

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE.

DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

**Le rôle des excipients d'origine organique :
Formulation, administration du médicament et leurs
risques.**

Thèse d'exercice de fin d'études

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

Session : septembre 2017.

Présentée par :

- HAYAT Sanaa.
- KERRACHE Rabea.

Devant le jury :

❖ **Dr. BENAZIZ.O**

Pharmacienne Maitre-assistante en galénique

Présidente de Jury

❖ **Dr. DJELLOULI.S**

Pharmacien Maitre-assistant en pharmacologie

Examineur

❖ **Dr. MAAMERI.K**

Pharmacien Maitre-assistant en toxicologie

Examineur

❖ **Pr. GHARBLA**

Pharmacien Professeur en chimie analytique

Promoteur

Remerciement

Nous tenons tout d'abord à remercier ALLAH le tout puissant qui nous a ouvert les portes du savoir et qui nous a donné la force et la volonté de poursuivre nos études.

Au terme de cette étude nous tenons à exprimer nos sincères remerciements au Pr. GHARBI.A notre encadreur, de nous avoir si bien encadré, orienté et fait bénéficier de ses précieux conseils, sa riche expérience et de ses compétences.

Nous tenons à exprimer notre reconnaissance aux membres de jury, Dr. BENAZIZ.O, pour avoir accepté la présidence de ce jury et la direction de cette thèse.

Dr. DJELLOULI.S, pour avoir bien voulu nous faire honneur d'examiner notre travail.

Dr. MAAMERI.K qui nous a honorés en acceptant d'être l'examineur de notre thèse.

Nous tenons enfin à remercier tous ceux qui ont collaboré de près ou de loin à l'élaboration de ce travail. Qu'ils acceptent nos humbles remerciements.

Table des matières

REMERCIEMENT	II
DEDICACES	III
LISTE DES TABLEAU.....	XI
LISTE DES FIGURES	XII
LISTE DES ABREVIATION	XIII
INTRODUCTION	01
PARTIE THEORIQUE	
CHAPITRE I : Généralités sur les excipients	
I. Définition	04
II. Historique	05
1. L'histoire ancienne	05
2. L'histoire de la réglementation	06
III. Classification des excipients	07
1. Classification chimique	07
1.1. Excipients d'origine minérale	07
1.1.1. Excipients minéraux liquides et semi-solides	07
1.1.2. Excipients minéraux solides	08
1.2. Excipients d'origine organique	08
1.2.1. Excipients dérivés des alcools R -OH	08
1.2.2. Excipients dérivés des esters R -COO -R	08
1.2.3. Excipients dérivés des glucides et dérivés	08
1.2.4. Les amidons	09
1.2.5. Les cyclodextrines	09
2. Classification selon l'origine	09
3. Classification selon le rôle	09
4. Les nouveaux excipients	10
CHAPITRE II : Rôle des excipients d'origine organique dans la formulation pharmaceutique	
I. Définition de la formulation pharmaceutique	12
II. Intérêt de la formulation pharmaceutique	12
III. Le choix d'un excipient pour une formulation pharmaceutique	13

1. Les bases de choix d'un excipient pour une formulation	13
2. Les difficultés dans le choix des excipients	14
3. Les caractéristiques souhaitables d'un excipient	14
IV. La variabilité des excipients	15
1. L'impact de la variabilité sur les médicaments	15
2. Sources de la variabilité des excipients et leurs effets sur la fonctionnalité des excipients.....	16
2.1. L'approvisionnement naturel	16
2.2. La fabrication	16
V. Le rôle des excipients d'origine organique dans la formulation pharmaceutique	17
1. Les formes solides	17
1.1. Présentation des formes solides	17
1.2. Les principales catégories des excipients d'origine organique et leurs fonctionnements.....	17
1.2.1. Diluants/remplisseurs	17
1.2.2. Liants et adhésifs	18
1.2.3. Les lubrifiants	19
1.2.4. Les délitants (agents de désagrégation)	19
1.2.5. Les colorants	20
2. Les formes liquides orales	20
2.1. Présentation des formes liquides orales	20
2.2. Les principales catégories des excipients organiques et leurs fonctionnements	21
2.2.1. Solvants organiques	21
2.2.2. Les agents complexants	21
2.2.3. Tampons organiques	21
2.2.4. Conservateurs antimicrobiens	22
2.2.5. Agents mouillants	23
2.2.6. Humectants organiques	23
2.2.7. Antioxydants organiques	23
2.2.8. Édulcorants	24

2.2.9. Les saveurs	24
3. Les formes semi-solides	25
3.1. Présentation des formes semi-solides	25
3.2. Les principales catégories des excipients organiques et leurs fonctionnements	25
3.2.1. Solubilisants	25
3.2.2. Modificateurs de viscosité	26
3.2.3. Les tensioactifs	26
4. Les formes posologiques à libération modifiée	27
4.1. Présentation	27
4.2. Classification	27
4.3. Systèmes matriciels	27
4.4. Systèmes osmotiques oraux	28
4.5. Systèmes multi-particulaires	28

CHAPITRE III : Le rôle des excipients organiques dans l'administration des médicaments

I. Définition de système d'administration des médicaments31

II. L'influence des excipients sur les paramètres qui affectent la biodisponibilité31

1. Solubilité et dissolution	31
1.1. Utilisation de systèmes tampons	32
1.2. Utilisation de co-solvants	32
1.3. Utilisation d'agents tensioactifs	32
1.4. Utilisation d'agents complexants	32
2. Absorption et perméabilité	33
2.1. Effets des excipients sur les paramètres physiologiques	34
2.1.1. PH micro environnemental	34
2.1.2. Le temps de transit GI	34
2.2. Interactions avec les transporteurs et leurs effets sur l'absorption	35
2.2.1. Les transporteurs ABC (ATP-binding cassette)	35
2.2.2. Transporteurs d'absorption	36
3. Métabolisme	36
3.1. Interactions des excipients avec les enzymes CYP450 de la phase I	37

3.2. Interactions des excipients avec les enzymes de la phase II	38
3.2.1. UGT (UDPglucuronosyltransferase)	38
3.2.2. SULTs (sulfotransférases)	39
4. Distribution/vectorisation	40
4.1. Les liposomes	40
4.2. Les micelles	41
III. Intérêt des excipients dans les études de bioéquivalence	41
1. Etudes de bioéquivalences/biowaivers	41
2. L'impact des différents excipients sur la bioéquivalence	43
2.1. La qualité des excipients	43
2.2. La quantité des excipients	43
2.3. Les interactions excipient/excipient	44
2.4. Sensibilités particulières aux excipients	44
CHAPITRE IV : Les risques liés aux excipients	
I. Excipients et sécurité	46
II. Les principaux risques liés aux excipients	46
1. Toxicité liée aux excipients	46
2. Hypersensibilité	48
2.1. Intolérance	48
2.2. Allergie	49
III. Interactions et incompatibilités des excipients pharmaceutiques d'origine organique	50
1. La nature de l'incompatibilité des excipients	50
2. Types et mécanismes d'interaction des excipients	51
2.1. Interactions principe actif-excipient	51
2.1.1. Interactions physiques	51
2.1.2. Interactions chimiques	52
2.1.2.1. Type des interactions chimiques	53
2.1.2.2. Les mécanismes des interactions chimiques	53
2.2. Interactions Excipient-Excipient	55
2.3. Interactions Articles de conditionnement-Excipient	56
IV. Risque des impuretés liées aux excipients	58
1. Sucres réducteurs	58

1.1. Source	58
1.2. Interactions chimiques	59
1.3. Méthodes analytiques et niveaux de détection	59
2. Aldéhydes	60
2.1. Source des aldéhydes	60
2.2. Interactions chimiques avec API	61
2.3. Méthodes analytiques et niveaux de détection des aldéhydes	61
2.3.1. La chromatographie en phase gazeuse (GC)	61
2.3.2. Chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse (GC/SM)	61
2.3.3. Méthodes colorimétriques	62
3. Peroxydes d'hydrogène et hydroperoxydes	62
3.1. Sources	62
3.2. Interactions chimiques avec API	62
3.3. Méthodes analytiques et limites de détection	63
3.3.1. Dosage basé sur HPLC	63
3.3.2. La méthode de l'oxydation ferreuse-xylénol orange (FOX2)	63
3.3.3. Autres méthodes	63
4. Nitrite et Nitrate	63
4.1. Sources d'impuretés de nitrite et de nitrate	64
4.2. Interactions chimiques de Nitrite et de Nitrate avec API	64
4.3. Méthodes analytiques	64
5. Acides organiques	64
5.1. Sources d'impuretés	65
5.2. Interactions chimiques des acides organiques avec l'API	65
5.3. Méthodes analytiques pour les acides organiques	66
5.3.1. La méthode GC/SM	66
5.3.2. La méthode HPLC d'échange d'ions	66
V. Les études de compatibilité des excipients	66
1. Approches et techniques analytiques pour les études de compatibilité entre les médicaments et les excipients	66
2. L'objectif des études de compatibilité	69
3. Difficultés rencontrées dans les études de compatibilité	69

VI. Réglementation et évaluation de la sécurité des excipients pharmaceutiques	70
1. Les problèmes des fournisseurs des excipients	70
2. Normalisation des excipients	71
2.1. Le Conseil International des Excipients Pharmaceutiques (IPEC)	71
2.2. Le guide de la FDA sur les tests de sécurité des excipients	71
3. Validation du processus de fabrication des excipients	72
PARTIE PRATIQUE	
I. Objectif	74
II. Méthodologie	74
III. Résultats et discussion	75
1. Réception des excipients	75
1.1. Origine des excipients	75
1.2. Les excipients à effet notoire	76
1.3. Les fournisseurs	77
2. Stockage des excipients	88
2.1. Zones de stockage	88
2.2. Conditions de stockage	89
3. Contrôle de qualité	80
3.1. Tests de fonctionnalité	80
3.2. Essais limites sur les impuretés	80
3.3. Contrôle Physico-chimique	81
3.4. Contrôle Microbiologique	81
3.5. Contrôle Toxicologique	81
Conclusion	83

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les diluants d'origine organique les plus utilisés pour la fabrication des comprimés.....	18
Tableau 2 : Caractéristiques fonctionnelles des délitants et leur impact potentiel dans une forme de dosage solide orale	20
Tableau 3 : Interactions Excipient-Excipient.....	57
Tableau 4 : Interaction Excipient-Articles de conditionnements	58
Tableau 5 : Profils des impuretés réactives dans plusieurs lots choisis d'excipients pharmaceutiques	61
Tableau 6 : Les impuretés rapportées dans les acides organiques dans les excipients pharmaceutiques	66
Tableau 7 : Tableau comparatif des résultats relatifs aux zones et conditions de stockage des excipients	80
Tableau 8 : Tableau comparatif des résultats sur le contrôle qualité des excipients	82

Liste des figures

Figure 1 : Intérêt principale des excipients pharmaceutique	13
Figure 2 : Les caractéristiques idéales d'un excipient.....	15
Figure 3 : L'impact de la variabilité des excipients sur les CQAs (les Attributs de la qualité critique) du médicament.....	16
Figure 4 : Structure d'un tensioactif.....	26
Figure 5 : Classification des systèmes de dosage à libération modifiée.....	27
Figure 6 : Classification des systèmes matriciels à libération modifiée.....	28
Figure 7 : Liaison d'un médicament avec une cyclodextrine pour former un complexe	33
Figure 8 : L'impact de Cremophor EL, Tween 80 et Solutol HS 15 sur la clairance intrinsèque (Cl_{int}) de MDZ dans des microsomes de foie de rat	38
Figure 9 : Les effets inhibiteurs d'UGT2B du Tween-PEG exprimés en pourcentage de la production témoin de la morphine-3-glucuronide.....	39
Figure 10 : Effet d'inhibition métabolique de quelques excipients sur l'activité de l'aryl SUL.....	39
Figure 11 : Profils de stabilité de l'aryl SULT en présence des excipients pharmaceutique sélectionnés.....	40
Figure 12 : Structure d'un vecteur synthétique à base organique (liposome).....	41
Figure 13 : Le système de classification des biopharmaceutiques (BCS) d'après Amidon et al.....	42
Figure 14 : Réaction de l'halopéridol avec HMF pour former un produit de condensation.....	61
Figure 15 : Réaction de pipérazine avec du peroxyde d'hydrogène pour former du N-oxyde.....	63
Figure 16 : Programme de test de compatibilité excipient basé sur DSC	67
Figure 17 : Pourcentage des excipients d'origine organique et minérale dans l'industrie A et B	75
Figure 18 : Pourcentage des excipients à effet notoire dans les deux industries	76
Figure 19 : Carte représentative des pôles des fournisseurs principaux des excipients de l'industrie pharmaceutique algérienne	77

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC	ATP-binding cassette.
ADN	L'acide désoxyribonucléique.
AFSSAPS	L'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
API	Active pharmaceutical ingredient.
BA	L'alcool benzylique.
BASF	Fabrique d'aniline et de soude de Bade.
BCRP	La protéine de résistance au cancer du sein.
BCS	Le système de classification des biopharmaceutiques.
BHT	L'hydroxytoluène butylé.
BHA	L'hydroxyanisole butylé.
BPE	Les excipients pharmaceutiques en vrac.
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication.
CD	Cyclodextrines.
CDER	Centre de recherche et d'évaluation des médicaments.
CI	Concentration initial.
C_{max}	Concentration maximal.
CPOP	Pompes osmotiques à porosité contrôlée.
CQAs	Les attributs de la qualité critique.
CTA	L'acide chromotropique .
CTAB	Bromure de cetyltriméthylammonium.
CTD	Document Technique Commun.
CYP	Cytochromes P.
DNPH	Dinitrophénylhydrazine.
EFSA	L'Autorité européenne de sécurité des aliments.
FDA	Administration des denrées et médicaments.
FOX2	L'oxydation ferreuse-xylénol orange.
GC	Chromatographie en phase gazeuse.
GC / MS	Chromatographie en phase gazeuse / spectrométrie de masse.
GI	Gastro-intestinale.
GMP	Bonnes pratiques de fabrication (Good Manufacturing Practices).
GRAS	Généralement reconnu comme sûr.
GST	Les S-transferases de glutathion.
HCTZ	Hydrochlorothiazide.

HMF	5- Hydroxyméthyl-2-furfuraldéhyde.
HPC	L'Hydroxypropyl Cellulose.
HPMC	Hydroxy-propyl méthylcellulose.
HPLC	La chromatographie en phase liquide à haute performance.
HPO	Hydroperoxyde
HR	Humidité relative.
ICH	Conférence internationale sur l'harmonisation.
IPEC	Conseil International des Excipients Pharmaceutiques.
ISO	Organisation internationale de normalisation.
IV	Intraveineuse.
KT	Kétoconazole.
MC	Méthylcellulose.
MCC	Cellulose microcristalline.
MDR1	Protéine 1 de la résistance multidrogue.
NaDC	Désoxycholate de sodium.
NAT	N-acétyltransférases.
NF	Formulaire National.
NOC	Composés N-nitroso.
OMS	L'Organisation Mondiale de la Santé.
PA	Principe Actif.
PAT	Technologies analytiques de processus.
PDG	Le Group du Discussion de la Pharmacopée.
PEG	Les poly éthylène glycol.
PG	Propylène glycol.
pH	Potentiel en ions Hydrogène.
pKa	Constante d'acidité.
ppm	Partie par million.
PQG	Le Groupe de la Qualité Pharmaceutique.
PVA	L'alcool polyvinylique.
PVP	La polyvinylpyrrolidone.
QbD	Qualité par conception.
SC	Sous-Cutanée.
SD	Dispersion Solides.
SEDDS	Systèmes d'administration de médicaments auto-émulsifiants.
SLC	La superfamille du porteur de soluté.

SLS	Laurylsulfate de sodium.
SULT	Les sulfotransférases.
TDAH	Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
TPGS	Tocopheryl polyethylene glycol succinate
TPP	Triphénylphosphine.
TPPO	Oxyde de triphénylphosphine.
UGT	UDPglucuronosyl transferases.
UE	Union européenne.
USP	Pharmacopée des États-Unis.
UV	Ultra Violet.
Vmax	Volume maximal.

Introduction

L'industrie des médicaments est l'une des branches économiques dont l'effort de recherche est le plus important. Par ailleurs, le principal volet de la stratégie algérienne est de continuer à accroître la production locale pour réduire la facture d'importation, surtout par la promotion des médicaments génériques. Toute nouvelle formulation est généralement soumise à des études pour garantir une stabilité et une biodisponibilité identique à celle du princeps. Généralement, les excipients constituent les composants majoritaires d'une formulation. Pas d'excipient pas de médicament. En conséquence, ils contribuent de manière significative à la performance du médicament.

Le développement rapide des facteurs scientifiques, réglementaires et économiques a introduit un nouvel intérêt pour le rôle et la fonctionnalité des excipients. Pour répondre aux besoins continus de la production, plus d'un millier d'excipients d'origine variable, de structure plus ou moins complexe et appartenant à différentes classes chimiques, sont utilisées aujourd'hui dans l'industrie pharmaceutique. Environ seulement un cinquième d'entre eux sont présents dans les Pharmacopées respectives, qui énumèrent les exigences de qualité pharmaceutique.

La connaissance des caractéristiques de chaque matière première, excipient et principe actif, est nécessaire pour l'obtention d'un produit final de qualité. Les excipients sont désormais considérés non plus comme des composés inertes, mais comme des constituants fonctionnels, interagissant directement avec des ingrédients pharmaceutiques actifs et pouvant même contenir des impuretés et former des produits de dégradation. En variant leurs types, leurs quantités et leurs qualités, les caractéristiques du médicament seront intentionnellement influencées.

L'objectif de cette étude est d'étudier l'importance des excipients d'origine organique dans la formulation, l'administration, attirer l'attention sur leurs risques et de vérifier si cette importance est prise en considération par l'industrie pharmaceutique en Algérie par un contrôle rigoureux de qualité des excipients et par le respect des conditions de stockage de ceux-ci.

Partie

Théorique

Chapitre I :

Généralités sur les

excipients

I. Définition

Le dictionnaire le plus fiable de l'anglais américain **Webster**, issu des travaux du lexicographe Noah Webster dont la première version date de 1806, définit l'excipient comme étant une substance habituellement inerte (comme la gomme arabique ou l'amidon) qui forme un véhicule (comme pour un médicament) (151). Tandis que le **Formulaire National**, décrit par l'**AFSSAPS** (l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) comme un recueil de formules standardisées de préparations pharmaceutiques, définit un excipient comme tout composant, autre que la ou les substances actives, ajouté intentionnellement à la formulation d'une forme posologique. Il n'est pas défini comme un produit «inerte» ou, composant «inerte». (115).

Le **Manuel des Excipient Pharmaceutique** publié conjointement par l'Association Pharmaceutique Américaine et par la Presse Pharmaceutique, ce livre est reconnu dans le monde entier comme la première source d'information simple sur les excipients pharmaceutiques, édité pour la première fois en 1986, actuellement rédigé par des experts en pharmaceutiques venant du monde entier. Un comité de direction international conseille les éditeurs et révisé le texte. La deuxième édition (1994) de ce manuel définit les excipients en tant qu'additifs utilisés pour convertir des composés pharmacologiquement actifs en des formes posologiques pharmaceutiques appropriées pour l'administration aux patients (29).

Le Conseil International des Excipients Pharmaceutiques - **IPEC** - formé en 1991 aux Etats-Unis englobe les sociétés qui fabriquent les excipients pharmaceutiques et les entreprises qui utilisent des excipients dans la fabrication des formes posologiques des médicaments.

L'IPEC définit les excipients comme des substances autres que le principe actif (PA) qui ont été évaluées de manière appropriée pour la sécurité et sont intentionnellement incluses dans un système d'administration de médicament. Par exemple, les excipients peuvent :

- ✓ aider au développement du système d'administration de médicaments pendant sa fabrication ;
- ✓ protéger, soutenir ou améliorer la stabilité, la biodisponibilité ou l'acceptabilité du patient ;
- ✓ aider à l'identification du produit ;
- ✓ accroître toute autre caractéristique de la sécurité générale, de l'efficacité ou de la livraison du médicament pendant le stockage ou l'utilisation.

Cette définition est plus détaillée et mentionne l'utilité des excipients, ce qui contraste avec l'ancienne appellation des «ingrédients inactifs» (150).

Le Hire, le père de la galénique, a défini l'excipient comme tout composant, autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au(x) principe(s) actif(s), ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect, l'acceptabilité pour le patient et la facilité de fabrication. La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients(15).

La **Pharmacopée européenne** est un ouvrage de référence unique en matière de contrôle de la qualité des médicaments au sein des pays signataires de la convention relative à son élaboration. Les normes officielles qui y sont publiées fournissent une base juridique et scientifique au contrôle de la qualité pendant les processus de développement, de production et de commercialisation. La pharmacopée européenne définit l'excipient comme tout composant, autre que le (s) principe actif (s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au(x) principe(s) actif(s), ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect, l'acceptabilité pour le patient et la facilité de fabrication. La formulation d'un médicament comprend en générale plusieurs excipients.

II. Historique

1. L'histoire ancienne

Pour des centaines d'années le mot excipient été utilisé pour identifier des substances utilisées pour la préparation des pilules, la forme galénique la plus populaire à l'époque, remplacées essentiellement par la suite par des comprimés et des capsules. Les premiers excipients utilisés par l'homme étaient des produits naturels tels que le miel et la mélasse comme des arômes et des édulcorants pratiquement du fait qu'au départ la pluparts des médicaments étaient des produits naturels avec un gout amer ou désagréable.

Jusqu'à 1940, le glucose liquide et le miel ont été les excipients les plus couramment utilisés dans les préparations des pilules. Les gouts amers des médicaments naturels ont probablement été évités par certaines formes d'encapsulation telle que le placement de la substance médicinale sur une feuille puis son roulage ou bien la sceller par des substances naturelles telle que les sucs d'arbre qui finissent par durcir. Et ce n'est qu'avec le développement de l'enregistrement et l'obtention des formules et des formulaires que nous avons commencé à avoir l'utilisation des excipients spécifiques (29).

2. L'histoire de la réglementation

1820 Première édition de la **Pharmacopée des États-Unis (USP)** (initialement appelée Pharmacopée nationale). (148)

1888 La première édition du **Formulaire National (NF)** initialement nommée « Le Formulaire national des préparations non-officielles » par l'Association Pharmaceutique Américaine. Au lieu de travailler en compétition avec l'USP, le NF a servi à uniformiser les médicaments. Ceux-ci comprenaient des formulations et des préparations non officielles pour des produits largement vendus (148).

1906 La loi sur les aliments et les médicaments purs, une importante loi fédérale américaine dont l'objectif est notamment : « empêcher la production, la vente et le transport de nourritures, de marchandises ou alcools dénaturés ou portant un étiquetage mensonger » (17).

1938 La loi sur les denrées, médicaments et cosmétiques. Texte attaché à la FDA « Administration des denrées et médicaments » qui a répondu au drame national aux États-Unis survenu en 1937 qui a entraîné la mort d'une centaine de personnes par l'ingestion de l'Elixir sulfanilamide, médicament rendu toxique par la présence de l'excipient diéthylène glycol (78).

1958 **Amendement des Additive Alimentaire (FDA)**. Cet amendement exige qu'un additif alimentaire soit démontré comme étant sûr dans les conditions d'utilisation prévues avant d'être incorporés dans les aliments (11).

1959 Liste des additifs **GRAS** (Généralement reconnu comme sûr). La FDA a établi une liste d'environ sept cents additifs qui étaient exemptés de la réglementation. De temps en temps les ingrédients GRAS sont réévalués par la FDA et peut-être retirés de la liste ou classés de nouveau (6).

1975 USP a acheté le NF, en combinant les deux publications sous une seule couverture pour créer la Pharmacopée des États-Unis - Formulaire National (USP-NF). L'USP s'intéresse aux principes actifs alors que le NF s'intéresse aux excipients (148).

1990 Le **Group du Discussion de la Pharmacopée (PDG)** a préparé une liste ordonnée des dix premières excipients importants pour l'harmonisation (26).

1991 Conférence conjointe ouverte de la pharmacopée sur l'harmonisation internationale des normes relatives aux excipients à Orlando FL (26).

1991 La création du **Conseil International des Excipients Pharmaceutiques (IPEC)** aux États-Unis avec l'intention d'harmoniser les normes sur les excipients, afin d'assurer la qualité et l'uniformité des excipients pharmaceutiques, l'innocuité des nouveaux excipients et à développer la compréhension et la coopération entre producteurs, utilisateurs d'excipients, responsables de la pharmacopée et organismes gouvernementaux de la réglementation (19).

1995 L'IPEC a publié pour la première fois son guide de bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour les excipients pharmaceutiques en vrac (BPE) (149).

2000 La Pharmacopée des États-Unis (USP) a émis des exigences en BPF pour les excipients dans le chapitre général 1078. Ce chapitre rentre dans la section des exigences volontaires. Cependant, étant donné que l'USP exige que des BPF appropriées soient appliquées à la fabrication des ingrédients énumérés dans l'USP/NF, il est implicite que pour les excipients, les exigences de 1078 seraient suivies (101).

2005 L'Administration des Denrées et des Médicaments des États-Unis (**FDA**)/Centre de Recherche et d'Évaluation des Médicaments (**CDER**) a adopté des guides pour l'industrie ; "Études non cliniques pour le développement des excipients pharmaceutiques", qui se concentre sur le développement des profils de sécurité pour soutenir l'utilisation de nouveaux excipients (9).

2007 Le **Comité de sécurité IPEC-Amériques** a élaboré la procédure d'évaluation de la sécurité des nouveaux excipients. La procédure vise à réduire les coûts découlant des essais inutiles et l'incertitude liée à l'utilisation de nouveaux excipients qui doivent être évalués pour leur sécurité à différents niveaux (Génotoxicité, cytotoxicité ...). (57, 64, 40).

2010 L'établissement de la **Fédération IPEC**, une organisation mondiale créée pour promouvoir la qualité et la sécurité dans les excipients pharmaceutiques. La fédération IPEC comprend les organisations régionales IPEC suivants : IPEC Amérique, IPEC Europe, IPEC Japon, IPEC Chine, IPEC Inde (14).

2014 Finalisation du guide de la **Conférence Internationale sur l'Harmonisation (ICH)** intitulé «Directives pour l'évaluation et le contrôle des impuretés ADN réactives (mutagènes) des produits pharmaceutiques y inclus les excipients afin de limiter les risques potentiels de cancérogénicité» (14)

III. Classification des excipients

Ils sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manquent. En se basant sur la structure chimique, l'origine, l'utilisation dans la forme posologique et les fonctions ; les excipients peuvent être classés comme suit :

1. Classification chimique

1.1. Excipients d'origine minérale

1.1.1. Excipients minéraux liquides et semi-solides

- Eau : l'excipient minéral liquide le plus utilisé en pharmacie comme solvant.
- Excipients dérivés des hydrocarbures: paraffine liquide, paraffine liquide légère et Vaseline.

1.1.2. Excipients minéraux solides

- Chlorure de sodium purifié : agent isotonisant.
- Sels de calcium : Phosphate dicalcique, Phosphate tricalcique.
- Silices pyrogénées : Silice colloïdale anhydre ou oxyde de silicium.
- Talc : silicate de magnésium hydraté naturel
- Stéarate de magnésium.
- Oxyde de titane.

1.2. Excipients d'origine organique

Les excipients d'origine organique présentent une classe assez importante qui constitue le but de cette étude. Ils représentent presque 80-90% des excipients utilisés dans l'industrie pharmaceutique.

1.2.1. Excipients dérivés des alcools R -OH

- Alcool éthylique ou Ethanol : solvant totalement miscible à l'eau en toute proportion, il est obtenu par la fermentation.
- Propylène glycol: Solvant non aqueux hydrophile.
- Le glycérol: Solvant non aqueux hydrophile obtenu par l'alcoolyse des huiles végétales.
- Le poly éthylène glycol (PEG) : Polyalcool synthétique de type polymères, leur présentation physique (liquide ou solide) dépend de leur masse moléculaire.

1.2.2. Excipients dérivés des esters R -COO -R

Dérivés obtenus par estérification d'alcools par des acides gras ou acides carboxyliques à longues chaînes carbonées :

- Les Glycérides : Esters de glycérol et d'acides gras.
- Les huiles végétales purifiées : obtenus par expression à partir de grains ou du péricarpe des fruits (Arachide, Olive, Amande douce, Coton..), ou extraction par solvants.
- Les Cires ou les cérides : esters d'alcool gras à longues chaînes et d'acides carboxyliques à longues chaînes également, les cires sont solides ou semi-solides à l'état naturel et à température ambiante. On trouve la cire d'abeille blanche et la graisse de laine de mouton (lanoline ou lanoléine) qui a une capacité à absorber deux à trois fois son poids d'eau.

1.2.3. Excipients dérivés des glucides et dérivés :

- Le saccharose: avoir comme origine canne à sucre et betterave.
- Le lactose: poudre blanche soluble dans l'eau son origine est le lait de vache.

1.2.4. Les amidons

Glucides de masse moléculaire élevée, poudre blanche insipide insoluble dans l'eau froide mais donne une gelée à chaud. Selon la Pharmacopée Européenne les sources de l'amidon utilisées comme excipients sont :

- Amidon de maïs (Maydis Amylum) ;
- Amidon de riz (Oryzae Amylum) ;
- Amidon de pomme de terre (Solani Amylum) ;
- Amidon de blé (Tritici Amylum).

1.2.5. Les cyclodextrines

Oligosaccharides cycliques constitués d'unités glucopyranoses reliées entre elles par des liaisons glycosidiques en $\alpha(1-4)$.

- Les celluloses : Dérivés glucidiques de masses moléculaires élevées, les celluloses sont des polymères naturels obtenus par purification et réduction mécanique de la taille de l'alpha-cellulose issue des plantes fibreuses (ou hydrolyse ménagée d'une cellulose brute).
- Les gommes: Dérivés des glucides ou polysaccharides de masses moléculaires élevées. Ce sont des polysaccharides galacto-mannanes. Les gommes ont différentes origines naturelles, gomme arabique ou gomme acacia, Gomme guar, gomme adragante...etc. (3, 15, 140)

2. Classification selon l'origine

- Source animale: Lactose, gélatine, acide stéarique, cire d'abeille, miel, musc, lanoline...etc.
- Source végétale: Amidon, menthe poivrée, curcuma, gomme de guar, arginates, Acacia... etc.
- Source minérale: phosphate de calcium, silice, talc, calamine, amiante, kaolin, paraffine... etc.
- Synthétique: Acide borique, Saccharine, Acide lactique, Polyéthylène glycols, Polysorbates, Povidone ...etc. (57)

3. Classification selon le rôle

Ils jouent plusieurs rôles en galénique. Ils sont le support et le véhicule du principe actif, mais en plus, ce sont des adjuvants qui aident à la libération du principe actif selon la forme galénique choisi. Ils sont classés selon leurs fonctions et souvent un excipient peut réunir plusieurs propriétés à la fois. On distingue:

- Les diluants ;
- Les désagrégeants ou délitants ;
- Les lubrifiants ;
- Les liants ou agglutinants ;

- Les adjuvants divers (mouillant, substances tampons, colorants, aromatisants et conservateurs) (145).

4. Les nouveaux excipients

Afin d'accomplir les fonctions requises, nouvelles classes d'excipients sont maintenant disponibles, dérivées de matériaux anciens et nouveaux, seuls ou en combinaison, adaptées à la fabrication de formes galéniques de haute performance. (115). Le développement de nouvelles qualités d'excipients existants (physico-chimiques) a été la stratégie la plus réussie pour le développement de nouveaux excipients au cours des trois dernières décennies, processus qui a été soutenu par l'introduction de meilleures qualités de performance des excipients(122).

Exemple : l'amidon prégélatinisé, la croscarmellose et la crospovidone (122).

Cependant, la fonctionnalité ne peut être améliorée que dans une certaine mesure en raison de la gamme limitée de modifications possibles (122).

Une plate-forme beaucoup plus large pour la manipulation de la fonctionnalité excipient est fournie par le coprocesage ou l'ingénierie des particules, deux ou plusieurs excipients existants. Le coprocessing est basé sur le nouveau concept de deux ou plusieurs excipients interagissant au niveau des sous-éléments, dont l'objectif est de fournir une synergie d'amélioration de la fonctionnalité ainsi que de masquer les propriétés indésirables des excipients individuels (105).

Chapitre II :
Rôle des excipients
organiques dans la
formulation
pharmaceutique

I. Définition de la formulation pharmaceutique

Le pharmacien s'est toujours efforcé de fabriquer des médicaments de la meilleure qualité possible, mais c'est aux environs de la Seconde Guerre Mondiale qu'il a réellement commencé à abandonner l'empirisme pour aborder la formulation scientifique (15).

Dans le 21^{ème} siècle, l'initiative de la FDA (Food and Drug Administration) des États-Unis, qui inclue les initiatives de qualité par conception (QbD) et les technologies analytiques de processus (PAT), exige que l'industrie pharmaceutique comprenne mieux ses formulations de produits et ses processus et définir l'espace de conception approprié qui permettra la fabrication de routine de produits pharmaceutiques avec des propriétés adéquates (112).

Dans le contexte de la formulation pharmaceutique des produits, chaque formulation aura ses propres exigences particulières pour la fonctionnalité. Ainsi, la fonctionnalité ne peut être correctement testée que par la fabrication et le test ultérieur d'un lot de produit (112).

Les formulateurs doivent prendre en considération tous les facteurs pour concevoir une formulation holistique, y compris les propriétés physico-chimiques, les problèmes de stabilité et de compatibilité, les caractéristiques pharmacocinétiques. La caractérisation précoce de ces facteurs permet aux scientifiques de la formulation de déterminer les défis d'absorption et la plate-forme de livraison souhaitée pour l'API (127).

II. Intérêt de la formulation pharmaceutique

Pour produire une substance médicamenteuse sous une forme posologique finale, il faut des ingrédients pharmaceutiques, et un processus de fabrication. L'objectif d'un projet de développement de formulation pharmaceutique est de délivrer le médicament au patient dans la quantité requise, au taux requis, de manière cohérente dans un lot, d'un lot à l'autre et sur la durée de conservation du produit (112).

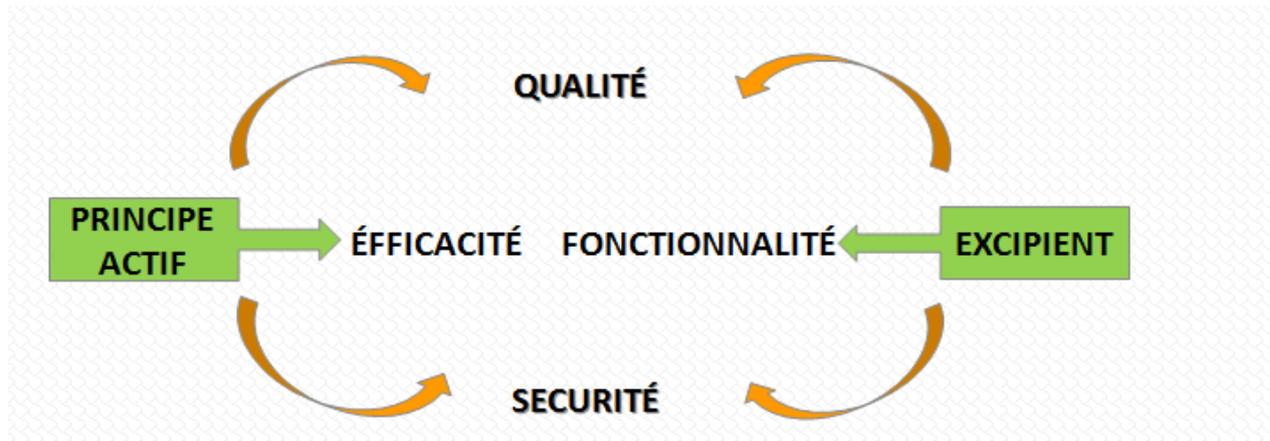


Figure 1: Intérêt principale des excipients pharmaceutique (115)

La science et l'art de la formulation pharmaceutique évoluent à mesure que de nouveaux matériaux, méthodes et machines deviennent facilement disponibles pour produire des formulations plus fiables, stables et contrôlées (22).

III. Le choix d'un excipient pour une formulation pharmaceutique

Généralement, la plus grande formulation contient des excipients à concentration plus élevée (70-80%) que celle de l'ingrédient pharmaceutique actif. En conséquence, les excipients contribuent de manière significative à la fonctionnalité de formulation et à la capacité de traitement (127).

1. les bases de choix d'un excipient pour une formulation

La sélection et l'essai d'ingrédients non actifs ou d'excipients dans la conception de la forme posologique de médicament présentent au formateur le défi de la prévision prédictive (112), parce que le galéniste doit mettre généralement l'accent sur les caractéristiques souhaitables des excipients telles que la fonctionnalité, la cohérence des matériaux, l'acceptation de la réglementation, le coût, la disponibilité et les sources (57).

L'utilisation de moins d'excipients peut simplifier le processus de fabrication à petite échelle. Cependant, l'échelle jusqu'à la fabrication commerciale peut nécessiter des excipients supplémentaires qui ne figuraient pas dans les études initiales de formulation. Aussi l'utilisation d'excipients de fonctionnalité multiple dans la formulation peut conduire à une simplification de la phase de conception de la formulation de médicament, car il ya moins de fournisseurs d'excipient à évaluer et à surveiller(10). L'utilisation de combinaisons d'excipients dans des formulations est courante car habituellement aucun excipient ne peut

fournir la gamme complète de fonctions nécessaires pour produire la forme galénique souhaitée (112).

2. Les difficultés dans le choix des excipients

Une formulation robuste peut être développée pour fournir un médicament acceptable tant que les excipients utilisés sont conformes à leurs spécifications de vente (10). De nombreux dysfonctionnements dans les procédés de fabrication de formulations pharmaceutiques sont causés en raison de problèmes liés aux excipients pharmaceutiques. Le choix d'un excipient erroné affecte non seulement les propriétés physico-chimiques de la forme posologique mais affecte également les caractères biopharmaceutiques (127).

Outre les incompatibilités de l'excipient médicamenteux, le rapport inapproprié des excipients, les caractères des particules, y compris les caractères moléculaires et volumiques des excipients, affectent les caractères de la forme posologique (127).

Pour une formulation et un processus donnés, nous devons comprendre la variabilité dans les matières premières et leurs interactions pour définir le processus et ensuite démontrer une compréhension suffisante du processus pour définir l'espace de conception pour le produit (112).

3. Les caractéristiques souhaitables d'un excipient

Les propriétés souhaitables d'un excipient se rapportent à la performance fonctionnelle ou à la fonctionnalité. Les fonctionnalités des excipients sont des classifications qualitatives décrivant la justification ou les buts ou rôles d'une inclusion d'excipient dans une formulation de produit médicamenteux. La fonctionnalité de l'excipient a été définie dans le Guide de Qualification des Excipients de l'IPEC comme suit: "Une propriété souhaitable d'un excipient qui aide à la fabrication et améliore la fabrication, la qualité ou la performance du produit médicamenteux" (54).

Pour les excipients, ce que le galéniste recherche avant tout, c'est l'inertie chimique et l'innocuité. Pour avoir le maximum de garanties, il cherche à n'utiliser que des produits de compositions chimiques connues et fixes avec rigueur les taux d'impuretés admissibles. Le choix s'oriente donc en priorité vers les excipients qui font l'objet d'une monographie à la pharmacopée. (15)

Il est courant dans la plupart des études de développement de formulation que le scientifique de formulation peut avoir une connaissance approfondie des ingrédients actifs et doit néanmoins savoir quels excipients choisir et leurs proportions. (27)

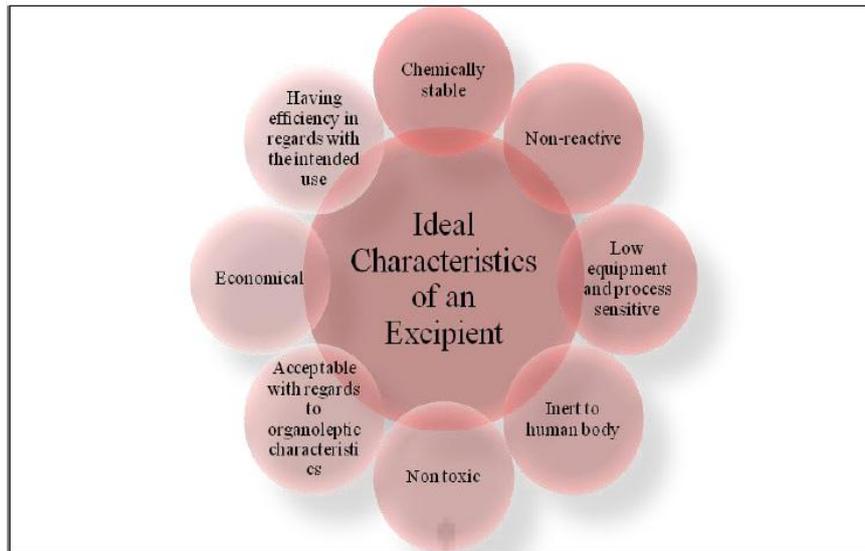


Figure 2 : Les caractéristiques idéales d'un excipient (27)

Les caractéristiques idéales d'un excipient sont données comme suit:

- ✓ Chimiquement stable ;
- ✓ Non réactif ;
- ✓ Faible niveau d'équipement et de processus ;
- ✓ Inerte au corps humain ;
- ✓ Non toxique ;
- ✓ Acceptable en ce qui concerne les caractéristiques organoleptiques ;
- ✓ Économique ;
- ✓ Efficacité en ce qui concerne l'utilisation prévue (27).

IV. La variabilité des excipients

1. L'impact de la variabilité sur les médicaments

Pour le développement pharmaceutique, les facteurs susceptibles de déclencher la variabilité du produit fini sont les ingrédients pharmaceutiques actifs (PA), les excipients et les paramètres de processus (86). Les excipients peuvent constituer jusqu'à 90% du poids de la formulation et peuvent donc influencer de manière critique la performance du médicament (55). La variabilité est un phénomène bien rapporté dans le cas des excipients pharmaceutiques, cette variabilité peut avoir un impact amplifié sur la performance du produit médicamenteux (figure 3) (14).

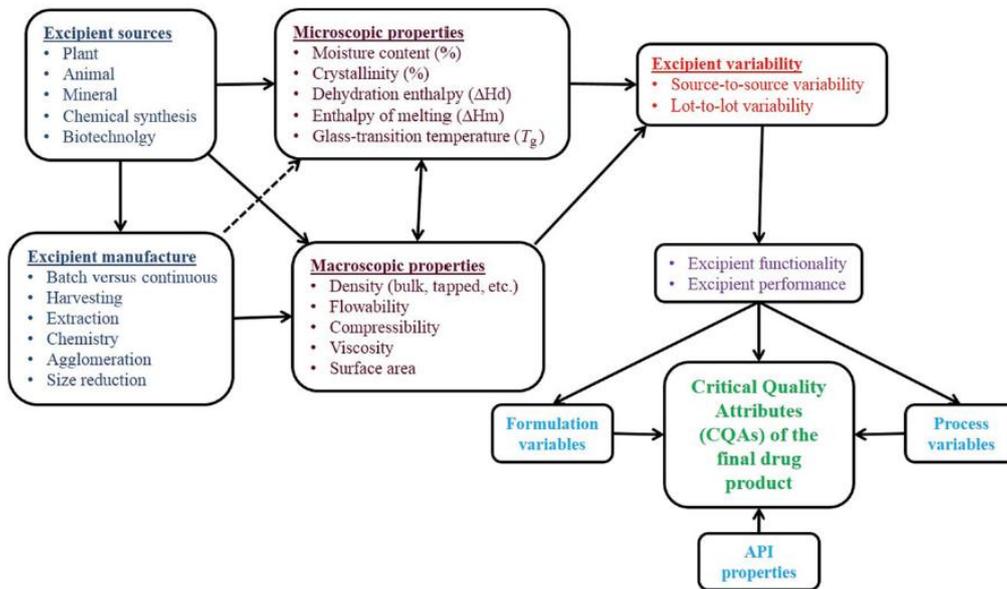


Figure 3 : L'impact de la variabilité des excipients sur les CQAs (les Attributs de la qualité critique) du médicament (62)

2. Sources de la variabilité des excipients et leurs effets sur la fonctionnalité des excipients

La variabilité finale du produit préexiste ou bien créée pendant la fabrication (143).

2.1. L'approvisionnement naturel

La majorité des excipients sont des produits naturels ou des composés semi-synthétiques (produits après modification chimique d'un produit naturel). Ils sont liés, par conséquent, à une variabilité inévitable causée par des altérations environnementales (naturelles, régionales, saisonnières) (126). L'approvisionnement en matières premières est un facteur majeur de la variabilité des excipients. La cellulose microcristalline peut être produite par du bois (résineux / bois dur) ou du coton. Une étude sur quatre marques de cellulose microcristalline (deux marques dérivées de résineux et deux marques du bois dur) examinant la teneur en lignine et en hémicellulose a déterminé les origines des excipients. Des variations significatives de la structure chimique, de la structure cristalline et de la taille des particules ont été observées (143).

2.2. La fabrication

Les excipients sont fabriqués par des sociétés chimiques pour une utilisation dans l'industrie pharmaceutique, chimique et alimentaire. Une stratégie commune pour les sociétés pharmaceutiques est d'avoir plus d'un fournisseur afin de répondre constamment aux exigences du marché (62). Un changement des fournisseurs contribue à la variabilité des

excipients et celle-là peut provenir de sources d'approvisionnement naturelles différentes ou de procédés de fabrication différents (73).

Une variabilité d'un lot à un autre dans la production des excipients a également été signalée. Un exemple notable de variabilité inter-lot de l'excipient et son effet sur la forme posologique finale fait référence à une étude de Perez et al. sur la variabilité de lot à lot de Carbomer 943. Les deux lots dissemblables ont affecté les taux de libération de comprimés de la matrice hydrochlorothiazide (HCTZ) *in vitro*, en raison de différences dans le poids moléculaire moyen de Carbomer (121).

Même une légère modification des procédures de fabrication ou des paramètres peut avoir un effet sur la fonctionnalité du produit. Par exemple, deux lots d'amidon soluble ne diffèrent que par une étape supplémentaire de lavage avec de l'acétone ont été étudiés. Bien que, en termes de caractérisation de routine, les deux lots aient été trouvés identiques, leurs propriétés de compactage ont montré une grande variation en raison de leurs différences des propriétés de surface de la poudre causées par l'étape de lavage supplémentaire (56).

V. Le rôle des excipients d'origine organique dans la formulation pharmaceutique

1. Les formes solides

1.1. Présentation des formes solides

Les formes posologiques solides constituent environ deux tiers de toutes les formes posologiques, et environ la moitié de celles-ci sont des comprimés (5). Les excipients constituent une grande partie de ces formes, comprenant jusqu'à 99% de la masse totale de la formulation ce qui rend leurs impacts sur la qualité très significatif (143)

1.2. Les principales catégories des excipients d'origine organique et leurs fonctionnements

1.2.1. Diluants / remplisseurs

Les diluants ou remplisseurs sont des matières qui sont ajoutées dans le cas où le principe actif n'est pas présent en quantité suffisante pour fabriquer un comprimé ou remplir une enveloppe de capsule. En outre, les diluants jouent un rôle important en conférant à la fabrication certaines propriétés telles que le flux de poudre, la compactibilité, la compressibilité et l'homogénéité en enfermant le principe actif (PA) en granulés. Ils ont également un impact sur la qualité et la performance de la forme posologique en ce qui concerne la friabilité des comprimés, l'uniformité du contenu, la dissolution et la stabilité.

La nature des matières utilisées comme diluants tombe généralement dans la catégorie des matières cellulosiques et des sucres (Tableau 1) (14).

Tableau 1 : Les diluants d'origine organique les plus utilisés pour la fabrication des comprimés (13)

Diluent	Product name	Description
Microcrystalline cellulose	Avicel™ PH102	NF, Ph Eur, JP, BP
	Avicel PH105	Fine powder NF, Ph Eur, JP, BP
	Avicel PH302	High density NF, Ph Eur, JP, BP
Lactose	Direct Tableting™ lactose	Anhydrous, NF
	Lactose-310™	Monohydrate, NF
	Lactose-316 Fast Flo™	Monohydrate, spray dried NF
Mannitol	Mannogem™ 2080	Granular, USP
	D-(α) Mannitol	Powder Ph Eur, BP, JP, USP
	Mannogem™ EZ	Spray dried, USP

Abbreviations: JP, Japanese Pharmacopeia; NF, National Formulary; BP, British Pharmacopeia; USP, United States Pharmacopeia; Ph Eur, European Pharmacopeia.

Les diluants d'origine organique utilisés dans les formes solides :

Cellulose microcristalline, Dextrates en poudre, Dextrine, Dextrose, Fructose, Lactitol, Lactose, Mannitol, Sorbitol, Amidon, Saccharose pré-gélatinisé, Sucre, Sucre compressible (20).

1.2.2. Liants et adhésifs

Ces substances sont utilisées pour améliorer l'adhérence des particules, qui permettent la préparation des gélules et le maintien de l'intégrité des comprimés. Les liants et les adhésifs travaillent ensemble pour stabiliser les gélules et les comprimés pendant et après les procédés de fabrication (16).

Les liants (ou les adhésifs) sont ajoutés à la formulation pour favoriser la cohésion au sein des poudres, assurant que le comprimé reste intact après la compression et améliorant le flux en formant des granules. Un liant doit donner une cohésion adéquate sans retarder la désintégration ou la dissolution. Il peut être ajouté soit sous forme de solution, soit sous forme de poudre sèche (8).

Les liants d'origine organique utilisés dans les formes solides :

Acacia, Gélatine, Pâte d'amidon, Polyvinylpyrrolidone, Glucose liquide, Carboxyméthyl cellulose, Povidone, méthyl cellulose, Amidon, Sucre compressible, Ethyl cellulose (2).

1.2.3. Les lubrifiants

Les lubrifiants pharmaceutiques sont les agents ajoutés aux formulations de comprimés et de gélules en une très faible quantité pour améliorer les propriétés de traitement de la poudre des formulations. Bien que ce soit une quantité relativement faible, les lubrifiants jouent un rôle important dans la fabrication avec :

- **Un rôle glissant** en diminuant le frottement à l'interface entre la surface d'un comprimé et la paroi de la matrice pendant l'éjection de sorte que l'usure sur les poinçons et les matrices est réduite.
- **Un rôle anti adhérent** est assuré par les lubrifiants en empêchant le collage des comprimés aux poinçons ainsi que le collage des capsules aux doseurs et aux broches de bourrage.
- **Un rôle anti friction** des lubrifiants sont ajoutés pour améliorer le flux de poudre en réduisant le frottement inter-particules d'où le rôle anti friction (89).

Les lubrifiants d'origine organique utilisés dans les formes solides :

Béhénate de glycéryle, PEG léger, huiles végétales (20).

1.2.4. Les délitants (agents de désagrégation)

Les délitants sont ajoutés à une formulation pour surmonter la force de cohésion conférée pendant la compression, facilitant ainsi la rupture de la formulation et l'augmentation de la surface spécifique pour la dissolution (8).

Le délitant absorbe rapidement l'eau ce qui permet aux comprimés de se diviser en fragments plus petits au contact d'un environnement aqueux (14). Les caractéristiques fonctionnelles des délitants sont citées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques fonctionnelles des délitants et leur impact potentiel dans une forme de dosage solide orale (14)

Caractéristiques liées à la fonctionnalité	Importance
↑ Degré de réticulation	↓ Solubilité dans l'eau
↑ Degré de substitution	↑ Hydrophilie, ↑ accès à l'eau
↑ Ionisation	↑ Capacité de rétention d'eau
Morphologie	Morphologie plus longue/plus de sites: ↑ Capacité d'absorption d'eau
Masse moléculaire	Impact de la capacité d'absorption d'eau
Taille et distribution des particules	↑ Taille et grossièreté: potentiel d'augmentation du gonflement

Les délitants d'origine organique utilisés dans les formes solides :

Cellulose acide alginique, croscarmellose sodique microcristalline, polacriline crospovidone, amidon sodique, amidon glycolate, amidon pré-gélatinisé (20).

1.2.5. Les colorants

Les colorants sont fréquemment utilisés dans les comprimés enrobés, non enrobés et les gélules. Ils peuvent masquer les changements de couleur dans la formulation et être utilisés pour fournir l'unicité et l'identité d'un produit commercial. Une liste des colorants approuvés et autorisés par les organismes de réglementation varie d'un pays à l'autre.

Les colorants peuvent être divisés en :

- **Pigments insolubles dans l'eau** : certains d'entre eux peuvent également fournir une opacité aux comprimés enrobés, ce qui peut favoriser la stabilité des substances actives photosensibles.
- **Les colorants solubles dans l'eau** : sont habituellement incorporés dans le processus de granulation pour assurer une répartition homogène dans toute la formulation.

Les pigments insolubles dans l'eau sont les plus utilisés dans la compression directe et ils sont mélangés à sec avec les autres ingrédients (8).

2. Les formes liquides orales

2.1. Présentation des formes liquides orales

Les liquides destinés à être avalés sont :

- ✓ Soit des principes actifs utilisés tels quels (des essences et des extraits...).

- ✓ Soit des principes actifs dissous ou dilués dans un solvant (des suspensions et des sirops...)
- ✓ Soit des formes solides destinées à être converties en forme liquide au moment de l'emploi (3).

La fabrication et le contrôle des solutions et des suspensions orales présentent des problèmes particuliers à l'industrie. Bien que les préoccupations en matière de bioéquivalence soient minimales (sauf pour les suspensions d'antibiotiques), d'autres problèmes ont conduit à des rappels, y compris des problèmes microbiologiques et de stabilité. En outre, parce que la population utilisant ces formes orales comprend des patients nouveau-nés, pédiatriques et gériatriques qui ne sont pas capables de prendre des formes posologiques orales solides et peuvent être compromis, les formes posologiques défectueuses peuvent poser un risque encore plus grand que pour les autres patients (21).

2.2. Les principales catégories des excipients organiques et leurs fonctionnements

2.2.1. Solvants organiques

La fonction principale des solvants dans une étape réactionnelle est la solubilisation. En tant que milieu réactionnel, les solvants rendent les solutés plus réactifs en rompant des forces cohésives qui maintiennent les solutés cristallins et les liquides ensemble (77).

Les principaux solvants organiques utilisés dans les formes liquides:

alcool, acide acétique, acétone, acétates d'éthyle (57).

2.2.2. Les agents complexants

Une autre approche pour augmenter la solubilité d'un médicament en solution consiste à utiliser un agent complexant tel que la cyclodextrine. Bien que ces agents complexants soient très efficaces, il est probable que le coût supplémentaire de cet excipient et les défis potentiels d'approbation et de délivrance des autorisations ont limité le nombre de produits qui utilisent des cyclodextrines dans une formulation liquide orale (13).

2.2.3. Tampons organiques

Le pH d'une formulation liquide orale est un point clé à bien des égards. Sans le pouvoir de contrôler le pH de la formulation, il peut y avoir de grands changements pendant le stockage. Donc, la plupart des formulations utilisent un tampon pour contrôler les changements potentiels du pH de la solution. Une combinaison de tampons peut également être utilisée pour obtenir un intervalle plus large de pH par rapport au tampon individuel seul. Il existe un certain nombre de facteurs qui peuvent également affecter le pH de la solution tels

que la température, la force ionique, la dilution, la quantité et le type de co-solvants présents(13).

Exemple :

On sait que le pH des tampons d'acétate augmente avec la température, alors que le pH des tampons d'acide borique diminue avec la température (13).

Les tampons organiques utilisés dans les formes liquides :

- Acétates (acide acétique et acétate de sodium): environ 1-2% ;
- Citrates (acide citrique et citrate de sodium): environ 1 à 5% (12).

2.2.4. Conservateurs antimicrobiens

Sa fonction dans la formulation est d'empêcher la croissance microbienne dans les formes posologiques liquides (57).

La contamination microbiologique présente un risque important sur les liquides oraux, par conséquent, l'utilisation de conservateurs joue un rôle important dans la stabilité des formulations liquides orales en empêchant la croissance des microorganismes pendant la fabrication du produit et sa durée de conservation. Bien qu'il soit peut-être plus souhaitable de développer une formulation exempte de conservateur pour répondre aux inquiétudes croissantes concernant l'activité biologique de ces composés, la plupart des formulations nécessitent une certaine sorte de conservateur pour assurer aucune croissance microbienne (13).

La plupart des conservateurs sont bactériostatiques plutôt que bactéricides, et composés à la fois de types acides et non acides. Par conséquent, le pH de la solution doit être soigneusement évalué avant de choisir un conservateur pour une formulation (13).

Idéalement, les conservateurs doivent présenter les propriétés suivantes:

- ✓ possèdent un large spectre d'activité antimicrobienne ;
- ✓ être stable chimiquement et physiquement pendant la durée de conservation du produit ;
- ✓ ont une faible toxicité (12).

Les principaux conservateurs organiques utilisés dans les formes liquides : acide benzoïque et sels, acide sorbique et ses sels et les esters alkylés de l'acide parahydroxybenzoïque.

Habituellement, une combinaison de deux membres de cette série est utilisée dans des solutions pharmaceutiques, typiquement des parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle, la combinaison de ces deux conservateurs améliore le spectre antimicrobien (12).

2.2.5. Agents mouillants

Les agents mouillants sont couramment utilisés dans des formulations pharmaceutiques, en particulier sous des formes galéniques liquides (13).

Le rôle principal de cet excipient est de mouiller et de disperser des ingrédients pharmaceutiques actifs hydrophobes, en réduisant la tension interfaciale entre solides et liquides dans les suspensions (57).

Ce processus peut être difficile en raison d'une couche d'air adsorbé sur la surface de la particule. Par conséquent, même des particules à haute densité peuvent flotter à la surface du liquide jusqu'à ce que la phase d'air soit complètement déplacée. L'utilisation d'un agent mouillant permet d'éliminer l'air adsorbé et de faciliter la pénétration du véhicule liquide dans les pores de la particule en une courte période de temps. Pour un véhicule aqueux, l'alcool, la glycérine et la PG sont fréquemment utilisés pour faciliter l'élimination de l'air adsorbé de la surface des particules. Alors que pour un véhicule liquide non aqueux, on utilise couramment de l'huile minérale comme agent mouillant(13).

Les principaux agents mouillants utilisés dans les formes liquides :

Polyoxyéthylène sorbitane monolaurate, spans, lécithines (57).

2.2.6. Humectants organiques

Les humectants sont utilisés pour retarder l'évaporation de véhicules aqueux à partir de formes galéniques liquides. Ils sont hygroscopiques dans la nature et cette nature aide à prévenir l'évaporation du solvant.

Les principaux humectants organiques utilisés dans les formes liquides : Propylène glycols, glycérol, polyéthylène glycol (57).

2.2.7. Antioxydants organiques

Les antioxydants sont des molécules qui présentent un potentiel oxydatif plus élevé que l'agent thérapeutique ou, en variante, des composés qui inhibent la décomposition du médicament induite par des radicaux libres(12). Autrement dit les antioxydants agissent par deux méthodes soit en s'oxydant préférentiellement ou en bloquant une réaction en chaîne oxydante(57).

L'oxydation d'une API dans une formulation liquide orale peut être difficile à contrôler en raison des quantités infimes d'impuretés qui peuvent être présentes à partir de l'API ou d'excipient(13).

Les antioxydants organiques utilisés dans les formes liquides :

- Des antioxydants couramment utilisés pour des formulations aqueuses comprennent: le formaldéhyde sulfoxylate de sodium et l'acide ascorbique.

- Des antioxydants qui peuvent être utilisés dans des solutions à base d'huile comprennent: l'hydroxytoluène butylé (BHT), l'hydroxyanisole butylé (BHA) et le gallate de propyle (12).

2.2.8. Édulcorants

Un agent édulcorant peut jouer un certain nombre de rôles importants dans une formulation liquide orale telle que l'amélioration de la saveur, le masquage du goût amer et/ou l'augmentation de la viscosité. Pour organiser les différents types d'édulcorants utilisés dans les formulations liquides orales, on a distingué les édulcorants naturels et artificiels.

- Édulcorants naturels:

Le saccharose est l'édulcorant le plus courant utilisé dans les formulations pharmaceutiques orales. Il est produit à partir de canne à sucre et de betterave sucrière et il est reconnu comme non toxique et biodégradable. Mais, en raison d'une population croissante de patients diabétiques, il est conseillé de garder la quantité d'édulcorant ajouté (saccharose) aussi faible que possible. En outre, lorsque des édulcorants naturels sont utilisés, il ya un risque accru de contamination et de croissance microbienne dans la formulation liquide. Il existe également un risque que les édulcorants en solution puissent cristalliser avec le temps et/ou le changement de température.

- Édulcorants artificiels :

Une variété de différents édulcorants artificiels ont été approuvés pour une utilisation dans des formes liquides orales par la FDA. Une caractéristique générale pour les édulcorants artificiels est leur très grande douceur (très sucrés) par rapport au saccharose. Ceci conduit également à une concentration beaucoup plus faible nécessaire dans la formulation, ce qui peut abaisser le coût et/ou le risque d'incompatibilité avec le médicament ou d'autres excipients (13).

Les principaux édulcorants organiques (naturels/artificiels) utilisés dans les formes liquides :

Le saccharose, le glucose liquide, le glycérol, le sorbitol, la saccharine sodique et l'aspartame(57).

2.2.9. Les saveurs

Malheureusement, la grande majorité des principes actifs en solution sont amers et, par conséquent, l'ajout de saveurs est souvent nécessaire pour masquer le goût de la substance médicamenteuse (12). Contrairement aux colorants, il n'existe pas de formules normalisées pour les arômes approuvés.

La stabilité d'une forme liquide orale avec une saveur particulière est un facteur déterminant pour le développement de la formulation. L'addition d'un agent aromatisant peut

compliquer l'analyse de la formulation, à savoir parce que les arômes sont eux-mêmes composés de nombreux composés différents(13).

Les principales saveurs organiques utilisées dans les formes liquides : le caramel, abricot, cerise, menthe, vanille, framboise...etc. (57)

Certaines épices comme le clou de girofle et la cannelle peut accomplir la désensibilisation des papilles gustatives en créant une réaction de douleur douce par l'introduction de la chaleur et l'engourdissement(13). Habituellement, une combinaison de saveurs est utilisée pour un masquage optimal du goût (12).

3. Les formes semi-solides

3.1. Présentation des formes semi-solides

Les préparations semi-solides se réfèrent généralement à des crèmes, des pommades ou des pâtes. Ces préparations sont généralement de consistance visqueuse lorsqu'elles sont destinées à être appliquées sur la peau (29). Ils contiennent un ou plusieurs ingrédients actifs dissous ou uniformément dispersés dans une base appropriée (152).

Le choix d'une base pour des formes posologiques semi-solides dépend de nombreux facteurs: l'effet thérapeutique souhaité, la nature du ou des ingrédients actifs à incorporer, la disponibilité du ou des ingrédients actifs sur le site d'action, la durée de conservation du produit fini et les conditions environnementales dans lesquelles le produit est destiné à être administré(152).

3.2. Les principales catégories des excipients organiques et leurs fonctionnements

3.2.1. Solubilisants

Ce sont des composants liquides hydrophobes qui peuvent être ajoutés à des bases d'onguent (principalement des bases hydrophobes ou d'absorption).

Les solubilisants organiques comprennent:

- ✓ Silicone liquide (polydiméthylsiloxane) : ceci peut être utilisé dans les pommades barrières en raison des propriétés hydrofuges de ce composant.
- ✓ Les huiles végétales : les huiles végétales peuvent être utilisées pour remplacer des huiles minérales (comme l'huile de coprah).
- ✓ Esters organiques: ceux-ci peuvent être utilisés en partie pour remplacer une huile minérale pour augmenter l'étalement et améliorer la dissolution du médicament dans la base des crèmes et des pommades. Un des exemples les plus couramment utilisés est le myristate d'isopropyle (12).

- ✓ Autres solvants organiques utilisés dans les formes semi-solides: lanoline, cholestérol ou cholestérol estérifié(57).

3.2.2. Modificateurs de viscosité

La viscosité des émulsions et des crèmes influence la stabilité physique des émulsions en diminuant la vitesse de crémage et donc le contrôle de la viscosité au sein d'une formulation est un attribut important. Il faut se rappeler qu'au fur et à mesure que la viscosité des formulations augmente, il en résulte la difficulté d'administration et, par conséquent, ceci doit être pris en compte lorsque la viscosité finale de l'émulsion huile/eau est choisie (12).

Les principaux agents de viscosité organiques utilisés dans les formes semi-solides : méthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose et l'acide polyacrylique (57).

3.2.3. Les tensioactifs

Pour éviter la séparation des phases, il suffit de rajouter un agent émulsifiant qui stabilise l'interface. Ces agents émulsifiants sont aussi appelés surfactifs, tensioactifs, émulsionnants ou agent de surface. Ils ont tous la même structure chimique : les molécules comportent deux parties : une hydrophile et une lipophile (on parle de corps amphiphile) ; la partie hydrophile (polaire) s'oriente vers la phase aqueuse, la partie lipophile (apolaire) vers la phase huileuse. Ces molécules sont donc fixées à l'interface entre les gouttelettes dispersées et la phase dispersante.

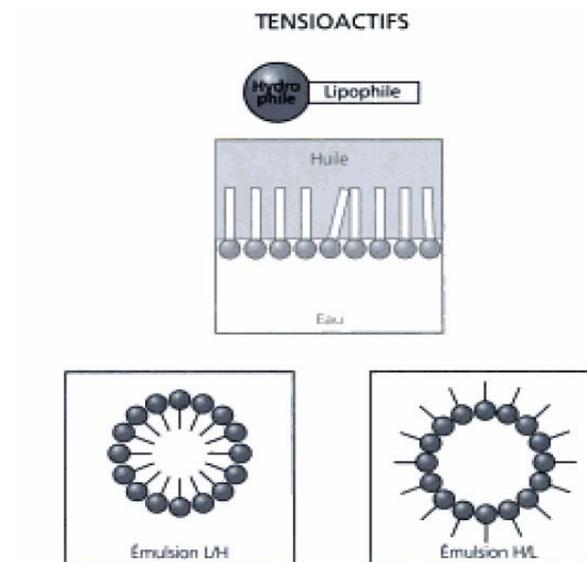


Figure 4 : Structure d'un tensioactif (3)

Il existe de nombreux surfactifs, classés en anioniques, cationiques, amphotères, et non ioniques, ces derniers étant les plus utilisés car ils ne présentent aucune incompatibilité (3).

4. Les formes posologiques à libération modifiée

4.1. Présentation

Les formes posologiques à libération modifiée fournissent un contrôle temporel et spatial supplémentaire de la libération du médicament non réalisable par les formes posologiques conventionnelles ou de libération immédiate. En conséquence, les formes galéniques à libération contrôlée sont capables d'obtenir une variété d'avantages thérapeutiques, y compris un effet thérapeutique plus constant ou prolongé, une augmentation de la durée d'activité de médicaments à demi-vie courte, une réduction de la fréquence de dosage et des effets secondaires et une amélioration de la conformité des patients (30).

4.2. Classification

La figure illustre la classification des systèmes de libération modifiée permettant la description des excipients utilisés dans leur conception.

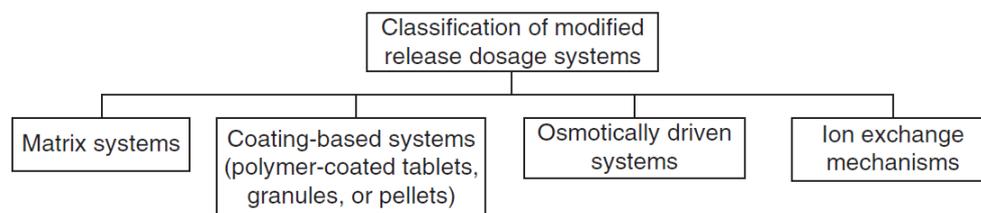


Figure 5 : Classification des systèmes de dosage à libération modifiée(96)

4.3. Systèmes matriciels

Les systèmes matriciels sont l'un des systèmes de délivrance par voie orale les plus couramment utilisés(96). Le principal avantage des systèmes matriciels est qu'ils excluent l'utilisation de processus de production complexes tels que le revêtement et le pelliculage (111).

En se basant sur le type de mécanisme de contrôle de la libération, les systèmes matriciels peuvent également être classés comme indiqué dans la Figure 6.

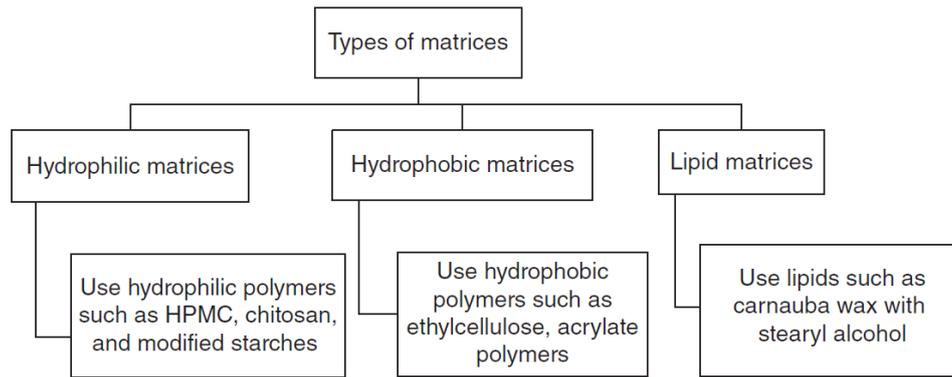


Figure 6 : Classification des systèmes matriciels à libération modifiée (14)

4.4. Systèmes osmotiques oraux

Les pompes osmotiques orales utilisent la pression osmotique comme source d'énergie pour contrôler l'administration du médicament (136). Sous la forme la plus simple, elles sont constituées d'un noyau de comprimé contenant un principe actif, un agent osmotique et un polymère gonflable. Le comprimé est muni d'un revêtement de membrane semi-perméable. Le revêtement a un ou plusieurs orifices de distribution, à travers lesquels une solution ou une suspension du principe actif est libérée sur une période de temps (14).

Les pompes osmotiques ont de nombreux composants tels que :

- ✓ Les agents osmotiques (Methylcellulose, Hydroxyethylmethylcellulose, HPMC, Oxyde de Polyethylene, Carbomers) ;
- ✓ Les agents moussants (povidone) ;
- ✓ Les agents solubilisant ;
- ✓ Les membranes semi-perméables (polymères cellulosiques) ;
- ✓ Les plastifiants (Polyethylene glycols, Ethylene glycol monoacétate, Triéthyl citrate, Diéthyl tartrate) ;
- ✓ Les régulateurs de flux (Polyethylene glycols, alcoolPolyhydrique, Diethylphthalate, Dimethoxyethylphthalate) ;
- ✓ Les poreux (Saccharides, les aminoacides, Sorbitol, Mannitol, acides aromatiques) (33, 14).

4.5. Systèmes multi-particulaires

Les «systèmes d'administration de médicaments multi-particulaires» ou les «formes posologiques multi-unitaires» sont les formes posologiques constituées de nombreuses petites unités discrètes. Ces sous-unités individuelles peuvent en outre être divisées en fractions, en fonction de leurs caractéristiques spécifiques telles que la taille, le revêtement, les propriétés

de libération et la teneur en médicament (107). La formulation de systèmes multi-particulaires implique l'utilisation de revêtements polymères, de plastifiants et de formateurs de pores qui ont été discutés dans la section systèmes osmotiques oraux. (14)

Chapitre III :
Le rôle des excipients
organiques dans
l'administration des
médicaments

I. Définition de système d'administration des médicaments

Il existe de nombreuses voies d'administration de principes actifs (PA): locale (Transmucosale), entérale (orale, rectale, sublinguale) et parentérale (injectable)...etc. Grâce à sa simplicité et à son confort d'utilisation, la voie orale est la voie d'administration des PA la plus utilisée.

Pour que le PA exerce de façon efficace son activité thérapeutique, il est nécessaire que sa concentration sanguine atteigne un taux suffisant pour un effet thérapeutique mais pas supérieur au seuil de toxicité. Cette fourchette de concentration sanguine est nommée la zone thérapeutique. Ainsi, pour satisfaire ces exigences d'absorption et de concentration sanguine, l'administration orale requiert certaines exigences telles que:

- ✓ La solubilité du PA dans le tube digestif ;
- ✓ L'absorption du PA à travers la barrière gastro-intestinale ;
- ✓ La distribution du PA à travers l'organisme jusqu'à sa cible.

Pour améliorer l'efficacité des API, des systèmes d'administration en utilisant des excipients bien déterminés existent pour moduler leur solubilité, restreindre leur libération à un site spécifique, ou réduire leur dégradation indésirable dans l'estomac ou dans la circulation sanguine. Les systèmes d'administration peuvent également promouvoir la sécurité d'utilisation des API en réduisant les effets indésirables locaux, en empêchant la libération du PA au niveau de l'estomac et par conséquent en évitant les lésions gastriques, ou au niveau des tissus sains(146).

II. L'influence des excipients sur les paramètres qui affectent la biodisponibilité

1. Solubilité et dissolution

De nombreux ingrédients pharmaceutiques actifs (API) présentent une faible solubilité et une lente dissolution dans des solutions aqueuses ce qui rend leurs biodisponibilité orale assez faible(113). En conséquence, il y a eu une utilisation accrue d'excipients solubilisants d'origine organique.

Exemple : Cosolvants, tensioactifs, cyclodextrines, phospholipides, polymères, etc (128).

Le défi est de choisir la meilleure combinaison d'excipients qui répondra aux préoccupations relatives à une biodisponibilité adéquate et une bonne stabilité pour toutes les formes d'administration(67).

1.1. Utilisation de systèmes tampons

La modification du pH de la formulation est l'approche la plus simple et la plus courante pour augmenter la solubilité des médicaments peu solubles (24). Les citrates, les acétates, les phosphates, la glycine et le TRIS (tris hydroxyméthyl aminométhane) sont les systèmes de tampons utilisés couramment (1, 24). Il faut comprendre que le pH de la solubilité maximale n'est pas toujours le pH de la stabilité optimale. Certains tampons peuvent se décomposer pendant le stockage et leurs produits de dégradation peuvent interagir avec le principe actif et déstabiliser le produit médicamenteux, ce qui est l'exemple pour les tampons de citrate lors de l'exposition à la lumière (14).

1.2. Utilisation de co-solvants

Les co-solvants sont des solvants miscibles à l'eau qui facilitent la solubilité aqueuse. Les plus couramment utilisés sont la glycérine, le propylène glycol, le polyéthylène glycol 400 et l'éthanol (128, 24, 1). Cependant, comme les co-solvants favorisent la solubilité dans l'eau d'une façon non linéaire, un principe actif peut être très soluble à des concentrations plus élevées. Ainsi, une fois dilué avec des liquides aqueux (comme le sang après administration intraveineuse), le pouvoir de solubilisation des co-solvants peut diminuer drastiquement, entraînant une diminution non linéaire de la solubilité dans le principe actif conduisant à sa précipitation (31).

1.3. Utilisation d'agents tensioactifs

Les tensioactifs non ioniques sont largement utilisés pour augmenter la mouillabilité et le taux de dissolution des médicaments à faible solubilité et certains exemples typiques d'origine organique sont le polysorbate 20 et le 80, le monooléate de sorbitane 80, le solutol HS-15, l'huile de ricin polyoxyl 35 et divers glycérides de polyglycol (1,128). Cependant, les tensioactifs comme Cremophore EL et le Tween 80 peuvent entraver des formulations toxicologiques provoquant la libération d'histamine et des effets cardiovasculaires indésirables chez les chiens administrés par voie parentérale. Il peut provoquer une irritation à la membrane gastro-intestinale (GI) (7).

1.4. Utilisation d'agents complexants

La complexation entre un soluté et un agent complexant peut améliorer la solubilité aqueuse de l'API. Contrairement aux co-solvants, cela présente l'avantage qu'après dilution le complexe ne précipite pas. Les agents de complexation sont typiquement pharmacologiquement inertes et se dissocient facilement dans le tractus gastro-intestinal (109). Les cyclodextrines (CD) sont des agents de complexation courants (49).

Exemple : une solubilité de 400 mg/ml avec de l'itraconazole (<5 µg/ml de solubilité dans l'eau) est réalisable (109).

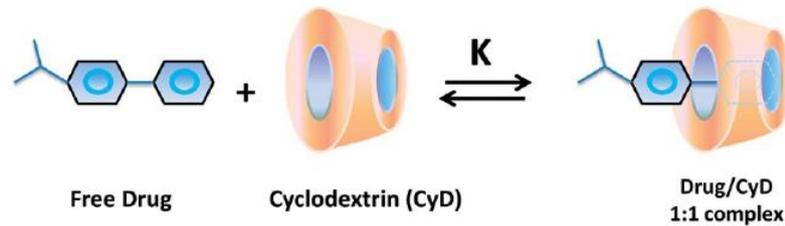


Figure 7 : Liaison d'un médicament avec une cyclodextrine pour former un complexe (60)

Cependant, lorsque les cyclodextrines sont combinées avec un tensioactif, il peut y avoir une diminution de la solubilité apparente du médicament sur la base de l'agent tensioactif qui est préférentiellement complexé avec la cyclodextrine (13).

Une autre préoccupation concernant l'utilisation de solutions de complexes est la capacité du complexe à se dissocier après administration. Ceci est particulièrement important dans les situations où l'agent complexant est un polymère hydrophile, car le poids moléculaire élevé du complexe médicament-polymère empêcherait l'absorption du médicament à travers les membranes biologiques (12).

2. Absorption et perméabilité

La phase d'absorption des API est intimement liée à la phase de libération de sa formulation galénique et de dissolution dans le milieu biologique correspondant au site d'administration(146).

Les fonctions des excipients comprennent la facilitation de la désintégration ou l'amélioration de la solubilisation, ce qui peut améliorer l'absorption et la biodisponibilité orale des médicaments. En outre, les excipients pharmaceutiques peuvent modifier la composition et les caractéristiques des paramètres physiologiques(36). Ainsi, l'altération nette de l'absorption et de la disposition du médicament est habituellement le résultat d'un jeu interactif de divers mécanismes (144). Les excipients peuvent également altérer l'activité des protéines membranaires telles que les transporteurs, ce qui peut affecter l'absorption du médicament, le métabolisme, l'élimination et le transport (109).

2.1. Effets des excipients sur les paramètres physiologiques

L'interaction des excipients avec les paramètres physiologiques tels que le pH des fluides gastro-intestinaux, le temps de transit GI, la perméabilité efficace de la membrane, la dégradation des médicaments dans les fluides gastro-intestinaux peut modifier le taux et l'étendue d'absorption de principe actif (102).

2.1.1. PH micro environnemental

Les excipients peuvent agir comme régulateurs de pH micro environnemental ce qui aide à moduler la libération de médicament. La modification du pH micro environnemental des formes posologiques solides est nécessaire dans les cas où la solubilité du P.A dépend du pH et le P.A a une tendance à la cristallisation ou à la précipitation lors de la dissolution (39).

Pour les médicaments dont l'absorption gastrique du P.A dépend du pH, l'acidification du micro environnement et la désintégration rapide de la forme posologique peuvent aider à obtenir une libération complète du médicament (38).

2.1.2. Le temps de transit GI :

Les excipients peuvent affecter la motilité GI, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur l'absorption orale du médicament. La diminution de temps de transit de l'intestin grêle a également été rapportée avec des sucres non absorbables monosaccharides mannitol et xylitol, et le disaccharide lactulose. L'effet de ces sucres non absorbés pourrait être lié à leur effet osmotique. La pression osmotique élevée dans la lumière intestinale peut conduire à une augmentation du volume (qui stimule le péristaltisme) et à une rétention d'eau (ce qui peut entraîner une diarrhée dans certains cas) (109).

La présence de lipides, que ce soit sous forme alimentaire ou sous forme posologique, peut améliorer la motilité gastro-intestinale (109). Par conséquent, l'utilisation d'excipients lipidiques peut contribuer à une variation de l'absorption orale du médicament (50).

Exemple :

L'étude de la biodisponibilité orale de la ranitidine dans des formulations avec différentes concentrations de PEG 400, a montré que des faibles concentrations de PEG 400 ont amélioré l'absorption de la ranitidine éventuellement via la modulation de la perméabilité intestinale, alors que les concentrations élevées ont eu un effet néfaste sur l'absorption de ranitidine vraisemblablement par une réduction du temps de transit intestinal (123).

La cimétidine a montré une biodisponibilité réduite dans une formulation contenant du mannitol, par rapport à une autre formulation avec du saccharose (109).

2.2. Interactions avec les transporteurs et leurs effets sur l'absorption :

L'absorption active et l'efflux des substances médicamenteuses sont médiées par des transporteurs transmembranaires des entérocytes. Ces transporteurs jouent un rôle important dans l'amélioration ou la limitation de la disposition des médicaments dans la circulation générale (144). La plupart des transporteurs peuvent être classés en deux grandes superfamilles: la superfamille du porteur de soluté (SLC) et la superfamille d'ATP binding cassette (ABC) (129).

Les transporteurs d'efflux en particulier P-gp, BCRP et MRP2 ont été principalement étudiés pour les interactions avec des excipients pharmaceutiques. L'inhibition de ces transporteurs par les excipients peut entraîner une diminution de plus de cinq fois de l'efflux, ce qui peut entraîner une augmentation significative de l'exposition à certains médicaments (129, 144).

2.2.1. Les transporteurs ABC (ATP-binding cassette)

Les transporteurs ABC appartiennent à une superfamille de protéines membranaires hautement exprimées aux tissus/emplacements de la distribution et de l'élimination du médicament, y compris la barrière hémato-encéphalique (143).

- **La glycoprotéine P (P-gp)**

P-gp peut limiter la biodisponibilité et l'exposition systémique de nombreux substrats. L'inhibition de la fonction P-gp pourrait conduire à une augmentation de l'exposition aux médicaments ou aux toxines (144). On a constaté que le mécanisme de l'inhibition de P-gp par des tensioactifs non ioniques était la modulation de la fluidité de la membrane cellulaire. Cela conduit finalement soit à l'hyperactivité, à la moindre activité ou à l'inactivité totale des protéines de transport (132) entraînant une absorption, une distribution et une élimination du médicament altérées(109).

Exemple :

Des excipients tels que Span® 20, Poloxamer® et Pluronic® ont été utilisés comme inhibiteurs de P-gp dans le développement de formulations anticancéreuses, cette inhibition a provoquée une absorption accrue de médicament(109).

Il est également trouvé que certains excipients peuvent altérer la perméabilité et l'absorption des médicaments en inhibant le P-gp. Il est rapporté que l'ester de saccharose L-1695 pourrait fortement inhiber l'activité de P-gp (144).

- **BCRP (La protéine de résistance au cancer du sein)**

Également connue sous le nom d'ABCG2 est présente à la membrane apicale de l'intestin, la barrière du sang-testicule, la barrière hémato-encéphalique, le placenta et les membranes de progéniteurs hématopoïétiques et d'autres cellules souches. Le BCRP a une

fonction protectrice pour réduire l'absorption et augmenter l'excrétion des xénobiotiques. Certains excipients organiques peuvent altérer sa fonction par inhibition ou par induction(37).

Exemple :

L'induction de l'activité BCRP a été rapportée en présence d'acide oléique. L'acide oléique trouvé a augmenté le transport de H-mitoxantrone par trois fois dans des cellules Caco-2 . Il a également été rapporté que l'acide oléique induit une expression du gène de BCRP de 1,7 fois après 6 h d'exposition (37).

- **MRP2 (La protéine 2 associée à la résistance aux multidrogènes)**

La protéine 2 associée à la résistance aux multidrogènes (MRP2, également appelée ABCC2) est un transporteur ABC exprimé à la fois dans le foie et l'intestin.

Exemple :

Le tensioactif peut entraîner une inhibition non compétitive qui entraîne une réduction du transport actif du substrat et donc une réduction de V_{max} . Ils entraînent également une inhibition de l'ATPase et un appauvrissement de l'ATP conduisant à une diminution de l'activité des transporteurs ABC (132).

Les tensioactifs qui présentaient une inhibition étaient Cremophor® EL (une huile de ricin polyéthoxylée) (diminution quadruple), Cremophor® RH (diminution triple), Pluronic® F68 (diminution de 2,5 fois), Labrasol®(Caprylocaproyl polyoxylglycerides) (double diminution) et Pluronic® F127 (double diminution) (90).

D'autres excipients organiques qui ont également diminué l'activité de MRP-2 étaient PEG 400 (baisse de 3,5 fois), PEG 2000 (baisse de 3,5 fois) et β -cyclodextrine (baisse de 2,2 fois) (90).

2.2.2. Transporteurs d'absorption

Le polypeptide transporteur d'anion organique est une superfamille de transporteurs d'absorption impliqués dans l'absorption cellulaire de nombreux anions organiques endogènes et xénobiotiques dans divers tissus, y compris le foie, le rein, le cerveau et l'intestin (131).

Une étude a examiné les effets des excipients pharmaceutiques sur les transporteurs d'absorption. Dans un modèle cellulaire de rein humain embryonnaire stable, le PEG 400 a inhibé l'absorption d'estrone-3-sulfate (E3S) et de taurocholate (TA). L'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HPCD) a fortement inhibé l'absorption d'estradiol 17 β -d-glucuronide et a inhibé légèrement l'absorption d'E3S et TA (68).

3. Métabolisme

La biodisponibilité orale est généralement déterminée par plusieurs facteurs, y compris une fraction de la dose absorbée et une de celle qui échappe à l'élimination du premier

passage qui se produit dans le tractus GI et le foie. Bien que le foie est généralement considéré comme le site dominant du métabolisme de la drogue, pour un certain nombre de médicaments, une quantité importante de la dose administrée peut être perdue avant d'atteindre le foie en raison du rôle crucial joué par les enzymes métaboliques GI et les transporteurs d'absorption / efflux pendant ce processus(144).

Des preuves émergentes ont démontré que de nombreux excipients peuvent altérer les propriétés d'absorption, de métabolisme et donc de disposition d'un médicament et affecter ainsi leur efficacité thérapeutique (53, 76).

3.1. Interactions des excipients avec les enzymes CYP450 de la phase I

Les enzymes les plus importantes impliquées dans la biotransformation des médicaments chez l'homme sont les cytochromes P450 (CYP), qui contribuent au métabolisme d'environ 75% de tous les médicaments commercialisés (106). L'isoenzyme CYP3A4 est le CYP450 le plus abondant, présent à des niveaux comparables dans le foie et l'intestin (75). Le métabolisme par CYP3A4 dans le tractus GI et hépatique contribue à la faible biodisponibilité orale de nombreux médicaments qui sont des substrats de l'enzyme. Plus de 20 excipients ont montré qu'ils inhibent la fonction CYP3A4, soit par suppression de l'expression du gène aux niveaux de la transcription et/ou de la protéine, soit par une interférence directe avec l'activité enzymatique (144).

Les tensioactifs Cremophor® EL, Tween® 80 et Pluronic® F68 sont les excipients les plus étudiés pour leurs effets sur les activités enzymatiques. Au début de 2004, Bravo et al. ont montré que Cremophor® EL, Tween® 80 et Solutol HS 15 peuvent réduire de manière significative la clairance intrinsèque (Cl_{int}), qui est la capacité des systèmes enzymatiques hépatiques à métaboliser le médicament indépendamment des autres facteurs (débit sanguin par exemple), du midazolam substrat de CYP3A dans les hépatocytes et microsomes de rat (48) (figure).

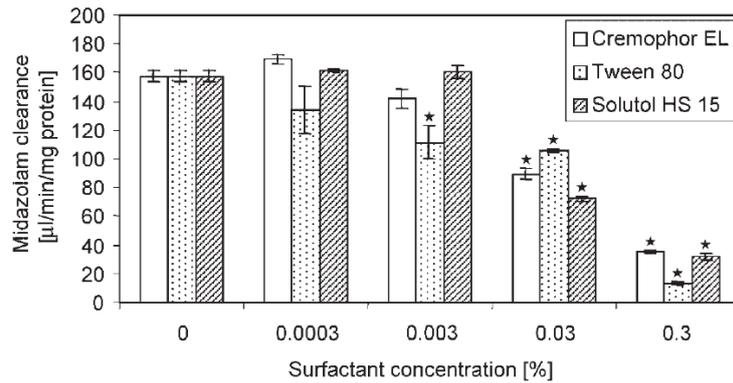


Figure 8 : L'impact de Cremophor EL, Tween 80 et Solutol HS 15 sur la clairance intrinsèque (Cl_{int}) de MDZ dans des microsomes de foie de rat (48)

L'induction de l'activité ou de l'expression du CYP3A4 par des excipients pharmaceutiques semblait être rare. L'induction la plus forte de l'ARNm de CYP3A4 (2,3 fois) a été observée avec du polyéthylène glycol 3350 (PEG-3350) après incubation avec des hépatocytes primaires humains (133).

3.2. Interactions des excipients avec les enzymes de la phase II

En phase II de la biotransformation, les xénobiotiques et leurs métabolites de phase I subissent des réactions de conjugaison. Les conjugaisons habituellement augmente l'hydrophilie des xénobiotiques et donc facilite leur excrétion rénale et biliaire (appelée détoxification des xénobiotiques). Les enzymes les plus impliqués dans la biotransformation de phase II sont les transférases telles que les UDP glucuronosyltransférases (UGT), les sulfotransférases (SULT) (144). Deux rapports récents ont révélé les effets d'inhibition des excipients pharmaceutiques couramment utilisés sur UGT2B7 (137) et l'arylsulfotransférase (119).

3.2.1. UGT (UDPglucuronosyltransferase)

Les enzymes UGT sont responsables de la glucuroconjugaison de nombreux xénobiotiques. Vingt excipients pharmaceutiques couramment utilisés ont été criblés in vitro en utilisant des microsomes de foie humains et de rat pour identifier les inhibiteurs de l'UGT2B7. Les résultats ont montré que, à des concentrations bien déterminées, plusieurs excipients ont inhibé l'activité de l'UGT2B7 de plus de 50%. Une combinaison de Tween® 20 et de PEG 400 agit en synergique sur l'inhibition de l'UGT2B7 (figure 9) (137).

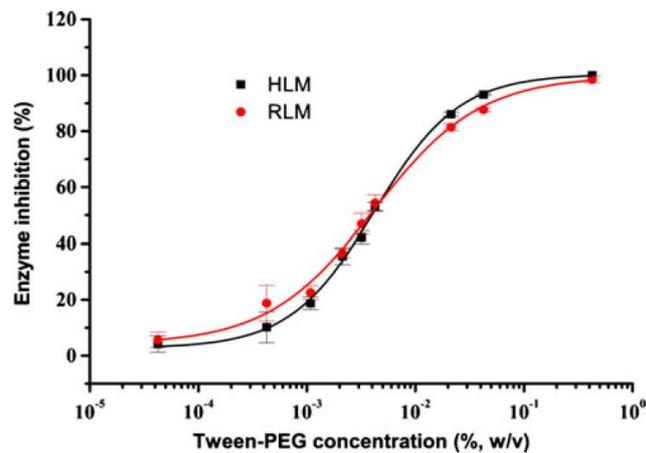


Figure 9 : Les effets inhibiteurs d'UGT2B du Tween-PEG exprimés en pourcentage de la production témoin de la morphine-3-glucuronide (137)

3.2.2. SULTs (sulfotransférases)

Les SULT ou sulfotransférases présentent une large distribution tissulaire. SULT1A1 est également appelé phénol sulfotransférase ou aryl sulfotransférase, qui est exprimé dans le foie et l'intestin, et il est responsable de la sulfoconjugation des composés phénoliques (82). Dans un rapport publié en 2014, on a testé 11 excipients couramment utilisés pour l'activité d'inhibition sur le sulfite d'aryl sulfotransférase par un test d'activité enzymatique in vitro. Parmi les 11 excipients testés, Tween® 20, Tween® 80, Cremophor® EL, Cremophor® ELP, Cremophor® RH 40, Cremophor® RH 60 et le laurylsulfate de sodium (SLS) ont inhibé l'activité de l'aryl sulfotransférase (119).

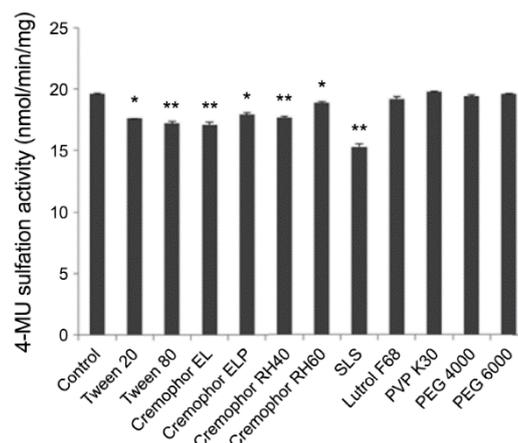


Figure 10 : Effet d'inhibition métabolique de quelques excipients sur l'activité de l'aryl SULT (119)

Les résultats de l'étude indiquent que la co-administration du substrat d'aryl sulfotransférase avec Tween® 80, Cremophor® EL ou SLS pourrait améliorer la biodisponibilité des substrats d'aryl sulfotransférase (119).

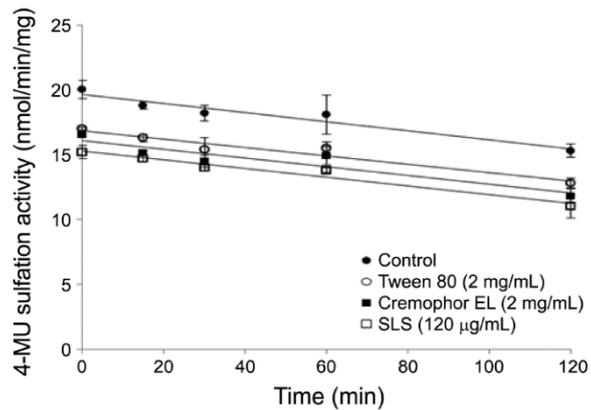


Figure 11 : Profils de stabilité de l'aryl SULT en présence d'excipients pharmaceutiques sélectionnés (119)

4. Distribution/vectorisation

Une fois la circulation sanguine atteinte, les médicaments vont se distribuer dans l'organisme. Les caractéristiques physico-chimiques du médicament conditionnent son affinité pour les différents tissus mais d'autres facteurs vont influencer la distribution (87). Parmi ces facteurs est l'excipient et sa nature.

Dans certain cas, la forme galénique a permis de contrôler la libération du P.A., qui une fois absorbé, va suivre le torrent circulatoire dans lequel il est dissous. Dans l'exemple suivant, la forme galénique va orienter le trafic du P.A dans l'organisme. On parle de vectorisation. La vectorisation a pour objectif de maîtriser la distribution du P.A dans l'organisme grâce aux vecteurs qui le conduit jusqu'à un site choisi. Ces vecteurs sont en général de petites sphères ou de petites vésicules, de taille nanométrique, 50 à 400 nm dans lesquelles est encapsulé le P.A. Les vecteurs se présentent physiquement sous la forme de suspensions colloïdales (sphères ou vésicules dispersées dans l'eau) (140).

Après administration, par voie vasculaire généralement, le vecteur, en fonction de sa configuration, va se diriger vers une cible thérapeutique en y entraînant le P.A qui lui est associé (140).

4.1. Les liposomes

Sont des vecteurs synthétiques à base organique très étudiés et déjà mis en œuvre dans des médicaments commercialisés (147). Ce sont des vésicules à base de phospholipides, organisés en bicouches et qui délimitent un compartiment central aqueux qui peut accueillir les P.A. hydrophiles(140). Les liposomes spécialement élaborés permettent de concentrer des P.A. cytotoxiques au niveau des organes ou des tissus malades.

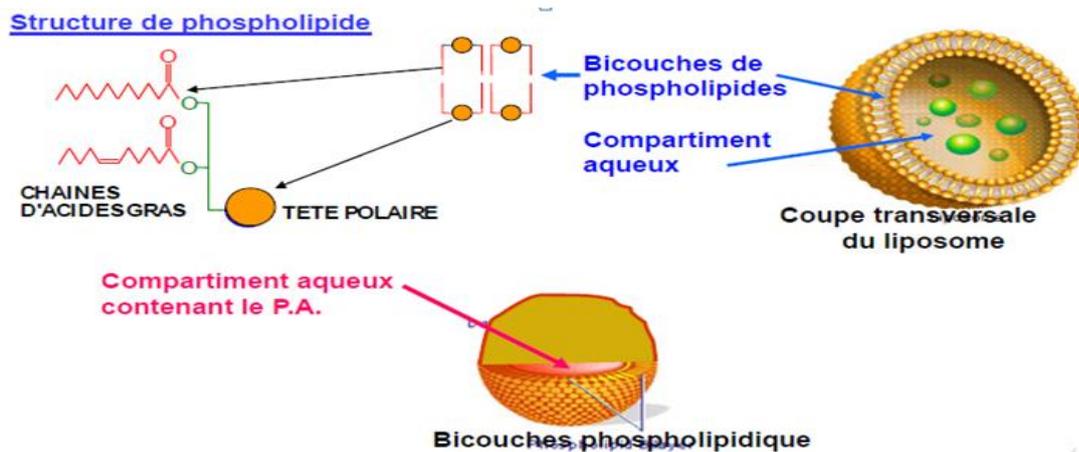


Figure 12 : Structure d'un vecteur synthétique à base organique (liposome) (140)

Le liposome ci-dessus constitué de phospholipides et cholestérol, est décoré à sa surface par une couronne de Polyéthylène Glycol (PEG). La présence de la couronne de PEG évite l'élimination rapide des liposomes par les macrophages. Ainsi, la résidence vasculaire prolongée des liposomes, augmente leur chance d'atteindre les tissus cancéreux... (140)

4.2. Les micelles

Ont été extrêmement étudiées pour la délivrance de nombreux principes actifs. Ces systèmes sont constitués à base de copolymères amphiphiles qui en milieu aqueux forment spontanément un système de type cœur-écorce encapsulant en leur cœur le principe actif. Les principaux avantages des micelles sont leur temps de circulation prolongé dans le sang grâce à leur petite taille et leur capacité à solubiliser et encapsuler des principes actifs hydrophobes. Bien que très utilisés, ces systèmes sont souvent limités par leur stabilité et leur faible capacité d'encapsulation (84).

III. Intérêt des excipients dans les études de bioéquivalence

1. Etudes de bioéquivalences / biowaivers

Les études comparatives de biodisponibilité / bioéquivalence ont joué un rôle essentiel dans l'étude de l'impact des modifications de formulation sur la biodisponibilité des médicaments. Cependant, ces études génèrent un coût éthique et économique qui peut limiter l'étude complète des facteurs (processus de fabrication, excipients, etc.) affectant la biodisponibilité des médicaments (74). D'un point de vue réglementaire, les études de bioéquivalence humaine ne sont faites que si nécessaire pour assurer l'équivalence

thérapeutique. Par conséquent, une renonciation aux études de bioéquivalence in vivo appelée «biowaiver» peut être accordée dans certaines situations :

- Formes de dosage où le médicament est déjà libéré au moment de l'administration (solution orale, comprimé effervescent, solution injectable, etc.) ;
- Formes pharmaceutiques orales solides à diffusion immédiate contenant certains types de P.A et avec des profils de dissolution similaires et suffisamment rapides selon le système de classification biopharmaceutique ;
- Des modifications ou des modifications post-approbation (Composition d'excipient, processus de fabrication, etc.) peuvent être acceptées sur la base de tests de dissolution in vitro, sans nécessiter une étude de bioéquivalence in vivo, si le type et l'étendue de la variation ne sont pas considérés comme ayant une incidence sur la biodisponibilité du produit (59).

Pour faciliter la qualification des produits médicamenteux pour une renonciation des études de bioéquivalence in vivo, Amidon et ces collègues ont créé le système de classification des biopharmaceutiques adopté par la FDA (BCS) qui caractérise les médicaments en quatre classes en fonction de leur solubilité et de leur perméabilité, comme le montre la Figure 13. L'objectif de BCS est de prédire la performance in vivo des produits médicamenteux à partir des mesures in vitro de la perméabilité et de la solubilité (42).



Figure 13 : Le système de classification des biopharmaceutiques (BCS) d'après Amidon et al. (42)

Cependant, les directives existantes pour accorder la renonciation ne sont pas suffisamment claires. Plusieurs études réelles de bioéquivalence humaine ont pris attention sur l'impact que certains excipients peuvent avoir sur la biodisponibilité des médicaments et l'irrégularité de certaines lignes directrices réglementaires (69).

2. L'impact des différents excipients sur la bioéquivalence

L'effet que certains excipients peuvent avoir sur l'absorption de drogues et par conséquent sur la bioéquivalence ne peut pas être généralisé pour tous les médicaments au sein d'une classe BCS. L'effet de l'excipient et l'ampleur de l'effet sont non seulement dépendants de la qualité, mais dépend de la dose, de la formulation (interactions excipient-excipient) et dépendent du sujet (car de petites quantités peuvent affecter l'absorption dans une sous-population de patients), ce qui remet en question l'interchangeabilité de ces produits génériques dans l'ensemble de la population de patients(74).

2.1. La qualité des excipients

L'alendronate est un médicament de classe III qui peut être considéré comme « biowaiver » selon la directive de l'OMS. Les excipients dans le comprimé de référence de 10 mg (comprimé de Fosamax 10 mg) sont les suivants : cellulose microcristalline, lactose anhydre, croscarmellose de sodium, stéarate de magnésium et cire de carnauba comme revêtement. Un produit générique a été développé avec la composition d'excipient suivante: mannitol, Pearlitol SD200, crospovidone:, laurylsulfate de sodium (SLS), stéarate de magnésium et Sepifilm 002 comme revêtement (74).

Ce produit aurait pu être renoncé en fonction du critère de l'excipient défini dans la directive de l'OMS. Cependant, une étude de bioéquivalence a été faite. La présence de SLS dans la formulation générique a permis d'augmenter de 5 à 6 fois la biodisponibilité de l'alendronate car il présente une biodisponibilité extrêmement faible (0,7%) ref 1 et SLS est capable de briser la membrane intestinale pour améliorer l'absorption du médicament (103).

2.2. La quantité des excipients

Un médicament de classe II a été formulé à l'origine avec Poloxamère 188 par l'innovateur, mais plus tard cet excipient a été retiré. La bioéquivalence a été démontrée entre ces deux formulations innovantes. Une entreprise générique a développé une formulation contenant du poloxamère (4 mg) pour correspondre à la même composition qualitative que le produit de référence initial. Cette formulation n'a pas montré de bioéquivalence pour la C_{max} dans une étude portant sur 60 sujets. Après avoir réduit le Poloxamère à 2 mg, la nouvelle formulation était bioéquivalente avec le produit de référence dans une étude avec 23 sujets. Cet exemple illustre que même des changements mineurs (2 mg) dans le tensioactif, un excipient critique, peuvent affecter la biodisponibilité(74).

Une étude récente montre qu'une petite quantité de laurylsulfate de sodium (3,64 mg) permet de réduire la biodisponibilité de la risperidone (même si le laurylsulfate de sodium est utilisé dans le produit de référence) (52, 93).

Par conséquent, la seule façon de protéger les patients contre les produits non bioéquivalents est de prêter attention aux excipients essentiels, même s'ils sont en petites quantités(74).

2.3. Les interactions excipient/excipient

Autres études montrent que ce n'est pas seulement la quantité de laurylsulfate de sodium qui affecte négativement la biodisponibilité, mais l'interaction avec d'autres excipients peut bloquer l'action du laurylsulfate de sodium (par exemple par absorption ou adsorption). Le mécanisme responsable de cette réduction de la biodisponibilité de la risperidone n'est pas clair. Cela pourrait être une réduction de la perméabilité (93, 94, 61) ou le piégeage du médicament dans les micelles où le médicament n'est pas disponible pour l'absorption ce qui peut affecter significativement la biodisponibilité (52).

2.4. Sensibilités particulières aux excipients

Des études de bioéquivalence ont été effectuées sur des produits génériques de risperidone hautement perméable en solution orale développés avec certaines quantités de sorbitol. Cet excipient a pu réduire la biodisponibilité des médicaments en solution. Cet effet dépend du sujet car il affecte uniquement les patients sensibles. Les études de bioéquivalence qui ne recrutent pas cette population sensible peuvent conclure une équivalence, mais cette démonstration ne garantira pas que ces génériques sont interchangeables dans l'ensemble de la population de patients. Ce qui contraste avec la ligne directrice US-FDA qui déclare: «Généralement, les études BE in vivo sont supprimées pour des solutions » (58, 134, 135).

Chapitre IV :
Les risques liés aux
excipients

I. Excipients et sécurité

Depuis longtemps, une attention particulière a été accordée à la qualité, à l'efficacité et à la sécurité requises des principes actifs, mais récemment, il est nécessaire d'examiner non seulement la qualité et la performance, mais aussi la sécurité des excipients. Le problème n'est pas simple si on considère que, dans des pays comme les États-Unis, le Japon et l'Europe, il existe maintenant plus d'un millier d'excipients d'origine variable, de structure plus ou moins complexe et appartenant à différentes classes chimiques. Environ un cinquième d'entre eux sont présents dans les Pharmacopées respectives, qui énumèrent les exigences de qualité pharmaceutique, mais pas les exigences en matière de propriétés chimique et physique, et beaucoup moins s'engagent dans des questions de sécurité. Certaines informations sur cet aspect peuvent être extraites de certains textes. Cette sous-estimation de l'aspect sécurité est également une conséquence du fait que les premiers excipients ont été prélevés dans l'industrie alimentaire et ont donc été considérés comme «sûrs», sinon ils étaient déjà utilisés dans des produits pharmaceutiques très longtemps(115).

Multitudes de causes peuvent compromettre la sécurité des excipients, d'abord la qualité des matières premières sur le marché, qui est souvent inadaptée à l'usage pharmaceutique du fait de la présence des impuretés qui posent actuellement un véritable problème de sécurité. En outre, ces soi-disant «matières inertes» peuvent parfois interagir avec les principes actifs, abaisser leur titre et générer des impuretés indésirables, ou modifier les processus d'assimilation et la biodisponibilité du médicament lui-même. Ces problèmes peuvent être surmontés en adoptant et en respectant de près les bonnes pratiques de fabrication semblables à celles des principes actifs (GMP) (115).

II. Les principaux risques liés aux excipients

1. Toxicité liée aux excipients

En général, on peut dire que tout composé, et donc tout excipient, peut avoir des effets néfastes s'il est pris à une dose suffisamment élevée. Ce concept était déjà connu de Paracelse au sixième siècle, lorsqu'il a déclaré : «Tout est poison rien n'est poison ; c'est la dose qui fait le poison". En pratique, chaque substance est un poison, à la bonne dose (108).

Cependant, on n'a pas beaucoup pensé à la toxicité potentielle des excipients jusqu'à l'accident mortel causé par le diéthylène glycol en 1937. Il était contenu dans l'élixir de sulfanilamide à une concentration de 72%. On a découvert que plus de 100 enfants sont morts et plusieurs centaines sont devenues malades. Les décès sont attribuables à une acidose et à une insuffisance rénale. L'événement de sulfanilamide a permis de juger que la toxicité du produit final doit être déterminée (108).

La toxicité du diéthylène glycol a été signalée à nouveau en 1987 lors d'un traitement antibactérien topique. (29).

Il y a eu d'autres décès de diéthylèneglycol rapportés en Haïti de novembre 1995 à juin 1996. Au total, 88 enfants ont été diagnostiqués avec une insuffisance rénale anurique aiguë. L'épidémie a été associée à la glycérine contaminée au diéthylène glycol utilisée pour fabriquer du sirop d'acétaminophène. Les deux produits ont été retirés du marché. La glycérine a été importée en Haïti d'un autre pays. Dix enfants ont été transférés dans des centres médicaux aux États-Unis pour les soins intensifs et la dialyse. Sur les 76 enfants qui sont restés en Haïti, seul 1 est connu pour avoir survécu. L'épidémie haïtienne est la plus récente dans l'histoire des glycols. Cette situation aurait pu être évitée si les bonnes pratiques de fabrication (GMP) étaient suivies et des procédures de contrôle de la qualité et d'assurance de la qualité étaient en place (29).

Des exemples d'administration systémique associés à certains excipients comprennent la nécrose tubulaire rénale provoquée par l'administration intraveineuse (IV) ou sous-cutanée (SC) de β -cyclodextrines à des doses relativement faibles. À des doses élevées (> 1000 mg / kg / jour), les cyclodextrines par voie orale peuvent provoquer une diarrhée réversible et un élargissement du cecum chez les animaux, et donc aussi chez les humains dans une faible mesure (70).

Une autre étude montre l'accumulation de PG entraîne potentiellement une hyperosmolarité, une acidose lactique ou une toxicité hépatorénale chez les adultes, reflétant des problèmes liés à la pharmacocinétique et à la pharmacodynamie (85).

Des recherches actuelle démontre qu'il existe des preuves évidentes que les colorants affectent le comportement des enfants, y compris ceux qui souffrent d'hyperactivité, de trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDAH) et sans trouble allergique ou comportemental (88). Un exemple controversé, Ritalin®, utilisé pour le traitement des enfants atteints de TDAH, contient les deux colorants alimentaires, la jaune quinoléine et FCF Fast Green (vert), ce qui peut exacerber le trouble et montre que la nécessité d'une formulation contenant des colorants sûrs est hautement prioritaire. En outre, il y a eu un certain nombre de mises à jour des données toxicologiques des colorants, dont beaucoup ont trait aux avis de l'Autorité européenne des normes alimentaires (EFSA). En conséquence, certaines valeurs de seuil de sécurité ont été abaissées (114).

L'alcool benzylique (BA), un conservateur et le propylène glycol (PG), un solvant, sont les excipients prédominants présents dans les médicaments régulièrement administrés aux nouveau-nés gravement malades. Bien que la quantité de BA ou de PG dans un seul médicament soit généralement considérée comme sûre, le potentiel d'accumulation d'excipient et la toxicité résultante sont particulièrement préoccupants chez les nouveau-nés gravement atteints, compte tenu de leur capacité métabolique limitée et de la fréquence avec laquelle ils sont exposés à des médicaments formulés avec BA et PG. Chez les nouveau-nés, la toxicité de BA a été fortement

associée à l'acidose métabolique, aux convulsions et à la respiration gonflante, et la toxicité du PG a entraîné une hyperosmolalité sérique, des convulsions et un arrêt respiratoire (125).

2. Hypersensibilité

De loin, le plus grand nombre d'effets indésirables ou toxiques signalés causés par les excipients sont ceux généralement classés comme réactions d'hypersensibilité. Ce sont généralement des réactions allergiques et des réactions d'intolérance (29). Ces phénomènes sont souvent indépendants de la dose, ou ne dépendent que légèrement de la dose. C'est-à-dire qu'ils sont des événements liés à des caractéristiques spécifiques des sujets(115). Il s'agit des excipients à effet notoire qui peuvent nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients (29).

2.1. Intolérance

Plusieurs excipients tombent dans le groupe d'intolérance dans lequel des individus sélectionnés réagissent à un excipient telle que le sorbitol ou le lactose.

Le sorbitol a provoqué une diarrhée osmotique chez une série de 12 patients recevant de l'élixir de théophylline sans sucre contenant du sorbitol. Un autre rapport indique une diarrhée à partir de la solution de sorbitol utilisée dans la préparation de l'hydralazine liquide. L'intolérance au sorbitol a été démontrée et signalée. Elle peut être plus fréquente que ce qu'on pensait auparavant. Le sorbitol est métabolisé en fructose et peut être dangereux lorsqu'il est administré à des patients intolérants au fructose (29).

Le colorant azoïque Tartrazine est connu pour être dangereux chez les patients intolérants à l'aspirine. Néanmoins, les réactions à la tartrazine sont similaires à celles produites par l'aspirine, survenant chez des patients avec ou sans antécédents d'intolérance à l'aspirine. L'urticaire a été la première preuve trouvée par Lockey, suivie d'une association entre l'asthme causée par l'ingestion de Tartrazine et les patients asthmatiques souffrant d'intolérance antérieure à l'aspirine (114).

Le lactose est largement utilisé dans les formulations pharmaceutiques en tant que diluant et liant . Il peut également être utilisé dans des injections intraveineuses. Les réactions indésirables au lactose sont largement attribuées à l'intolérance, ce qui se produit chez les individus présentant une déficience de l'enzyme lactase intestinale. Il en résulte que le lactose n'est pas digéré et peut entraîner des crampes, des diarrhées, des distensions et des flatulences. Les symptômes de l'intolérance au lactose sont causés par l'effet osmotique du lactose non absorbé, ce qui augmente les niveaux d'eau et de sodium dans la lumière. Le lactose non absorbé, après avoir atteint le côlon, peut être fermenté par la flore colique, qui produit du gaz, provoquant une distension et un malaise abdominaux (25).

2.2. Allergie

Lorsqu'il est utilisé comme conservateur, l'alcool benzylique peut provoquer une sensibilisation. Shmunes a signalé un cas d'allergie à l'alcool benzylique utilisé comme conservateur dans une solution de sulfate de tétradécyle de sodium, un agent utilisé dans la sclérothérapie pour les varices. Il est signalé une hypersensibilité chez des patients après des injections de cyanocobalamine, avec une préparation de vitamine B12 contenant de l'alcool benzylique (0,9%) (41).

Le benzoate de sodium (E211) a été impliqué dans le début de certains types d'asthme, d'urticaire ou d'anaphylaxie induite par des aliments. On le trouve dans les sirops, les préparations vitaminiques, l'héparine ou les sirops antibiotiques. Récemment, une fréquence élevée d'hypersensibilité au benzoate de sodium a été signalée chez des enfants ayant des réactions cutanées se produisant lors de la prise d'une suspension de l'amoxicilline plus l'acide clavulanique. Certains chercheurs suggèrent que parce que les benzoates sont structurellement semblables à l'acide acétyl salicylique (aspirine), ils peuvent induire une hypersensibilité. Il serait également bon de vérifier la tolérance à l'acide acétylique salicylique chez les enfants qui réagissent au benzoate de sodium. Ces résultats suggèrent que l'hypersensibilité au benzoate devrait être étudiée chez les enfants manifestant des réactions contre les médicaments qui le contiennent (95).

L'hypersensibilité immédiate de la croscarmellose a été rapportée après une infiltration intra articulaire des corticostéroïdes (117,44) ainsi qu'avec un furosémide générique (97). Initialement, il est rapporté que l'administration orale de cet excipient était bien tolérée en raison de sa faible absorption à travers le tube digestif (45,117). Cependant, l'anaphylaxie de la carboxyméthylcellulose a été signalée après contact avec la muqueuse intestinale lors d'un lavement de baryum (66,98).

La povidone (PVP, la polyvinylpyrrolidone) est un mélange de polymères synthétiques. Michavila-Gomez et ses collègues ont signalé un cas avec une réaction anaphylactique se produisant chez un garçon de 4 ans après avoir utilisé une solution orale de prednisolone avec de la povidone (92). Une rechute s'est produite lorsque l'enfant a reçu par voie orale cefuroxime axetil avec de la povidone K30. Les auteurs ont recueilli d'autres cas chez les enfants causés par PVP associée au flubendazol ou à une formulation contenant du paracétamol. Chez l'adulte, il existe des cas impliquant l'administration intra articulaire de médicaments contenant du corticostéroïde et PVP ou après administration d'un milieu de contraste contenant de la PVP. Un cas avec des comprimés contenant de l'acétaminophène a également été rapporté (41).

III. Interactions et incompatibilités des excipients pharmaceutiques d'origine organique

1. La nature de l'incompatibilité des excipients

Il est largement connu que les excipients peuvent influencer de manière significative la stabilité physique et chimique des produits pharmaceutiques (4). Les incompatibilités des constituants sont de trois types, à savoir physique, chimique et physiologique. Ils ont la capacité d'impliquer la stabilité du médicament, la fabrication du produit, la libération des principes actifs, l'activité thérapeutique et le profil des effets secondaires(124).

Certaines classes de composés sont connues pour être incompatibles avec des excipients particuliers. Par conséquent, la connaissance de la chimie de la substance médicamenteuse et des excipients peut souvent minimiser les surprises de formulation. La chaleur et l'eau sont les catalyseurs primaires pour les interactions API-excipient et jouent un rôle essentiel dans la dégradation d'une substance médicamenteuse. La majorité des réactions d'instabilité de P.A se produisent par hydrolyse, oxydation et réaction de Maillard(43).

La chaleur et l'humidité accélèrent la plupart des réactions, même si l'humidité n'est pas impliquée dans le schéma réactionnel, car l'humidité rapproche les molécules et la chaleur augmente toujours le taux de réaction. L'incompatibilité entre un principe actif et un excipient en soi, et ce qui se produit entre un P.A et l'activité humidité / eau due à la capacité de l'excipient à absorber l'humidité, représentent deux types d'incompatibilités différentes. Les excipients tels que l'amidon et la povidone peuvent posséder une teneur élevée en eau (la teneur en humidité à l'équilibre de la povidone est d'environ 28% à 75% d'humidité relative), ce qui peut augmenter la dégradation du médicament(43).

De nombreux excipients sont hygroscopiques et absorbent l'eau pendant la fabrication, par exemple lors de la granulation humide. Selon le degré de susceptibilité hydrolytique, différentes approches de la granulation des comprimés peuvent être utilisées pour minimiser l'hydrolyse de P.A. Pour les composés tels que l'acide acétylsalicylique qui sont facilement hydrolysables, une compression directe ou une granulation à sec est préférable, à une granulation humide. Cependant, l'incompatibilité de P.A-excipient peut encore se produire(43).

L'addition d'Aldehyde-amine est un autre type important de réaction, qui est responsable de l'incompatibilité entre les excipients comprenant des sucres réducteurs (par exemple, du lactose, du dextrose) et des P.A contenant de l'amine. L'addition d'aldéhyde-amine conduit à la formation d'une base de Schiff, qui se cyclise encore pour former une glycosamine suivie d'un réarrangement Amadori. Cette séquence de réactions s'appelle la réaction de Maillard et elle est responsable d'un grand nombre d'incompatibilités entre les P.A et les excipients (43).

2. Types et mécanismes d'interaction des excipients

Idéalement, l'excipient devrait être une substance pharmacologiquement inerte. Bien que considérés comme pharmacologiquement inertes, les excipients peuvent initier, se propager ou participer à des interactions chimiques ou physiques avec des composés médicamenteux qui peuvent compromettre l'efficacité d'un médicament. La dégradation peut être facilitée par les excipients possédant les groupes fonctionnels requis ou contenant des résidus qui catalysent/participent aux processus de dégradation(28).

2.1. Interactions principe actif-excipient

L'interaction entre les P.A et les excipients peut altérer la stabilité et la biodisponibilité des médicaments, affectant ainsi leur sécurité et/ou leur efficacité. Cela peut entraîner une perte importante de l'efficacité thérapeutique du P.A, des changements substantiels dans l'apparence physique de la forme posologique provoquant une défaillance du produit, des produits de dégradation qui peuvent entraîner des effets indésirables ou une toxicité. Les impuretés d'excipients peuvent réagir soit directement avec des médicaments, soit comme catalyseurs pour d'autres procédés de dégradation de médicament (28).

Les interactions des excipients médicamenteux sont classées comme suit:

- ✓ Interactions physiques ;
- ✓ Interactions chimiques ;
- ✓ Interaction physiologique (voir Chapitre III).

La différence essentielle entre les interactions physiques et chimiques est que dans les premières, les molécules qui interagissent ne sont pas modifiées chimiquement d'aucune façon. La liaison de l'hydrogène peut être changée, mais il n'y a pas de changements chimiques qui créent une molécule différente(13).

2.1.1. Interactions physiques

Les interactions physiques peuvent affecter le taux de dissolution, l'uniformité de la dose ou la facilité d'administration (79). Elles n'impliquent pas de changements chimiques permettant ainsi aux composants de la formulation de conserver leur structure moléculaire et ils sont difficiles à détecter. Les interactions physiques peuvent être bénéfiques ou préjudiciables à la performance du produit qui dépend de son application.

Différents types d'interactions physiques sont :

- **Complexation**

Habituellement, l'excipient se lie de manière réversible avec des principes actifs pour former des complexes. Ces complexes formés sont parfois insolubles et conduisent à une dissolution plus lente et à une diminution de l'absorption du médicament. Ce qui est le cas de la formulation de

chlorpromazine avec du polysorbate 80 et du laurylsulfate de sodium qui diminuent la perméabilité membranaire du médicament(23).

- **Adsorption**

L'adsorption de l'excipient sur P.A peut conduire à une biodisponibilité réduite car le médicament n'est pas disponible pour la dissolution(23).

Exemple :

Diminution de l'absorption du dicoumarol dans les formulations contenant des excipients comme l'amidon, en raison des propriétés d'adsorption des excipients. L'interaction électrostatique entre le P.A chargée positivement et la surface chargée négativement du MCC (microcristalline cellulose) était la force prédominante d'adsorption derrière la réduction des caractéristiques de dissolution du P.A dans la formulation. Une adsorption électrostatique forte similaire a été observée pour l'analgésique, l'oxymorphone, en présence de désintégrants tels que la carboxyméthylcellulose réticulée et le glycolate d'amidon sodique. La liaison maximale a été observée à pH = 6-7, ce qui a entraîné une dissolution réduite du médicament (23).

- **Dispersion solide**

Ce type d'interactions améliore la dissolution et la biodisponibilité des médicaments hydrophobes. Mais parfois, les interactions de dispersion solide peuvent entraîner une lente dissolution des médicaments.

Exemple :

Un produit de dispersion solide formé en raison de l'interaction entre la Povidone et l'acide stéarique dans une capsule a montré une dissolution lente des médicaments (57).

2.1.2. Interactions chimiques

Les ingrédients pharmaceutiques actifs et les excipients réagissent l'un avec l'autre pour former des composés instables. En général, les interactions chimiques ont un effet délétère sur la formulation, de sorte que ces interactions doivent être généralement évitées(57).

Ces types d'interactions se présentent souvent sous deux formes: celles impliquant une interaction directe entre l'API et l'excipient, et celles impliquant des réactions entre les impuretés liées à l'excipient et l'API. Les deux types d'interactions médicament-excipient facilitent la formation de produits de dégradation compromettant la stabilité et la sécurité potentielle de la forme posologique (23).

Les interactions chimiques sont presque toujours préjudiciables au produit car elles indiquent habituellement une incompatibilité qui engendre des composés chimiques qui seraient classés comme produits de dégradation dans le cadre de l'ICHa Q3B, conduisant ainsi à des exigences de quantification, d'identification et finalement de qualification (une forme de sécurité d'évaluation) selon le niveau trouvé (13).

2.1.2.1. Type des interactions chimiques

Pour les interactions chimiques impliquant l'API, par exemple sous forme pharmaceutique, on s'intéresse à six types principaux :

- Les amines primaires subiront une réaction de Maillard avec des sucres réducteurs. Le groupe hydroxyle glycosidique du sucre réducteur interagit avec l'amine primaire pour former une imine (base de Schiff) qui se décompose alors pour former des composés Amidori. Ce sont des composés intensément colorés et sont responsables de la coloration jaune-brun caractéristique de ce type d'interaction (par exemple chlorpheniramine et dextrose). Cette série de réactions semble être accélérée en présence d'humidité libre (à HR plus élevé) et catalysée par des ions magnésium (le stéarate de magnésium).
- Les amines secondaires peuvent également interagir avec des sucres réducteurs. Cependant, la cascade de réaction ne se déroule pas au-delà de la formation de l'imine, et donc aucune coloration ne se développe.
- Les esters (et certains autres composés) peuvent être sensibles à l'hydrolyse par un pH faible ou particulièrement élevé, ou en présence de sels de métaux alcalins ou alcalino-terreux. En présence d'acide, c'est-à-dire l'ion anion et hydrogène, la réaction est à l'équilibre. Cependant, en présence de la base et des cations associés, la réaction est conduite jusqu'à l'achèvement.
- Les amines primaires peuvent interagir avec des doubles liaisons dans une réaction analogue à une réaction d'addition de Michael (par exemple, le maléate de fluvoxamine, où le groupe amine primaire de fluvoxamine peut interagir avec la double liaison dans le contre-ion de l'acide maléique).

Exemples d'excipients qui contiennent des doubles liaisons : le fumarate de stéaryle de sodium et le monooléate de sorbitane.

- Formation de lactone en raison de la proximité étroite d'hétéroatomes et d'un atome d'hydrogène actif dans la molécule.
Exemple : benazepril.
- Certains P.A sont sensibles à l'oxydation, par exemple, des analogues nucléosidiques d'atorvastatine et de cytidine. Plusieurs excipients peuvent favoriser de telles réactions d'oxydation. Ces réactions sont plus complexes à certains égards, et moins faciles à prévoir. Toutes ces réactions peuvent impliquer des excipients, soit comme réactifs, soit comme catalyseurs(13).

2.1.2.2. Les mécanismes des interactions chimiques

Les composants médicamenteux ont des caractéristiques structurales qui leurs rendent vulnérables à la dégradation. Les modes de dégradation courants sont décrits ci-dessous

- **Hydrolyse**

Les médicaments contenant des groupes fonctionnels comme les esters, les amides, les lactones ou les lactames sont vulnérables à l'hydrolyse. La plupart des agents médicinaux contiennent l'un ou l'autre de ces groupes (comme les antibiotiques, les vitamines et les barbituriques(57)). Par conséquent, l'hygroscopicité des excipients doit être vérifiée. Des exemples de la dégradation de l'hydrochlorothiazide ont été jugés d'être médiés par la povidone et le poloxamère dans un comprimé d'antihypertenseur en raison de l'hydrolyse(57).

- **Oxydation**

La réaction d'oxydation peut être catalysée par le rayonnement du soleil et de la lumière artificielle, et par des quantités traces d'ions métalliques, entraînant la formation de radicaux libres. Les radicaux libres réagissent avec l'oxygène pour former des radicaux peroxy qui à leur tour réagissent avec un composé oxydable pour générer des radicaux libres supplémentaires pour alimenter d'autres réactions. Les aldéhydes, les alcools, les phénols, les alcaloïdes et les graisses et huiles insaturées sont tous susceptibles d'oxydation.

Le peroxyde d'hydrogène peut oxyder des groupes fonctionnels, tels que la double liaison d'une cétone insaturée à un époxyde, une amine à un N-oxyde amine ou une hydroxylamine et un thiol à un sulfoxyde. En outre, le peroxyde d'hydrogène peut être réduit à un radical hydroxylé plus réactif en présence de métal et initier une réaction en chaîne radicale avec l'API. On a constaté que le peroxyde d'hydrogène dans la crospovidone dégrade le chlorhydrate de Raloxifène en N-oxyde lorsqu'il était exposé à des conditions de stockage accélérées. Divers médicaments comme antiulcéreux (inhibiteur de la pompe à protons), antibactériens, antifongiques, antihelminthiques, antihypertenseurs, agents cardiotoniques, psychotoniques et vasodilatateurs contiennent un groupe sulfoxyde organique. En raison de la présence de peroxydes d'hydrogène dans les excipients, il peut s'oxyder aux sulfones. Les contaminants métalliques dans les excipients sont souvent associés à des réactions d'oxydation (57).

- **Polymérisation et isomérisation**

Les réactions intermoléculaires peuvent conduire à des espèces dimères et de poids moléculaire plus élevé. Les solutions concentrées d'ampicilline, forment progressivement un dimère, un trimère et finalement des produits de dégradation polymère.

L'isomérisation implique la conversion d'un produit chimique en son isomère optique ou géométrique plus largement dans un environnement chiral qui peut être fourni par des excipients. Les isomères peuvent présenter différentes propriétés pharmacologiques ou toxicologiques (ici la substance optiquement active perd son activité optique sans changement de composition chimique) (57).

Exemple :

L'effet biologique d'un médicament sous forme dextrogyre peut être inférieur à celui de la forme lévogyre.

L'adrénaline a une activité biologique optique 15-20 fois supérieure à celle de la D-adrénaline(57).

- **Photolyse**

Les réactions telles que la réduction, l'oxydation, l'altération du cycle et la polymérisation peuvent être catalysées ou accélérées par l'exposition à la lumière du soleil ou à la lumière artificielle (28).

L'exposition à la lumière peut entraîner une décoloration ou même une décomposition du produit.

Exemple :

De telles interactions sont observées dans Riboflavine, les acides foliques, la Nifédipine. La dégradation de la prednisolone et de la méthylprednisolone est observée dans les préparations alcooliques(57).

- **Réactions Maillard**

Le groupe carbonyle du sucre réagit avec l'acide aminé, produisant de la Glycosylamine N-substituée et de l'eau, la Glycosylamine instable subit un réarrangement amidori formant cetosamine qui réagit pour produire de l'eau et des réducteurs ou produisent des produits de fission hydrolytiques à chaîne courte, le taux de réactions de Maillard augmente à mesure que l'activité de l'eau augmente.

Exemple :

Produits de réaction Maillard trouvés dans la capsule contenant du lactose et de l'antidépresseur Fluoxétine(57).

2.2. Interactions Excipient-Excipient

Les interactions Excipient-Excipient bien qu'observées très rarement, elles sont d'une importance primordiale dans la détermination de la stabilité des formes posologiques. Divers excipients subissent un tel type d'interactions (tableau 3). Certains excipients sont formulés sous forme de mélange pour obtenir l'effet désiré dans le produit. Ces interactions Excipient- Excipient sont bénéfiques pour améliorer les performances fonctionnelles dans la formulation. Un tel type d'excipients peut être considéré comme des excipients coprocessés.

Tableau 3 : Interactions Excipient-Excipient (57)

Excipient d'origine organique	Incompatible avec des excipients comme	Effet observé
Acacia	1) Ethanol (95%) 2) Sels ferriques et autres 3) sels trivalents 4) Les solutions aqueuses (ayant une charge négative) réagissent avec la gélatine.	1) Sels organiques précipités d'Acacia 2) Le mucilage de l'acacia devient gélatineux. 3) Initier la coagulation
Alcool	1) Solution acide. 2) mélanges alcalins	1) Réagir vigoureusement avec des agents oxydants. 2) Obscurcir la couleur de préparation en raison de la réaction avec une quantité résiduelle d'aldéhyde.
Hydroxy-toluène butylé (BHT)	1) Oxydants comme les peroxydes et les permanganates. 2) sels d'ion 3) Acides	1) Cause une combustion spontanée. 2) Décoloration avec perte d'activité. 3) Le chauffage avec une quantité catalytique d'acides provoque une décomposition rapide.
Croscarmellose Sodium	Les excipients hygroscopiques comme le sorbitol	Efficacité en désintégration réduite.
Gélatine	1) Aldéhyde. 2) Les polymères cationiques et anioniques.	1) Le film de gélatine durcit en résultant en une coquille de capsule de gélatine dure. 2) La viscosité est modifiée.
Myristate isopropylique.	Paraffine dure	Produit un mélange granulaire.

2.3. Interactions Article de conditionnement-Excipient

L'emballage des produits pharmaceutiques est une partie essentielle des étapes de la formulation du produit; par conséquent, dans l'industrie pharmaceutique, il est essentiel que l'article de conditionnement sélectionné préserve adéquatement l'intégrité des produits, la sélection de l'emballage commence donc par la détermination des caractéristiques physiques et chimiques des produits, ses besoins de protection, et ses exigences de marketing. Le colis ainsi sélectionné devrait être de nature inerte, devrait protéger le produit des conditions environnementales externes, etc.

Habituellement, l'article de conditionnement utilisé est le verre; plastique, métal, fermetures en caoutchouc...etc. Ces récipients et fermetures réagissent dans une certaine mesure avec le produit

médicamenteux ainsi qu'avec l'excipient et donnent des effets néfastes, ce qui modifie la stabilité du produit. De telles interactions entraînent généralement une perte de qualité du produit.

Ces interactions sont répertoriées dans le tableau 4:

Tableau 4 : Interaction Excipient-Article de conditionnement (57)

Matériaux	Interactions observées	Effet observé
Verre	1) Lessivage d'alcali	Changement de pH de la formulation
	2) adsorption/absorption des excipients	Inactivation de la formulation entraînant une instabilité.
	3) Les récipients en verre possèdent des oxydes de bore, de sodium, de potassium, de fer et de magnésium qui interagissent avec la formulation.	Modifier la stabilité physique et chimique de la formulation.
	4) Réactions oxydatives	Les cations d'oxygène de fer et de manganèse catalysent les réactions oxydatives, ces ions sont extraits du verre et provoquent une décomposition.
plastique	1) absorption de l'humidité	1) La capsule devient douce et collante et subit des réactions chimiques qui affectent le comportement de dissolution. 2) On observe une variation de la dureté des comprimés. 3) Décoloration des comprimés enrobés de sucre de l'acide ascorbique.
	2) Migration:	Les émulsions d'eau dans l'huile ont tendance à migrer et à se diffuser dans des récipients en plastique hydrophobes.
	3) Lixiviation.	1) La libération d'un constituant du plastique entraîne une contamination. 2) La lixiviation d'antioxydants à partir de plastiques affecte la qualité du contenu.
	4) sorption	les conservateurs sont sorbés dans les contenants conduisant à la perte d'activité conservatrice.
métaux	1) corrosion:	1) Les tubes en étain peuvent être corrodés par des chlorures ou des conditions acides. 2) Les laurylsulfates de sodium sont légèrement corrosifs pour l'acier, le cuivre, le laiton, le bronze et l'aluminium

2) réactivité:	1) l'aluminium réagit avec des émulsions d'alcool gras pour former un blanc 2) Incrustation, instable pour les composés contenant du mercure.
1) sorption:	Les conservateurs antimicrobiens comme l'acétate de phényl mercurique sont connus pour leurs absorptions par le caoutchouc pendant le stockage, réduisant la concentration de la formulation en dessous des niveaux antimicrobiens efficaces.
caoutchouc 4) dissolution:	1) L'oléate d'éthyle dissout certains types de caoutchouc et oblige les autres à se gonfler. 2) Lorsque le myristicate d'isopropyle entre en contact avec du caoutchouc, il y a une baisse de viscosité avec un gonflement concomitant et une dissolution partielle du caoutchouc.

IV. Risque des impuretés liées aux excipients

Le principal défi pour les industries pharmaceutiques est de produire des produits de qualité. Le dépistage des impuretés dans les excipients doit être fait pour garantir la stabilité des produits médicamenteux du fait que toute réaction indésirable produite en raison des impuretés associées aux excipients peut fournir une source importante pour de nombreuses réactions potentielles. Par conséquent, la stabilité des ingrédients pharmaceutiques actifs dépend des excipients utilisés et de leurs puretés et des contrôles de qualité rigoureux doivent être effectués afin de maintenir la qualité et la pureté des formulations pharmaceutiques. Ces contrôles sont effectués afin de trouver la réaction potentielle entre le médicament et les excipients qui affecte leur biodisponibilité et à son tour entrave l'innocuité et l'efficacité du médicament. L'usage des méthodes analytiques de plus en plus sensible permet de mettre en évidence des impuretés non détectées antérieurement(99).

1. Les sucres réducteurs

Le glucose et le lactose sont des sucres réducteurs. L'incompatibilité des P.A aminés avec ces sucres est bien connue. Des sucres réducteurs à l'état de trace se retrouvent également dans des excipients non réducteurs tels que la cellulose microcristalline (MCC), l'amidon, le mannitol, et le saccharose (141).

1.1. Sources

Les impuretés sous forme de sucres réducteurs pourraient être générées pendant les procédés de fabrication des excipients où l'hydrolyse acide et le broyage sont utilisés. Ils peuvent également être générés en tant que produits de dégradation des excipients polysaccharides lors d'une exposition à long terme à la chaleur et à l'humidité (14).

Exemple :

- Le MCC est fabriqué par hydrolyse contrôlée de l' α -cellulose à partir d'une plante avec de l'acide minéral dilué. Des traces de glucose à l'ordre de 40-80 ppm ont été signalées dans certains lots de MCC (81).

1.2. Interactions chimiques

L'interaction chimique majeure associée à ces impuretés est la réaction de Maillard avec les P.A aminés. George et al. ont signalé une incompatibilité de médicament associée à Avicel® (cellulose microcristalline) dans des comprimés de Vigabatrin. Les produits de la réaction entre le P.A amine primaire, Vigabatrin et le composant monosaccharide de MCC, c'est-à-dire le glucose, ont été impliqués dans le brunissement des comprimés de Vigabatrin pendant le vieillissement (141).

Dans une autre étude, MCC a été jugé responsable de la décoloration de granulation dans une formulation de capsule du composé BMSA. Environ 40 ppm de glucose ont été détectées dans le lot particulier de MCC utilisé dans la formulation. La décoloration était indicative de la réaction de Maillard entre l'impureté du glucose provenant du MCC et la L-phénylalanine dans le complexe médicamenteux (142).

1.3. Méthodes analytiques et niveaux de détection

La détermination par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) des niveaux de traces de sucres réducteurs, tels que le glucose, est difficile en raison de l'absence de chromophore pour la détection UV et de la difficulté d'obtenir une rétention adéquate dans une colonne HPLC. Les analyses de glucose classiques, telles que les dosages enzymatiques et colorimétriques, manquent généralement de spécificité et ne sont pas suffisamment sensibles pour détecter le glucose à des concentrations en ppm (141).

Une méthode HPLC à phase inversée pour déterminer les niveaux de glucose et de formaldéhyde dans les excipients pharmaceutiques a été rapportée. La limite de détection pour le glucose est aussi faible que 1 ppm, et la limite pour le formaldéhyde est de 0,3 ppm. Plusieurs lots d'excipients ont été analysés pour le glucose, le formaldéhyde et d'autres impuretés réactives ; Les résultats sont présentés dans le tableau 5 (81).

Tableau 5 : Profils des impuretés réactives dans plusieurs lots choisis d'excipients pharmaceutiques

Excipients	Lot Number	Impurity (ppm)							
		Glucose	HCHO	Hydrogen Peroxide	NO ₂	NO ₃	Monochloro Acetate	Heavy Metals	Trace Metals
Microcrystalline cellulose, PH102	R3846	79.6	4.8	<2	N/A	N/A	N/A	<10	<5 Mg, Mn; <10 Al, Cr, Cu, Fe, Ni, Zn; 10 Ca
	4H72517	59.5	5.1	<2	9.4	23.0	0.9	N/A	N/A
	3D69565	40.7	4.1	ND	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Lactose fast flo	4K93184	ND	N/A	<2	10.4	12.4	12.0	<10	<5 Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Zn; <10 Al; 15 Ca
Lactose monohydrate	4B80671	ND	1.4	<2	5.1	9.1	1.0	<10	<5 Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Zn; <10 Al, Ca
	4F77552	ND	ND	<2	5.5	8.0	0.9	<10	<5 Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Zn; <10 Al, Ca
Lactose anhydrous	4B73319	ND	7.4	<2	5.4	4.3	0.6	<10	<5 Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Zn; <10 Al, 37 Ca
	1D36857	ND	3.6	<2	3.7	6.0	0.6	<10	<5 Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Zn; <10 Al, 32 Ca
Pregelatinized starch	2B49405	ND	14.7	<2	14.5	29.2	4.4	<10	<10 Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Zn; <20 Al, Ca
	4B76327	ND	10.9	<2	11.8	22.9	2.3	<10	<10 Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Zn; <20 Al, 21 Ca
	9J23860	ND	11.1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Povidone	4K86262	INC	INC	37	2.2	13.6	ND	<10	<5 Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Zn; <10 Al, Ca
	2D51392	INC	INC	72	1.6	13.1	ND	<10	<5 Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Zn; <10 Al, Ca
Crospovidone	2F59164	ND	40.8	66	17.2	52.4	ND	N/A	<5 Mn; <10 Al, Cr, Cu, Fe, Ni, Zn; 5 Mg; 10 Ca
	5A09915	ND	8.5	69	10.5	30.4	ND	N/A	<5 Mg, Mn; <10 Al, Ca, Cr, Cu, Fe, Ni, Zn
Sodium starch Glycolate	2B49270	-	4.6	<2	279.2	183.1	ND	<10	<5 Cr, Cu, Fe, Mn, Ni, Zn; <10 Al, 79 Ca; 9 Mg
	4G81568	-	1.5	<2	285.6	117.3	135.8	<10	<5 Cr, Cu, Fe, Mn, Ni, Zn; <10 Al, 75 Ca; 8 Mg
Croscarmellose Na	2H57677	ND	6.5	<2	2.4	23.8	52.2	N/A	N/A
	5D09176	ND	6.6	<2	1.4	10.3	21.6	<10	<10 Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Zn; <20 Al, 42 Ca
Magnesium stearate	2C54809	ND	3.8	<2	2.1	6.0	ND	<10	<5 Mn; <10 Al, Ca, Cr, Cu, Fe, Ni, Zn
	4K93152	ND	3.7	<2	5.3	12.5	0.7	N/A	N/A
Stearic acid	4K87827	ND	3.1	<2	3.5	6.6	ND	ND	<5 Mn; <10 Al, Ca, Cr, Cu, Fe, Ni, Zn; 30 Mg
Hydroxypropyl cellulose	3H66588	ND	11.4	13	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	4H72633	ND	9.4	13	0.9	3.5	ND	<10	<5 Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Zn; <10 Al, 23 Ca
Silicon dioxide	4B80431	ND	6.1	<2	5.8	12.5	ND	N/A	7 Mg; <5 Mn; <10 Al, Ca, Cr, Cu, Fe, Ni, Zn
	5E02038	N/A	N/A	<2	1.5	8.7	ND	N/A	200 Al; 480 Ca; 30 Fe; 130 Mg; <5 Mn, <10 Cr, Cu, Ni, Zn

ND: not detectable; N/A: not available; INC: incompatible

2. Aldéhydes

Le formaldéhyde, l'acétaldéhyde et le furfuraldéhyde (et éventuellement d'autres aldéhydes) sont des impuretés communes d'aldéhyde qui existent dans le MCC, l'amidon, l'amidon pré-gélatinisé, la crospovidone, l'hydroxypropylcellulose, le polyéthylèneglycol et le lactose (tableau 5) (141).

2.1. Sources des aldéhydes

Le formaldéhyde pourrait être formé à partir de la rupture de la chaîne polymère du PEG et des polysorbates. Nassar et al. ont signalé des taux de 2-165 ppm de formaldéhyde dans divers lots de PEG 300 et de polysorbate 80 (104).

Le formaldéhyde est susceptible d'être oxydé par l'air et pourrait être partiellement converti en acide formique. Par conséquent, les excipients contenant du formaldéhyde résiduel contiennent également une certaine impureté de l'acide formique (14). Le furfuraldéhyde, un aldéhyde aromatique, peut être formé pendant le processus de fabrication de ces excipients issus des plantes. De nombreux matériaux végétaux contiennent de l'hémicellulose. Lorsqu'il est chauffé avec de l'acide sulfurique, l'hémicellulose subit une hydrolyse pour donner des xyloses et d'autres sucres, qui peuvent subir une déshydratation pour former du furfuraldéhyde (80).

2.2. Interactions chimiques avec API

Le formaldéhyde est connu pour réticuler les capsules de gélatine, entraînant un ralentissement de la dissolution et une libération de médicament incomplète. La réticulation est le résultat de l'interaction du formaldéhyde avec des groupes amine dans la gélatine pour former une protéine insoluble (141).

L'interaction du 5-Hydroxyméthyl-2-furfuraldéhyde (HMF) et les P.A à base d'amine primaire pourrait conduire à la formation de bases de Schiff responsable de la "réaction de brunissement". Dans le cas de Vigabatrin, la réaction directe du médicament avec HMF a entraîné la formation d'un composé coloré (II) qui a été isolé du pigment de comprimés Vigabatrin âgés (141).

L'impureté, HMF, peut également réagir avec un composé carbonyle (cétone) avec un α -hydrogène pour former un produit de condensation. Janicki et Almond ont montré que Haloperidol a réagi avec HMF pour former le produit de condensation comme le montre la Fig (14).

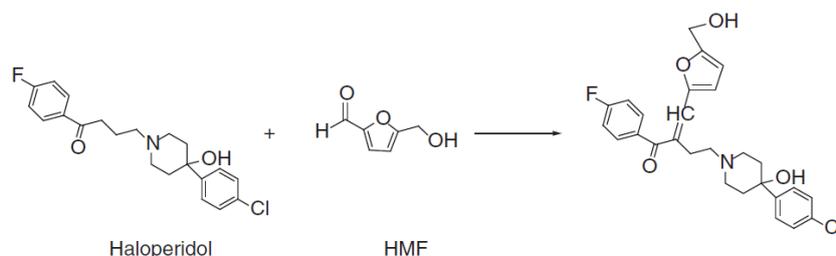


Figure 14 : Réaction de l'halopéridol avec HMF pour former un produit de condensation (14)

2.3. Méthodes analytiques et niveaux de détection des aldéhydes

2.3.1. La chromatographie en phase gazeuse (GC)

La chromatographie en phase gazeuse est la méthode la plus couramment utilisée pour déterminer les impuretés volatiles dans les excipients pharmaceutiques. Une méthode analytique est développée pour détecter et quantifier les traces d'aldéhyde aliphatique et de benzaldéhyde dans les excipients par chromatographie en phase gazeuse (GC). Trente excipients typiques ont été criblés pour le formaldéhyde et l'acétaldéhyde en utilisant cette méthode. Parmi les excipients testés, le polyéthylèneglycol (PEG) 200, 400 et 600 présentaient des taux significativement élevés de formaldéhyde et d'acétaldéhyde (91).

2.3.2. Chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse (GC/SM)

Une autre méthode de chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse (GC/SM) détermine simultanément l'acide formique et le formaldéhyde dans les excipients. Il est affirmé que la limite de détection pour l'acide formique était de 0,5 ppm et 0,2 ppm pour le formaldéhyde (63).

2.3.3. Méthodes colorimétriques

Il existe plusieurs autres méthodes pour la mesure du formaldéhyde dans la littérature, telles que la méthode colorimétrique utilisant de l'acide chromotrope (CTA) ou de l'acétylacétone. Le dosage de CTA est une méthode populaire pour la détection du formaldéhyde, car il est très spécifique. Ce dosage colorimétrique nécessite cependant un chauffage prolongé de l'échantillon dans des conditions acides fortes. Le dosage de CTA n'est pas approprié pour la détermination du formaldéhyde dans les excipients à base de cellulose et d'amidon car l'acide fort peut hydrolyser le glucose terminal sur la chaîne polymère de ces excipients et libérer des aldéhydes intrinsèques, ce qui provoque de faux niveaux élevés de lectures d'aldéhydes (142).

3. Peroxydes d'hydrogène et hydroperoxydes

Les peroxydes peuvent en général être des organoperoxydes (ROOR') ou des hydroperoxydes (ROOH). Les hydroperoxydes sont les impuretés peroxydes communes dans les excipients pharmaceutiques et jouent un rôle majeur dans la dégradation des médicaments (138).

3.1. Sources

De nombreux excipients pharmaceutiques contiennent des niveaux de traces d'impuretés d'hydro peroxyde, en particulier des excipients polymères. Les polyvinyl pyrrolidones (povidone, PVP), l'hydroxypropylcellulose, la crospovidone, le polyéthylène glycol (PEG), l'oxyde de polyéthylène et le polysorbate sont connus pour être auto-oxydés en hydroperoxydes qui se dégradent ultérieurement en aldéhydes à chaîne courte et en acides carboxyliques (14).

Des peroxydes peuvent être introduits dans un excipient pendant le processus de fabrication. Les excipients polymères tels que les dérivés d'oxyde de polyéthylène et les polyvinylpyrrolidones (Povidone, PVP) utilisent souvent des peroxydes pour initier la réaction de polymérisation, et on pense généralement que c'est la principale source d'oxydants dans les excipients polymères car il est difficile de les éliminer complètement de produit fini (142).

Les excipients celluloses utilisent soit un peroxyde, soit un agent de blanchiment d'hypochlorite qui peut rester dans les excipients à des niveaux de traces et devenir une source d'oxydation indésirable d'une substance médicamenteuse. Un fournisseur d'excipient a indiqué que le peroxyde d'hydrogène était utilisé dans le processus de blanchiment de MCC (14).

3.2. Interactions chimiques avec API

La povidone et la crospovidone contiennent des niveaux significatifs de peroxydes. La povidone peut également contenir de l'acide formique et du formaldéhyde. Les tests de la Pharmacopée Européenne et de la Pharmacopée Japonaise sur les peroxydes dans la povidone et la crospovidone limitent le niveau à moins de 400 ppm. Ce niveau pourrait être trop élevé pour certaines formulations si le P.A est fortement susceptible d'être oxydé (14).

Le formaldéhyde et le peroxyde d'hydrogène sont les impuretés réactives potentielles présentes dans l'Hydroxypropyl Cellulose (HPC) (Tableau 5). Étant donné que l'HPC peut contenir des traces de l'hydroperoxyde, toute substance médicamenteuse susceptible d'être oxydée peut être sensible aux interactions avec l'HPC et peut présenter des réactions telles que la formation de N-oxyde (72), l'oxydation des thiols et l'extraction des atomes d'hydrogène benzylique (14).

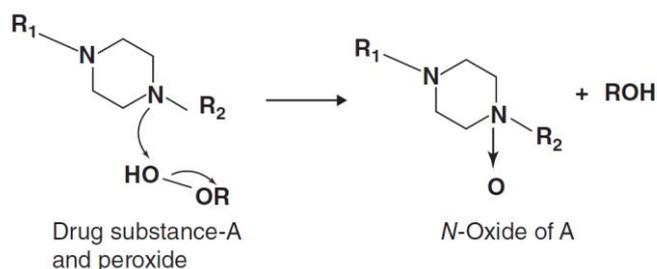


Figure 15 : Réaction de pipérazine avec du peroxyde d'hydrogène pour former du N-oxyde (72)

3.3. Méthodes analytiques et limites de détection

La mesure de l'hydroperoxyde (HPO) traces dans les excipients pharmaceutiques a été rapportée dans la littérature (142).

3.3.1. Dosage basé sur HPLC

L'une des méthodes est le dosage HPO basé sur HPLC, impliquant la triphénylphosphine (TPP) pour la teneur totale en HPO (ROOH et H₂O₂). Le TPP réagit avec ROOH ou H₂O₂ pour donner d'oxyde de triphénylphosphine (TPPO). La limite de détection de TPPO par HPLC est <10 pmol, correspondant à moins d'une molécule de peroxyde dans un échantillon de 10 mg (142).

3.3.2. La méthode de l'oxydation ferreuse-xylénol orange (FOX2)

Certaines autres techniques de mesure HPO comprennent la méthode de l'oxydation ferreuse-xylénol orange (FOX2) pour l'HPO total, la détermination électrochimique à base de chromatographie liquide de peroxyde d'hydrogène à l'aide d'électrodes enzymatiques platine et enzymatique (limite de détection >1 ng/mL) (142).

3.3.3. Autres méthodes

Le test colorimétrique Reflectoquant[®] à base enzymatique est utilisé pour le dosage des peroxydes inorganiques (0,2 à 20 ppm) (12). D'autres méthodes analytiques, telles que le procédé au sulfate de titane ou les méthodes de titrage d'iodure rapportées dans la Pharmacopée américaine, la Pharmacopée britannique et la Pharmacopée européenne, sont destinées à la détermination de solutions de peroxyde d'hydrogène plus concentrées (142).

4. Nitrite et Nitrate

Les nitrates et les nitrites sont des impuretés nitrosantes courantes qui peuvent être trouvées dans la plupart des excipients en parties par million. L'amidon glycolate de sodium, le

croscarmellose sodique, l'amidon pré-gélatinisé, le PVP et le lactose sont des excipients qui portent des traces d'impuretés au nitrate ou aux nitrites (142).

4.1. Sources d'impuretés de nitrite et de nitrate

La source exacte de nitrates et de nitrites dans les excipients n'a pas été étudiée, mais il est possible que ces traces d'impuretés puissent provenir du traitement de l'eau, des étapes de traitement nécessitant un titrage acide, un blanchiment et potentiellement une oxydation de l'air lorsque l'excipient est chauffé dans un processus de séchage (142).

4.2. Interactions chimiques de Nitrite et de Nitrate avec API

Les composés pharmaceutiques contenant de l'azote ont le potentiel de former des composés N-nitroso (NOC) comme produits de dégradation dans le produit médicamenteux en raison des interactions avec des impuretés de nitrite ou de nitrate dans les excipients. La dégradation de la substance médicamenteuse de toute nature peut entraîner une perte d'efficacité, mais la nitrosation à des niveaux de traces peut également être cancérigène (46).

Les groupes fonctionnels qui peuvent potentiellement constituer des NOC comprennent des groupes dialkyle, alkylaryle, diaryle, amines secondaires cycliques, N-alkylcarbammates et N-alkylamides pour former des nitrosamines ou des nitrosamides. Dans une moindre mesure, les amines tertiaires, les cyanamides, les guanidines, les amidines, les hydroxylamines, les hydrazines, les hydrazones et les hydrazides peuvent également former des NOC (142). Cent quatre-vingt deux (182) médicaments qui réagissent avec le nitrite ont été examinés. Le nitrite et l'acide nitrique ne sont pas directement des agents de nitrosation efficaces, mais forment plutôt des espèces porteuses de NO^+ réactives dans des conditions légèrement acides (47).

4.3. Méthodes analytiques

Pour l'identification des traces de nitrate et de nitrite dans les excipients, une méthode de Chromatographie d'échange d'ions a été développée. L'AS-11 Dionex a été utilisé comme colonne analytique et AG-11 Dionex utilisé comme colonne de protection. Les résultats des profils des impuretés de 26 échantillons d'excipient sont présentés dans le tableau 5 (142).

5. Acides organiques

L'acide formique et ses esters, l'acide acétique et l'acide monochloroacétique sont des traces d'impuretés d'acides organiques qui peuvent être présentes dans les excipients pharmaceutiques (tableau 6) (63).

Tableau 6 : Les impuretés rapportées dans les acides organiques dans les excipients pharmaceutiques (142)

Impurity	Excipient	Reported levels (ppm)
Formic acid (including formyl esters)	Polyethylene glycol	10–1,000 s (MW-dependent)
	Hydroxypropyl methylcellulose	10–100
	Povidone	1000 s
	Polyvinyl alcohol	30–40
Acetic acid	Polyvinyl alcohol cellulose acetate butyrate	100 s
Monochloro acetic acid	Sodium starch glycolate	0–140
	Croscarmellose sodium	22–53

5.1. Sources d'impuretés

L'oxydation des PEG à haute température pourrait générer du formaldéhyde. L'oxydation à l'air du formaldéhyde à des températures utilisées pour des essais de stabilité accélérée pourrait conduire à la formation d'acide formique, qui réagira alors avec des alcools pour former des esters. L'acide formique pourrait également être formé par l'oxydation des groupes terminaux dans le PEG et les polysorbates (142).

L'alcool polyvinylique (PVA) est fréquemment utilisé comme polymère filmogène dans des systèmes de revêtement des comprimés. L'hydrolyse de l'acétate de polyvinyle est une méthode courante pour la fabrication de PVA, ce qui conduit à la présence d'acétate de polyvinyle, d'acide acétique et d'un peu d'acétate de méthyle dans le PVA disponible dans le commerce. En outre, des niveaux relativement élevés (20-60 ppm) d'acide formique peuvent être présents dans le PVA comme une impureté (18).

Le monochloroacétate est une impureté potentiellement réactive dans le croscarmellose sodique et le glycolate d'amidon sodique. La croscarmellose sodique est produite à partir de la réaction du monochloroacétate de sodium avec des alcools primaires sur le squelette de la cellulose. Les niveaux de monochloroacétate dans des lots choisis de croscarmellose sodique et d'amidon glycolate de sodium sont présentés dans le tableau 5 (14).

5.2. Interactions chimiques des acides organiques avec l'API

Ces impuretés à l'état de trace peuvent potentiellement réagir avec les groupes « amino » et « hydroxy » dans les médicaments pour former des niveaux significatifs de produits de dégradation. Les P.A avec des groupes alcool peuvent former des esters avec des acides organiques ou subir une trans estérification avec des esters (par exemple des parabens) (142).

L'acide formique peut provoquer une instabilité des médicaments dans les formulations. Une N-formylation et N-méthylation du groupe amine secondaire dans la varénicline a été observée (139). Celles-ci ont été attribuées à la présence de formaldéhyde et d'acide formique dans la formulation. Dans une autre étude, la dégradation non spécifique du miconazole, qui est un

composé aminé tertiaire couramment utilisé comme agent antifongique, a été observée dans une formulation liquide d'huile de ricin hydrogénée et d'acide lactique. Le peroxyde d'hydrogène, le formaldéhyde et l'acide formique provenant de l'huile de ricin hydrogénée ont été identifiés comme la cause de cette instabilité (142).

5.3. Méthodes analytiques pour les acides organiques

Les niveaux d'acides organiques dans les excipients ne sont généralement pas testés par le fabricant d'excipient en raison de leur faible toxicité. Le développement de méthodes analytiques pour la quantification des impuretés d'acide organique à l'état de trace est difficile (63).

5.3.1. La méthode GC/SM

La méthode GC/MS est la méthode la plus couramment utilisée pour déterminer ces impuretés. Par exemple, les méthodes de détection des espèces de formyle nécessitent habituellement une estérification par un alcool, comme l'éthanol, suivi d'une séparation et d'une détection par HPLC ou GC (142).

5.3.2. La méthode HPLC d'échange d'ions

La méthode HPLC d'échange d'ions pourrait être utilisée pour déterminer des traces de monochloroacétate dans les excipients. Elle pourrait également être utilisée pour détecter d'autres acides organiques (14).

V. Les études de compatibilité des excipients

1. Approches et techniques analytiques pour les études de compatibilité entre les médicaments et les excipients

Traditionnellement, un mélange binaire d'un P.A et d'un excipient est mélangé dans un flacon/ampoule et stocké sous diverses conditions d'humidité et de température et analysé à différents moments(65,32). Les tests de stabilité conventionnelle comprennent aussi la détermination de la fraction dégradée ou non dégradée de la substance active en fonction du temps. Le taux de dégradation dans des conditions ambiantes peut alors être estimé par extrapolation des données de température élevée en utilisant l'équation d'Arrhenius (28).

Les études de compatibilité des excipients sont une forme d'évaluation préliminaire de la stabilité. Il est important qu'elles soient exécutées de manière appropriée. Les détails précis du test seront probablement différents pour chaque organisation qui effectue de telles études. Cependant, certaines hypothèses générales sont implicites dans cette approche. Le principe sous-jacent est la relation d'Arrhenius:

$$K=A.e^{-E_a/RT}$$

Avec :

K coefficient de vitesse

Ea est l'énergie d'activation de la réaction

A est le facteur préexponentiel

R est la constante des gaz parfaits (8,314 J.mol⁻¹.K⁻¹)

T la température en Kelvin

En termes simples, le taux de réaction augmente à mesure que la température augmente. Sur la base de l'approximation de l'équation d'Arrhenius, la vitesse de réaction se double pour une élévation de température de 10°C (13).

Il existe deux approches principales pour le dépistage de la compatibilité des excipients: études isothermes à température élevée et études de température variable dans lesquelles la température augmente régulièrement, comme dans la calorimétrie de balayage différentiel (DSC). Les deux approches sont valides, mais il est important de noter, que les tests de compatibilité des excipients ne sont pas des tests définitifs. Ces tests ne peuvent indiquer que les excipients à éviter car il existe une interaction très évidente. Un schéma typique est donné à la figure 1 pour une étude de compatibilité des excipients basée sur DSC (13).

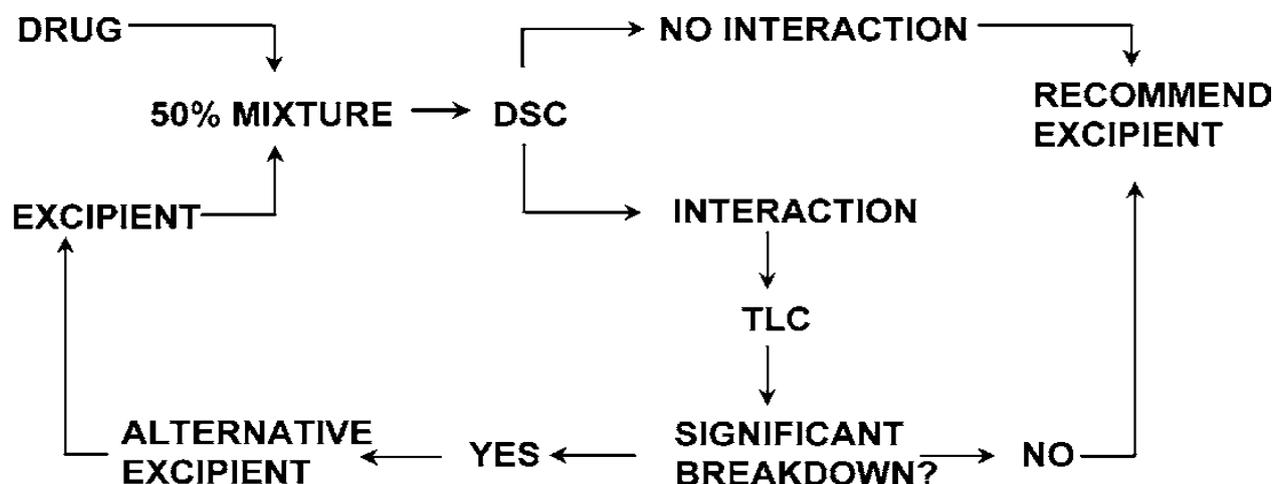


Figure 16 : Programme de test de compatibilité excipient basé sur DSC (13)

Après le stockage des mélanges d'excipient et de P.A à diverses conditions d'humidité et de température, l'incompatibilité physique est évaluée par la XRPD (la diffractométrie en poudre de rayons X) et DSC (Calorimétrie de balayage différentiel); Tandis que l'incompatibilité chimique est évaluée à l'aide de HPLC (Chromatographie liquide haute performance), LC-MS (La chromatographie en phase liquide-spectrométrie de masse), ou RMN (La *résonance magnétique nucléaire*). La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier FT-IR est également assez utilisée

pour l'identification des incompatibilités physiques et chimiques. La spectroscopie Rama également été utilisée pour l'identification simultanée d'incompatibilités(65).

Exemple :

Les études DSC et FT-IR ont montré que l'aminophylline, un P.A bronchodilatateur consistant en un système cyclique de purine couplé à une fraction éthylènediamine, était incompatible avec le lactose. Une décoloration brune est apparue dans des échantillons contenant des mélanges 1:5 (p/p) d'aminophylline et de lactose après trois semaines de stockage à 60°C (43).

Un autre groupe de chercheurs a également signalé des résultats similaires provenant d'expériences de stabilité utilisant de l'aminophylline combinée à quatre comprimés d'excipients (amidon, cellulose, glucose (dextrose) et lactose) stockés à 5°C, température ambiante ($27 \pm 3^\circ\text{C}$), 45°C et lumière directe du soleil pendant 30 jours. La dégradation du médicament a augmenté avec l'augmentation de la température et l'exposition à la lumière du soleil. La dégradation était particulièrement intense en présence de glucose et de lactose et une modification de la couleur du blanc au jaune s'est produite dans de tels mélanges. À 45°C et à la lumière du soleil, le P.A pur et ses mélanges ont changé de couleur pendant la période de stockage(43)

Des approches à haut débit des études de compatibilité entre les P.A et les excipients pendant le stockage ont également été proposées. Concevoir une méthode rapide et précise pour tester et sélectionner les meilleurs candidats pour des formes posologiques stables constituerait une percée réelle dans la pharmacie de pré formulation (65).

Pour une collection rapide des données de compatibilité, l'approche à haut débit utilisée dans la chimie combinatoire peut être utilisée dans ces études. Elle utilise une plaque de 96 puits, chaque puits agissant comme un centre de réaction séparé. Il nécessite aussi peu (que 0,1 mg) de substance active (28).

Les procédures suivantes sont suivies conformément aux lignes directrices de l'IPEC:

- **Essais de stress:** ils aident à identifier les produits de dégradation dans les formulations. De tels tests sont portés en lot unique où l'effet de la température est testé (10°C, 50°C, 60°Cetc.). L'humidité est maintenue à environ 75% de HR ou plus pour la procédure d'essai. Les tests de stabilité photographique font partie intégrante du test de stress où les excipients sont exposés aux conditions mentionnées dans ICHQ 1B.
- **Spécifications:** les spécifications des procédures analytiques sont suivies selon les directives mentionnées dans ICHQ 6A et ICHQ 6B.
- **Fréquence de test:** pour les conditions de stockage à long terme, les essais sont effectués tous les trois mois au cours de la première année, tous les six mois par rapport à la deuxième année et chaque année par la suite.

- **Conditions de stockage:** les excipients sont testés pour les conditions de stockage de leur stabilité thermique, sensibilité à l'humidité ou perte de solvant (57).

2. L'objectif des études de compatibilité

L'identification des éventuelles incompatibilités entre les P.A et les excipients est l'une des tâches fondamentales à traiter dans un laboratoire de pré formulation (51).

L'objectif principal des tests de compatibilité est de trouver les excipients les plus appropriés pour un P.A particulier sous une forme de dosage précise et aussi les excipients qui devraient être évités pour un P.A particulier. Les excipients proviennent de diverses sources telles que les origines naturelles et synthétiques. Les sources naturelles d'excipients sont habituellement contaminées par des microorganismes et certaines impuretés qui peuvent rendre la formulation incompatible et ne peuvent être utilisées, afin d'éviter toute incompatibilité de formulation, les excipients doivent être testés pour leur stabilité (57)

Les approches rationnelles du choix des excipients ainsi que leurs interactions avec les P.A ont été démontrées comme une base pour la modélisation moderne de la formulation pharmaceutique. Les études sur les excipients médicamenteux sont conçues pour déterminer une liste d'excipients qui peuvent être utilisés de manière routinière dans les formes posologiques finales. La compatibilité de la substance active avec les excipients utilisés pour la formulation sélectionnée doit être évaluée selon les directives ICH (28).

L'analyse des excipients, leurs puretés et leurs qualités doivent être assurées avant le développement du produit. Le développement analytique devrait garantir que tous les pics inconnus se sont formés pendant les études de compatibilité des excipients. Une surveillance approfondie des impuretés inconnues et son origine lors du processus de développement de médicaments réduit le retard dans les dépôts de produits (34, 110).

En générale le but principal de l'étude d'incompatibilité et de stabilité des excipients est de conserver sa stabilité dans le processus de fabrication, l'emballage jusqu'au point où le paquet est ouvert (57).

3. Difficultés rencontrées dans les études de compatibilité

Les techniques actuelles prennent beaucoup de temps et, en outre, souffrent de l'incertitude de la prévision finale de la durée de conservation due à des incohérences dépendantes de la température dans la relation Arrhenius. En plus de prendre beaucoup de temps, ces techniques exigent de grandes quantités de P.A, et en fin de compte, coûtent très cher. La thermo analyse offre des avantages significatifs pour économiser du temps et de la substance car, en principe, permet de détecter la compatibilité/incompatibilité directement sur le mélange physique, en évitant l'étape de décollage des mélanges dans les conditions de contrainte. Il existe probablement deux raisons principales de l'origine de la faible utilisation et du succès que les méthodes thermiques ont atteint

jusqu'ici dans les études d'incompatibilité. Le premier est le manque d'attention aux aspects quantitatifs des résultats DSC. Le second, peut-être aussi plus important, est une sélection inadéquate de l'atmosphère de mesure, c'est-à-dire la négligence du rôle de l'humidité relative sur la stabilité du médicament (51). Cependant, l'interprétation des données peut être compliquée, et les niveaux de stress à des températures plus élevées peuvent ne pas être représentatifs d'un véritable environnement de traitement ou de stockage (10)

Comme indiqué ci-dessus, les interactions physiques peuvent être détectées en utilisant une certaine forme de calorimétrie en conjonction avec, par exemple, une Chromatographie, mais l'interprétation de la signification de l'interaction nécessite probablement une expérience préalable de l'excipient et de ses interactions. Il est difficile de prévoir que la structure moléculaire de l'excipient interagira physiquement avec la substance active (13).

VI. Réglementation et évaluation de la sécurité des excipients pharmaceutiques

1. Les problèmes des fournisseurs des excipients

Contrairement aux principes actifs, il faut bien comprendre qu'il n'existe pas une industrie spécifique de l'excipient pharmaceutique. Il s'agit de transfert d'usage, par exemple de l'usage alimentaire ou de l'usage cosmétique à l'usage pharmaceutique.

Le problème de la chaîne de distribution (supply chain) est identique à celui décrit pour les matières actives pharmaceutiques. Il est même plus important, car il existe une pléthore de fournisseurs et aussi de revendeurs. Connaître l'origine des produits est donc difficile. Pour les utilisateurs finaux, il n'y a pas du tout de transparence. C'est parfois un vrai défi que d'arriver à déterminer la réelle origine du produit. Parfois les fournisseurs « d'excipients » ne savent même pas qu'ils « fournissent » l'industrie pharmaceutique(116).

La réponse réglementaire doit protéger le public et le patient. Certes, on assiste actuellement à l'émergence de règles mais elles ne sont pas harmonisées. Or, la réglementation doit rester adaptée : car beaucoup de fournisseurs seraient amenés à arrêter certaines productions face à une inflation de règles qui ne feraient qu'augmenter les coûts, sans qu'il y ait, en face, un marché solvable (avec pour conséquences des pénuries potentielles).

En conclusion l'environnement commercial des excipients est de plus en plus complexe. Les exigences réglementaires pour les excipients sont souvent non adaptées et non harmonisées(116).

2. Normalisation des excipients

La qualité des excipients joue un rôle essentiel pour assurer la sécurité, la qualité et l'efficacité des formes posologiques. La normalisation de l'excipient garantit généralement aux clients et aux fabricants que la qualité de l'excipient atteindra le marché international, donc les règles de régulation des excipients en vrac sont rigoureuses. Chaque fois qu'un nouvel excipient doit être

introduit, il est nécessaire que le candidat présente des données de sécurité et de qualité. Et pour un excipient approuvé le fabricant doit fournir les données de référence de la littérature(57).

Les différentes raisons pour lesquelles les excipients doivent être normalisés sont les suivantes:

- Assurer au client que les excipients utilisés sont sûrs, n'altèrent pas la formulation et ne causent pas des effets indésirables.
- Assurer que le fabricant utilise un matériau de qualité standard pour formuler sa forme posologique.
- Réduire les ressources reliées aux audits fréquentes des clients (57)

La norme choisie comme cadre pour le système de gestion de la qualité est ISO 9001 (organisation international de normalisation). La certification Iso a l'avantage d'assurer aux clients que le système de gestion de la qualité des fabricants d'excipients a été vérifié de manière indépendante(57).

Parmi les organisations qui participent à la normalisation des excipients, on note :

2.1. Le Conseil International des Excipients Pharmaceutiques (IPEC)

L'IPEC est une association internationale de l'industrie qui est formée avec l'objectif principal de développement et d'harmonisation de la norme excipient internationale et le développement de nouveaux excipients. Il traite trois types de groupes d'intervenants, à savoir: fournisseurs, utilisateurs et autorités de réglementation. L'IPEC a présenté un paquet d'excipients standardisé qui comprend :

- Base de données sur la réglementation des produits ;
- Aperçu de la qualité du site de fabrication des excipients ;
- Aperçu de la sécurité du site et de la chaîne d'approvisionnement(57).

2.2. Le guide de la FDA sur les tests de sécurité des excipients

La FDA a publié des conseils sur l'évaluation de la sécurité des excipients sous forme d'un guide pour l'industrie « Etudes non cliniques pour l'évaluation de la sécurité des excipients pharmaceutiques », qui a été finalisé en mai 2005. Les directives décrivent les types de données de toxicité que la FDA recommande de déterminer pour un nouvel excipient et les stratégies de test pour les produits pharmaceutiques proposés à court terme, à moyen et à long terme(118).

L'orientation de la FDA n'attaque pas spécifiquement les problèmes d'impuretés dans un excipient et, par conséquent, il n'existe pas de directives officielles de la FDA sur les impuretés liées aux excipients (118)

3. Validation du processus de fabrication des excipients

Le processus de fabrication de l'excipient devrait être capable de produire un excipient qui respecte constamment les spécifications établies. La capacité est souvent déterminée en produisant plusieurs lots en utilisant les instructions de fabrication. Une étude de validation de processus, qui

est une exigence dans l'industrie pharmaceutique, commence par la préparation et l'approbation d'un protocole de validation de processus. Le protocole délimite les détails de l'étude de validation du processus, y compris une description de l'équipement, du processus, du plan d'échantillonnage et des critères d'approbation de la validation. Le protocole est examiné et approuvé, puis l'étude est exécutée. Un rapport final est préparé pour documenter l'étude et ses conclusions. Le rapport est examiné et approuvé par un personnel de qualité approprié (10).

Pour encourager les sociétés pharmaceutiques à utiliser des excipients nouveaux, à valeur ajoutée et approuvés, une harmonisation réglementaire avec des tests spécifiques uniquement pour les produits est souhaitable. Cela est utile pour le développement de nouvelles formulations à partir de molécules de médicaments anciennes (120).

Partie

Pratique

I. Objectif

L'objectif de cette étude est de vérifier si l'importance des excipients d'origine organique est prise en considération par l'industrie pharmaceutique en Algérie.

II. Méthodologie

Il s'agit d'une étude observationnelle comparative de l'utilisation des excipients d'origine organique dans les unités de production pharmaceutique en Algérie.

L'étude met en évidence deux unités de production pharmaceutiques situées dans le nord algérien. L'identité de ces deux unités ne peut pas être déclarée du fait que les informations recueillies sont considérées comme des secrets propres à l'industrie. Mais cela n'empêche pas d'atteindre l'objectif de cette étude.

En ce qui concerne l'objectif de ce travail, nous avons relevé dix (10) variables afin de comparer les deux unités de production pharmaceutiques. Ces variables concernaient la réception, le stockage et le contrôle qualité des excipients d'origine organique.

Au totale, on a visité trois (03) unités dans chaque industrie : le magasin, le laboratoire de contrôle de qualité et bureau des achats. Au niveau du magasin, nous avons pu rencontrer le responsable pour avoir la liste des matières première utilisés (principes actifs, excipients, réactifs, articles de conditionnement) au niveau de chaque industrie pharmaceutique. Les informations concernant les excipients conclus de ces listes sont représentées dans figure 17 et 18. Ainsi que nous avons bénéficié d'une visite pour vérifier les zones et les conditions de stockage des excipients. Les informations sont représentées dans le tableau 7.

On a contacté le responsable du bureau des achats pour l'obtention des informations relatives aux fournisseurs.

Pour le laboratoire de contrôle de qualité nous avons fait une visite de différentes unités du laboratoire pour collecter les informations concernant les tests de fonctionnalités, les essais limites des impuretés et le contrôle physicochimique, microbiologique et toxicologique des excipients. Les informations obtenues sont regroupés dans le tableau 8.

III. Résultats et discussion

1. Réception des excipients

1.1. Origine des excipients

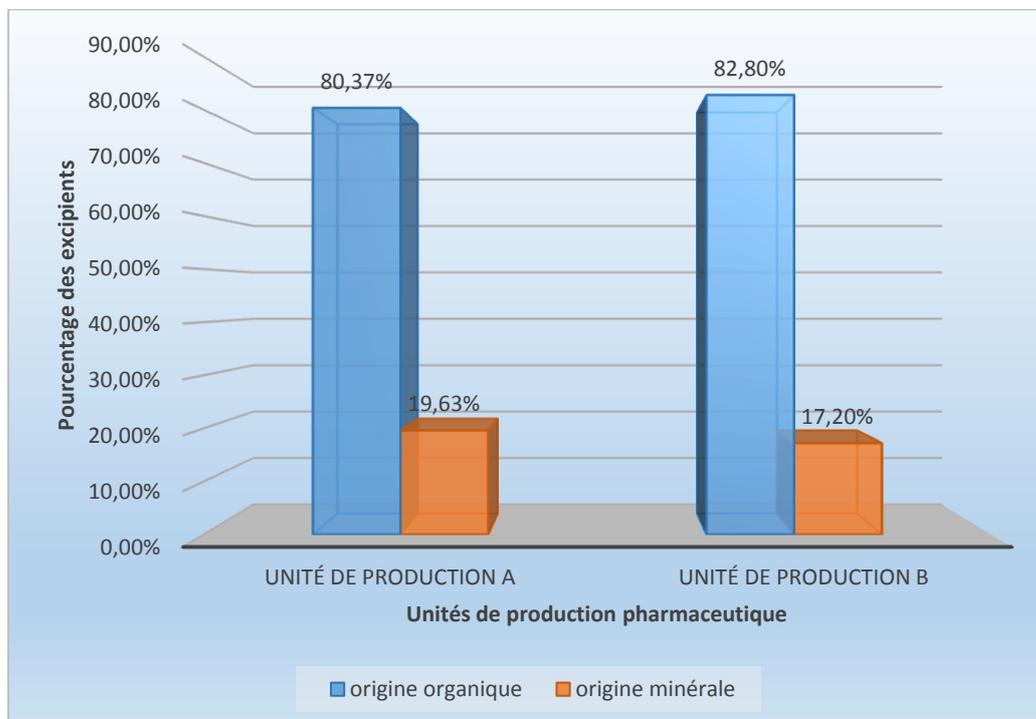


Figure 17 : Pourcentage des excipients d'origine organique et minérale dans l'industrie A et B

Commentaire

Unité de production A

Sur la liste des matières premières utilisées nous avons recensé un nombre de 107 excipients dont 86 excipients sont d'origine organique soit 80.37% et 21 excipients d'origine minérale soit 19.63%.

Unité de production B

Sur la liste des matières premières nous avons relevé 93 excipients dont 77 excipients sont d'origine organique soit 82.80% et 16 excipients sont d'origine minérale soit 17.20%.

Ces résultats nous conduisent à déduire que les excipients d'origine organique sont majoritaire avec un pourcentage supérieur à 80% d'où l'importance de cette classe dans l'industrie pharmaceutique.

1.2. Les excipients à effet notoire

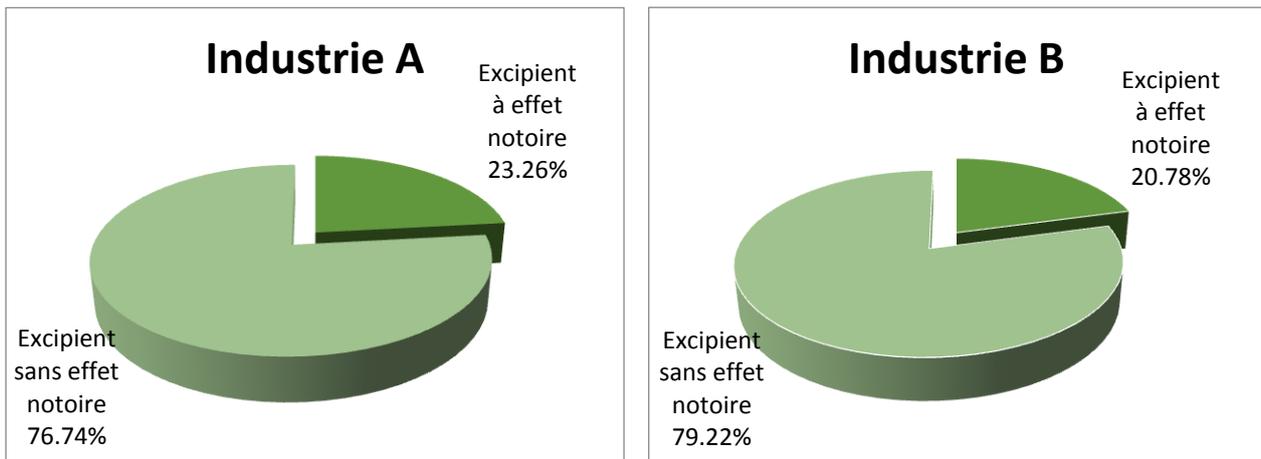


Figure 18 : Pourcentage des excipients à effet notoire dans les deux unités de production

Commentaires

Unité de production A

Sur 86 excipients d'origine organique utilisés par cette unité, nous avons recensé 20 excipients à effet notoire, soit un pourcentage de 23.26%.

Unité de production B

Sur 77 excipients d'origine organique utilisés par cette unité, nous avons recensé 16 excipients à effet notoire, soit un pourcentage de 20.78%.

On peut constater d'après ces résultats que les excipients à effet notoire (voir annexe) représentent plus de 20% de la totalité des excipients d'origine organique ce qui est un pourcentage suffisamment élevé pour controverser le terme « inerte » utilisé pour longtemps. Un pourcentage qui ne doit pas être négligé surtout si on considère un excipient à effet notoire comme tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients. En conséquent, afin de garantir le meilleur niveau de sécurité, il est utile de mentionner les excipients à effet notoire dans les notices pour qu'ils soient prises en compte lors de la prescription, de la dispensation ou même du conseil de toute médication en contenant.

1.3. Les fournisseurs

Cette étude observationnelle comporte des limites. Les données relatives aux fournisseurs n'ont pas été recueillies. Les responsables des achats des deux unités de production ont justifié cela par le fait que ses informations sont des secrets. Donc nous n'avons pas pu avoir la liste complète des fournisseurs. Néanmoins, nous avons pu savoir les pôles principaux du marché mondial des excipients qui fournissent les deux unités de production étudiées qui sont presque identique.



Figure 19 : Carte représentative des pôles des fournisseurs principaux des excipients de l'industrie pharmaceutique algérienne

- **Le pôle asiatique** : la Chine, l'Inde avec une importation importante du fait du coût moins chère.
- **Le pôle européen** : Suède, Suisse, Italie, Allemagne, etc. avec une meilleure qualité mais l'importation est minime du fait du coût et des besoins de leur marché interne.
- **Locale (Algérie)** la production des excipients est négligeable et presque absente.

Cette diversité du marché des excipients a pu arriver à avoir un même excipient avec une multitude de source provenant de plusieurs fournisseurs avec des sources de matières premières et des procédures de fabrications différents.

Ces informations ont été suffisantes pour conclure qu'il y a une variabilité entre les excipients reçus et cela sans négliger la variabilité inter-lots. Ce qui peut influencer significativement la qualité des médicaments d'où la nécessité des tests de fonctionnalité des excipients.

2. Stockage des excipients

Tableau 7 : Tableau comparatif des résultats relatifs aux zones et conditions de stockage des excipients

Variable		Unité de production A	Unité de production B
Zones de stockage		Non respecté	Non respecté
Conditions de stockage	Température	Non respecté	Respecté
	Humidité	Non respecté	Non respecté
	Lumière	Respecté	Respecté

3.1. Zones de stockage

Pour les deux unités de production on a constaté la présence de trois zones de stockage des matières premières :

- **Zone jaune** : pour la mise en quarantaine des excipients au cours d'analyse.
- **Zone verte** : pour les excipients conformes.
- **Zone rouge** : pour les produits périmés et non conformes.

Néanmoins, nous avons décelé le non respect de ces trois (03) zones du fait de la présence des produits conformes avec les non conformes avec ceux mis en quarantaine.

Nous avons remarqué ainsi l'absence des zones spécifiques et distinctes pour les excipients, toutes les matières premières (excipients, principes actifs et réactifs) ont été stockées dans le même endroit et cela été justifié par le personnel responsable du magasin par le fait d'être limité par l'espace étroit.

2.2. Conditions de stockage

Les principales conditions de stockage sont présentées dans le tableau ci-dessus.

- **La température :** Durant notre visite nous avons remarqué l'absence du respect de cette condition dans l'unité A. Par contre dans l'unité B la température était maintenue à 25°c avec une vérification régulière par des thermomètres disposés en divers endroits du local de stockage.
- **L'humidité :** pour les deux unités nous avons observé une négligence totale de cette condition. Nous avons remarqué l'absence de l'aération, la ventilation, la climatisation des locaux de stockage et des moyens de mesure de l'humidité (hygromètre).
- **La lumière :** pour les deux unités le magasin été bien adapté pour cette condition pour éviter l'effet de la lumière.

Un stockage non adapté des excipients peut entrainer des répercussions graves sur la sécurité et la stabilité de ceux-ci. L'altération de ces deux paramètres conduit à un produit fini de qualité médiocre.

La chaleur nuit à de nombreux produits. Le respect des recommandations visant à protéger les produits des variations de la température est nécessaire.

Lorsque l'étiquette de l'excipient comporte la mention « à protéger de l'humidité » ou « conserver à l'abri de la lumière » le produit doit être entreposé dans un espace dont l'humidité relative et l'éclairage sont respectés.

Les zones ainsi que les conditions de stockage font partie des BPF et doivent être respectés par l'industrie pharmaceutique dès le début de la construction de celle-ci.

Et cela nous amène à poser plusieurs questions :

Qui est le responsable de ces dépassements ?

Quel est le rôle des audits internes et externes ?

3. Contrôle de qualité

Tableau 8 : Tableau comparatif des résultats sur le contrôle qualité des excipients

	Unité de production A	Unité de production B
Tests de fonctionnalité	Non fait	Non fait
Essais limites sur les impuretés	Non fait	Non fait
Physico-chimique	Fait	Fait
Contrôle Microbiologique	Fait	Fait
Toxicologique	Non fait	Non fait

3.1. Tests de fonctionnalité

Nous avons remarqué, pour les deux unités, que les tests de fonctionnalité ne sont pas effectués. On a décelé même une ignorance totale de l'existence de ce type de tests par le personnel de laboratoire. Ces tests reconnus comme étant des paramètres de contrôle pertinent de la ou des fonctions de l'excipient, figurants dans la pharmacopée européenne sont facultatifs et non obligatoires. Cependant, le contrôle de ces caractéristiques peut contribuer à la qualité du médicament en améliorant la reproductibilité du procédé de fabrication et de performance du médicament au cours de son utilisation.

3.2. Essais limites sur les impuretés

Pour les deux unités nous avons décelé que « Les essais limites sur les impuretés » ne sont pas fait. Toutefois, ces essais, représentant une rubrique qui apparaît dans la pharmacopée européenne et apportant des compléments d'information concernant l'essai des « Substances apparentées », sont considérés comme une exigence dans la plupart des monographies spécifiques. Chose qui n'est pas respecté par les deux unités étudiées. Et cela était justifié par le personnel du laboratoire et par la direction technique par le fait que ce type d'analyse est coûteux en termes de réactifs ou bien du matériel et que les essais des impuretés sur le principe actif et le produit fini est suffisant pour conclure la conformité du produit.

Les impuretés des excipients doivent être évaluées pour permettre de définir des critères de qualité satisfaisants pour les matières premières utilisées avant la formulation. Le laboratoire de contrôle de qualité pour une industrie pharmaceutique doit être équipé d'une façon à satisfaire aux exigences de qualité par des méthodes d'analyse adaptées selon l'impureté à rechercher.

On ne peut pas se limiter aux tests fait sur les principes actifs et produit fini du fait que ces impuretés, présentent dans les excipients aussi bien que dans les substances actives utilisées dans les médicaments, peuvent influencer le déroulement de fabrication en agissant sur la fonctionnalité des excipients et la stabilité du médicament en engendrant des conséquences plus ou moins graves et plus ou moins réversibles en termes de santé publique. Sans oublier que les excipients constituent, le plus souvent, les composants majoritaires de la formulation pharmaceutique.

3.3. Contrôle Physico-chimique

Les analyses physicochimiques sont effectuées dans les deux unités étudiées à l'exception des tests sur les substances apparentés. Les principaux tests effectués sont :

- Caractères organoleptiques
- Identification

Ces contrôles concernent toutes les matières premières y'inclus les excipients. Des référentiels de qualité existent et sont régulièrement mis à jour par la Pharmacopée Européenne. Ces contrôles requièrent divers équipements scientifiques d'analyse.

3.4. Contrôle Microbiologique

Le contrôle microbiologique est fait au niveau de l'unité A ainsi que l'unité B. Les excipients pharmaceutiques nécessitent des contrôles très sévères pour garantir leur qualité microbiologique et leur composition. Ces tests de contrôle microbiologique sont réalisés seulement pour certaines catégories des excipients (si mentionné obligatoire dans la pharmacopée) et permettent de vérifier :

- la stérilité : aucun micro-organisme ne doit être présent ;
- l'absence de bactéries pathogènes ;
- la non-prolifération d'une bactérie commensale (normalement présente chez l'homme et banale en faible concentration) au-delà d'un certain seuil.

3.5. Contrôle Toxicologique

Ces tests ne sont pas effectués au niveau du laboratoire de contrôle de qualité des deux unités de production. Ils se limitent aux essais de toxicité sur les produits finis sous formes injectables.

Le manque des moyens est la cause principale qui leur conduit à dépasser ce type de test. Mais cela n'empêche pas de garantir l'innocuité des excipients par la demande du bulletin d'analyse élaboré par le fabricant de l'excipient. Chose qui n'est pas faite.

Toute molécule destinée à la thérapeutique humaine y inclus les excipients doit subir avant tout essai clinique des tests de toxicité aigue et chronique sur les animaux. Les études toxicologiques permettent d'éliminer de très nombreuses molécules dont les risques outrepassent les avantages.

Conclusion

Généralement, les excipients constituent les composants majoritaires d'une formulation avec prédominance de ceux d'origine organique. En conséquence, ils contribuent de manière significative à la performance des médicaments en jouant un rôle important dans la formulation et l'administration de ceux-ci. Néanmoins, ils présentent un risque considérablement élevé qui ne doit pas être négligé.

Les excipients sont ajoutés aux différentes formes de dosage pour assurer une ou plusieurs fonctions : faciliter le processus de fabrication, garantir la stabilité du médicament au cours de son conservation et améliorer les caractères organoleptiques du principe actif. Le fonctionnement des excipients dans une formulation peut être influencé considérablement par la variabilité de ceux-ci ; de essentiellement à un changement même léger de leurs sources ou de leurs processus de fabrication et cela même d'un lot à un autre ; agissant ainsi sur la qualité du produit fini. De ce fait, les tests de fonctionnalité des excipients semblent nécessaires pour surmonter la variabilité inter lots.

Pour améliorer l'efficacité des principes actifs, des systèmes d'administration en utilisant des excipients bien déterminés existent pour moduler leurs solubilités, leurs dissolutions et améliorer leurs distributions. En outre, les excipients pharmaceutiques peuvent modifier les paramètres physiologiques modifiant ainsi la perméabilité du principe actif. Ils peuvent également altérer l'absorption et le métabolisme des substances actives et par conséquent la biodisponibilité de ceux-ci en modifiant l'activité des transporteurs membranaires et des enzymes gastro-intestinales et hépatiques impliquées dans ces phénomènes. Ce qui met un point d'interrogation sur l'efficacité du traitement si cela n'est pas pris en considération lors de l'étape du développement.

Une renonciation aux études de bioéquivalence *in vivo* appelée «biowaiver» peut être accordée dans certaines situations du fait de leurs coûts éthiques et économiques appréciables en se basant sur le système de classification des biopharmaceutiques (BCS) de la FDA. Cependant, plusieurs études réelles de bioéquivalence humaine ont pris attention sur l'effet que certains excipients peuvent avoir sur l'absorption de drogues et par conséquent sur la bioéquivalence ce qui ne peut pas être généralisé pour tous les médicaments au sein d'une classe BCS. Cela remet en question l'interchangeabilité de ces produits génériques dans l'ensemble de la population des patients.

Les excipients, longtemps considérés comme « inertes », présentent un risque significatif. Durant les dernières décennies, de nombreuses intoxications dus aux excipients sont révélées et pouvant même aller jusqu'aux morts collectifs. En plus, un grand nombre d'effets indésirables signalés causés par les excipients sont ceux généralement classés comme réactions

d'hypersensibilités englobant les allergies et les intolérances. Il s'agit des excipients à effet notoire qui peuvent nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients.

En outre, ces soi-disant «matières inertes» peuvent interagir avec les principes actifs, entre eux ou même avec l'emballage, pour générer des impuretés indésirables, modifiant ainsi la biodisponibilité et la stabilité du médicament. Toute réaction indésirable produite en raison des impuretés associées aux excipients peut fournir une source importante de l'instabilité et par conséquent l'inefficacité du produit fini. Cela peut être surmonté par le dépistage préalable des impuretés liées aux excipients et par les études de compatibilité effectuées de manière appropriée.

L'existence d'une pléthore de fournisseurs rend difficile de déterminer la réelle origine de l'excipient. Donc, la normalisation de l'excipient garantit généralement aux clients et aux fabricants que la qualité de l'excipient atteindra le marché international, donc les règles de régulation des excipients en vrac sont rigoureuses. Certes, on assiste actuellement à l'émergence de règles fournies principalement par l'IPEC, la FDA et l'ICH ; mais elles ne sont pas harmonisées.

Dans notre étude, et dans le but de vérifier si l'importance des excipients d'origine organique est prise en considération par l'industrie pharmaceutique en Algérie, on a déduit de la comparaison des deux unités de production pharmaceutiques situées dans le nord algérien que :

- ✓ Les excipients d'origine organique sont majoritaires avec un pourcentage supérieur à 80% d'où l'importance de cette classe dans l'industrie pharmaceutique.
- ✓ Les excipients à effet notoire représentent plus de 20% de la totalité des excipients d'origine organique ce qui est un pourcentage suffisamment élevé pour controverser le terme « inerte » utilisé pour longtemps. Un pourcentage qui ne doit pas être négligé.
- ✓ Il existe une diversité considérable du marché des excipients plus particulièrement des fournisseurs ce qui engendre une variabilité élevée de ceux-ci observée même entre un lot et un autre. Ce qui peut influencer significativement la qualité des médicaments d'où la nécessité des tests de fonctionnalité des excipients.
- ✓ Les zones de stockage ne sont pas respectées par les deux unités, alors que pour les conditions de stockage on a remarqué que seulement la température a été respectée par une seule unité. Un stockage non adapté des excipients peut entraîner des répercussions graves sur la sécurité et la stabilité de ceux-ci. Les zones ainsi que les conditions de stockage font partie des BPF, et cela nous amène à poser la question sur le rôle des audits internes et externes.
- ✓ Pour le contrôle qualité des excipients seul le contrôle physicochimique est effectué, en absence de contrôle des substances apparentés, et le contrôle microbiologique si nécessaire. Alors que, concernant les tests de fonctionnalité, les essais limites sur les impuretés et le

contrôle toxicologique ne sont pas fait malgré leurs rôle cruciale dans la garantie de la qualité, la stabilité et par conséquence l'efficacité du produit fini.

Cette négligence marquée de l'importance des excipients d'origine organique dans l'industrie pharmaceutique en Algérie met la question sur la cause principale de ces dépassements. Es-ce que cela est du à un manque d'une réglementation stricte ? Ou bien est dû à l'absence de l'application de cette réglementation ? Et dans ce cas la quel est le rôle des inspections pharmaceutique ?

Il faut désormais être capable de s'assurer que la qualité d'un médicament fabriqué dans une industrie pharmaceutique est obtenue à partir d'une matière première, excipient et principe actif, dont les normes en vigueur sont rigoureusement respectées. Ce qui nécessite une réglementation stricte, claire, adaptée et harmonisée à l'échelle internationale pour préserver autant que possible la santé des patients.

Bibliographie

Ouvrages:

1. Akers, M. J. (2010). Sterile drug products: formulation, packaging, manufacturing and quality (Vol. 208).
2. Allen, L., & Ansel, H. C. (2013). Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. Lippincott Williams & Wilkins.
3. Allo, O., Blanc, P., & Dalmasso, M. A. (2005). Pharmacie galénique (bonnes pratiques de fabrication des médicaments). Abrégés de pharmacie.
4. Ansel H.C., Allen L.V., & Jr., Popovich N.G. (2005). Pharmaceutical Dosage Forms & Drug Delivery Systems, 8th ed; Lippincott Williams & Wilkins.
5. Augsburger, L. L., & Hoag, S. W. (Eds.). (2008). Pharmaceutical Dosage Forms-Tablets: Manufacture and Process Control. CRC Press.
6. Duyff, R. L. (2012). American dietetic association complete food and nutrition guide. Houghton Mifflin Harcourt.
7. Faqi, A. S. (Ed.). (2013). A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development. Academic Press.
8. Gad, S. C. (Ed.). (2008). Pharmaceutical manufacturing handbook: production and processes (Vol. 5). John Wiley & Sons.
9. Gad, S. C. (2009). Drug safety evaluation. John Wiley & Sons.
10. Guazzaroni J.M., Klug, D. B., Christian Moreton, R., & Silverstein, I. (2008). Qualification of excipients for use in pharmaceuticals. Chimica oggi.
11. Hood, R. D. (2006). Developmental and reproductive toxicology: A practical approach. 3-14.
12. Jones, D. S. (2008). FASTtrack Pharmaceuticals Dosage Form and Design. Pharmaceutical Press.
13. Katdare, A., & Chaubal, M. (Eds.). (2006). Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery systems. CRC Press.
14. Koo, O. M. (2016). Pharmaceutical Excipients: Properties, Functionality, and Applications in Research and Industry. John Wiley & Sons.
15. Le Hir, A., & al. (2009). Pharmacie galénique (bonnes pratiques de fabrication des médicaments). Abrégés de pharmacie.
16. Mitra, A., Lee, C. H., & Cheng, K. (2013). Advanced drug delivery. John Wiley & Sons.
17. Moini, J. (2009). Law and Ethics for Pharmacy Technicians. Cengage Learning.
18. Narang, A. S., Rao, V. M., & al. (2010). Stability implications of prolonged storage of PVA and PEG-based coating suspension. AAPS poster presentation, New Orleans, LA.
19. Narang, A. S., & Boddu, S. H. (2015). Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery. In Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery (pp. 1-10). Springer International Publishing

20. .Niazi, S. K. (2009). Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Compressed Solid Products (volume 1).
21. .Niazi, S. K. (2009). Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: liquid Products (Volume 3).
22. .Niazi, S. K. (2009). Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Semisolid Products (Volume 4 of 6).
23. .Nickerson, B. (Ed.). (2011). Sample Preparation of Pharmaceutical Dosage Forms: Challenges and Strategies for Sample Preparation and Extraction. Springer Science & Business Media.
24. .Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Weller, P. J. (Eds.). (2006). Handbook of pharmaceutical excipients (Vol. 6). London: Pharmaceutical press.
25. .Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Owen, S. C. (2009). Handbook of pharmaceutical excipients. Hypromellose. Page-438
26. .Swarbrick, J., & Boylan, J. C. (Eds.). (2001). Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: Volume 20-Supplement 3. CRC Press.
27. .Swarbrick, J. (Ed.). (2009). Handbook of pharmaceutical granulation technology. CRC Press.
28. .Tambe V. S., Deodhar M.N., Vijayalakshmi P. (2014).Advances in analytical technical techniques used in predicting drug-excipient interaction
29. Weiner, M. L., & Kotkoskie, L. A. (2000). Excipient toxicity and safety. Marcel Dekker.vol 1
30. Wen, H. & Park, K. (Eds.). (2011). Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice. John Wiley & Sons.
31. Wilson, A. G. (Ed.). (2015). New Horizons in Predictive Drug Metabolism and Pharmacokinetics. Royal Society of Chemistry.

Articles:

32. Abrantes, C. G., Duarte, D., & Reis, C. P. (2016). An Overview of Pharmaceutical Excipients: Safe or Not Safe?. Journal of pharmaceutical sciences, 105(7), 2019-2026.
33. Ahuja, N., Kumar, V., & Rathee, P. (2012). Osmotic-controlled release oral delivery system: An advanced oral delivery form. The Pharma Innovation, 1(7).
34. Akers, M. J. (2002). Excipient–drug interactions in parenteral formulations. Journal of Pharmaceutical Sciences, 91(11), 2283-2300.
35. Ansh, A., & Ravi, D. (2015). A Concise Understanding of Pharmaceutical Excipients. Review article.
36. Ashiru, D. A., Patel, R., & Basit, A. W. (2008). Polyethylene glycol 400 enhances the bioavailability of a BCS class III drug (ranitidine) in male subjects but not females. Pharmaceutical research, 25(10), 2327.

37. Aspenström-Fagerlund, B., Tallkvist, J., Ilbäck, N. G., & Glynn, A. W. (2012). Oleic acid decreases BCRP mediated efflux of mitoxantrone in Caco-2 cell monolayers. *Food and chemical toxicology*, 50(10), 3635-3645.
38. Badawy, S., Gray, D. B., Zhao, F., Sun, D., Schuster, A. E., & Hussain, M. A. (2006). Formulation of solid dosage forms to overcome gastric pH interaction of the factor Xa inhibitor, BMS-561389. *Pharmaceutical research*, 23(5), 989-996.
39. Badawy, S., & Hussain, M. A. (2007). Microenvironmental pH modulation in solid dosage forms. *Journal of pharmaceutical sciences*, 96(5), 948-959.
40. Bajaj, S., & Budhwar, V. (2012). Review of regulations for novel pharmaceutical excipients. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(1), 15.
41. Barbaud, A. (2014). Place of excipients in systemic drug allergy. *Immunology and allergy clinics of North America*, 34(3), 671-679.
42. Benet, L. Z. (2013). The role of BCS (biopharmaceutics classification system) and BDDCS (biopharmaceutics drug disposition classification system) in drug development. *Journal of pharmaceutical sciences*, 102(1), 34-42.
43. Bharate, S. S., Bharate, S. B., & Bajaj, A. N. (2010). Incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. *J Excip Food Chem*, 1(3), 3-26.
44. Bigliardi, P. L., Izakovic, J., Weber, J. M., & Bircher, A. J. (2003). Anaphylaxis to the carbohydrate carboxymethylcellulose in parenteral corticosteroid preparations. *Dermatology*, 207(1), 100-103.
45. Bircher, A. J., Izakovic, J., & Bigliardi, P. L. (2004). Oral tolerance of carboxymethylcellulose in patients with anaphylaxis to parenteral carboxymethylcellulose. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 92(5), 580-581.
46. Brambilla, G., & Martelli, A. (2007). Genotoxic and carcinogenic risk to humans of drug-nitrite interaction products. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 635(1), 17-52.
47. Brambilla, G., & Martelli, A. (2009). Update on genotoxicity and carcinogenicity testing of 472 marketed pharmaceuticals. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 681(2), 209-229.
48. Bravo González, R. C., Huwyler, J., Boess, F., Walter, I., & Bittner, B. (2004). In vitro investigation on the impact of the surface-active excipients Cremophor EL, Tween 80 and Solutol HS 15 on the metabolism of midazolam. *Biopharmaceutics & drug disposition*, 25(1), 37-49.
49. Brewster, M. E., & Loftsson, T. (2007). Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Advanced drug delivery reviews*, 59(7), 645-666
50. Brogård, M., Troedsson, E., Thuresson, K., & Ljusberg-Wahren, H. (2007). A new standardized lipolysis approach for characterization of emulsions and dispersions. *Journal of colloid and interface science*, 308(2), 500-507

51. Bruni, G., Amici, L., Berbenni, V., Marini, A., & Orlandi, A & al. (2002). Drug-excipient compatibility studies. Search of interaction indicators. *Journal of thermal analysis and calorimetry*, 68(2), 561-573.
52. Buch, P., Holm, P., Thomassen, J. Q., Scherer, D., Branscheid, R., Kolb, U., & Langguth, P. (2010). IVIVC for fenofibrate immediate release tablets using solubility and permeability as in vitro predictors for pharmacokinetics. *Journal of pharmaceutical sciences*, 99(10), 4427-4436.
53. Buggins, T. R., Dickinson, P. A., & Taylor, G. (2007). The effects of pharmaceutical excipients on drug disposition. *Advanced drug delivery reviews*, 59(15), 1482-1503.
54. Carlin, B. (2012). Quality risk management of compliant excipients. *J. Excipients and Food Chem*, 3(4), 143-153.
55. Chamarthy, S. P. (2007). The different roles of surface and bulk effects on the functionality of pharmaceutical materials. ProQuest.
56. Chamarthy, S. P., Pinal, R., & Carvajal, M. T. (2009). Elucidating raw material variability—importance of surface properties and functionality in pharmaceutical powders. *AAPS PharmSciTech*, 10(3), 780.
57. Chaudhari, S. P., & Patil, P. S. (2012). Pharmaceutical excipients: a review. *Int J Adv Pharm Biol Chem*, 1, 21-34.
58. Chen, M. L., Straughn, A. B., Sadrieh, N., Meyer, M., & al. (2007). A modern view of excipient effects on bioequivalence: case study of sorbitol. *Pharmaceutical research*, 24(1), 73-80.
59. Committee for Medicinal Products for Human Use. 2010. Guideline on the investigation of bioequivalence. 20.01.10. London, European Medicines Agency (EMA).
60. Dahab, A. A. (2014). Rapid analysis of drug binding to β -cyclodextrin: part II substituents effect on physicochemical and co-conformational stability of drug/cyclodextrin complex. *RSC Advances*, 4(13), 6624-6637.
61. Dahan, A., & Miller, J. M. (2012). The solubility–permeability interplay and its implications in formulation design and development for poorly soluble drugs. *The AAPS journal*, 14(2), 244-251.
62. Dave, V. S., & al. (2015). Excipient variability and its impact on dosage form functionality. *Journal of pharmaceutical sciences*, 104(3), 906-915.
63. Del Barrio, M. A., Hu, J., Zhou, P., & Cauchon, N. (2006). Simultaneous determination of formic acid and formaldehyde in pharmaceutical excipients using headspace GC/MS. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 41(3), 738-743.
64. DeMerlis, C., Goldring, J., Velagaleti, R., Brock, W., & Osterberg, R. (2009). Regulatory update: the IPEC novel excipient safety evaluation procedure. *Pharm Technol*, 33(11), 72-82.

65. Dhara, R. & Jukka, R. (2012). Science and Technology Showcase: Role of Excipient Compatibility Studies in Small Molecule Formulation Development. *The AAPS journal*.
66. Dumond, P., Franck, P., Morisset, M., Sainte Laudy, J., Kanny, G., & Moneret-Vautrin, D. A. (2009). Pre-lethal anaphylaxis to carboxymethylcellulose confirmed by identification of specific IgE—Review of the literature. *European annals of allergy and clinical immunology*, 41(6), 171.
67. Elder, D. P., Kuentz, M., & Holm, R. (2016). Pharmaceutical excipients—quality, regulatory and biopharmaceutical considerations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87, 88-99.
68. Engel, A., Oswald, S., Siegmund, W., & Keiser, M. (2012). Pharmaceutical excipients influence the function of human uptake transporting proteins. *Molecular pharmaceutics*, 9(9), 2577-2581.
69. European Commission. 2010. Communication from the commission – guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products (2010/C 17/01). *Official J. Eur. Union*, C17-1-C17/44. 22.01.10.
70. European Medicines Agency. (2014). Background review for cyclodextrins used as excipients, EMA/CHMP
71. Flannery, M. A., & Worthen, D. B. (2001). *Pharmaceutical education in the Queen City: 150 years of service 1850-2000*. CRC Press.
72. Freed, A. L., Strohmeyer, H. E., Mahjour, M., Sadineni, & al. (2008). pH control of nucleophilic/electrophilic oxidation. *International journal of pharmaceutics*, 357(1), 180-188.
73. Gamble, J. F., Chiu, W. S., Gray, V., Toale, H., Toby, M., & Wu, Y. (2010). Investigation into the degree of variability in the solid-state properties of common pharmaceutical excipients—Anhydrous lactose. *AapsPharmscitech*, 11(4), 1552-1557.
74. García-Arieta, A. (2014). Interactions between active pharmaceutical ingredients and excipients affecting bioavailability: impact on bioequivalence. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 65, 89-97.
75. Gavhane, Y. N., & Yadav, A. V. (2012). Loss of orally administered drugs in GI tract. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 20(4), 331-344.
76. Goole, J., Lindley, D. J., Roth, W., Carl, S. M., Amighi, K., Kauffmann, J. M., & Knipp, G. T. (2010). The effects of excipients on transporter mediated absorption. *International journal of pharmaceutics*, 393(1), 17-31.
77. Grodowska, K., & Parczewski, A. (2010). Organic solvents in the pharmaceutical industry. *Acta Pol Pharm*, 67(1), 3-12.
78. Hickmann, M. A. (2003). *The Food and Drug Administration (FDA)*.

79. Hotha, K. K., Roychowdhury, S., & Subramanian, V. (2016). Drug-Excipient Interactions: Case Studies and Overview of Drug Degradation Pathways. *American Journal of Analytical Chemistry*, 7(01), 107.
80. Hoydonckx, H. E., Van Rhijn, W. M., Van Rhijn, W., & al. (2007). Furfural and derivatives. *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*.
81. Huang, G., Wu, Y., & Dali, M. (2007). Determination of formaldehyde and glucose in pharmaceutical excipients by HPLC with pre-column derivatization. In *HPLC Conference*.
82. Joncova, P., Anzenbacher, P. & Anzenbacherova, E. (2010). Phase II drug metabolising enzymes. *Biomedical papers*, 154(2), 103-116
83. Joseph, N. M., & al. (2015). Improved functionality excipients for oral solid dosage forms. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(4), 1673.
84. Kim, S., Kim, J. H., Jeon, O., Kwon, I. C., & Park, K. (2009). Engineered polymers for advanced drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 71(3), 420-430.
85. Kulo, A., de Hoon, J.N., Allegaert, K., 2012. The propylene glycol research project to illustrate the feasibility and difficulties to study toxicokinetics in neonates. *Int.J. Pharm.* 435, 112–114
86. Lawrence, X. Y., & al. (2014). Understanding pharmaceutical quality by design. *The AAPS journal*, 16(4), 771-783.
87. Lechat, P. (2006). *Pharmacologie*. Université Pièrre et Marie Curie, 139.
88. Lefferts. (2016). Report Seeing Red, Time for Action on Food Dyes. In: Center for Science in the Public Interest.
89. Li, J., & Wu, Y. (2014). Lubricants in pharmaceutical solid dosage forms. *Lubricants*, 2(1), 21-43.
90. Li, L., Yi, T., & Lam, C. W. K. (2013). Interactions between human multidrug resistance related protein (MRP2; ABCB2) and excipients commonly used in self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS). *International journal of pharmaceutics*, 447(1), 192-198.
91. Li, Z., Jacobus, L. K., Wuelfing, W. P., Golden, M., & al. (2006). Detection and quantification of low-molecular-weight aldehydes in pharmaceutical excipients by headspace gas chromatography. *Journal of Chromatography A*, 1104(1), 1-10.
92. Michavila-Gomez, A. V., Moreno-Palanques, M. A., Ferrer-Vazquez, M., & al. (2012). Anaphylactic reaction to povidone secondary to drug ingestion in a young child. *Allergologia et immunopathologia*, 40(4), 259-261.
93. Miller, J. M., Beig, A., Krieg, B. J., Carr, R. A., & al. (2011). The solubility–permeability interplay: mechanistic modeling and predictive application of the impact of micellar solubilization on intestinal permeation. *Molecular pharmaceutics*, 8(5), 1848-1856.

94. -Miller, J. M., Beig, A., Carr, R. A., Webster, G. K., & Dahan, A. (2012). The solubility–permeability interplay when using cosolvents for solubilization: revising the way we use solubility-enabling formulations. *Molecular pharmaceuticals*, 9(3), 581-590.
95. Mori, F., Barni, S., Pucci, N., Elisabetta Rossi, M., de Martino, M., & Novembre, E. (2012). Cutaneous adverse reactions to amoxicillin-clavulanic acid suspension in children: the role of sodium benzoate. *Current drug safety*, 7(2), 87-91.
96. Muller, R.H., Jacobs, C., Kayser, O., Rathbone, M. J., Hadgraft, J., & Roberts, M. S. (2003). *Modified-Release Drug Delivery Technology*. New York: Basel, 135-149.
97. Mumoli, N., Cei, M., Luschi, R., Carmignani, G., & Camaiti, A. (2010). Allergic reaction to Croscarmellose sodium used as excipient of a generic drug. *QJM*, hcq175.
98. Muroi, N., Mori, S., Ono, S., Takahashi, H. K., Fujii, T., & al. (2002). Allergy to carboxymethylcellulose. *Allergy*, 57(12), 1212-1213.
99. Murugan, B. G. (2015). Profiling of impurities in pharmaceutical formulations. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(7), 2709.
100. Nachaegari, S. K., & Bansal, A. K. (2004). Coprocessed excipients for solid dosage forms. *Pharmaceutical technology*, 28(1), 52-65.
101. Nally, J. D. (Ed.). (2006). *Good manufacturing practices for pharmaceuticals*. CRC Press.
102. Narang, A. S., & Mahato, R. I. (2010). Targeting Colon and Kidney. In *Targeted Delivery of Small and Macromolecular Drugs* (pp. 351-370). CRC Press.
103. Narkar, Y., Burnette, R., Bleher, R., Albrecht, R., Kandela, A., & Robinson, J. R. (2008). Evaluation of mucosal damage and recovery in the gastrointestinal tract of rats by a penetration enhancer. *Pharmaceutical research*, 25(1), 25-38.
104. Nassar, M. N., Nesarikar, V. N., Lozano, R., Parker, W. L., Huang & al. (2004). Influence of Formaldehyde Impurity in Polysorbate 80 and PEG-300 on the Stability of a Parenteral Formulation of BMS-204352: Identification and Control of the Degradation Product. *Pharmaceutical development and technology*, 9(2), 189-195.
105. Navya A., & Suresh JN. (2014). co-processed excipient as a new generation excipients with multifunctional activities , an overview .
106. Nebert, D. W., & Russell, D. W. (2002). Clinical importance of the cytochromes P450. *The Lancet*, 360(9340), 1155-1162.
107. Nikowitz, K., Kása, P., Pintye-Hódi, K., & Regdon, G. (2011). Study of the preparation of a multiparticulate drug delivery system with a layering technique. *Powder technology*, 205(1), 155-159.
108. Osterberg, R. E., DeMerlis, C. C., Hobson, D. W., & McGovern, T. J. (2011). Trends in excipient safety evaluation. *International journal of toxicology*, 30(6), 600-610.

109. Panakanti, R., & Narang, A. S. (2012). Impact of excipient interactions on drug bioavailability from solid dosage forms. *Pharmaceutical research*, 29(10), 2639-2659.
110. Pan, C., Liu, F., & Motto, M. (2011). Identification of pharmaceutical impurities in formulated dosage forms. *Journal of pharmaceutical sciences*, 100(4), 1228-1259.
111. Patel, H., Panchal, D. R., Patel, U., Brahmabhatt, T., & Suthar, M. (2011). Matrix type drug delivery system: A review. *Journal of Pharmaceutical Sciences Research and Bioscientific Research*, 1(3), 143-151.
112. Patel, H., Shah, V., & Upadhyay, U. (2011). New pharmaceutical excipients in solid dosage forms-A review. *International journal of pharmacy & life sciences*, 2(8).
113. Paus, R., Prudic, A., & Ji, Y. (2015). Influence of excipients on solubility and dissolution of pharmaceuticals. *International journal of pharmaceutics*, 485(1), 277-287.
114. Pérez-Ibarbia, L., Majdanski, T., Schubert, S., Windhab, N., & Schubert, U. S. (2016). Safety and regulatory review of dyes commonly used as excipients in pharmaceutical and nutraceutical applications. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 93, 264-273.
115. Pifferi, G., & Restani, P. (2003). The safety of pharmaceutical excipients. *Il Farmaco*, 58(8), 541-550.
116. Rafidson. P & al. (2011) *Matières premières pharmaceutiques, Mondialisation et Santé publique* » Séance thématique.
117. Rival-Tringali, A. L., Gunera-Saad, N., Berard, F., Chambost, V., & al. (2008, May). Tolerance de la carboxyméthylcellulose par voie orale chez deux malades ayant développé une anaphylaxie à la carboxyméthylcellulose injectable. In *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* (Vol. 135, No. 5, pp. 402-406). Elsevier Masson.
118. Robert E. Osterberg, Christopher C. DeMerlis & al. (2011), Trends in Excipient Safety Evaluation. *International journal of toxicology*.
119. Ro, J., Kim, H., & al. (2014). In vitro metabolic modulation of aryl sulfotransferases by pharmaceutical excipients. *Notes*, 35(8), 2577.
120. Saluja, V., & Sekhon, B. S. (2013). The regulation of pharmaceutical excipients. *Journal of Excipients & Food Chemicals*, 4(3).
121. Sam, T. (2000). Regulatory implications of excipient changes in medicinal products. *Drug information journal*, 34(3), 875-894.
122. Satish K. Nachaegari and Arvind K. Bansal JANUARY 2004, Coprocessed Excipients for Solid Dosage Forms, *Pharmaceutical Technology*
123. Schulze, J. D., Waddington, W. A., Ell, P. J., Parsons, G. E., Coffin, M. D., & Basit, A. W. (2003). Concentration-dependent effects of polyethylene glycol 400 on gastrointestinal transit and drug absorption. *Pharmaceutical research*, 20(12), 1984-1988.

124. Shantikumar, S., Sreekanth, G., SurendraNath, K. V., JaferValli, S., & al. (2014). Compatibility study between sitagliptin and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 115(3), 2423-2428.
125. Shehab, N., Lewis, C. L., Streetman, D. D., & Donn, S. M. (2009). Exposure to the pharmaceutical excipients benzyl alcohol and propylene glycol among critically ill neonates. *Pediatric Critical Care Medicine*, 10(2), 256-259.
126. Siew, A., & Peters, R. (2014). Meeting the Challenges of Excipient Variability. *Pharm. Technol.* 12-15.
127. Somnache, S. N., Godbole, A. M., Gajare, P. S., & Kashyap, S. (2016). Significance of Pharmaceutical Excipients on Solid Dosage form Development: A Brief Review. *Asian Journal of Pharmaceutical Research*, 6(3), 191-200.
128. Strickley, R. G. (2004). Solubilizing excipients in oral and injectable formulations. *Pharmaceutical research*, 21(2), 201-230.
129. Szakacs, G., Varadi A, Ozvegy-Laczka C, Sarkadi B. (2008). The role of ABC transporters in drug absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADME-Tox). *Drug discovery today*, 13(9), 379-393.
130. Tallon, M. A., Malawer, E. G., Machnicki, N. I., Brush, P. J & al. (2008). The effect of crosslinker structure upon the rate of hydroperoxide formation in dried, crosslinked poly (vinylpyrrolidone). *Journal of applied polymer science*, 107(5), 2776-2785.
131. Tamai, I. (2012). Oral drug delivery utilizing intestinal OATP transporters. *Advanced drug delivery reviews*, 64(6), 508-514.
132. Thakkar, H., & Desai, J. (2015). Influence of excipients on drug absorption via modulation of intestinal transporters activity. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 69.
133. Tompkins, L., Lynch, C., Haidar, S., Polli, J., & Wang, H. (2010). Effects of commonly used excipients on the expression of CYP3A4 in colon and liver cells. *Pharmaceutical research*, 27(8), 1703-1712
134. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research, CDER. 2003. Guidance for industry. Bioavailability and bioequivalence. Studies for orally administered drug products – general considerations.
135. Van Os, S., Relleke, M., & Piniella, P. M. (2007). Lack of bioequivalence between generic risperidone oral solution and originator risperidone tablets. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 45(5), 293-299.
136. Verma, R. K., Krishna, D. M., & Garg, S. (2002). Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. *Journal of controlled release*, 79(1), 7-27.

137. Wang, H. J., Hsiong, C. H., Ho, S. T., Lin, M. J., Shih, T. Y., Huang, P. W., & Hu, O. Y. P. (2014). Commonly used excipients modulate UDP-glucuronosyltransferase 2b7 activity to improve nalbuphine oral bioavailability in humans. *Pharmaceutical research*, 31(7), 1676-1688.
138. Wasylaschuk, W. R., Harmon, P. A., & al. (2007). Evaluation of hydroperoxides in common pharmaceutical excipients. *Journal of pharmaceutical sciences*, 96(1), 106-116.
139. Waterman, K. C., Arikpo, W. B., & al. (2008). N-methylation and N-formylation of a secondary amine drug (varenicline) in an osmotic tablet. *Journal of pharmaceutical sciences*, 97(4), 1499-1507
140. Wouessi Djew, D. (2010) ; Etapes d'élaboration d'un médicament : du p.a. au produit fini
Place de la pharmacie galénique origines & classification des excipient .
141. Wu, Y., Dali, M., & al. (2009). Understanding drug-excipient compatibility: oxidation of compound A in a solid dosage form. *Pharmaceutical development and technology*, 14(5), 556-564.
142. Wu, Y., Levons, J., & al. (2011). Reactive impurities in excipients: profiling, identification and mitigation of drug-excipient incompatibility. *AAPS PharmSciTech*, 12(4), 1248-1263.
143. Zarmi, P., Flanagan, T., Meehan, E., Mann, J., & Fotaki, N. (2016). Biopharmaceutical aspects and implications of excipient variability in drug product performance. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*.
144. Zhang, W., Li, Y., Zou, P., Wu, M., Zhang, Z., & Zhang, T. 2016). The Effects of Pharmaceutical Excipients on Gastrointestinal Tract Metabolic Enzymes and Transporters—an Update. *The AAPS journal*, 18(4), 830-843.

Thèses :

145. Abbas, D. (2010). Synthèse, étude physico-chimique et préformulation d'un dérivé pyrido [3, 2g] quinoléine triméthyle (Doctoral dissertation, Aix Marseille 2).
146. Dekyndt, B. (2015). La libération modifiée de principes actifs, développement de deux approches (Doctoral dissertation, Université du Droit et de la Santé-Lille II).
147. Le Meur, A. C. (2009). Développement de vecteurs pharmaceutiques pour le relargage contrôlé de principes actifs (Doctoral dissertation, Université Sciences et Technologies-Bordeaux I).

Sites internet:

148. Catherine M. Sheehan, M.S.” USP Excipients Standards Setting Process” USP Stakeholder Forum, Meeting #1 June 7, 2013 disponible sur <http://www.usp.org>
149. IPEC, 2006. “The Joint IPEC – PQG – Good Manufacturing Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS”, disponible su: www.ipec.org

150. IPEC, (2009). Guide de composition des excipients (<http://www.ipec-europe.org/UPLOADS/IPECCCompositionGuidefinal.pdf>)
151. Merriam-Webster 2017. Définition du mot excipient (<https://www.merriam-webster.com/dictionary/excipient>)
152. The International Pharmacopoeia - Sixth Edition, 2016; Topical semi-solid dosage forms. <http://apps.who.int/phint/pdf/b/Jb.6.2.1.8.pdf>

Annexes

Liste des Excipients à Effet Notoire

Mise à Jour de la liste et des libellés selon le Guideline européen 2003

Afssaps - Deuxième révision du 3 mars 2009

EXCIPIENT 1 : APROTININE

EXCIPIENT 2 : HUILE D'ARACHIDE EXCIPIENT

EXCIPIENT 3 : ASPARTAM (E951)

EXCIPIENT 4 : COLORANTS AZOÏQUES

EXCIPIENT 5 : BAUME DU PEROU

EXCIPIENT 6 : CHLORURE DE BENZALKONIUM

EXCIPIENT 7 : ACIDE BENZOÏQUE ET BENZOATES

EXCIPIENT 8 : ALCOOL BENZYLIQUE

EXCIPIENT 9 : HUILE DE BERGAMOTE BERGAPTENE

EXCIPIENT 10 : BRONOPOL

EXCIPIENT 11 : HYDROXYANISOLE BUTYLE (E320)

EXCIPIENT 12 : HYDROXYTOLUENE BUTYLE (E321)

EXCIPIENT 13 : HUILE DE RICIN POLYOXYL ET HUILE DE RICIN POLYOXYL
HYDROGENEE

EXCIPIENT 14 : ALCOOL CETOSTEARYLIQUE Y COMPRIS ALCOOL CETYLIQUE

EXCIPIENT 15 : CHLOROCRESOL

EXCIPIENT 16 : DIMETHYL SULFOXYDE.

EXCIPIENT 17 : ETHANOL

EXCIPIENT 18 : FORMALDEHYDE

EXCIPIENT 19 : FRUCTOSE

EXCIPIENT 20 : GALACTOSE

EXCIPIENT 21 : GLUCOSE

EXCIPIENT 22 : GLYCEROL

EXCIPIENT 23 : HEPARINE (EN TANT QU'EXCIPIENT)

EXCIPIENT 24 : SIROP DE GLUCOSE HYDROGENE (OU MALTITOL LIQUIDE)

EXCIPIENT 25 : SUCRE INVERTI

EXCIPIENT 26 : LACTITOL, E966

EXCIPIENT 27 : LACTOSE

EXCIPIENT 28 : LANOLINE (GRAISSE DE LAINE)

EXCIPIENT 29 : LATEX CAOUTCHOUC NATUREL (LATEX)

EXCIPIENT 30 : MALTITOL E965 ET ISOMALTITOL E953, MALTITOL LIQUIDE (VOIR
SIROP DE GLUCOSE HYDROGENE)

EXCIPIENT 31 : MANNITOL, E421
EXCIPIENT 32 : COMPOSES ORGANOMERCURIELS
EXCIPIENT 33 : PARAHYDROXYBENZOATES ET LEURS ESTERS
EXCIPIENT 34 : PHENYLALANINE
EXCIPIENT 35 : POTASSIUM
EXCIPIENT 36 : PROPYLENE GLYCOL ET ESTERS
EXCIPIENT 37 : HUILE DE SESAME
EXCIPIENT 38 : SODIUM
EXCIPIENT 39 : ACIDE SORBIQUE ET SELS
EXCIPIENT 40 : SORBITOL E420
EXCIPIENT 41 : HUILE DE SOJA (ET HUILE DE SOJA HYDROGENEE)
EXCIPIENT 42 : ALCOOL STEARYLIQUE
EXCIPIENT 43 : SACCHAROSE
EXCIPIENT 44 : SULFITES, Y COMPRIS METABISULFITES
EXCIPIENT 45 : AMIDON DE BLE
EXCIPIENT 46 : GRAISSE DE LAINE : VOIR LANOLINE
EXCIPIENT 47 : XYLITOL