



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE
ET POPULAIRE



Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université Salah Boubnider 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 :

***Design, formulation et évaluation d'un gel topique
d'ADAPALENE 0,1%***

Réalisé par :

- MOUNI BACHTARZI
- MOUNI BELGUECHI
- MALAK BEN CHIKH EL FEGOUN
- SALAH SAIDANI

Encadré par :

Dr. BENHAMOUDA Imene

Maître-assistante hospitalo-universitaire
en pharmacie galénique

Année universitaire 2022/2023

Table des matières

Liste des Figures	VI
Liste des Tableaux	IX
Liste des Abréviations	X
Liste des annexes	XII

Partie Théorique

INTRODUCTION	1
Chapitre 1 : La peau	5
1. Structure de la peau.....	5
1.1 Les tissus de la peau	5
1.1.1 L'épiderme	6
1.1.2 Le derme	6
1.1.3 L'hypoderme	8
1.2 Annexes.....	8
1.2.1. Les glandes sudoripares.....	8
1.2.2. Appareil pilo-sébacé.....	8
2. Les fonctions de la peau	9
3. Les voies de pénétration	10
3.1. Les glandes sébacées.....	10
3.2. La couche cornée.....	10
4. Les Facteurs de perméabilité.....	10
4.1. La peau	10
4.1.1. L'espèce.....	10
4.1.2. Lieu d'action.....	11
4.1.3. Age du patient.....	11
4.1.4. Facteur individuel.....	11

4.1.5. Hydratation cutanée.....	11
4.1.6. Irrigation sanguine.....	11
4.1.7. État pathologique.....	12
4.2. Le principe actif.....	12
4.2.1. Polarité des molécules.....	12
4.2.2. Le poids moléculaire.....	12
4.3. L'excipient.....	12
4.3.1. Notion de « véhicule ».....	12
4.3.2. Coefficient de partage.....	13
4.3.3. Propriétés tensioactives.....	13
4.3.4. Agents accélérant.....	13
Chapitre 2 L'acné.....	15
1. Définition de l'acné.....	15
2. Les types d'acné.....	16
3. Les degrés de sévérité de l'acné.....	17
3.1 Acné léger.....	17
3.2 Acné modéré.....	17
3.3 Acné sévère.....	17
4. Traitement.....	17
4.1 Les traitements administrés par voie orale.....	18
4.2. Les traitements administrés par voie topique.....	18
4.3. Autres traitements.....	23
Chapitre 3 Formulation des gels.....	25
1. Définition.....	25
2. Avantages et inconvénients des gels.....	26
2.1. Avantages.....	26
2.2. Inconvénients.....	26
3. Propriétés des gels.....	27

4. Caractéristiques d'un gel	28
4.1. Gonflement.....	28
4.2. Synérèse	28
4.3. Vieillessement.....	28
4.4. Structure	29
5. Utilisation des gels.....	30
6. Classification des gels	31
6.1 Selon la nature du solvant	31
6.1.1 Les hydrogels.....	31
6.1.2 Les organogels.....	32
6.1.3 Les xérogels.....	33
6.2 Selon l'aspect physique du gel.....	33
6.2.1 Un gel élastique	33
6.2.2 Un gel rigide	34
6.3 Selon les propriétés rhéologiques.....	34
6.3.1 Les gels plastiques	34
6.3.2 Les gels pseudo-plastiques	34
6.3.3 Les gels thixotropiques.....	35
7. Formulation des gels :	36
7.1 Composition	36
7.2 Les facteurs influençant la formulation des gels.....	39
7.3 La formulation proprement dite	40
8. La fabrication des gels.....	42
8.1 L'environnement	42
8.1.1. Locaux	42
8.1.2. Matériel.....	43
8.2 Les variables technologiques	43

8.2.1 L'ordre de mélange.....	43
8.2.2 Le milieu gélifiant	44
8.2.3 Les conditions de traitement et la durée du gonflement.....	44
8.2.4. L'élimination de l'air emprisonné	45
8.2.5. La purification de l'hydrogel.....	45
8.3 Matériels et équipements utilisés	45
8.3.1. Equipements pour le mélange	46
8.3.2. Equipements pour la réduction de taille :	47
8.3.3. Equipements pour le transfert des systèmes semi-solides.....	47
9. Conditionnement et conservation	48
9.1 Articles de conditionnement spécifiques	48
9.1.1. Tubes en aluminium	49
9.1.2. Tubes en plastique	49
9.1.3. Tubes en complexe alumino-plastique	49
9.1.4. Systèmes doseurs.....	49
9.1.5. Récipients pressurisés.....	49
9.1.6. Pots	49
9.2. Conditionnement.....	50
9.2.1 Le conditionnement primaire	50
9.2.2. Le conditionnement secondaire.....	52
10. Le contrôle des gels	53
10.1. Contrôle qualité en cours de préparation	53
10.2. Contrôles du produit semi-ouvré.....	53
10.3 Contrôles en cours de répartition :	54
10.4 Contrôle qualité du produit fini.....	54
Chapitre 4 La démarche « Quality by Design »	59
1. Définition du concept QbD.....	59

2. Intérêt de l'approche QbD	59
2.1. En développement	59
2.2. En production	60
2.3. Lors des démarches réglementaires	60
3. La démarche QBD	60
3.1 Définition du profil de qualité du produit cible	61
3.2 Identification des attributs de qualité critiques	62
3.3 Réalisation de l'évaluation des risques	63
3.4 Établissement de l'espace de conception	66
3.4.1 Intérêt de l'approche DoE par rapport à l'approche OFAT [<i>One Factor at a Time</i>]	67
3.4.3 Sélection et types des plans expérimentaux	68
3.5 Définition de la stratégie de contrôle	70
3.6 L'amélioration continue	71
4. L'application de l'approche QbD en développement d'un produit pharmaceutique:	72
4.1 Développement de substances médicamenteuses et d'excipients	73
4.2 Développement de méthodes analytiques	74
4.3 Tests de dissolution	74
4.4 Tests de stabilité	74

Partie Pratique

Matériels et Méthodes	76
Résultats et Discussions	96
Conclusion et perspectives	121
Bibliographie	123
Résumé	194

Résumé

Encouragées par les autorités réglementaires, les entreprises mettent en place, de plus en plus systématiquement, la Quality by Design, concept qui bouleverse la manière de travailler des équipes de R&D, des ingénieurs process et des services réglementaires. A la fois logique et complexe, le QbD se définit comme une approche systématique du développement d'un médicament, qui vise à mieux explorer les caractéristiques des molécules, à mieux connaître le procédé de fabrication en l'explorant aux limites et en identifiant les paramètres critiques. L'objectif de notre étude intitulée « Design, formulation et évaluation d'un gel topique d'ADAPALENE » est de développer un générique de la DIFFERINE gel 1 mg/gr pour le traitement de l'acné en adoptant la démarche QbD. Les formulations ont été planifiées en utilisant la méthodologie des plans d'expériences suivant le modèle Central Composite. Les 20 expériences proposées par le logiciel *Design Expert*, ont été minutieusement préparées et analysées. Les résultats de l'analyse de variance [ANOVA] ont révélé une relation mathématique fiable entre les CMA/ CPP étudiés sur le CQA viscosité dynamique, mais aucune influence des CMA/ CPP sur le CQA dosage Pa. L'optimisation numérique a conféré 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: ADAPALENE, Carbomère, Plan d'expérience, pseudo-plastique, QbD.

Summary

Encouraged by regulatory authorities, companies are implementing, more and more systematically, Quality by Design, a concept that is disrupting the way R&D teams, process engineers and regulatory departments work. Both logical and complex, QbD is defined as a systematic approach to drug development, which aims to better explore the characteristics of molecules, to better understand the manufacturing process by exploring it at the limits and identifying critical parameters. The objective of our study entitled "Design, formulation and evaluation of a topical ADAPALENE gel" is to develop a generic of DIFFERINE gel 1 mg/gr for the treatment of acne by adopting the QbD approach. Formulations were planned using the Design-of-Experiments methodology following the Central Composite model. The 20 experiences proposed by the *Design Expert* software have been meticulously prepared and analyzed. The results of the analysis of variance [ANOVA] revealed a reliable mathematical relationship between the MAC/ CPP studied on the dynamic viscosity CQA, but no influence of the MAC/ CPP on the CQA assay Pa. The numerical optimization conferred a desirability score equal to 1 which offers flexibility of choice to the formulator between several quantitative compositions all guaranteeing the compliance of the drug with the predefined requirements.

Tags: ADAPALENE, Carbomer, Design of experiment, pseudoplastic, QbD

ملخص

بتشجيع من السلطات التنظيمية، تنفذ الشركات، بشكل منهجي أكثر فأكثر، الجودة حسب التصميم، وهو مفهوم يغير طريقة عمل فرق البحث والتطوير ومهندسي العمليات والإدارات التنظيمية. يتم تعريف QbD على حد سواء منطقياً ومعقداً على أنه نهج منظم لتطوير الأدوية، والذي يهدف إلى استكشاف خصائص الجزيئات بشكل أفضل، لفهم عملية التصنيع بشكل أفضل من خلال استكشافها عند الحدود وتحديد المعلمات الحرجة. الهدف من دراستنا بعنوان "تصميم وصياغة وتقييم جل ADAPALENE الموضوعي" هو تطوير عام من جل DIFFERINE 1 mg / gr لعلاج حب الشباب من خلال اعتماد نهج QbD. تم تخطيط الصبغ باستخدام منهجية تصميم التجارب باتباع نموذج المركب المركزي. تم إعداد وتحليل التجارب العشرون التي اقترحها برنامج Design Expert بدقة. كشفت نتائج تحليل التباين [ANOVA] عن وجود علاقة رياضية موثوقة بين MACs / CPPs المدروسة على اللزوجة الديناميكية CQA، ولكن لا يوجد تأثير ل MAC / CPP على تحديد Pa CAA. منح التحسين العددي درجة استصواب تساوي 1 والتي توفر مرونة في الاختيار للمركب بين العديد من التركيبات الكمية التي تضمن جميعها امتثال الدواء للمتطلبات المحددة مسبقاً.

الكلمات المفتاحية: ADAPALENE، كربومير، تصميم التجربة، البلاستيك الكاذب، QbD