الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS
SÉTIF 1
FACULTÉ DE MÉDECINE

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire De Fin D'étude En Vue De L'obtention Du

Diplôme De Docteur En Pharmacie

Les problèmes de formulation lies aux impuretés des excipients

Soutenu publiquement le: 04/07/2023

Présenté et soutenu par :

- **DJEFEL Soumaya**
- **GHAFSI Imen**
- **LOUAIFI Manel**
- **OUZZANE Sihem**

Encadrant : **Dr. BEREREMA Ibtissem** pharmacienne Responsable De Développement au Laboratoire SALEM

Jury d'évaluation:

- **Président du jury** : **Dr. ADOUANI Imen** Maitre assistante de conférences classe A en analyse pharmaceutique

Examinateurs:

- **Dr. ABDERRAHIM Afef** Maitre assistante hospitalo-universitaire en pharmacie galénique
- **Dr. BELKHIAT Hanane,** responsable des affaires pharmaceutiques au laboratoire SALEM

Année Universitaire 2022/2023

ABSTRAT

Excipients are usually the main components of drug formulations, but new pharmaceutical forms and the use of increasingly active active ingredients mean that the ratio of excipients to active ingredients in the formulation is increasing.

And even if the various pharmacopoeias take charge of the control of excipients and define specifications and acceptance criteria.

The fact remains that knowledge of impurities in excipients is less than that available for active ingredients, due to the absence of DMF and/or CEP procedures for excipients.

New sources of excipients arising from the globalization of the excipient trade carry the risk of new, poorly understood impurities linked to different production processes.

Impurities in excipients pose two types of risk:

- The toxic risk.
- The risk of interaction with the active ingredient, which cannot always be predicted despite the compatibility studies carried out during pharmaceutical development.

In our study we have taken two case study models, one dealing with the incompatibility of excipients and the other with the toxicity of excipients.

We propose the use of excipients with known quantities of formaldehyde or other cross-linking agents, and controlled storage conditions or gelatin capsules protected from high humidity.

And in view of the increased risk of toxicity from excipients, we suggest that the CPMP/SWP/5199/02 explanatory note on the genotoxic limit of impurities, although intended for genotoxic impurities in new active ingredients, should be applicable in its concept to excipients, in particular the notion of a "Toxicological Limit Concentration" with a maximum acceptable daily dose.

Key words:

Active principle,cross-linking, Excipients, impurity, pharmacopoeia, risk.

ملخص :

غالبًا ما تكون السواغات هي المكونات الرئيسية لصيغة الدواء، والأشكال الصيدلانية الجديدة واستخدام المكونات النشطة التي أصبحت أكثر نشاطًا تزيد من استخدام نسبة المكون السواغ/النشط في التركيبة.

وحتى إذا كانت الأدوية المختلفة تتولى السيطرة على السواغات وتحدد المواصفات ومعايير القبول.

لا تزال معرفة الشوائب في السواغات أقل من تلك المتاحة للمكونات النشطة بسبب عدم وجود إجراءات **DMF** و/أو **CEP** للسواغات.

المصادر الجديدة للسواغات من عولمة التجارة الناشئة تحمل مخاطر الشوائب الجديدة غير المعروفة المرتبطة بعمليات الإنتاج المختلفة.

المخاطر الناجمة عن الشوائب الموجودة في السواغات من نوعين:

- الخطر السام.
- خطر التفاعل مع المكون النشط الذي لا يمكن التنبؤ به دائمًا على الرغم من دراسات التوافق التي أجريت أثناء التطوير الصيدلاني.

في دراستنا، تم استخدام نموذجين للحالة، أحدهما يتعامل مع عدم توافق السواغات والآخر مع سمية السواغات.

نقترح استخدام السواغات بكميات معروفة من الفورمالديهايد أو عوامل الربط المتقاطعة الأخرى، ونتحكم في ظروف التخزين أو كبسولات الجيلاتين المحمية من الرطوبة العالية.

وبالنظر إلى زيادة خطر السمية من قبل السواغات، نقترح أن الملاحظة التفسيرية **CPMP/SWP/5199/02** حول الحد السام جينيًا للشوائب "على الرغم من أنها مخصصة للشوائب السامة جينيًا في المكونات النشطة الجديدة، يجب أن تنطبق في مفهومها على السواغات على وجه الخصوص مفهوم" تركيز الحد السمي "مع الحد الأقصى المسموح به يوميًا.

الكلمات الرئيسية:

السواغات ، الشوائب، المكون النشط، المخاطر، التشابك