SOMMAIRE

Avant-propos XV

CHAPITRE 1 :
ASSURANCE QUALITÉ ET BONNES PRATIQUES DE FABRICATION 1

1. BASES DE L'ASSURANCE QUALITÉ 4
Définitions et domaines d'application 4
Bonnes pratiques 5
Normes, référentiels et organismes normatifs 7

2. BONNES PRATIQUES DE FABRICATION 10
Gestion de la Qualité : quelques définitions de base 10
Personnel 10
Locaux et matériel 11
Documentation 11
Production 11
Contrôle de la qualité 12
Fabrication et analyse en sous-traitance 12
Réclamation et rappels de médicaments 12
Auto-inspection 13

3. PRATIQUES DE L'ASSURANCE QUALITÉ 14
Outils qualité 14
Qualification – Validation – Maîtrise du changement 19
Métrologie 20
Hygiène – Sécurité – Environnement 22

CHAPITRE 2 :
POUDRES, GRANULÉS ET COMPRIMÉS 27

1. SUBSTANCES PULVÉRULENTES À USAGE PHARMACEUTIQUE – ÉVALUATION DE LA FONCTIONNALITÉ 30
Caractérisation physico-chimique du matériau 30
Caractérisation texturale des particules ou agglomérats 32
Caractérisation du comportement global 34
Aptitude à l'écoulement 34
Aptitude à la densification 35

Aptitude à l'acquisition de cohésion 39
Comprimabilité 41
2. GRANULÉS ET GRANULATION 42
Intérêt des granulés et de la granulation 42
Principales méthodes de granulation 42
Mécanismes d'agglomération 43
Aspects industriels de la granulation humide 46
Propriétés à acquérir en vue de l'étape de compression 46
Granulateurs industriels les plus utilisés en granulation humide 47
Éléments de maîtrise du procédé de granulation humide 49
3. COMPRIMÉS 52
Définition 52
Aspects industriels de la compression 52
Description des presses rotatives industrielles 53
Cycle de compression industrielle 54
Volume de dosage et masse du comprimé 55
Comprimés matriciels à libération contrôlée du principe actif 57
Processus diffusionnels 57
Gonflement du polymère 58
Dissolution du polymère 58
Comprimés pelliculés - Pelliculage ou enrobage par film 60
Formulations pour pelliculage 60
Dispositifs technologiques du pelliculage 65
Paramètres opératoires du procédé de pelliculage 69

CHAPITRE 3 :
GÉLULES – CAPSULES MOLLES ET CONTRÔLE BIOPHARMACEUTIQUE DES FORMES ORALES SOLIDES 71
1. CAPSULES À ENVELOPPES DURES OU GÉLULES 73
Éléments introductifs 73
Préparation et propriétés physico-chimiques de la gélatine 74
Alternatives à la gélatine et additifs 77
Fabrication et propriétés des gélules 79
Propriétés des poudres et remplissage des gélules 81
2. CAPSULES MOLLES 88
Formulation des capsules molles 88
Procédés de fabrication 90
Capsules molles à libération modifiée 92
Voies d'administration 92

3. CONTRÔLES DES GÉLULES ET DES CAPSULES MOLLES 94
Contrôles en cours de fabrication 94
Contrôles sur le produit fini 95
4. CONTRÔLE BIOPHARMACEUTIQUE DES FORMES ORALES SOLIDES 96
Définition 96
Place des essais de dissolution 96
Théorie de la dissolution 97
Appareils de dissolution 98
Conduite des essais de dissolution - conditions opératoires 102
Interprétation des cinétiques de dissolution 103

CHAPITRE 4 :
SOLUTIONS, SUSPENSIONS ET ÉMULSIONS DESTINÉES
AUX VOIES ORALE, PARENTÉRALE ET OPHTALMIQUE 107
1. SOLUTIONS 109
Solubilité 109
Différentes approches pour améliorer la solubilité
des substances actives en milieu aqueux 110
Formulation des solutions 112
Stabilité 112
Applications pharmaceutiques 113
2. SUSPENSIONS 114
Caractères généraux 114
Propriétés physiques de la phase dispersée 114
Application des propriétés physiques et physico-chimiques
des poudres à la formulation des suspensions 116
Fabrication et contrôles des suspensions 119
Applications pharmaceutiques 120
3. ÉMULSIONS 121
Caractères généraux 121
Formation de l'émulsion 122
Propriétés des émulsions 123
Stratégies et techniques de formulation des émulsions 125
Déstabilisation des émulsions : mécanismes et contrôles 127
Intérêt et applications pharmaceutiques 128
4. ÉMULSIONS SÈCHES 130
Caractères généraux 130
Intérêts des émulsions sèches 130
Formulation et différents procédés d'obtention
des émulsions sèches 130

Méthodes de caractérisation des émulsions sèches 133
5. PRÉPARATIONS LIQUIDES POUR USAGE ORAL 135
Caractères généraux 135
Avantages et inconvénients 135
Définition des formes pharmaceutiques liquides 135
Formes pharmaceutiques liquides et voies d'administration 137
6. PRÉPARATIONS PARENTÉRALES 139
Caractères généraux 139
Formulation des préparations parentérales 141
Fabrication et essais 144
7. FORMES OPHTALMIQUES 152
Caractères généraux 152
Critères de qualité des préparations ophtalmiques 153
Formes ophtalmiques appliquées à la surface de l'œil 155
Formes injectées ou implantées dans l'œil 158

CHAPITRE 5 :
PRÉPARATIONS POUR INHALATION 161
1. TRACTUS RESPIRATOIRE – ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE 164
Transit ou inhalation 164
Capture ou dépôt 165
Rétention et clairance 166
Absorption 166
2. PRÉPARATIONS LIQUIDES POUR INHALATION 168
Préparations destinées à être converties en vapeur 168
Préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs 168
Préparations liquides dispensées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse 171
Conditionnement des préparations pour inhalation pressurisées 171
Utilisation des gaz liquéfiés 174
Formulation des préparations liquides pour inhalation au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse 179
Remplissage des préparations pour inhalation pressurisées 181
3. POUDRES POUR INHALATION 182
Types de systèmes 182
Systèmes à doses préconditionnées 182
Systèmes comportant un réservoir de poudre 182
Formulation 183
Principes actifs 183
Excipients 184

4. ESSAIS DE PHARMACOTECHNIE DES PRÉPARATIONS POUR INHALATION 186

CHAPITRE 6 :
FORMES GALÉNIQUES APPLIQUÉES SUR LA PEAU – SUPPOSITOIRES 189

1. FORMES APPLIQUÉES SUR LA PEAU 191
Peau, site d'application 191
Biopharmacie cutanée 192
Préparations semi-solides pour application cutanée 195
Pommades 195
Crèmes 201
Gels 201
Dispositifs transdermiques 208
Définitions 208
Structure des dispositifs transdermiques 208
Fabrication et essais 210
Dispositifs transdermiques actifs 211

2. SUPPOSITOIRES 212
Caractéristiques principales des suppositoires 212
Critères de choix de la formule 212
Nature de la ou des substances actives 212
Excipients 213
Fabrication des suppositoires par fusion 215
Matériels de fabrication 215
Mode opératoire 215
Biodisponibilité des formes rectales 215
Essais 215
Uniformité de masse 216
Uniformité de teneur 216
Désagrégation 216
Temps de ramollissement des suppositoires lipophiles 216
Résistance à la rupture 217
Essai de dissolution 217

CHAPITRE 7 :
SPHÉROÏDES ET FORMES VECTORISÉES 219

1. MICROPARTICULES 221
Caractéristiques générales 221
Microencapsulation en milieu dispersant liquide 223

Microencapsulation en milieu dispersant gazeux 226
Microencapsulation en milieu supercritique 227
Microencapsulation en absence de solvant 229
2. NANOPARTICULES 231
Caractéristiques générales 231
Méthodes de préparation utilisant des polymères préformés 232
Méthodes de préparation par polymérisation 235
Méthodes de préparation de nanoparticules lipidiques 238
Caractérisation 238
3. LIPOSOMES 241
Caractéristiques générales 241
Méthodes de préparation par réhydratation de film suite à l'évaporation du solvant organique 243
Méthodes fondées sur la dispersion d'une solution organique de phospholipides 244
Méthodes par élimination de détergents au sein de micelles mixtes 244
Méthodes par réduction de taille des vésicules 245
Méthodes pour augmenter l'encapsulation des principes actifs 246
Caractérisation 247

CHAPITRE 8 :
FORMES GALÉNIQUES EN DÉVELOPPEMENT 251
1. BIOENCAPSULATION 253
Procédés de bioencapsulation 254
Applications de la bioencapsulation 257
2. IMPLANTS 260
Généralités 260
Implants polymériques 260
Pompes 264
3. MATÉRIAUX MÉSOPOREUX D'INTÉRÊT PHARMACEUTIQUE 265
Innocuité et emploi des silices dans le domaine pharmaceutique 265
Synthèse et exemples de MTS 266
Systèmes de libération de principe actif et MTS siliciques 268
4. SYSTÈMES NON VIRAUX POUR L'ADMINISTRATION DES ACIDES NUCLÉIQUES 272
Généralités 272
Problèmes rencontrés par l'administration d'acides nucléiques 274

Vecteurs pour l'administration d'acides nucléiques 274
Possibilités et limites des vecteurs non viraux pour la thérapie génique et antisens 276
5. FORMES BIOADHÉSIVES 277
Principe 277
Voies d'administration 278
Composition et mode d'action 278
6. IONTOPHORÈSE 281
Principe 281
Mécanismes de transport d'un principe actif ou d'une molécule endogène 281
Paramètres influençant le transport iontophorétique 282
Candidat idéal pour une administration iontophorétique 282
Tolérance 282
Applications 282
7. SYSTÈMES COLLOÏDAUX DE CYCLODEXTRINES MODIFIÉES 284
Modifications chimiques des cyclodextrines 284
Nanoassemblages à base de cyclodextrines modifiées : applications pharmaceutiques 286

CHAPITRE 9 :
CONDITIONNEMENT DES MÉDICAMENTS 291
1. RÉCIPIENTS ET MATÉRIAUX DU CONDITIONNEMENT 293
Types, rôles et caractéristiques générales du conditionnement 293
Récipients 294
Matériaux de conditionnement 301
Verre 301
Matières plastiques 302
Métaux 303
Matériaux utilisés dans la fabrication des récipients inscrits à la *Pharmacopée européenne* 303
Essais des matériaux de conditionnement 307
2. LE CONDITIONNEMENT AU SERVICE DU PATIENT 310
Le conditionnement – Élément de plus grande efficacité du médicament 310
Amélioration de l'efficacité thérapeutique 310
Élimination d'effets indésirables 311
Amélioration de l'observance et du confort du patient 313
Adaptation des conditionnements à certaines catégories de patients 314

Adaptation des conditionnements aux personnes âgées 315
Adaptation des conditionnements aux enfants 315
Sécurisation des contenus 315
Lutte contre la contrefaçon 318
Traçabilité et protection des médicaments 318

CHAPITRE 10 :
OUTILS STATISTIQUES POUR L'OPTIMISATION ET LE SUIVI
DE LA QUALITÉ DES FORMES ET DES PROCÉDÉS PHARMACEUTIQUES 321
1. OPTIMISATION DES PROCÉDÉS PHARMACEUTIQUES 324
Plans d'expériences 324
Introduction – Définitions 324
Plans factoriels 325
Plans composites centrés 333
Méthodes séquentielles 334
Méthode de Friedman et Savage 334
Méthode du simplex 334
2. OPTIMISATION DES FORMULATIONS PHARMACEUTIQUES 337
Mélanges 337
Définitions 337
Représentation géométrique des mélanges 337
Plans de mélange sans contrainte 339
Plans en réseau 339
Plans centrés 339
Plans de mélange centrés et augmentés 340
Interprétation des résultats 340
Plans de mélange avec contraintes 342
Exemple 343
3. INTRODUCTION AUX MÉTHODES D'ANALYSE DE DONNÉES
MULTIFACTORIELLES 346
4. OUTILS STATISTIQUES POUR LE CONTRÔLE
ET L'AMÉLIORATION CONTINUE DE LA QUALITÉ 349
Cartes de contrôle statistique 349
Indices de capabilité 354

Index 357