



République Algérienne Démocratique et populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et
de la recherche scientifique



UNIVERSITE DE CONSTANTINE 3
SALAH BOUBNIDER

FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

PRESENTE EN VUE DE L'OBTENTION DU
DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présenté par :

M^{elle} Tamine Nour Elhouda

M^{elle} Wend-Yam Lydie Zongo

M^r Tanguy Armel Kaboré

THEME

**PREPARATIONS POUR INHALATION :
DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE ET
PROGRES TECHNOLOGIQUES**

SOUTENU LE 19/09/2021

Devant les membres du Jury :

Mme. Benabdallah Khodja Amina Présidente Maitre assistante en ph. Galénique

Mme. Mazhoud Khatima Examinatrice Maitre assistante en Botanique

Mme. Benhamouda Imène Encadrante Maitre assistante en ph. Galénique

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020-2021

TABLE DES MATIERES

Pages

Remerciement	i
Dédicaces	ii
Liste des figures	ix
Liste des tableaux	xii
Liste des abréviations	xiii
Introduction générale	xvi
CHAPITRE I : Préparations pour inhalation	
I.1 Généralités	1
I.1.1 Historique de l'inhalation et des inhalateurs.....	1
I.1.2. Rappels anatomo-physiologiques de l'appareil respiratoire.....	2
I.1.2.1. Anatomie de l'appareil respiratoire.....	2
I.1.2.2. Physiologie et histologie de l'appareil respiratoire.....	4
I.1.2.3. Mécanisme de dépôt des particules solides dans les poumons.....	5
I.1.2.4. Avantages et inconvénients de la voie pulmonaire.....	7
I.2. Définitions et classifications des systèmes pour inhalation.....	8
I.2.1. Définition d'un aérosol.....	8
I.2.2. Les systèmes de distribution des préparations pour inhalation.....	9
I.2.2.1. Les nébuliseurs.....	9
I.2.2.2. Les inhalateurs doseurs pressurisés (pMDI)	10
I.2.2.3. Avantages et inconvénients de l'inhalateur doseur pressurisé (pMDI).....	12
I.2.2.4. Inhalateur de poudre sèche (DPI).....	13
I.2.2.5. Avantages et inconvénients de l'inhalateur de poudre sèche.....	15
CHAPITRE II : Développement et progrès technologiques d'un inhalateur doseur pressurisé	
II.1. La recherche Fondamentale.....	16
II.2. Le développement.....	16

II.3. Les différentes phases de recherche et développement	16
II.3.1. Évaluation préclinique.....	16
II.3.2. Évaluation clinique chez l'homme.....	16
II.4. Développement d'un inhalateur doseur pressurisé (pMDI)	19
II.4.1. Préformulation de l'inhalateur doseur pressurisé.....	19
II.4.1.1. Influence des conditions environnementales.....	19
II.4.1.1.1. Impaction inertielle	19
II.4.1.1.2. Température.....	20
II.4.1.1.3. L'humidité.....	21
II.4.1.1.4. Débit d'inhalation.....	22
II.4.1.2. Stabilité.....	22
II.4.1.2.1. Stabilité chimique.....	23
II.4.1.2.2. Stabilité physique.....	23
II.4.1.2.3. Stabilité mécanique.....	29
II.4.1.3. Polymorphisme	30
II.4.1.4. L'impact des propriétés de la poudre dispersée sur la stabilité de l'inhalateur doseur pressurisé	32
II.4.1.4.1. La taille des particules.....	32
II.4.1.4.2. Densité.....	35
II.4.1.5. Interactions particule-particule et particule-emballage.....	37
II.4.2. Formulation pharmaceutique.....	38
II.4.2.1. Les différents composants chimiques de la formulation	38
II.4.2.2. Le procédé de fabrication	42
II.4.2.2.1. Micronisation.....	42
II.4.2.2.2. Remplissage	42
II.4.2.2.3. Articles de conditionnement.....	51
II.4.2.3. Conception et innovation de valve MDI.....	52
II.4.2.3.1. Conceptions de valves MDI conventionnelles.....	53

II.4.2.3.2. Modèles de valves alternatives.....	54
II.4.2.3.3. Matériaux et revêtements de valves.....	56
II.4.2.3.4. Conception et innovation du flacon pMDI	58
II.4.2.3.4. Conception et innovation de l'actionneur pMDI.....	60
II.4.2.3.5. Utilisation des appareils supplémentaires avec MDI (Compteur de doses et indicateurs de contenu)	61
II.5. Caractérisation de l'inhalateur doseur pressurisé	66
II.5.1. Dose délibérée	65
II.5.2. Poids par actionnement.....	67
II.5.3. Dépôt de l'actionneur.....	67
II.5.4. La pression.....	68
II.5.5. La limite microbienne.....	68
II.5.6. L'amorçage.....	69
II.5.7. Dépôt de médicament in vitro de la dose émise.....	69
II.5.7.1. L'impacteur à deux étages.....	70
II.5.7.2. L'impacteur en Cascade d'Andersen.....	70
II.5.7.3. L'impacteur pharmaceutique de nouvelle génération.....	71
II.5.8. Analyse de la taille des particules au microscope.....	71
II.5.9. Identification du produit pharmaceutique.....	72
II.5.10. L'apparence.....	72
II.5.11. Les impuretés liées au médicament, au contenu du médicament dans le flacon, et au poids net de remplissage	72
II.5.12. Taux de fuite USP	73
II.5.13. La teneur en eau.....	73
II.5.14. Motif de pulvérisation et géométrie du panache	74
II.5.15. Les particules étrangères.....	74
II.5.16. Les extractibles	75
II.5.17. Dosage des excipients conservateurs et stabilisants (le cas échéant)	75

CHAPITRE III : Développement et progrès technologiques d'un inhalateur de poudre sèche

III.1. Facteurs influençant la performance des aérosols de poudre sèche.....	76
III.1.1. Les forces inter-particulaires	76
III.1. 2. Forces de dispersion générées par le dispositif.....	77
III.1. 3. Forces de déposition des particules dans les poumons.....	78
III. 2. Formulation de l'inhalateur de la poudre sèche	79
III.2.1. Formulation simple.....	79
III. 2.2. Formulation avec des excipients.....	80
III.3. Fabrication de l'inhalateur de poudre sèche	84
III.3.1. Préparation de matières inhalables.....	84
III.3.1.1. Les méthodes dites « top-down »	84
III.3.1.2. Les méthodes dites « bottom-up ».....	86
III.3.2. Mélange ou agglomération.....	89
III.3.3. Remplissage dans les articles de conditionnement primaire.....	91
III. 3.3.1. Technique utilisant le système d'air comprimé.....	92
III. 3.3.2. Technique utilisant la vibration.....	93
III.4. Essais sur les poudres pour inhalation.....	95
III.4.1. Uniformité de la dose délivrée.....	95
III.4.2. Dose en particules fines.....	96
III.4.3. Nombre de livraisons par inhalateur pour inhalateurs multidoses.....	99
III.5. Progrès technologiques dans la formulation des DPI.....	100
III .5.1. Technologies habilitantes d'ingénierie.....	100
III .5.2. Nouveaux types de particules utilisés	101
III .5.2.1. Les liposomes.....	101
III .5.2.2. Particules PulmoSphères.....	102
III .5.2.3. Grandes particules poreuses.....	104
III .5.2.4. Nanoparticules.....	104

III .5.2.5. Types de molécules utilisées.....	106
III .5.3. Progrès réalisés sur le dispositif d'inhalation.....	106
CHAPITRE IV : Aspect réglementaire et Annexes	
IV.1. Aspect réglementaire	109
IV.1.1. Contexte réglementaire général.....	109
IV.1.2. Directives.....	110
IV.2. Annexes.....	111
Conclusion.....	117
Références bibliographiques	
Résumé	

RESUME

L'efficacité des pMDI et DPI est conditionnée par divers paramètres qui font l'objet d'études lors du développement pharmaceutique de ces produits. Ainsi le dépôt d'un PA dans les tissus pulmonaires cibles est fonction de son Dae qui doit être compris entre 1 et 5 μm . Pour se faire, plusieurs techniques sont utilisées en vue de réduire la taille des PA.

Le développement galénique des pMDI passe par une étape de remplissage dans les articles de conditionnement qui est une étape critique à cause de l'ajout du propulseur qui est un gaz volatil. Il se fait selon deux techniques : un remplissage à froid et un remplissage sous pression. Plusieurs paramètres doivent être contrôlés pendant ce processus pour assurer un remplissage correct.

Quant au développement des DPI, outre les étapes de réduction de la taille du PA, nous avons une étape de mélange avec le/les excipient(s). S'en suit l'étape de remplissage ; deux systèmes de remplissage ont été abordés dans ce mémoire. Il s'agit de celui utilisant la vibration et celui à air comprimé.

Afin de s'assurer de l'efficacité, de l'innocuité et de la qualité de ces différentes préparations, des essais sont établis et doivent être réalisés conformément aux indications des différentes Pharmacopées.

Mots clés : pMDI, DPI, Diamètre aérodynamique, Valve, Indicateur de doses.....

ABSTRACT

The efficiency of pMDI and DPI is conditioned by various parameters which are subject of the studies during the pharmaceutical development of these products. Therefore, the submission of the API in the target pulmonary tissues depends on its Dae, which must be between 1 and 5 μm . For that, several techniques are used to reduce the size of the API.

The galenic development of pMDI is based on the filling process which is a critical step because of the addition of the volatile propellant. It can be divided into two common procedures; cold filling and pressure filling. Several parameters must be controlled during this process to provide a proper filling.

About the development of DPIs, in addition to the process of size reducing of the API, there is its mixing with the excipient (s). The mixing is followed by filling which is divided into two systems, the first is by vibrations and the second is by compressed air.

To ensure the efficiency, safety, and quality of these different preparations, tests have to be drawn up and achieved under the indications of the different Pharmacopoeias.

Key words: pMDI, DPI, filling, powder, impactor, Valve

ملخص

إن فعالية أجهزة استنشاق الجرعات المضغوطة وأجهزة استنشاق المسحوق الجاف مشروطة بمعايير مختلفة تمت دراستها أثناء التطوير الصيدلاني لهذه المنتجات, وبالتالي فإن ترسب المادة الفعالة في أنسجة الرئة المستهدفة يعتمد على قطرها الديناميكي الهوائي ، والذي يجب أن يتراوح بين 1 و 5 ميكرومتر، و للقيام بذلك ، يتم استخدام عدة تقنيات لتقليل من حجم جزيئات هذه المادة.

يتم التطوير الصيدلاني لأجهزة استنشاق الجرعات المضغوطة بخطوة الملء في مواد التعبئة الأولية وهي خطوة حاسمة بسبب إضافة الغاز المتطاير. يتم هذا باستخدام طريقتين: التعبئة باستعمال الحرارة الباردة والتعبئة باستعمال الضغط. إذ يجب فحص العديد من الخصائص أثناء هذه العملية لضمان الملء الصحيح.

بالنسبة لتطوير أجهزة استنشاق المسحوق الجاف، بالإضافة إلى خطوات التقليل من حجم جزيئات المادة الفعالة، لدينا خطوة للخلط مع المواد المتبقية. يتبعها الملء في التعبئة الأولية ؛ كلا نظامي الملء تمت مناقشتهما في هذه الأطروحة. النظام الأول يستخدم الاهتزاز والآخر يستخدم الهواء المضغوط.

من أجل ضمان فعالية وسلامة وجودة هذه المنتجات المختلفة، يجب إجراء اختبارات عليها و التي تكون وفق معايير دساتير الأدوية المختلفة