



Université de Constantine 3
Faculté de médecine
Département de pharmacie



MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

THEME

SITUATION REGLEMENTAIRE DES EXCIPIENTS PHARMACEUTIQUES

Réalisé et présenté par :

Aicha BEHNAS

Rym BENDJELLOUL

Imane KOURDES

Ikram LOUERRAD

Encadré par :

Dr. BENABDALLAH-KHODJ Amina

Membres de jury :

Présidente : Dr. BENHAMOUDA Imene

Examinatrice : Dr. MEZHOUD Khatima

Encadreur : Dr. BENABDALLAH-KHODJA Amina

Année universitaire : 2022-2023

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENT	i
DEDICACES.....	ii
LISTE DES ABREVIATIONS.....	xi
LISTE DES FIGURES.....	xiv
LISTE DES TABLEAUX.....	xv
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES EXCIPIENTS	
PHARMACEUTIQUES.....	4
I.1.Définitions.....	4
I.2.Sélection des excipients	5
I.2.1.Règles principales pour la sélection d'un excipient	7
I.2.2.Principaux critères à identifier par un utilisateur d'excipient.....	7
I.3.Classification des excipients par l'IPEC.....	8
I.3.1.Nouveaux excipients chimiques	9
I.3.2.Excipients établis	9
I.3.2.1. Excipients chimiques existants - première utilisation chez l'homme... 9	
I.3.2.2. Excipients chimiques existants	10
I.3.2.3. Nouvelles modifications d'excipients existents.....	10
I.4. Interaction des excipients	10
I.4.1.Définition des interactions ingrédient actif-excipients	11
I.4.2.Classifications des interactions ingrédient actif-excipients	12
I.4.2.1. Interactions physiques.....	12
I.4.2.2. Interactions chimiques	12
I.4.2.3. Interactions biopharmaceutiques.....	13
I.4.3.Nécessité des études de compatibilité entre les excipients et les ingrédients pharmaceutiques actifs.....	13
I.4.4.Interactions excipient-excipient	14

I.5. Évaluation des risques liés aux excipients	15
I.5.1. Risque lié à la forme posologique et à l'utilisation du médicament contenant l'excipient	15
I.5.2. Risque associé à l'objectif fonctionnel de l'excipient.....	16
I.5.3. Risque associé à la prise quotidienne des excipients par le patient	16
I.5.4. Risque associé à la variabilité fonctionnelle de l'excipient.....	17
I.6. Marché des excipients	18
I.6.1. Taille du marché	18
I.6.2. Initiatives stratégiques des acteurs du marché.....	18
I.6.3. Perspectives régionales	19

CHAPITRE II : FONCTIONNALITES DES EXCIPIENTS PHARMACEUTIQUES.....21

II.1. Fonctions et rôles des excipients.....	21
II.1.1. Excipients utilisés dans les formes pharmaceutiques solides :.....	22
II.1.1.1. Antiadhésifs et lubrifiants.....	22
II.1.1.2. Liants	23
II.1.1.3. Désintégrants	23
II.1.1.4. Surfactants	24
II.1.1.5. Diluants.....	24
II.1.1.6. Aromatisants et édulcorants.....	24
II.1.1.7. Colorant	25
II.1.1.8. Glissants ou agents d'écoulement	25
II.1.1.9. Sorbants	26
II.1.1.10. Conservateurs.....	26
II.1.2. Excipients utilisés dans les formes pharmaceutiques liquides	26
II.1.2.1. Solvants.....	27
II.1.2.2. Co-solvants	27
II.1.2.3. Agents d'ajustement du pH.....	27
II.1.2.4. Agents chélateurs.....	28
II.1.2.5. Agents de suspension.....	28
II.1.2.6. Édulcorants et arômes	28
II.1.2.7. Agents floculants	29

II.1.2.8. Agents d'ajustement de la tonicité	29
II.1.2.9. Agents émulsifiants.....	29
II.1.2.10. Agents antimoussants	29
II.1.2.11. Hydrocolloïdes.....	30
II.1.2.12. Agents mouillants	30
II.1.3.Excipients utilisés dans les formes pharmaceutiques semi-solides	31
II.1.3.1. Conservateurs.....	31
II.1.3.2. Antioxydants	32
II.1.3.3. Solubilisants.....	32
II.1.3.4. Gélifiants.....	32
II.1.3.5. Émoullients	33
II.1.3.6. Bases (crèmes/pommades/suppositoires)	33
II.2.Excipients multifonctionnels.....	34
II.2.1.Définition des excipients multifonctionnels	34
II.2.2. Excipients co-traités	34
II.2.3.Avantages du co-traitement	35
II.2.3.1. Désintégration rapide	35
II.2.3.2. Compressibilité améliorée	35
II.2.3.3. Potentiel de dilution amélioré	36
II.2.3.4. Processus de production simplifié	36
II.2.3.5. Propriétés d'écoulement améliorées.....	36
II.2.3.6. Abordabilité et méthode économique	36
II.2.3.7. En termes de Quality by design (QbD).....	36
II.2.4.Processus de co-traitement	37
II.2.5.Limitations des excipients co-traités	38
II.2.5.1.Ratio fixe.....	38
II.2.5.2. Coût élevé	38
II.2.5.3. Potentiel de dilution jusqu'à 40%	38
II.2.5.4. Manque de possibilité de retraitement pour les excipients co-traités séchés par atomisation.....	39
II.2.5.5. Absence d'acceptation de la pharmacopée.....	39
II.2.6.Défis liés à l'utilisation de nouveaux excipients.....	39

CHAPITRE III : CONTEXTE REGLEMENTAIRE EN INDUSTRIE

PHARMACEUTIQUE.....42

III.1.Les référentiels réglementaires	42
III.1.1.Bonnes pratiques de fabrication (BPF)	42
III.1.2.Bonnes pratiques de distribution (BPD).....	43
III.1.3.Bonnes pratiques de laboratoire(BPL)	44
III.1.4.Pharmacopées.....	44
III.1.4.1. La Pharmacopée européenne.....	45
III.2.Les référentiels normatifs	47
III.2.1.Organisation internationale de normalisation (ISO)	47
III.2.2.Association française de normalisation (AFNOR).....	47
III.2.3.Institut algérien de normalisation (IANOR).....	48
III.2.4.Conseil international d’harmonisation (ICH).....	49
III.2.5.Certification des excipients pharmaceutiques (EXCIPACT).....	49
III.3.Les instances réglementaires	50
III.3.1.Food and drug administration (FDA).....	50
III.3.2.Agence européenne des médicaments(EMA)	51
III.3.3.Direction européenne de la qualité dumédicament et des soins de santé(DEQM)	51
III.3.4.Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)	52
III.3.5.Agence nationale des produits pharmaceutiques (ANPP).....	53
III.4.International pharmaceutical excipient council (IPEC).....	54
III.4.1.Création de l’IPEC	54
III.4.2.Federation IPEC	54
III.4.3.Groupe qualite pharmaceutique (GQP).....	55

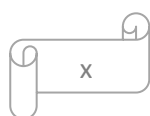
CHAPITRE IV : LA REGLEMENTATION DES EXCIPIENTS

PHAMACEUTIQUES.....58

IV.1.Les Mise a joure de federation IPEC.....	58
IV.1.1.Guide de BPF	58

IV.1.2. Guide de BPD	59
IV.1.3. Guide de qualification.....	59
IV.1.4. Guide de stabilité	59
IV.1.5. Guide du certificat d'analyse	61
IV.1.6. Guide des modifications importantes de l'ipéc pour les excipients pharmaceutiques	61
IV.2. Nouveau guide de IPEC.....	62
IV.2.1. Guide de quality-by-design.....	62
IV.2.2. Guide de système de certification GMP et guide de qualification des organismes de certification pour les excipients pharmaceutiques	63
IV.2.3. Guide de sécurité.....	63
IV.2.4. Guide de validation des excipients pharmaceutiques	64
IV.2.5. Guide de l'utilisateur et modèle du dossier d'information sur les excipients, partie iv : Durabilité	65
IV.3. Application des bonnes pratiques de fabrication aux excipients pharmaceutiques.	65
IV.3.1. Les systèmes de gestion de la qualité.....	66
IV.3.1.1. Documentation	66
IV.3.1.2. Motivation et engagement de la direction.....	67
IV.3.1.3. Gestion et amélioration continue des ressources.....	67
IV.3.2. La production	68
IV.3.2.1. Maîtrise de la production.....	68
IV.3.2.2. Validation des procédés de production	68
IV.3.2.3. Identification et traçabilité	68
IV.3.3. L'évaluation des excipients.....	69
IV.3.4. Audit des fournisseurs d'excipients	72
IV.3.4.1. Guide d'audit.....	72
IV.3.4.2. Système de certification excipact.....	73
IV.3.4.3. Principaux points d'évaluation.....	74
IV.3.5. Sécurité des excipients	75
IV.3.5.1. Nouveaux excipients	77
IV.4. Application des bonnes pratiques de distribution aux excipients pharmaceutiques	79
IV.4.1. Évolution et rôle spécialisé du distributeur d'excipients pharmaceutiques....	80
IV.4.1.1. Distributeurs de produits chimiques offrant des excipients	80

IV.4.1.2. Distributeurs exclusives d'excipients pharmaceutiques	82
IV.4.2. Entreposage, logistique et gestion des excipients pharmaceutiques	83
IV.5. Documents maîtres des excipients	83
IV.5.1. Excipient DMF	83
IV.5.2. Certificats d'aptitude européens (CEP)	84
IV.5.3. Certificat d'analyse (COA)	85
IV.5.3.1. Contenu du certificat d'analyse	85
CONCLUSION	88
BIBLIOGRAPHIE	90
ANNEXES	98
RESUME	



ABSTRACT

The requirements for the safety of medicinal products are constantly increasing to the benefit of protecting patients' health. Pharmaceutical excipients, which can represent more than 90% of the weight of the formula of a drug, have thus become the subject of particular attention in terms of Good Manufacturing and Distribution Practices to which manufacturers of excipients are called upon to comply vis-à-vis their industrial customers of the drug.

The objective of our work is to understand the issues related to the quality of excipients for pharmaceutical use and to adopt a quality approach to the regulation of excipients based on the regulatory requirements in force.

A formalised risk assessment to determine the appropriate GMPs for excipients used in medicinal products for human use is necessary. Pharmaceutical manufacturers must define, by means of a risk analysis, the level of GMP applicable to the excipients they will use in their products. In addition, the practical recommendations proposed by the IPEC association make it possible to consolidate the supplier-user relationship and to better understand the supplier audit approach.

Keywords : Excipient - Regulation - IPEC - GMP - GDP - Quality - Safety - Excipient supplier - risk assessment.

تلخيص

تتزايد متطلبات سلامة المنتجات الطبية باستمرار لصالح حماية صحة المرضى. أصبحت السواغات الصيدلانية ، التي يمكن أن تمثل أكثر من 90% من وزن تركيبة الدواء، موضع اهتمام خاص من حيث ممارسات التصنيع والتوزيع الجيدة التي يطلب من مصنعي السواغات الامتثال لها تجاه عملائهم الصناعيين للدواء.

الهدف من عملنا هو فهم القضايا المتعلقة بجودة السواغات للاستخدام الصيدلاني واعتماد نهج الجودة لتنظيم السواغات بناء على المتطلبات التنظيمية المعمول بها.

من الضروري إجراء تقييم رسمي للمخاطر لتحديد ممارسات التصنيع الجيدة المناسبة للسواغ المستخدمة في المنتجات الطبية للاستخدام البشري. يجب على مصنعي المستحضرات الصيدلانية تحديد، عن طريق تحليل المخاطر، مستوى GMP المطبق على السواغات التي سيستخدمونها في منتجاتهم. بالإضافة إلى ذلك، فإن التوصيات العملية التي اقترحتها رابطة IPEC تجعل من الممكن توطيد العلاقة بين المورد والمستخدم وفهم نهج مراجعة حسابات الموردين بشكل أفضل.

كلمات مفتاحية : سواغ - التنظيم - المجلس الدولي للسواغ الصيدلانية - ممارسات التصنيع الجيدة - ممارسات التوزيع الجيدة - الجودة - الامن - مورد السواغ - تقييم المخاطر.