1.50	20
Type VI ^a	Equator	3.00–3.50	14
Type III ^b	Equator	0.25–0.50	48
Type III ^b	Boston ^d	0.50–1.00	30

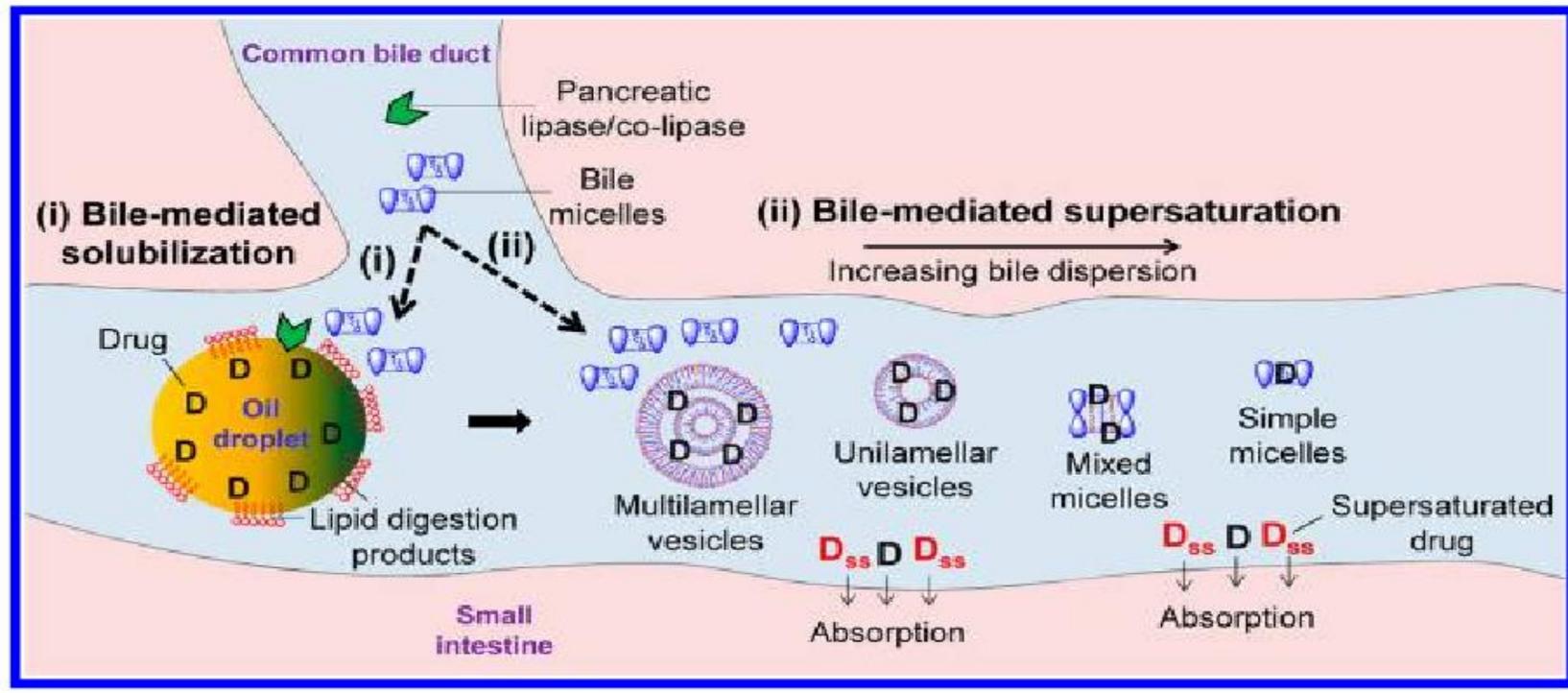
Les molécules disponibles

Molécule	Spécialités	Pharmacocinétique
Ergocalciferol	Sterogyl	Ses sites de stockage essentiels sont le tissu adipeux, les muscles, mais aussi le sang. La 25-hydroxyvitamine D liée à sa protéine porteuse est la forme majeure de réserve circulante de la vitamine D. Sa demi-vie dans le sang est de 15 à 40 jours.
Cholecalciferol	Uvedose Zyma D	Idem Ergocalciferol
Calcifediol	Dedrogyl	Sa demi-vie est de l'ordre de 18 à 21 jours et son stockage dans les graisses est moins important que celui de la vitamine D en raison, vraisemblablement, de sa plus faible liposolubilité.
Alfacalcidol	UN ALFA	Conversion en 1-alpha 25 (OH) 2 D3, même dans les cas où la 1-alpha hydroxylase rénale est inopérante La demi-vie d'élimination est d'environ 24 heures
Calcitriol	Rocaltrol	La demi-vie plasmatique est de quelques heures mais les effets biologiques peuvent persister 2 à 4 jours

Lipophilie
+++

Lipophilie

Absorption de la vitamine D



Les vitamines D2 et D3 sont toutes deux des molécules relativement non polaires et doivent donc être solubilisées par incorporation dans des solutions micellaires bile-sel pour être absorbées à la phase aqueuse. L'absorption se produit principalement dans l'intestin grêle proximal et est influencée par les sécrétions gastriques, pancréatiques et biliaires, la formation de micelles, la diffusion à travers du mucus, l'absorption par l'épithélium et le transport hors de la cellule intestinale

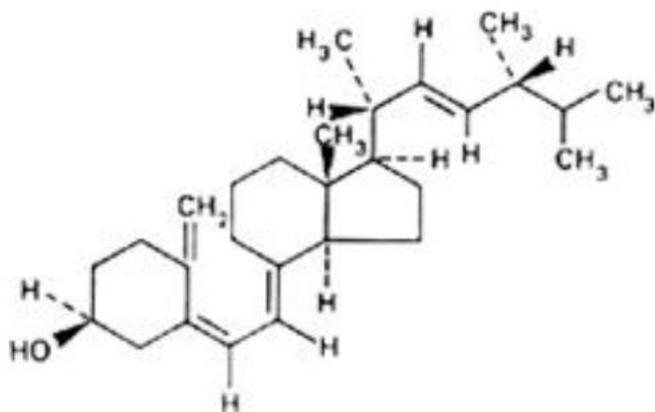
Propriétés physico-chimiques

Ergocalciferol (Ergocalciferolum)

Molecular formula. $C_{28}H_{44}O$

Relative molecular mass. 396.7

Graphic formula.



Chemical name. (5Z,7E,22E)-9,10-Secoergosta-5,7,10(19),22-tetraene-3 β -ol; 24-methyl-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraene-3 β -ol; CAS Reg. No. 50-14-6.

Other name. Vitamin D₂.

Description. Colourless or slightly yellowish crystals or a white or slightly yellowish, crystalline powder; odourless or almost odourless.

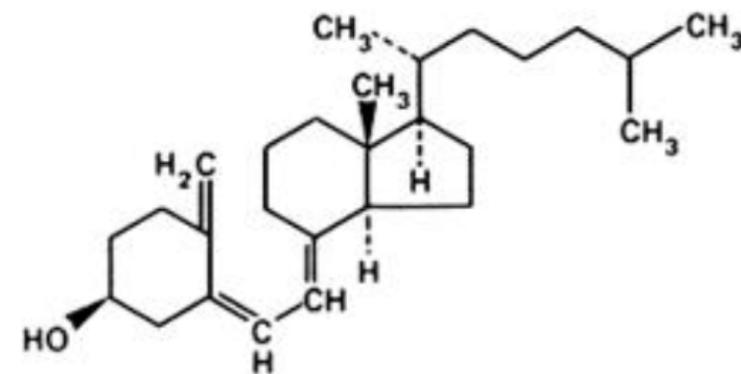
Solubility. Practically insoluble in water; freely soluble in ethanol (~750 g/l) TS, acetone R and ether R.

Colecalciferol (Colecalciferolum)

Molecular formula. $C_{27}H_{44}O$

Relative molecular mass. 384.7

Graphic formula.



Chemical name. (5Z,7E)-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3 β -ol; CAS Reg. No. 67-97-0.

Other name. Cholecalciferol.

Description. Colourless crystals or a white, crystalline powder; odourless.

Solubility. Practically insoluble in water; soluble in ethanol (~750 g/l) TS, ether R.



Des molécules non solubles dans l'eau (ng/mL)

Un produit instable

- ▶ Un produit très sensible
 - ▶ Isomérisation thermique
 - ▶ Oxydation
 - ▶ Photoconversion

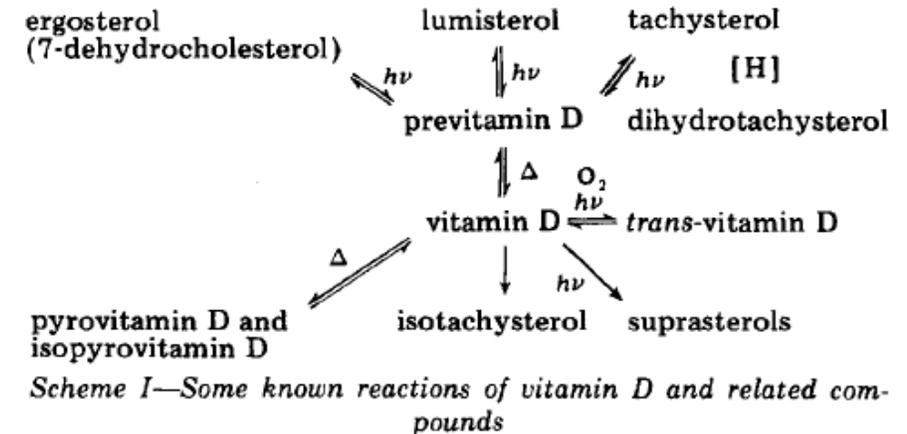


Table I—Degradation of Ergocalciferol and Cholecalciferol at 25°

Days	Ergocalciferol Remaining ^{a,b} , %			Cholecalciferol Remaining ^{a,b} , %		
	In a Desiccator	85% RH	Anaerobic	In a Desiccator	85% RH	Anaerobic
1	101, 106	101, 101	100			99
7	99, 97	99, 100		99, 96	99, 96	
15	88, 89, 88, 87	97, 96	100, 98	100, 100	99, 100	101, 103
25	71, 72	100, 100	98	100, 101, 100	91, 90	99, 100
56	3, 5, 4, 2	79, 77	101, 100	99, 99	86, 89	101, 103

^a Samples always were stored in the dark. ^b Individual values are individual assays of separate weighings, and each is based on an average of at least two injections. When more than two values appear in a single block, they were obtained at 6-month intervals as a check of reproducibility.

Table II—Degradation of Ergocalciferol and Cholecalciferol at 40°

Days	Ergocalciferol Remaining ^{a,b} , %		Cholecalciferol Remaining, %	
	85% RH	45% RH	85% RH	45% RH
0.66	100, 97, 98	99, 99	80, 79	85, 82
1	99, 99, 98	96, 97, 97	65, 63	75, 79
3	91, 94	91, 91	49, 47	69, 68
7	89, 86, 85	20, 19	20, 15, 16	62, 69
10	78, 78, 78, 79	— ^c	7, 10, 9	
14	51, 52			
21	35, 33, 31	— ^c	3, 3	4, 3

^{a,b} Same as in Table I. ^c Not detectable.

Etude de stabilité en condition ICH sur la poudre

Un produit instable

Table III—Degradation of Ergocalciferol and Cholecalciferol on Different Container Surfaces

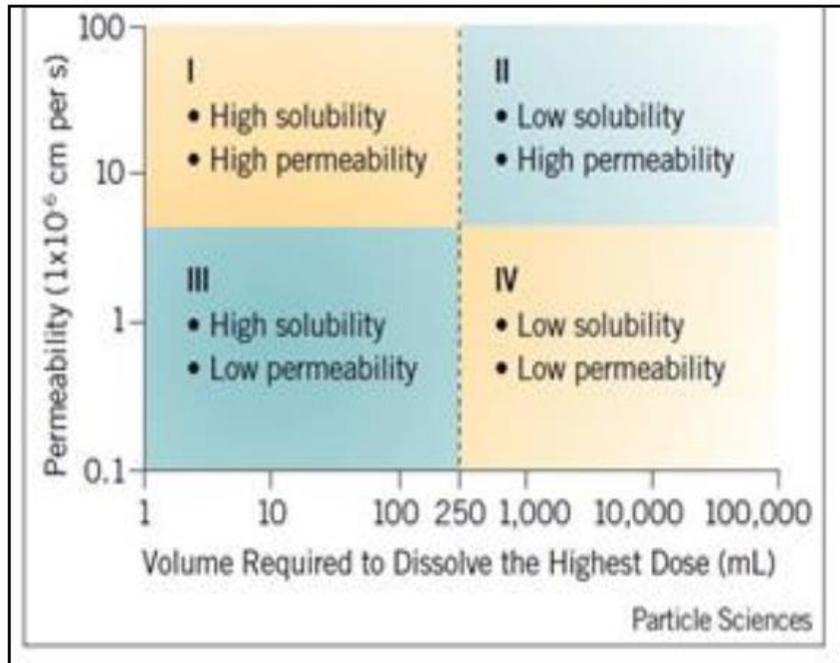
Container	Isomer Remaining after 7 Days at 40° and 45% RH, %	
	Ergocalciferol	Cholecalciferol
Aluminum weighing boats	16, 17	69, 62
Glass weighing dishes	19, 20	69, 69
Polystyrene weighing boats (disposable)	38, 35	66, 72
High-density polyethylene bottles	26, 30	73, 73
Polypropylene bottles (multiple-unit containers)	45	76

Etude d'interaction contenant / contenu
++ contenant plastique



Meilleure stabilité du cholecalciferol

Classification biopharmaceutiques des PA (BCS)



Dans cette classification, la solubilité d'un principe actif est considérée comme « haute » quand la plus forte dose thérapeutique est soluble dans 250 mL, ou moins, de tampon à pH 1-7.5, à 37°C

La perméabilité d'un principe actif est « importante » si son passage transmembranaire in vitro est supérieur ou égal à 85 % de la dose administrée.

Nécessité d'outils galéniques pour développer un médicament avec une molécule de type II ou de type IV

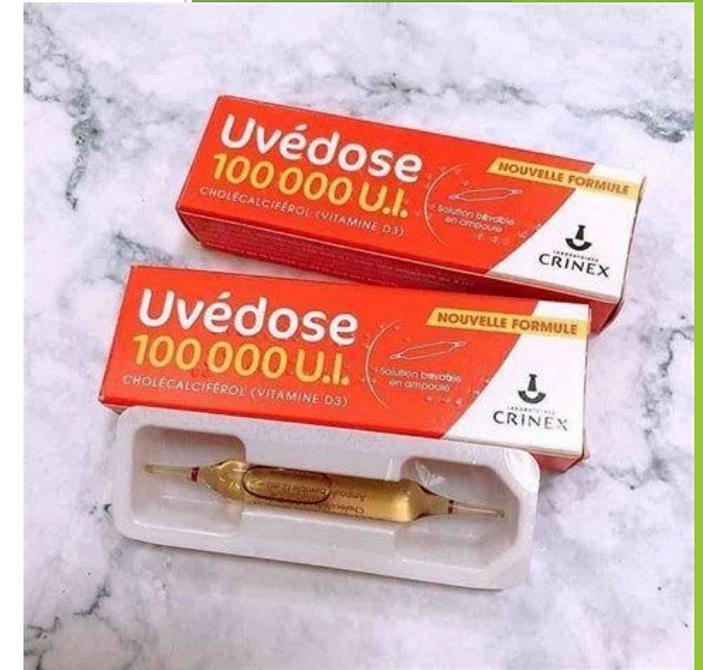
Vitamine D : molécule de type II avec un fort problème de stabilité

Les formes galéniques disponibles

Molécule	Spécialités	Pharmacocinétique
Ergocalciferol	Sterogyl	Solution buvable en ampoule Solution buvable en flacon compte goutte Solution injectable
Cholecalciferol	Uvedose Zyma D Adrigyl Kipos	Solution buvable en ampoule Solution buvable en flacon compte goutte Capsule molle
Calcifediol	Dedrogyl	Solution buvable en flacon compte goutte
Alfacalcidol	UN ALFA	Capsule molle Solution buvable Solution injectable
Calcitriol	Rocaltrol	Capsule molle

Les formes liquides orales

- ▶ Les formes liquides sont les plus adaptées chez les nouveaux-nés et les jeunes enfants qui présentent des difficultés à avaler une forme solide.
- ▶ Elle permet l'ajustement de la dose en fonction des caractéristiques du patient
- ▶ Les solutions
 - ▶ Définition :
 - Préparation liquide obtenue par dissolution du ou des PA dans de l'eau, dans un autre solvant ou mélange de solvants
 - ▶ Intérêts :
 - Le temps d'absorption est plus court que pour les formes sèches de type comprimé et leur biodisponibilité est plus élevée
 - ▶ Limites :
 - Le PA doit être soluble dans le solvant.
 - Ses caractéristiques organoleptiques doivent être agréables.



Les formes liquides orales

Molécule	Spécialités	Excipient
Ergocalciferol	Sterogyl	Ampoule : ALCOOL ETHYLIQUE A 96% 1,4 ML/1,5ML EAU PURIFIEE QSP1,5 ML AZOTE (GAZ) Flacon compte gouttes : ALCOOL ETHYLIQUE A 96% 93,60 ML/100ML HYDROQUINONE EAU PURIFIEE
Cholecalciferol	Uvedose	SACCHARINE SORBIQUE ACIDE CITRON ESSENCE GLYCERIDES POLYOXYETHYLENES GLYCOLISES
	Zyma D	ORANGE DOUCE ESSENCE TOCOPHEROL OLIVE HUILE QSP 1 ML

Les formes liquides orales

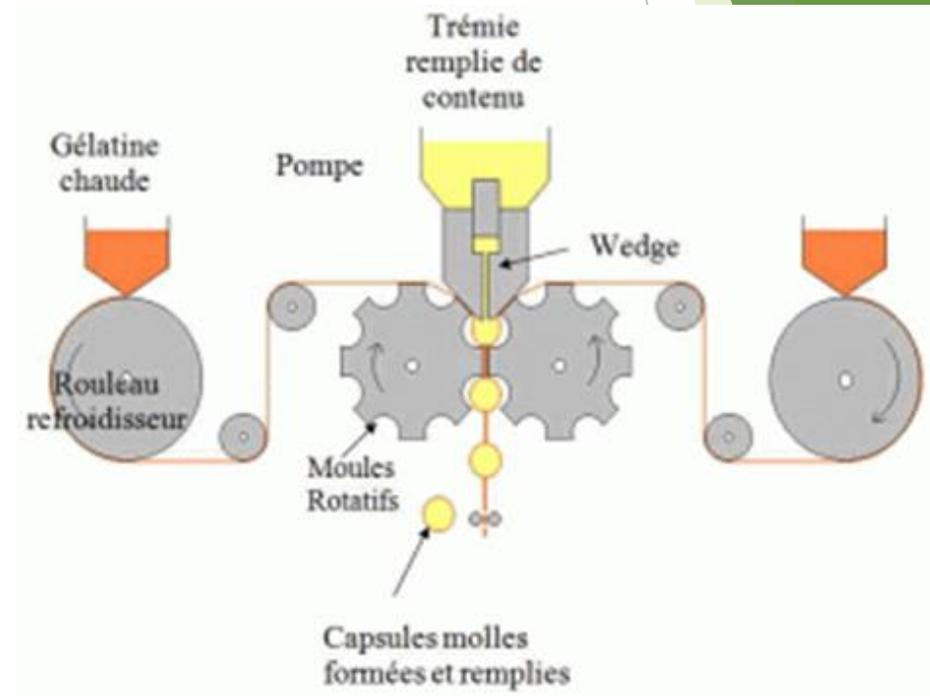
Molécule	Spécialités	Excipients
Cholecalciferol	Adrigyl	BUTYLHYDROXYTOLUENE SORBIQUE ACIDE CITRON ESSENCE GLYCERIDES POLYGLYCOSYLES INSATURES
Calcifediol	Dedrogyl	PROPYLENE GLYCOL
Alfacalcidol	UN ALFA	PARAHYDROXYBENZOATE METHYLE 1,5 MG/ML GLYCEROL CITRIQUE ACIDE SODIUM CITRATE SORBITOL ALCOOL ETHYLIQUE 100 MG/ML EAU PURIFIEE Conserver le flacon, à l'abri de la lumière dans le bas du réfrigérateur (environ 4 °C) en évitant le gel.

Les capsules molles

- ▶ Définition :
Les capsules molles sont des préparations solides constituées d'une enveloppe molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de substance(s) active(s). L'enveloppe est à base de gélatine ou d'autres substances dont la consistance peut être adaptée par addition, par exemple, de glycérol ou de sorbitol.
- ▶ Limite :
 - Cette forme ne convient pas aux enfants qui ont des difficultés à déglutir
 - A partir de 6 ans



Un procédé de fabrication complexe



Formulation

Molécule	Spécialités	Composition
Cholecalciferol	Kipos	Huile de maïs
Alfacalcidol	UN ALFA	Huile de sésame Tocopherol
Calcitriol	Rocaltrol	Triglycérides à chaîne moyenne Butylhydroxytoluène Butylhydroxyanisole

Dispersion du principe actif dans une huile + ajout d'un antioxydant

Milieu huileux très favorable à la conservation

Les solutions injectables

- Définition:

Les solutions injectables sont des préparations stériles destinées à être injectées dans le corps humain.

Elles peuvent nécessiter l'emploi d'excipients pour assurer l'isotonie au sang, ajuster le pH, augmenter la solubilité, permettre la conservation des PA, assurer une action antimicrobienne

Les récipients sont constitués si possible de matériaux suffisamment transparents pour permettre la vérification visuelle de l'aspect du contenu

Les solutions stériles sont préparées par mise en solution des PA dans de l'eau ppi ou un liquide stériles non aqueux ou un mélange des 2.

Les solutions injectables sont limpides

Formulation

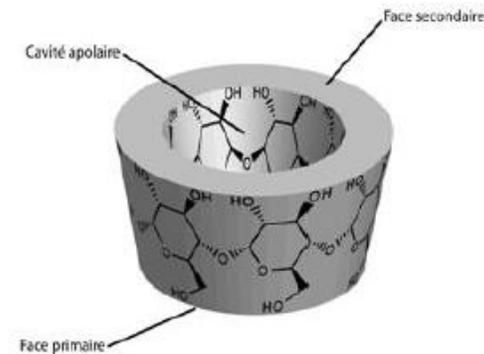
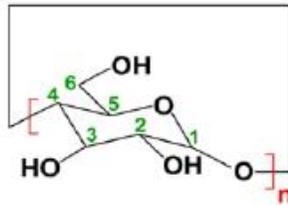
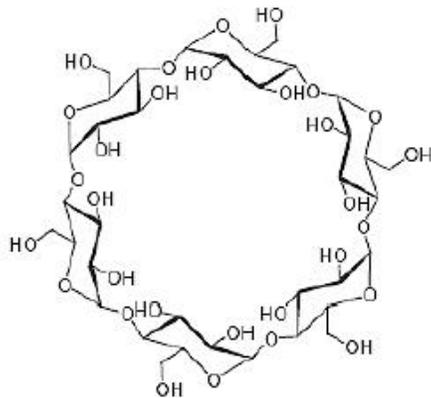
Molécule	Spécialités	Composition
Alfacalcidol	UN ALFA	CITRIQUE ACIDE MONOHYDRATE SODIUM CITRATE EAU PPI <i>A conserver au réfrigérateur (à température comprise entre + 2 °C et + 8 °C). Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur pour les protéger de la lumière.</i>

Quantité faible de principe actif permettant une solubilisation dans l'eau et donc une administration IV

Conservation au réfrigérateur impérative

Développement d'une forme gélule

- ▶ Complexation du principe actif par les cyclodextrines
 - ▶ Les cyclodextrines (CD) sont des oligosaccharides cycliques non réducteurs constitués généralement de 6 à 8 unités de glucose obtenues par hydrolyse enzymatique de l'amidon
 - ▶ Les PA hydrophobes pourront se placer dans la cavité de la CD et ainsi être solubilisées dans l'eau grâce à l'hydrosolubilité des cyclodextrines.
 - ▶ Elles peuvent augmenter la biodisponibilité, la solubilité ou la stabilité et diminuer la saveur désagréable de certaines molécules.

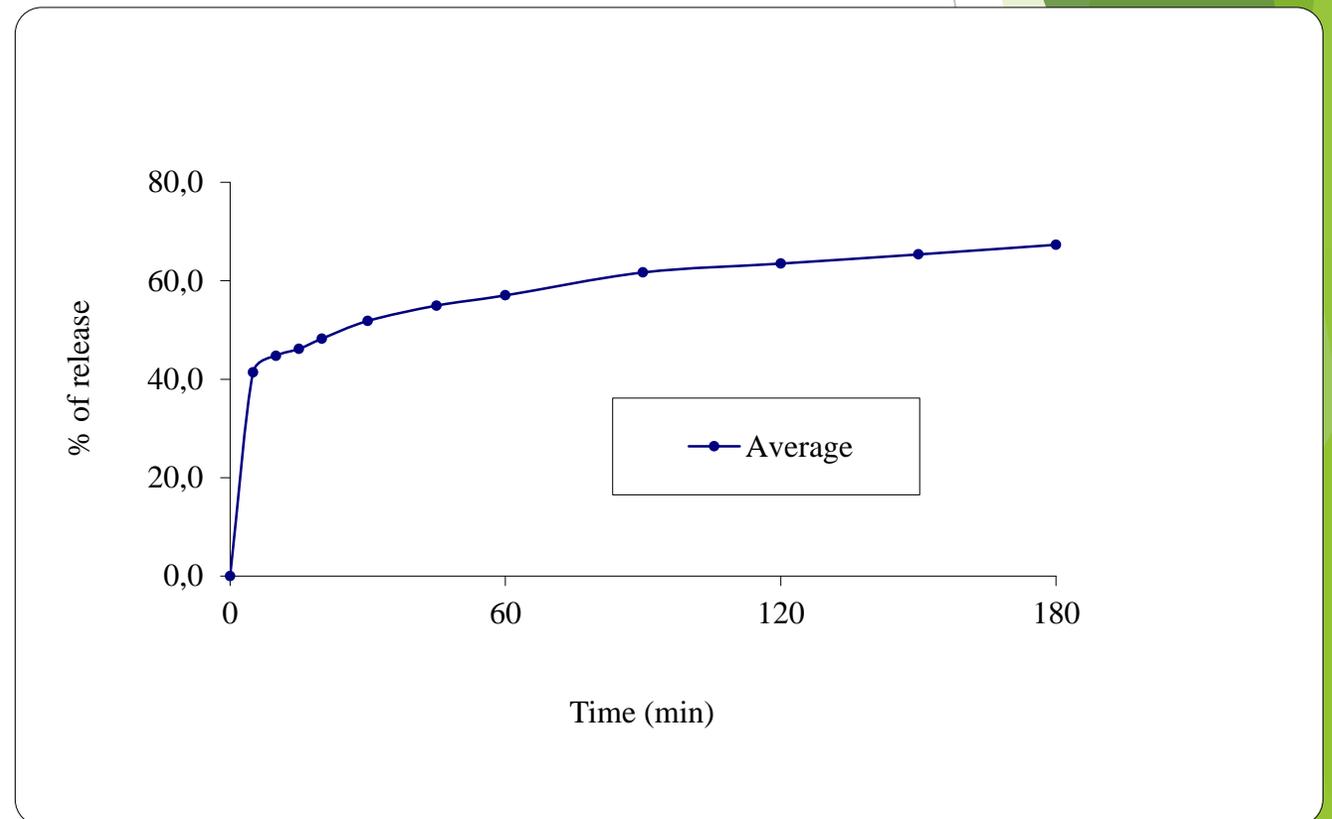


Etude préliminaire avec un essai de dissolution

Etude de la libération du cholecalciferol d'une gélule contenant 2,5mg d'actif



Dosage par HPLC



Merci de votre attention

