



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire



Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université Salah Bounider Constantine 3

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème :

Quality by Design :

Formulation d'une suspension muco-adhésive de Budesonide
pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles

Réalisé par :

- HAMRI Hamza
- TATAR Manel
- CHABOU Mouna
- OUARAS Seloua Mounia

Encadré par :

Dr. BENHAMOUDA Imene

Maître-assistante hospitalo-universitaire
en pharmacie galénique

Membres du jury:

- **Dr BENABDALLAH KHOJA Amina**
Maître-assistante hospitalo-universitaire en pharmacie galénique
- **Dr. DEROUCHE Mohamed Tahar**
Maître-assistant hospitalo-universitaire en pharmacologie

Année universitaire : 2021-2022

TABLE DES MATIERES

LISTES DES FIGURES	IV
LISTE DES TABLEAUX	VI
LISTE DES ABREVIATIONS	VII
LISTE DES ANNEXES	IX
INTRODUCTION	1

Partie théorique

Chapitre I : la Quality by Design.....	4
1. Définition de la qualité.....	5
2. Évolution du concept de qualité et de sa gestion	5
2.1. L'ère préhistorique.....	5
2.2. L'ère préindustrielle.....	5
2.3. L'ère industrielle.....	5
3. Genèse et adoption de la quality by design (la qualité par conception).....	9
4. Définition de la QbD	10
5. Comparaison entre l'approche QbT et l'approche QbD	11
6. Les avantages de la QbD.....	12
6.1. En développement.....	12
6.2. En production.....	12
6.3. Lors des démarches réglementaires	13
7. Les éléments d'une formulation selon la démarche QbD	13
7.1. Établissement du profil cible de qualité du produit (QTPP).....	14
7.2. Détermination des attributs de qualité critiques (CQA)	16
7.3. L'étude de risques	17
7.5. Stratégie de contrôle	28
7.6. Amélioration continue	30
8. La Qualité par la conception analytique (AQbD)	31
8.1. Définition de l'AQbD	31
8.2. Méthodologie de l'AQbd	32
Chapitre II : Œsophagite à Éosinophiles	34
1. Anatomie et histologie de la muqueuse œsophagienne.....	35
2. Physiopathologie d'œsophagite à éosinophiles.....	37
3. Les processus immunitaires	38

4.	Thérapie.....	39
4.1.	Recommandation générale de traitement de l'œsophagite à éosinophiles	39
4.2.	Mécanisme d'activité et efficacité des glucocorticoïdes topiques oraux	42
4.3.	Les formulations des glucocorticoïdes topiques avalés	43
	Chapitre III : Muco-adhésion.....	50
1.	Les concepts d'adhésion et de bio-adhésion	51
2.	La muco-adhésion	51
2.1.	Définition de la muco-adhésion	51
2.2.	Définition des formes muco-adhésives	52
2.3.	Voies d'administration des formes muco-adhésives.....	52
2.4.	Avantages et inconvénients des formes muco-adhésives	53
3.	Le mucus	54
3.1.	Définition	54
3.2.	Composition et propriétés du mucus.....	55
3.3.	Fonctions.....	56
4.	Théories de la muco-adhésion.....	57
4.1.	Théorie du mouillage	57
4.2.	Théorie électrostatique.....	57
4.3.	Théorie de diffusion.....	58
4.4.	Théorie d'adsorption.....	59
4.5.	Théorie mécanique.....	59
4.6.	Théorie des fractures.....	60
5.	Mécanisme de la muco-adhésion	60
6.	Les facteurs affectant la muco-adhésion	61
6.1.	Facteurs inhérents au polymère	62
6.2.	Facteurs environnementaux	63
6.3.	Variables physiologiques	64
7.	Polymère de muco-adhésion	65
7.1.	Caractéristiques d'un polymère idéale.....	65
7.2.	Classification des polymères	65
8.	Evaluation de la muco-adhésion	69
8.1.	In vitro.....	69
8.2.	Ex-vitro	71
8.3.	Etude in vivo	73

Partie pratique

Matériels et méthode	75
• Matériels.....	75
• Méthode.....	79
Résultats et discussion	100
Conclusion et perspectives	112
Références bibliographiques.....	114
Annexes	122
Résumé	167

Abstract

Understanding the interactions between the formulation and the manufacturing processes towards final drug quality is the core of the Quality by Design approach, a systematic approach to pharmaceutical development that focuses on product and process understanding based on sound science and quality risk management. The objective of our work is to formulate a mucoadhesive suspension of BUDESONIDE for the treatment of eosinophilic esophagitis following the QbD approach. The formulations were planned using the design of experiments methodology following a Mixture Design model. The 16 experiments suggested by *Design Expert* software were prepared using the SAMYN method. The results of the analysis of variance (ANOVA) of the responses (CQA), gave: an F value >1 , a P value <0.05 , an R^2 value >0.95 , a difference between adjusted R^2 and predicted $R^2 <0.2$ and an accuracy > 4 for all 3 CQA. Numerical optimization offered a desirability score equal to 1, which gives the formulator the flexibility of the choice between several quantitative compositions guaranteeing all the compliance of the drug with the predefined requirements.

Keywords: eosinophilic esophagitis, BUDESONIDE, mucoadhesive, Mixture Design, ANOVA, Quality by Design, Design of experiments.

Résumé

La connaissance des interactions entre formulation et procédés de fabrication envers la qualité du médicament est au cœur de la démarche Quality by Design, approche systématique du développement pharmaceutique qui se focalise sur la compréhension du produit et du procédé en se fondant sur la science et la gestion du risque qualité. L'objectif de notre travail consiste à formuler une suspension muco-adhésive de BUDESONIDE pour le traitement de l'œsophagite éosinophile en adoptant la démarche QbD. Les formulations ont été planifiées en utilisant la méthodologie des plans d'expériences suivant le modèle Mixture Design. Les 16 expériences proposées par le logiciel *Design Expert*, ont été préparées par la méthode de SAMYN. Les résultats de l'analyse de variance (ANOVA) des réponses (CQA), ont donnés: une valeur $F > 1$, une valeur $P < 0.05$, une valeur $R^2 > 0.95$, une différence entre R^2 ajusté et R^2 prédit < 0.2 et une précision > 4 pour les 3 CQA. L'optimisation numérique a conférée un score de désirabilité égale à 1 ce qui offre une flexibilité de choix au formulateur entre plusieurs compositions quantitatives garantissant toutes la conformité du médicament aux exigences prédéfinies.

Mots clés: oesophagite à éosinophile, BUDESONIDE, mucoadhesive, Mixture Design, ANOVA, Quality by Design, Plan d'expériences.

الملخص

تعد معرفة العلاقات بين عمليات التصنيع و تركيبة الدواء أساس نهج Quality by design ، الذي يعتمد على تطوير المنتجات الصيدلانية من خلال فهم العمليات القائمة عليها علميا و تسيير مخاطر الجودة. الهدف من عملنا هو صياغة معلق لاصق مخاطي من BUDESONIDE لعلاج التهاب المريء اليوزيني من خلال الاعتماد على منهج QbD. تم تخطيط الصيغ باستخدام منهجية تصميم التجارب (Mixture Design model). تم إعداد التجارب الستة عشر التي اقترحها برنامج *Design expert* باستخدام طريقة SAMYN. أعطت نتائج تحليل الاستجابات (CQA): قيم $F < 1$ ، $p \text{ value} > 0.05$ ، $R^2 < 0.95$ ، والفرق بين R^2 adjusted و R^2 predicted > 0.2 ، $\text{precision} < 4$ للثلاثة CQA. يوفر التحسين العددي لدرجة استحسان قريبة جداً من 1، مما يوفر مرونة في اختيار التركيبة.

الكلمات المفتاحية: التهاب المريء اليوزيني، معلق لاصق مخاطي، BUDESONIDE، Mixture design، Quality by design، ANOVA.