



REPUBLIQUE ALGÉRIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
UNIVERSITÉ SAAD DAHLEB BLIDA01
FACULTÉ DE MÉDECINE EL MAHDI SI AHMED
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE**

**MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

**APPLICATION D'ICH Q3 AU SEIN D'UNE SOCIÉTÉ
DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE**

JUILLET 2023

RÉALISÉ PAR :

MEGHERBI Amel

DOUGA Samah

ENCADRÉ PAR :

Dr. L. AZZOUZ : Maitre assistante en chimie analytique.

PRÉSENTÉ DEVANT LES JURY :

**Président du jury : Dr. I. BENGHEZAL Maitre-assistant en biophysique
pharmaceutique.**

Examinatrice : Dr. N. BAGHLI Maitre-assistante en pharmacologie.

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

"سِبْحَانِكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ"

البقرة-31.

Remerciements

Tout d'abord, on remercie le bon dieu le très-savant, le donateur gracieux d'avoir nous donner un immense courage et une grande volonté pour effectuer ce modeste travail.

On adresse nos sincères remerciements à notre aimable promotrice, **Dr. AZZOUZ Leila** pour sa disponibilité, son orientation, son sérieux et ses corrections répétées durant toute l'année, on est très ravie d'avoir l'occasion de travailler avec vous.

On remercie également nos enseignants membres du jury, **Dr. I. BENGHEZAL** Maitre-assistant en biophysique pharmaceutique et **Dr. N. BAGHLI** Maitre assistante en pharmacologie d'avoir nous donner le leur temps pour évaluer notre modeste travail.

On n'oublie pas de remercier la directrice du laboratoire de contrôle qualité au niveau du site de production SAIDAL-Médéa, Mme BAKHTI ainsi que tout le personnel du laboratoire d'avoir nous faciliter la réalisation de la pratique de notre mémoire.

On tient à remercier, nos enseignants et tout le cadre professionnel du département de pharmacie de Blida.

Et enfin, on remercie toute personne qui a participé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Du fond de mon cœur, je remercie le merveilleux dieu et je dédie ce travail :

A

*Soleil de mes jours, à la lune de mes nuits, ma chère **maman** « merci d'être la meilleure maman qu'une personne puisse avoir » :*

A

*Mon premier héros, celui qui a travaillé des nuits pour allumer nos jours, mon cher **papa** :*

A

Moi-même, par ce que j'ai trop travaillé pour réaliser mon rêve :

A

*Ma sœur **Hiba-errahmane**, mes frères **Sheib**, **Oussama** et **Aboudi** :*

A

*Mon fiancé **Alla eddine**, pour son encouragement « il le doit » ainsi que toute sa famille :*

A

*Ma meilleure amie, ma binôme **Samah** avec qui j'ai partagé tous mes moments de joie et de stress, inchaallah je te vois toujours à la hauteur :*

A

Toute personne qui m'a aidé un jour par : un sourire, un complément ou un conseil.

Amel.

Dédicaces

Je tiens tout d'abord à remercier Dieu pour le courage et la patience qu'il m'a donnée pour pouvoir réaliser ce travail.

Je dédie le fruit de mes 19 ans d'études.

A

*Ma source de joie et de bonheur, mes très chères parents **Ahmed, Hassina** ; qui se sont toujours sacrifiés pour me voir réussir. Que Dieu vous garde pour moi.*

A

*Mes chères sœurs **Imane, Lamia, Asmaa** ; ce qu'ont supporté et encouragé tout au long de mon parcours.*

A

*Mon chère frère **Mohamed**, que dieu te protège.*

A

*Ma binôme et ma meilleur e ami e **Amel** pour tout l'aide et pour tous les bons moments qu'on a passé ensemble pendant ces années, je te souhaite une vie pleine de succès et de bonheur.*

A

*Tous mes amis et mes proches : **Amer, Houda, Farouk**, qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès.*

A

Tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de notre mémoire.

Samah

Table des matières

Liste des figures.....	i
Liste des tableaux.....	iii
Liste des abréviations.....	v
Glossaire.....	viii
Introduction.....	1

Partie théorique

Chapitre I : Cadre réglementaire des impuretés dans les produits pharmaceutiques.....	4
1. Les impuretés dans les produits pharmaceutiques	5
1.1. Définition.....	5
1.2. Type d'impuretés.....	6
1.2.1. Impuretés organiques	6
1.2.2. Impuretés élémentaires.....	6
1.2.3. Solvants résiduels.....	7
1.2.4. Impuretés mutagènes.....	7
1.3. Sources d'impuretés	7
2. Contexte réglementaire des impuretés	8
2.1. Autorités réglementaires.....	8
2.1.1. Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques	8
2.1.2. Agence Européenne des Médicaments.....	8
2.1.3. Agence nationale de sécurité du médicament	9
2.1.4. Food and Drug Administration	10
2.2. Bases réglementaires	11
2.2.1. Pharmacopées.....	11
2.2.2. Réglementation algérienne.....	13
2.2.3. Guidelines d'ICH	14
Chapitre II : ICH Q3 guideline des impuretés.....	18
1. Définition et champs d'application.....	19
2. Lignes directrices ICH Q3	20
2.1. ICH Q3 A : Impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses	20
2.1.1. Contrôle des impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses	20
2.1.2. Présentation des données du contrôle des impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses	23

2.2.	ICH Q3B : Impuretés dans les nouveaux produits pharmaceutiques	24
2.2.1.	Contrôle des impuretés dans les nouveaux produits pharmaceutiques	25
2.2.2.	Présentation des données du contrôle des impuretés dans les nouveaux produits pharmaceutiques.....	27
2.3.	ICH Q3 C : solvants résiduels	28
2.3.1.	Classification des solvants résiduels	28
2.3.2.	Définition d'exposition journalière admissible	30
2.3.3.	Limites des solvants résiduels	30
2.3.4.	Méthodes d'analyse des solvants résiduels	33
2.3.5.	Notion de toxicité	33
2.4.	ICH Q3D : Impuretés élémentaires dans les produits pharmaceutiques	34
2.4.1.	Évaluation de l'innocuité et établissements des EJA pour les impuretés élémentaires	35
2.4.2.	Classification des impuretés élémentaires.....	37
2.4.3.	Conversion entre EJA et limites de concentration	41
2.4.4.	Méthodes de contrôle des impuretés élémentaires	42
Chapitre II : Contrôle qualité des impuretés.....		43
1.	Définition de la qualité.....	44
1.1.	Management qualité.....	44
1.2.	Assurance qualité.....	44
1.3.	Contrôle qualité	45
1.3.1.	Définition du contrôle qualité.....	45
1.3.2.	Objectifs du contrôle qualité	45
1.3.3.	Types de contrôle qualité	45
1.3.4.	Exigences du contrôle qualité des impuretés	47
1.3.5.	Procédure du contrôle qualité des impuretés.....	47
2.	Outils du contrôle qualité des impuretés.....	48
2.1.	Chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC).....	48
2.1.1.	Principe.....	49
2.1.2.	Appareillage	49
2.1.3.	Chromatogramme.....	51
2.1.4.	Grandeurs à mesurer.....	51
2.2.	Spectrométrie de fluorescence : Spectrofluorimétrie	53
2.2.1.	Principe.....	53
2.2.2.	Appareillage	55
2.2.3.	Grandeurs à mesurer.....	56
2.3.	Tests de conformité	58

Partie pratique : Mise en application de l'ICH Q3B au contrôle qualité d'un produit fini

Introduction	61
1. Présentation du terrain de stage : SAIDAL Antibiotical (Site de Médéa)	62
2. Présentation de la molécule de travail	65
3. Matériel et méthodes analytiques	68
3.1. Matériel et réactifs	69
3.1.1. Verrerie et petit matériel du laboratoire	69
3.1.2. Equipements	71
3.1.3. Standards	72
3.1.4. Réactifs.....	72
3.1.5. Echantillons	73
3.2. Méthodes de contrôle des impuretés.....	74
3.2.1. Identification et dosage des impuretés liées à l'Amoxicilline.....	74
3.2.2. Contrôle des impuretés fluorescentes liées à l'acide clavulanique	79
4. Résultats et discussions	82
4.1. Identification et dosage des impuretés liées à l'Amoxicilline	83
4.1.1. Phase mobile A.....	83
4.1.2. Phase mobile B.....	84
4.1.3. Solution standard de l'Amoxicilline	85
4.1.4. Solution standard des impuretés BPCRS de l'Amoxicilline	86
4.1.5. Solutions Echantillons de l'Amoxicilline/acide clavulanique 1g/200mg	88
4.2. Dosage impuretés fluorescentes liées à l'Acide clavulanique.....	93
4.2.1. Standard acide clavulanique.....	93
4.2.2. Echantillons de l'association Amoxicilline/ acide clavulanique 1g/200mg.....	94
Conclusion	95
Conclusion générale	96
Références	ix
Annexes	xiii

Liste des figures

– Figure 01 : Sources potentielles d'impuretés au cours de processus de fabrication des médicaments et des produits pharmaceutiques.....	7
– Figure 02 : Lignes directrices de l'ICH.....	15
– Figure 03 : Nomenclature de l'ICH Q3.....	19
– Figure 04 : Lignes directrices ICH Q3.....	20
– Figure 05 : Étapes de contrôle des impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses.....	21
– Figure 06 : Apparition des impuretés dans les produits pharmaceutiques.....	24
– Figure 07 : Classification des solvants résiduels.....	28
– Figure 08 : Classification des impuretés élémentaires selon ICH Q3D.....	37
– Figure 09 : Appareillage de la séparation des composants d'un échantillon par HPLC.....	49
– Figure 10 : Exemple d'un pic de chromatogramme d'HPLC.....	51
– Figure 11 : Diagramme simplifié de Perrin-Jablonski.....	54
– Figure 12 : Appareillage de la spectrofluorimétrie.....	55
– Figure 13 : Aspect de l'image miroir de spectres d'absorption et d'émission.....	57
– Figure 14 : Logo du groupe SAIDAL.....	63
– Figure 15 : Structure du site de production SAIDAL Médéa.....	63
– Figure 16 : Fioles jaugées de 10 et 200 ml.....	69
– Figure 17 : Bécher.....	69
– Figure 18 : Fioles jaugées de 2 l.....	70
– Figure 19 : Eprouvette de 1l.....	70
– Figure 20 : Vials pour HPLC.....	70
– Figure 21 : pH mètre.....	70
– Figure 22 : Bain Ultrason.....	70

– Figure 23 : Balance analytique RADWAG AS 220 R2 plus.....	71
– Figure 24 : Appareillage HPLC-SHIMADZU.....	71
– Figure 25 : Colonne HPLC pour contrôle des impuretés de l’amoxicilline.....	71
– Figure 26 : Spectrofluorimetre SHIMADAZU.....	72
– Figure 27 : Standard Amoxicilline et standard impuretés de l’amoxicilline.....	72
– Figure 28 : Standard Acide clavulanique.....	72
– Figure 29 : Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté.....	73
– Figure 30 : Produit fini Amoxicilline/Acide clavulanique 1G/200MG.....	73
– Figure 31 : Ajustement du pH par l’acide orthophosphorique.....	74
– Figure 32 : Filtration de la phase mobile B.....	75
– Figure 33 : Filtration par filtre à seringue.....	80
– Figure 34 : Chromatogramme correspondant à l’analyse de la phase mobile A.....	83
– Figure 35 : Chromatogramme correspondant à l’analyse de la phase mobile B.....	84
– Figure 36 : Chromatogramme du standard amoxicilline.....	85
– Figure 37 : Chromatogramme fourni avec le standard impuretés d’Amoxicilline BPCRS.....	86
– Figure 38 : Chromatogramme du standard impuretés de l’Amoxicilline BPCRS	86
– Figure 39 : Chromatogramme des impuretés liées à l’Amoxicilline du lot de routine 028/8.....	88
– Figure 40 : Chromatogramme des impuretés liées à l’Amoxicilline du lot de stabilité 010/1.....	90

Liste des tableaux

– Tableau 01 : Liste des médicaments rappelés par la FDA.....	10
– Tableau 02 : Seuils de déclaration des impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses.....	21
– Tableau 03 : Seuils de caractérisation d'une impureté dans les nouvelles substances médicamenteuses.	22
– Tableau 04 : Seuils de qualification des impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses.	22
– Tableau 05 : Seuils applicables aux produits de dégradation dans un nouveau produit pharmaceutique.	26
– Tableau 06 : Exemples de solvants résiduels.....	29
– Tableau 07 : Limites des solvants de classe 01 dans les produits pharmaceutiques.....	30
– Tableau 08 : Limites des solvants de classe 2 dans les produits pharmaceutiques.....	31
– Tableau 09 : Modification de la classification de quelques solvants résiduels.	32
– Tableau 10 : Solvants appartenant à la classe 3.....	32
– Tableau 11 : Eléments chimiques inclus dans la classe des impuretés élémentaires.....	35
– Tableau 12 : Facteurs modificatifs utilisés pour calculer les EJA des impuretés élémentaires.	36
– Tableau 13 : Toxicité et EJA des éléments de la classe 01.....	38
– Tableau 14 : Toxicité et EJA des éléments de la classe 2A.....	39
– Tableau 15 : Toxicité et EJA des éléments de la classe 2B.....	39
– Tableau 16 : Toxicité et EJA individuelles des éléments de la classe 03.....	40
– Tableau 17 : Limites des concentrations admissibles communes des éléments dans les composants des produits pharmaceutiques calculées par l'option.....	41
– Tableau 18 : Essais physico-chimiques réalisés sur un produit pharmaceutique.....	46

– Tableau 19 : Essais microbiologiques réalisés sur un produit pharmaceutique.....	46
– Tableau 20 : Produits pharmaceutiques fabriqués par SAIDAL Antibiotical Médéa.....	64
– Tableau 21 : Propriétés physicochimiques de l’Amoxicilline et l’Acide clavulanique.....	66
– Tableau 22 : Présentation de l’Amoxicilline/Acide clavulanique 1G/200MG.....	67
– Tableau 23 : Conditions chromatographiques du contrôle des impuretés de l’amoxicilline par HPLC-PDA.	76
– Tableau 24 : Elution des phases mobiles pendant le temps d’analyse.....	77
– Tableau 25 : Séquence d’injections des solutions à analyser.....	77
– Tableau 26 : Temps de rétention des impuretés C, D et J selon la BP2020.....	77
– Tableau 27 : Limites des paramètres de conformité de la HPLC dans le contrôle des substances pharmaceutiques.	79
– Tableau 28 : Pics chromatographiques liés à la phase mobile A.....	83
– Tableau 29 : Pics chromatographiques liés à la phase mobile B.....	84
– Tableau 30 : Paramètres chromatographique du standard Amoxicilline.....	85
– Tableau 31 : Paramètres chromatographique du standard des impuretés de l’Amoxicilline BPCRS	87
– Tableau 32 : Résultats des tests de conformité du système.	87
– Tableau 33 : Paramètres chromatographiques du lot de routine 028/8.....	88
– Tableau 34 : Taux des impuretés liées à l’amoxicilline dans le lot 028/8.....	89
– Tableau 35 : Pics chromatographiques du lot de stabilité 010/1.....	91
– Tableau 36 : Taux des impuretés liées à l’amoxicilline dans le lot 010.....	92
– Tableau 37 : Résultats de la lecture de la fluorescence standard acide clavulanique.....	93
– Tableau 38 : Résultats de la lecture de la fluorescence du le lot 028/8.....	94
– Tableau 39 : Résultats de la lecture de la fluorescence du le lot 010/1.....	94
– Tableau 40 : Taux des impuretés fluorescentes dans les lots testés.....	94

Liste des abréviations

- ACAD pharm : Académie nationale de pharmacie.
- ADN : Acide désoxyribonucléique.
- AMM : Autorisation de mise sur le marché.
- ANMAT : National administration of drugs, food and medical devices « Administration nationale des médicaments, de l'alimentation et de la technologie médicale ».
- Art : Article.
- BP : Pharmacopée britannique.
- BPCRS : British pharmacopée chemical reference substances.
- CDSCO: Central Drugs Standard Control Organization.
- CHMP : Comité des médicaments à usage humain.
- CIRC : Centre international de recherche sur le cancer.
- CMDH : Groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée à usage humain.
- COFEPRIS : Federal commission for the protection against sanitary risk « Commission fédérale pour la protection contre les risques sanitaires ».
- CQ : Contrôle qualité.
- DEQM : Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé.
- DJT : Dose journalière totale.
- EFPIA : European Federation of Pharmaceutical Industries Associations « Fédération européenne des associations et industries pharmaceutiques. »
- Etc : Et cetera.
- Ex : Exemple.
- Exp : Expire.

- Fab : Fabriqué.
- g : Gramme.
- HTA : Hyper tension artériel.
- ICP-AES : Spectrométrie d'émission atomique couplée au plasma à couplage inductif.
- ICP-MS : Spectrométrie de masse couplée au plasma à couplage inductif.
- ISO : Organisation internationale de normalisation.
- l : Litre.
- MedDRA : Dictionnaire médicale pour les activités réglementées.
- mg : Milligramme.
- min : Minute.
- ml : Millilitre.
- NDMA : N-nitrosodiméthylamine.
- NSM : Nouvelle substance médicamenteuse.
- PA : Principe actif.
- PDE : Exposition journalière permise.
- PF : Produit fini.
- Ph.Eur : Pharmacopée européenne.
- PISSC : Programme international sur la sécurité des substances chimiques.
- PM : Poids moléculaire.
- PPPI : Poudre pour préparation injectable.
- SFDA : SAUDI FOOD & DRUG AUTHORITY « Autorité générale de la Food & Drug Administration ».
- STD : Standard.
- Tr : Temps de rétention.

- UV : Ultra-violet.
- USP : United states pharmacopeia.
- μg : Microgramme.
- μm : Micromètre.

Glossaire

Principe actif : Le principe actif ou la substance active est la molécule composante du médicament qui lui confère ses propriétés thérapeutiques curatives ou préventives, elle peut être chimique ou pas. [13]

Excipient : Est toute substance qui accompagne le principe actif afin d'assurer la stabilité et l'absorption du médicament sous une forme consommable. Il n'a aucun effet thérapeutique mais il a une influence sur l'aspect, la couleur et le goût du produit fini. [13]

Monographie : Est un ensemble complet et détaillé de spécifications définissant des caractéristiques qualitatives et quantitatives des matières premières ou produits finis pharmaceutiques en vue d'assurer une qualité optimale. [57]

Norme : Est un référentiel qui contient un ensemble de règles établi par un organisme de normalisation officiellement agréé par un État via une organisation nationale de standardisation. Elle offre une certaine garantie de stabilité et de pérennité. [57]

Guideline : Est un outil administratif qui sert à guider les professionnels industriels sur la façon de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. [22]

Nouvelle substance médicamenteuse : Autrement dit une nouvelle entité moléculaire, est toute substance thérapeutique qui n'est pas déjà enregistrée dans une région. [05]

Seuil de déclaration : Correspond à une limite au-dessus de laquelle l'impureté doit être signalée. [05]

Seuil d'identification : Correspond à une limite au-dessus de laquelle l'impureté doit être identifiée. [05]

Seuil de qualification : Correspond à une limite au-dessus de laquelle l'impureté doit être qualifiée. [06]

Impureté énantiomérique : Un composant ayant la même formule moléculaire de la substance médicamenteuse mais avec une disposition spatiale différente des atomes. Elle représente une image miroir non superposable de la substance médicamenteuse. [05]

Contaminant étrange : Toute impureté ayant une source étrangère du processus de fabrication. [05]

Formes polymorphes : Correspondent aux différentes formes cristallines de la même substance médicamenteuse. [05]

Produit de dégradation : Ou substance apparentée est toute impureté résultante du changement chimique de la substance médicamenteuse au cours du cycle de vie du produit pharmaceutique. [06]

Métaux : Ce sont des éléments durs conducteurs de l'électricité et de la chaleur dont les atomes sont liés par des liaisons métalliques. [58]

Métaux lourds : Ce sont des métaux naturels ayant une masse volumique élevée supérieure à 5000 mg/m³. [59]

Métalloïdes : Ce sont des éléments ayant des propriétés intermédiaires entre celles des métaux et des non-métaux. [60]

Innocuité : Est la certitude pratique selon laquelle aucun effet indésirable ne découlera de l'exposition à un agent dans des circonstances bien définies ». [27]

Fluorophore : Est toute molécule susceptible d'absorber l'énergie sous forme de photon à une longueur d'onde spécifique et de la relaxer sous forme d'émission lumineuse spontanée à une longueur d'onde plus importante dans le domaine du visible ou de l'ultraviolet. [48]

Bactéries Gram + : Ce sont des bactéries ayant une paroi épaisse de peptidoglycane, elles sont caractérisées par une coloration violette lors de la coloration de Gram.[61]

Bactérie Gram - : Ce sont des bactéries avec une mince paroi de peptidoglycane, elles sont caractérisées par une coloration rose lors de la coloration de Gram.[61]

Introduction

Le médicament, le premier lien entre l'industrie pharmaceutique et les patients, est un produit destiné à soulager des troubles, traiter des pathologies et préserver la santé humaine.

Un médicament est composé d'une ou de plusieurs substances actives assurant son efficacité thérapeutique vis-à-vis des maladies, associées à des excipients lui conférant certaines caractéristiques essentielles pour atteindre cet objectif.

En plus de son efficacité, un tel produit doit obligatoirement se conformer aux critères de la sécurité et de la bonne qualité.

Afin d'authentifier la qualité des médicaments, un ensemble de contrôles est effectué par le personnel industriel. Parmi ces contrôles, un est devenu un sujet de contrôle incontournable durant tout le cycle de vie du médicament « le contrôle des impuretés dans les produits pharmaceutiques ».

Une impureté est toute autre entité qui n'est ni le principe actif ni les excipients, elle peut provenir de plusieurs sources et sous forme de plusieurs types.

Le contrôle des impuretés dans les produits pharmaceutiques est encadré par plusieurs bases et autorités réglementaires comme : la FDA, l'EMA, l'ANSM, les pharmacopées, les réglementations nationales et internationales ainsi que l'ICH.

Avec la mondialisation du marché des médicaments, le secteur industriel glisse vers l'utilisation des guidelines ICH comme un guide facile, commun et simple pour contrôler les impuretés dans les produits de santé.

Le conseil international d'harmonisation (ICH) classe le contrôle des impuretés dans le volet « qualité », en discutant le sujet dans quatre guidelines bien détaillées intitulées ICHQ3A, ICHQ3B, ICHQ3C et ICHQ3D.

Ces quatre lignes directrices comportent en détails :

- La classification des impuretés en fonction de leurs sources, types et toxicités pour l'être humain ;

- Les méthodes de contrôles des impuretés dans les substances et les produits pharmaceutiques ;
- Les limites acceptables des impuretés dans les médicaments.

A travers notre travail, on a essayé de discuter dans une partie théorique le contenu de ces quatre lignes ICH Q3 en se basant sur la définition, la classification ainsi le contrôle des impuretés dans les substances et les produits pharmaceutiques, les outils et les objectifs de ce contrôle.

Suivie d'une partie pratique qui serve d'une application de l'ICHQ3B dans le contrôle des produits de dégradation du produit injectable Amoxicilline-Acide clavulanique 1g/200mg.

Partie théorique

Chapitre I

Cadre réglementaire des impuretés dans les produits pharmaceutiques

1. Les impuretés dans les produits pharmaceutiques

1.1. Définition

Une impureté est le premier opposant caché de la qualité et de la sécurité des produits pharmaceutiques.

- Dans la littérature, une impureté est « un élément qui altère, corrompt, souille un liquide, une matière, un milieu » [01].
- Selon ACADpharm Française, une impureté désigne dans un produit pour usage pharmaceutique « tout composant, autre que l'entité chimique, d'origine organique (solvants résiduels, substances apparentées) ou minérale (catalyseurs) » [02].
- Selon l'USP 41-NF36, « impurity is “any component of a drug substance that is not the chemical entity defined as the drug substance and in addition, for a drug product, any component that is not a formulation ingredient».[03]

Traduction : « l'impureté est tout composant d'une substance médicamenteuse qui n'est pas l'entité chimique définie comme la substance médicamenteuse et, en outre, pour un produit médicamenteux, tout composant qui n'est pas un ingrédient de formulation ».

- Selon la guideline ICH Q3A, une impureté est « tout constituant de la substance médicamenteuse existante qui n'est pas l'entité chimique définie comme étant la substance médicamenteuse ». [04]

Les impuretés présentes dans les produits pharmaceutiques sont discutées sous deux volets différents : [05]

- ✓ Aspect chimique : comprenant la classification, la caractérisation, l'énumération des impuretés dans les spécifications et un bref exposé des méthodes d'analyse.
- ✓ Aspect de l'innocuité : comprenant des lignes directrices spécifiques pour la qualification des impuretés qui n'étaient pas présentes, ou qui l'étaient, mais en concentrations notablement plus faibles, dans les lots de la substance médicamenteuse utilisée dans les études d'innocuité et les essais cliniques.

Toutes les impuretés, devraient être identifiées, qualifiées et étudiées sur le plan toxicologique, au regard de la quantité présente dans le produit contrôlé et de la toxicité engendrée. Il en découle trois types de statuts sont :

- ✓ Impuretés reportées : Toute impureté qui doit être déclarée dans la demande d'enregistrement d'une nouvelle substance ou un nouveau produit pharmaceutique. [05]
- ✓ Impuretés identifiées : Toute impureté dont les caractéristiques chimiques sont connues. [05]
- ✓ Impuretés qualifiées : Toute impureté dont le profil de sécurité et les données d'innocuité à une concentration définie sont déjà établies. [06]

1.2. Type d'impuretés [05]

Les impuretés susceptibles d'être présentes dans les produits pharmaceutiques sont classées en :

1.2.1. Impuretés organiques

Les impuretés organiques, autrement appelés « substances apparentées » peuvent apparaître tout au long du cycle de vie d'une molécule utilisée en tant que principe actif ou excipient (procédé de fabrication, stockage, conditionnement...).

Elles comprennent :

- ✓ Les produits de base ;
- ✓ Les sous-produits ;
- ✓ Les produits de dégradation ;
- ✓ Les intermédiaires de synthèse ;
- ✓ Les réactifs et les catalyseurs.

1.2.2. Impuretés élémentaires

Les impuretés inorganiques peuvent provenir directement du procédé de fabrication, car elles sont très couramment utilisées au cours des synthèses. Elles comprennent :

- ✓ Les réactifs et les catalyseurs ;
- ✓ Les métaux lourds (par exemple : Arsenic, plomb, cadmium...) ;
- ✓ Les sels inorganiques ;
- ✓ Et d'autres substances (comme : Les adjuvants de filtration...).

1.2.3. Solvants résiduels

Les solvants résiduels présents dans les produits pharmaceutiques sont définis comme étant des liquides organiques ou inorganiques volatiles utilisés dans la préparation de solutions ou de suspensions pour la synthèse d'une substance médicamenteuse ou d'excipients ou lors de la fabrication des produits pharmaceutiques [07].

Selon la pharmacopée européenne, les solvants résiduels sont classés en fonction de leur toxicité et leurs risques sur la santé humaine en : [08]

- ✓ Classe 1 : Solvants à éviter (ex. Benzène).
- ✓ Classe 2 : Solvants dont l'utilisation est soumise à limitation (ex. Acétonitrile).
- ✓ Classe 3 : Solvants à faible potentiel toxique (ex : éthanol, acétone).

1.2.4. Impuretés mutagènes [09]

Les impuretés mutagènes ou autrement dit impuretés réactives de l'ADN sont des substances qui peuvent modifier l'ADN d'une cellule.

Les mutations provoquées peuvent augmenter le risque cancérigène même à des faibles concentrations.

1.3. Sources d'impuretés

Les impuretés dans un produit pharmaceutique peuvent avoir plusieurs origines. De ce fait, une recherche large sur toutes les étapes du cycle de vie d'un médicament est indispensable et cela afin de réaliser un rapport bien détaillé englobant chaque impureté avec son origine et à quel niveau elle est présente (PA, Produit en Vrac, PF ...).

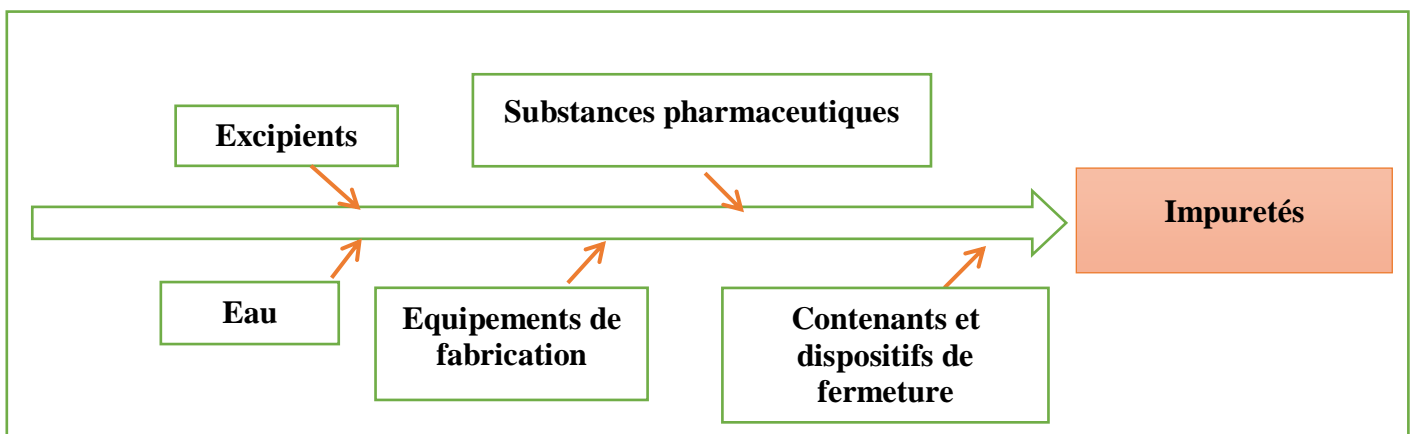


Figure 01 : Sources potentielles d'impuretés au cours de processus de fabrication des médicaments et des produits pharmaceutiques [10].

2. Contexte réglementaire des impuretés

2.1. Autorités réglementaires

2.1.1. Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques [11]

L'agence nationale des produits pharmaceutique (ANPP), placée sous la tutelle du ministre chargé de l'industrie pharmaceutique algérienne, est un établissement public à gestion spécifique dotée de la personnalité morale et de l'autonomie financière.

L'ANPP est chargée d'évaluer l'efficacité, la qualité et la sécurité d'emploi des produits de santé. Sa compétence s'applique aux matières premières, aux médicaments et aux dispositifs médicaux à usage de la médecine humaine.

Pour assurer une bonne qualité et une haute sécurité des produits pharmaceutiques, il faut parfaitement maîtriser le contrôle des impuretés. Pour cela, ce dernier est l'un des buts ultimes de l'ANPP.

Dans ce sujet, elle publie à chaque fois des notes aux établissements de santé afin de les informer. Parmi ces notes, Une est citée au niveau de **l'Annexe 01**.

2.1.2. Agence Européenne des Médicaments [12]

L'Agence européenne des médicaments (EMA) est une agence décentralisée de l'Union Européenne (UE) chargée de l'évaluation scientifique, de la supervision et du contrôle de la sécurité des médicaments où le contrôle des impuretés est une de ses principales occupations.

L'EMA veille à détecter, signaler et faire des décisions majeures afin de réduire les défauts de qualité liés à la présence des impuretés dans les médicaments destinés à être commercialisés dans l'UE.

Parmi les travaux des autorités européennes sur le contrôle des impuretés, il est intéressant de citer :

- Médicaments à base de SARTANS

En juillet 2018, l'EMA a lancé une alerte sur la présence de NDMA dans le Valsartan (un antagoniste de l'angiotensine 2 utilisé comme traitement de l'HTA). L'agence a indiqué que l'impureté a été introduite comme un produit secondaire lors du changement du processus de fabrication effectué par Zhejiang Huahai en 2012.

En octobre 2018, tous les médicaments à base du Valsartan du Zhejiang Huahai ont été retiré du marché européen avec suspension de l'autorisation de ce fournisseur à fabriquer cette substance active pour les médicaments de l'UE.

- **Médicaments à base de la RIFAMPICINE**

Les autorités de l'UE enquêtent sur la présence d'une impureté de nitrosamine, la 1-nitroso-4-méthyl pipérazine, dans les médicaments à base de la rifampicine utilisée comme traitement de 1 ère intention pour la tuberculose.

Depuis février 2021, les autorités compétentes demandent aux titulaires de l'AMM pour les médicaments à base de la Rifampicine de tester leurs produits afin de prévenir la présence de cette impureté.

- **Médicament CHAMPIX**

CHAMPIX est « un médicament fabriqué par PFIZER PFE FRANCE à base de Varénicline. Il est utilisé comme traitement de sevrage tabagique.

Le CHMP a conclu la présence d'une impureté de nitrosamine (N nitroso-varénicline) dans ce médicament.

Par précaution, la distribution de Champix a été suspendue depuis juin 2021.

- **Mise en place d'un groupe de surveillance (NIOG)**

Le groupe comprend des représentants des groupes de travail du CHMP , du CMDH , de l'EMA, de la DEQM et des experts de l'EMA.

Il a pour mission principale le contrôle de la présence des nitrosamines dans les médicaments de l'UE.

2.1.3. Agence nationale de sécurité du médicament [13]

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) assure la disponibilité, la sécurité et la qualité des produits de santé en France.

Elle vise à :

- ✓ Vérifier et confirmer la qualité des produits finis et de leurs composants ;
- ✓ Détecter des défauts de qualité, estimer leur dangerosité potentielle et engager des actions correctives ou préventives ;
- ✓ Détecter le cas échéant les produits de santé falsifiés et engager des actions coercitives.

L'ANSM utilise la pharmacopée européenne et française comme référentiels réglementaires qui définissent les critères de pureté pour la fabrication des médicaments (à usage humain ou vétérinaire) ;

En 2017, l'ANSM a décidé de procéder à la recherche des impuretés élémentaires dans les produits pharmaceutiques commercialisés en France à base de Lévothyroxine (LEVOTHYROX 150 µg, EUTHYROX 150 µg... etc.) afin de compléter les recherches liées à la qualité de ces deux produits ; dans ce sujet est publiée la note de synthèse 17-A-0349 contenant les résultats de cette étude.

La METFORMINE 1000 mg, et le BISOPROLOL 2.5 mg ont également fait l'objet des mêmes analyses en raison de leur utilisation chronique.

Les résultats de cette recherche ont montré que la présence des impuretés élémentaires dans ces produits est à l'état de trace.

2.1.4. Food and Drug Administration [14]

La Food and Drug Administration (FDA) est la plus ancienne agence complète de protection des consommateurs du gouvernement fédéral américain. Elle cherche toujours à minimiser les défauts de qualité et de sécurité dans les produits pharmaceutiques.

En 2020, la FDA a demandé le retrait immédiat de tous les produits à base de Ranitidine du marché américain.

Cette mesure a été prise car les résultats des tests du laboratoire de la FDA ont montré que les niveaux de NDMA dans la Ranitidine peuvent augmenter à des niveaux inacceptables avec le temps et à une température supérieure à la température ambiante.

Dans le tableau suivant, quelques médicaments faisant l'objet de retrait par la FDA.

Tableau 01 : Liste des médicaments rappelés par FDA.

Date du rappel	Produit	Entreprise	Cause du rappel
24-03-2020	Valsartan comprimés, 80mg et 160 mg.	Major Pharmaceuticals	Probabilité de présence de NDMA

06-11-2021	Metformin Hydrochloride Comprimés à libération prolongée	Viona Pharmaceuticals Inc.	Presence de NMDA
22-03-2022	Orphenadrine citrate 100 g	Sandoz, Inc.	Presence de nitrosamines

2.2. Bases réglementaires

2.2.1. Pharmacopées

Le mot pharmacopée vient du grec « φαρμακοποιΐα ». Il signifie littéralement « l'art de préparer les médicaments » [15]

Les pharmacopées sont des ouvrages composés de monographies et de normes ayant pour rôle principal de s'assurer que les médicaments sont de bonne qualité et d'innocuité assurée.

Avec la mondialisation du marché des médicaments des pharmacopées internationales sont apparues en plus de celles nationales et traditionnelles. [15]

- **Pharmacopée européenne**

La pharmacopée européenne est constituée de textes applicables réglementairement à l'ensemble des 38 états membres de l'Union européenne signataires de la Convention relative à l'élaboration de la Pharmacopée européenne. A partir du janvier 2023, la version en vigueur est la 11ème édition. [16]

Cette Pharmacopée est complétée, pour certains états dont la France, par une pharmacopée nationale.

La majeure partie de la ph.Eur contient des normes de qualité qui figurent dans les sections des méthodes générales et celles des monographies.

Ces dernières contiennent des méthodes analytiques pour identifier la substance étudiée et évaluer sa qualité et sa force quantitative.

La partie la plus importante d'une norme de qualité en plus de celle d'un principe actif est peut-être bien la section des impuretés. [17]

Dans ce sens, la Ph.Eur possède des chapitres généraux dédiés qu'aux impuretés tels que :

- ✓ Chapitre 5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique ;
- ✓ Chapitre 5.4. Solvants résiduels.
- ✓ Chapitre 2.4.8 Métaux lourds.

- **Pharmacopée américaine**

La pharmacopée américaine (USP) décrit les normes de qualité des médicaments et est mise à jour sous le nom d'USP-NF, une combinaison de la pharmacopée américaine et du National Formulary (NF). [18]

La réglementation des impuretés n'est apparue qu'en 2009 dont un groupe de chercheurs de l'USP a lancé un projet qui a défini une liste de 15 impuretés élémentaires (Cadmium, Plomb, Arsenic inorganique, Mercure inorganique, Iridium, Osmium, Palladium, Platine, Rhodium, Ruthénium, Chrome, Molybdène, Nickel, Vanadium, Cuivre) qui doivent être contrôlés dans les produits pharmaceutiques finis tout en se basant sur les niveaux de toxicité.[19]

A l'époque, cette liste avec les méthodes détaillées de contrôle ainsi que les valeurs acceptables des impuretés ont constitué le chapitre général « 231 » Métaux lourds, par la suite ce chapitre a été remplacé par les chapitres généraux « 232 » et « 233 ».

- ✓ Chapitre « 232 » : Impuretés élémentaires – Limites :

Ce chapitre général précise les limites pour les quantités d'impuretés élémentaires dans les produits pharmaceutiques. Ces impuretés peuvent se produire naturellement, être ajoutées intentionnellement ou être introduites par inadvertance (ex., par interaction avec l'équipement de transformation et le système de fermeture des contenants). [19]

- ✓ Chapitre « 233 » : Impuretés élémentaires – Procédures :

En plus des techniques d'analyse, spectroscopie d'absorption et d'émission atomique (SAA et SEA), ce chapitre décrit deux autres procédures analytiques (procédures 1 et 2) pour l'évaluation des niveaux des impuretés élémentaires. [20]

- La procédure 1 peut être utilisée pour les impuretés élémentaires qui se prêtent généralement à une détection par (ICP-AES) ;
- La procédure 2 peut être utilisée pour les impuretés élémentaires qui se prêtent généralement à une détection par ICP-MS. [20]

2.2.2. Réglementation algérienne

En Algérie, le circuit des produits pharmaceutique est soumis à une réglementation très stricte.

Tout acte de production, d'importation ou encore de contrôle doit être signalé, approuvé et enregistré par une autorité agréée :

- ✓ **Loi de santé n° 18-11 du 02 juillet 2018 Art. 230** — Tout produit pharmaceutique et dispositif médical prêt à l'emploi fabriqué industriellement, importé ou exporté doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché, d'une décision d'enregistrement ou d'homologation délivrée par l'agence nationale des produits pharmaceutiques.

Cette autorité veille à l'application des contrôles d'impuretés dans la réalisation des essais de stabilité des produits de santé afin de répondre aux exigences citées dans les référentiels internationaux.

De ce fait, les produits pharmaceutiques ne seront enregistrés et commercialisés que si les résultats sont rendus conformes :

- ✓ **Loi de santé n° 18-11 du 02 juillet 2018 Art. 18.** — L'évaluation des produits finis doit prendre en compte les conditions de production, les résultats des contrôles en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication, la conformité aux spécifications du produit fini et l'examen du conditionnement final.
- ✓ **Décret exécutif n° 22-247 30 juin 2022 Art. 25.** — La fabrication des substances actives exige un système approprié de management de la qualité permettant de s'assurer que les substances actives sont conformes aux exigences de qualité et de pureté qu'elles doivent avoir.

2.2.3. Guidelines d'ICH

2.2.3.1. Définition de l'organisme ICH [21]

Le conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH) précédemment appelé la conférence internationale d'harmonisation est une organisation internationale qui réunit les autorités réglementaires et les représentants de l'industrie pharmaceutique des Etats-Unis, du Japon et d'Europe dont le but est de discuter les aspects scientifiques et techniques afin d'harmoniser la réglementation mondiale des médicaments et de développer des règles communes pour l'enregistrement de médicament.

Avant les années 1990, Les industriels pharmaceutiques ont pris conscience de la nécessité d'internationaliser le marché des médicaments pour assurer l'accès à la santé dans toutes les régions du monde. Cependant, les différences de normes entre les pays étaient un obstacle qui fait perdre du temps et de l'argent en plus.

En effet, le concept de créer l'ICH est apparu pour mettre fin à des problèmes critiques économiques, et plusieurs scandales sanitaires liés à la sécurité des médicaments ayant eu lieu dans plusieurs pays, surtout en Europe.

La naissance de l'ICH a eu lieu en Avril 1990 à Bruxelles lors d'une réunion organisée par la Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques (EFPIA).

Lors de la première réunion des représentants des organismes de réglementation européens, japonais et américains, il a été décidé que les thématiques retenues pour l'harmonisation seraient regroupées en Sécurité, Qualité et Efficacité afin de refléter les trois critères principaux évalués avant la mise sur le marché d'un nouveau produit.

2.2.3.2. Membres d'ICH [21]

L'ICH regroupe actuellement 35 pays représentant 90% du chiffre d'affaire de l'industrie pharmaceutique mondiale, divisés en :

- **Membres fondateurs**

Regroupent le corps réglementaire et l'industrie pharmaceutique des pays de l'Union Européenne, du Japon et des Etats-Unis. Ce sont pour la plupart des agences gouvernementales de santé :

- Commission Européenne (CE);
- Fédération Européenne des Associations de l'Industrie Pharmaceutique ;
- The U.S. Food and Drug Administration (FDA);
- Pharmaceutical Research and Manufacturers of America;
- Ministère de santé, de travail et bien être du Japan ;
- L'Association Japonaise des industriels pharmaceutiques.

- **Membres observateurs**

Au fil des années plusieurs membres ont rejoint l'ICH, parmi eux :

- L'Algérie représenté par l'ANPP depuis mai 2022 ;
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ;
- Fédération internationale des fabricants et associations pharmaceutiques ;
- Autorités administratives ou législatives de plusieurs pays : SFDA (Arabie Saoudite), ANMAT (Argentine), CDSCO (Inde), COFEPRIS (Mexique) ...etc
- Santé canada.

2.2.3.3. Lignes directrices d'ICH

L'harmonisation mondiale se traduit par la rédaction des lignes directrices, mise en œuvre par des experts réglementaires et industriels.

Les guidelines ICH sont devisées en 4 thèmes principaux :

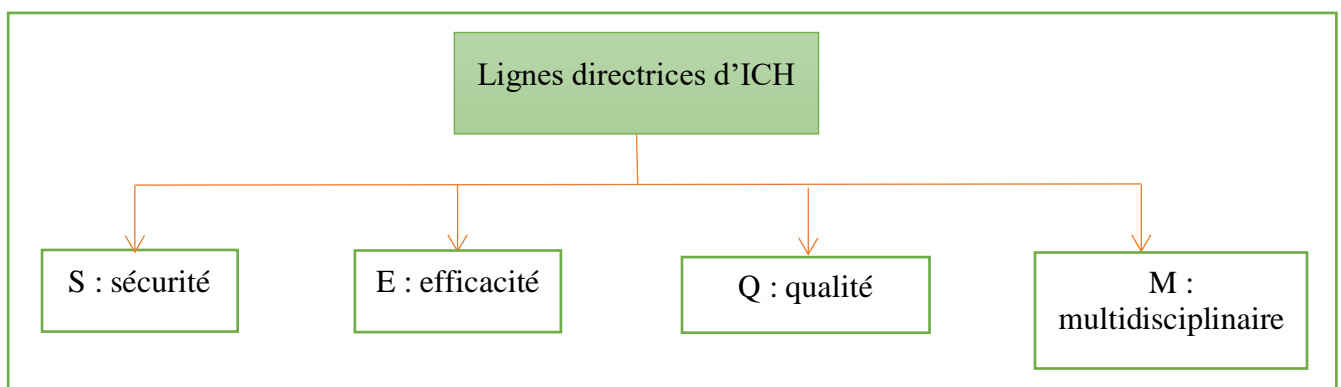


Figure 02 : Lignes directrices de l'ICH.

- **Guideline ICH S**

L'ICH a produit un ensemble de 12 directives de sécurité pour découvrir les risques potentiels tels que la cancérogénicité, la génotoxicité et la reprotoxicité des produits pharmaceutiques. [22]

- **Guideline ICH E**

Les travaux menés par l'ICH sous la rubrique Efficacité concernent la conception, la conduite, la sécurité et la notification des essais cliniques.

Celle-ci couvre également de nouveaux types de médicaments dérivés de procédés biotechnologiques et l'utilisation de techniques de pharmacogénétique/pharmacogénomique pour produire des médicaments mieux ciblés. [22]

La rubrique ICH E englobe 21 consignes d'efficacité.

- **Guideline ICH Q**

Les réalisations d'harmonisation dans le domaine de la qualité comprennent des étapes cruciales telles que la conduite d'études de stabilité, la définition de seuils pertinents pour les tests d'impuretés et une approche plus flexible de la qualité pharmaceutique basée sur la gestion des risques des bonnes pratiques de fabrication (BPF).[22]

L'ICH Q contient les 14 lignes directives suivantes : [22]

- Q1A - Q1F Stabilité ;
- Q2 Validation analytique ;
- Q3A - Q3D Impuretés ;
- Q4A - Q4B Pharmacopées ;
- Q5A - Q5E Qualité des produits biotechnologiques ;
- Q6A-Q6B Spécifications ;
- Q7 Bonnes pratiques de fabrication ;
- Q8 Développement pharmaceutique ;
- Q9 Gestion des risques qualité ;
- Q10 Système Qualité Pharmaceutique ;
- Q11 Développement et fabrication de substances médicamenteuses ;
- Q12 Gestion du cycle de vie ;
- Q13 Fabrication continue de substances médicamenteuses et de produits pharmaceutiques ;
- Q14 Développement de procédures analytiques.

- **Guideline ICH M**

Ce sont les sujets transversaux qui ne rentrent pas uniquement dans l'une des catégories Qualité, Sécurité et Efficacité.

Cette directive comprend la terminologie médicale de l'ICH (MedDRA), le document technique commun (CTD) et le développement de normes électroniques pour le transfert d'informations réglementaires (ESTR). [22]

Chapitre II
ICH Q3
Guideline des impuretés

1. Définition et champs d'application

La présence des impuretés à un taux acceptable est l'un des critères qui ont une grande influence sur la qualité d'un produit fini. Pour cela, le contrôle des impuretés dans les produits pharmaceutiques est devenu l'objet d'une préoccupation majeure des analystes pharmaceutiques et d'une attention particulière des autorités de santé.

En tant qu'acteur mondial principal dans le domaine pharmaceutique, l'ICH a fait un ensemble de lignes directrices sous le nom d'ICH Q3 et ayant pour thème « Le contrôle des impuretés dans les produits pharmaceutiques ».

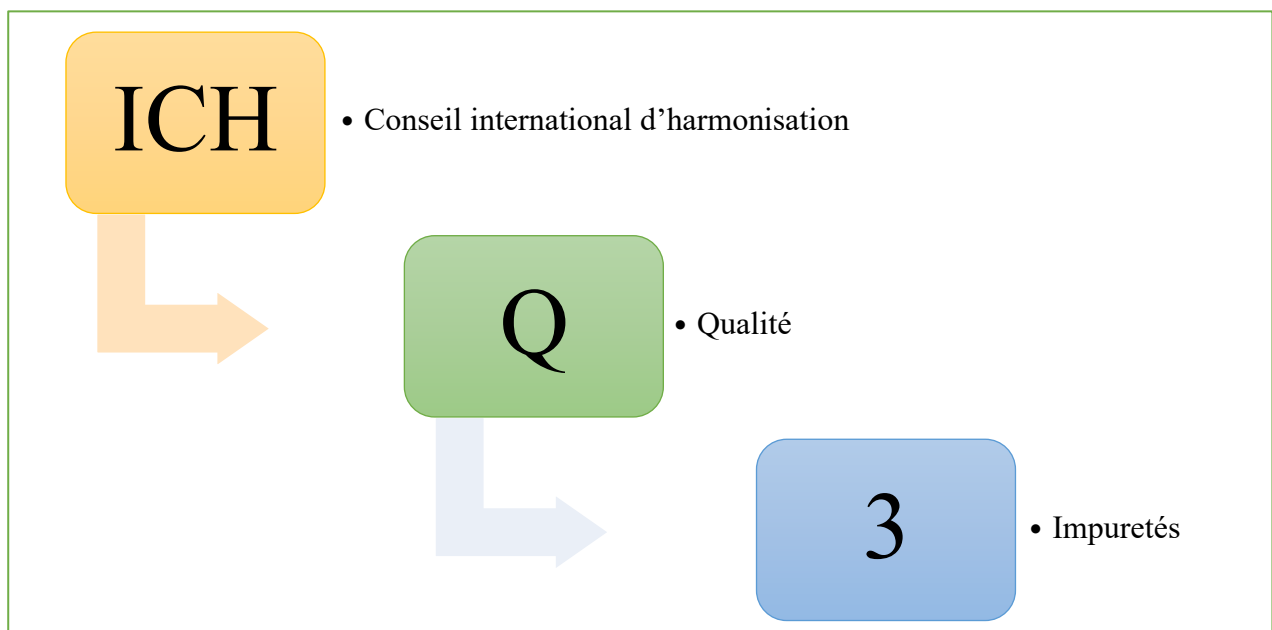


Figure 03 : Nomenclature de l'ICH Q 3.

Au nombre de 4, les lignes d'ICH Q3 sont applicables sur les nouvelles substances médicamenteuses et les nouveaux produits pharmaceutiques produits par synthèse chimique, destinés à usage humaine et non enregistrés dans une région ou un état membre.

Sont exclus du champ d'application de ces guidelines : [22]

- Les nouvelles substances et les nouveaux produits pharmaceutiques utilisés pendant les étapes de la recherche clinique du développement ;
- Les produits biologiques et biotechnologiques ;
- Les peptides, les oligonucléotides et les produits radiopharmaceutiques ;
- Les produits de fermentation et les produits semi synthétiques qui en sont dérivés ;
- Les produits à base de plantes et les produits bruts d'origine animale ou végétale.

2. Lignes directrices ICH Q3

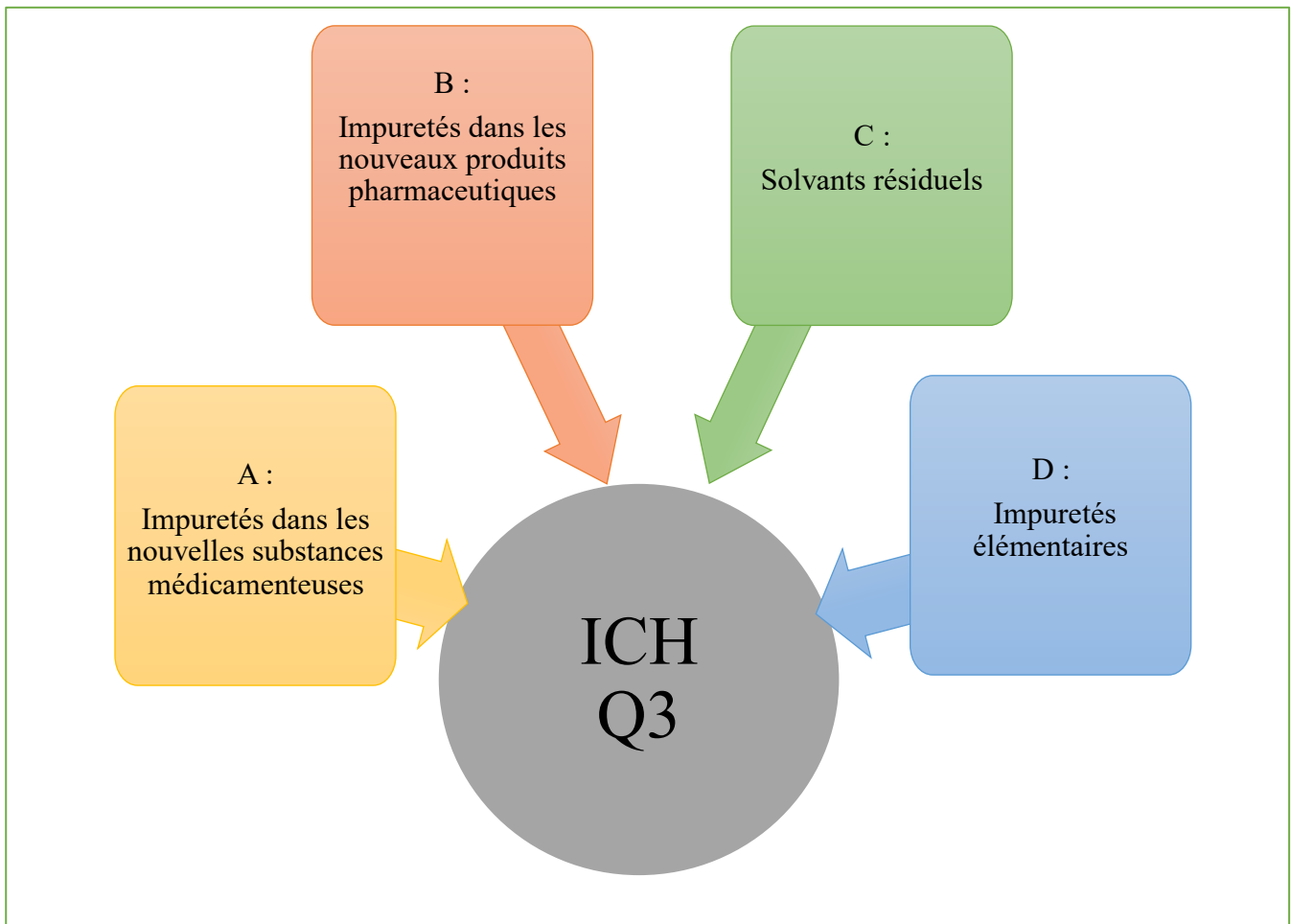


Figure 04 : Lignes directrices ICH Q3.

2.1. ICH Q3 A : Impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses

Cette ligne directrice a pour but de fournir des directives sur la caractérisation, la qualification et le contrôle des impuretés présentes dans les nouvelles substances médicamenteuses produites par la synthèse chimique.[5]

Elle s'applique sur les lots fabriqués par le procédé de fabrication proposé et non pas les lots utilisés dans les recherches cliniques. [5]

2.1.1. Contrôle des impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses [5]

Le contrôle des impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses doit suivre les étapes citées dans la figure suivante.

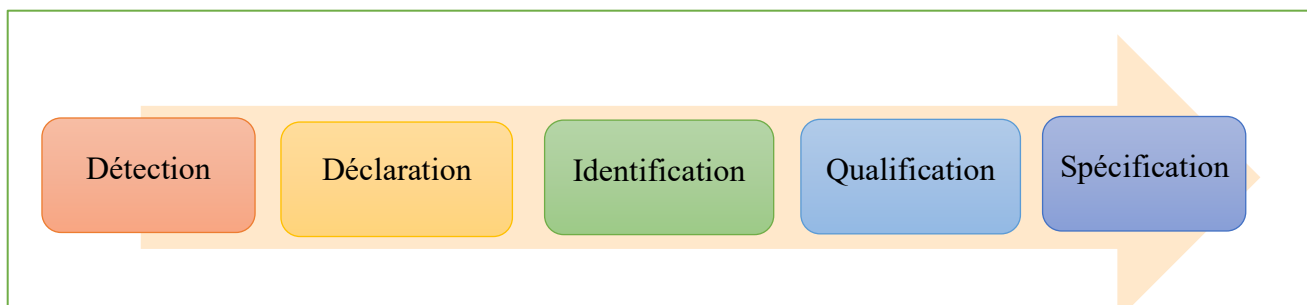


Figure 05 : Etapes de contrôle des impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses.

- **Détection et déclaration d'une impureté**

Les analyses des impuretés se font par des méthodes validées et sensibles avec un seuil de détection inférieur ou égal à celui de la déclaration.

Des méthodes moins sensibles comme la chromatographie sur couche mince (CCM) peuvent être utilisées pour la détection des impuretés organiques.

- Si le taux d'une impureté est inférieur ou égal (\leq) au seuil de déclaration : Aucune action ne doit se faire.
- Si le taux d'une impureté est supérieur ($>$) au seuil de déclaration : L'impureté doit être déclarée pour entamer par la suite la caractérisation et la qualification.

Tableau 02 : Seuils de déclaration des impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses.

Dose journalière maximale de la NSM	Seuil de déclaration
$\leq 2\text{g/J}$	0.05%
$> 2\text{g /J}$	0.03%

Si le demandeur de l'enregistrement a défini pour une impureté un seuil de déclaration plus élevé, il doit le justifier.

- **Identification d'une impureté**

Cette étape du contrôle correspond à l'identification des caractéristiques structurales de l'impureté.

- Si le taux de l'impureté est inférieur ou égal (\leq) au seuil de caractérisation : Aucune mesure ne doit se faire.
- Si le taux de l'impureté est supérieur ($>$) au seuil de caractérisation : Elle doit être identifiée.

Tableau 03: Seuils de caractérisation d'une impureté dans les nouvelles substances médicamenteuses.

Dose journalière max de la NSM	Seuil de caractérisation
$\leq 2\text{g/J}$	0,10 % ou apport de 1,0 mg/J (La plus faible des valeurs)
$> 2\text{g /J}$	0.05%

Après identification de la structure de l'impureté ; il faut voir si les risques causés pour l'homme sont connus. Si c'est le cas, le taux doit être réduit à une valeur inférieure < au seuil de caractérisation.

Si les risques pour l'homme ne sont pas connus, la qualification de l'impureté doit être faite.

- **Qualification de l'impureté**

La qualification est « La collecte et l'évaluation des données établissant l'innocuité biologique d'une impureté donnée ou d'un certain profil d'impuretés à la (aux) concentration(s) spécifiée(s) ». [5]

Le taux de l'impureté est comparé au seuil de qualification ;

- Si le taux est inférieur ou égal (\leq) au seuil de qualification : aucune action ne doit se faire.
- Si le taux est supérieur ($>$) au seuil de qualification : le taux doit être réduit à un niveau \leq au seuil de qualification.

Tableau 04: Seuils de qualification des impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses.

Dose journalière max de la NSM	Seuil de caractérisation
$\leq 2\text{g/J}$	0,15 % ou apport de 1,0 mg/J (La moins élevée des valeurs)
$> 2\text{g /J}$	0.05%

Des seuils de caractérisation plus bas peuvent être établis pour les impuretés très toxiques.

- **Spécification d'une impureté**

La spécification d'une impureté est l'étape à réaliser lorsque son taux ne peut pas être réduit à un niveau inférieur ou égal (\leq) au seuil de qualification.

Cette étape est basée sur l'étude de la toxicité de l'impureté, des recherches cliniques, de la population et de la durée de traitement.

Donc, une impureté spécifiée est « Une impureté décrite individuellement et faisant l'objet d'un critère d'acceptation dans les spécifications de la nouvelle substance médicamenteuse ».

- **Impuretés inscrites dans les spécifications**

Les spécifications de la nouvelle substance médicamenteuse doivent comprendre les types d'impuretés suivants :

- Impuretés organiques ;
- Chaque impureté spécifiée connue ;
- Chaque impureté spécifiée inconnue ;
- Toute impureté non spécifiée, dont le critère d'acceptation est inférieur ou égal (\leq) au seuil de caractérisation ;
- Teneur totale en impuretés ;
- Solvants résiduels et impuretés inorganiques.

2.1.2. Présentation des données du contrôle des impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses [5]

Pour enregistrer une nouvelle substance médicamenteuse, le demandeur doit faire certains résumés, parmi eux :

- Le résumé des impuretés réelles et potentielles susceptibles d'apparaître dans la substance médicamenteuse, en se basant sur l'étude des réactions chimiques impliquées dans la synthèse, des impuretés associées aux matières premières et des produits de dégradation possibles.
- Le résumé des études menées pour détecter les impuretés dans cette substance. Celui-là doit inclure les résultats des tests des lots fabriqués au cours du processus de développement et des lots issus du processus commercial proposé, ainsi que les résultats des tests de stress.

• **Présentation des données**

Pour chaque lot ;

- Les données et les résultats doivent être présentés en chiffre et non pas en termes généraux (conforme, non conforme...).
- Les résultats $\leq 1,0$ % doivent être exprimés au centième près (ex. 0,07%, 0,14%).
- Les résultats $> 1,0$ % doivent être exprimés au dixième près (ex. 1,4 %).
- Les résultats doivent être arrondis selon les règles classiques.
- Il est préférable de les présenter sous forme de tableaux renforcés par des chromatogrammes.

2.2. ICH Q3B : Impuretés dans les nouveaux produits pharmaceutiques

Quel que soit le conditionnement du produit fini, les substances actives sont susceptibles de se dégrader, d'interagir entre eux, avec les autres composants ou avec le système de fermeture.

Ces interactions donnent naissance à l'apparition de nouvelles impuretés dans le produit fini.

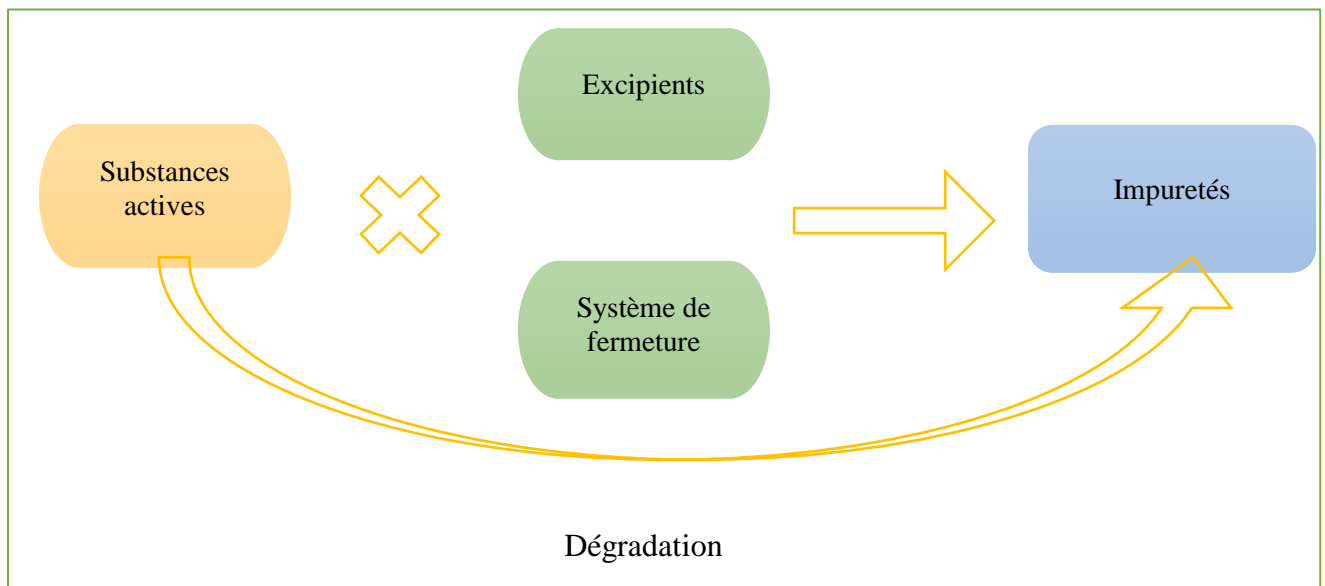


Figure 06 : Apparition des impuretés dans les produits pharmaceutiques.

Le fait que c'est le produit fini qui est réellement consommé, la présente ligne directrice est établie afin de définir les exigences relatives aux contrôles des impuretés dans ce dernier. [06]

Sont exclus de cette guideline :

- Les contaminants étrangers ;
- Les formes polymorphes ;

- Les impuretés énantiomériques. [06]

2.2.1. Contrôle des impuretés dans les nouveaux produits pharmaceutiques [06]

Avant de faire le contrôle des produits de dégradation, le demandeur de l'enregistrement du produit doit étudier toutes les voies possibles de dégradation dans le nouveau produit pharmaceutique et des impuretés découlant de l'interaction avec des excipients ou avec le système de fermeture du récipient afin d'établir le profil de dégradation.

Par la suite, toutes les impuretés et les produits de dégradation susceptibles d'apparaître doivent être analysés par des méthodes validées.

✓ Etapes du contrôle [06]

Pour contrôler les impuretés dans un nouveau produit pharmaceutique, les mêmes étapes citées dans la figure 05 sont suivies :

- **Détection et déclaration d'un produit de dégradation**

- Tout produit de dégradation présent en concentration supérieure au seuil de déclaration et les méthodes d'analyse utilisées qui ont permis leur détection doivent être indiquées.
- Toutes les concentrations de produits de dégradation qui excèdent le seuil de déclaration doivent être additionnées et présentées sous forme de total.

- **Identification d'un produit de dégradation**

Elle est basée sur la comparaison de la concentration de ce dernier aux seuils d'identification :

- Si la concentration du produit de dégradation est inférieure ou égale au seuil d'identification : aucune action ne doit se faire.
- Si sa concentration est supérieure au seuil d'identification : les caractéristiques du produit doivent être identifiées.

Lorsque la structure du produit de dégradation ne peut pas être identifiée, sa concentration est réduite à un niveau plus bas que le seuil d'identification.

Une fois le produit de dégradation est identifié comme ayant des risques connus pour l'être humain, sa concentration doit être réduite à un niveau sécuritaire. Dans le cas contraire, l'étape suivante est obligatoire.

- **Qualification d'un produit de dégradation**

Pour qualifier un produit de dégradation dont les données d'innocuité ne sont pas satisfaisantes, il faut tout d'abord comparer sa concentration avec le seuil de qualification :

- Si sa concentration est inférieure ou égale au seuil de qualification : aucune action à faire.
- Lorsque sa concentration est supérieure au seuil de qualification : la concentration doit être réduite à un niveau plus bas que ce dernier.

Si ce n'est pas possible, il est possible de tenir compte du type de patients et de la durée d'utilisation du produit pharmaceutique ainsi de réaliser des études toxicologiques générales qui peuvent orienter la qualification.

Le tableau suivant représente les seuils applicables dans les différentes étapes du contrôle des produits de dégradation dans les nouveaux produits pharmaceutiques.

Tableau 05: Seuils applicables aux produits de dégradation dans un nouveau produit pharmaceutique. [06]

Doses quotidiennes maximales	Seuils
Seuils de déclaration	
≤1g	0.1%
>1g	0.05%
Seuils d'identification	
<1mg	1.0% ou 5 µg de DJT, selon la valeur la plus faible
1mg-10mg	0.5% ou 20µg de DJT, selon la valeur la plus faible
>10mg-2g	0.2% ou 2 mg de DJT, selon la valeur la plus faible
>2g	0.10%
Seuils de qualification	
<10mg	1.0% ou 50 µg de DJT, selon la valeur la plus faible
10mg-100mg	0.5% ou 200µg de DJT, selon la valeur la plus faible
>100mg-2g	0.2% ou 3 mg de DJT, selon la valeur la plus faible
>2g	0.15%

- **Spécifications des produits de dégradation**

Les spécifications d'un nouveau produit pharmaceutique doivent comprendre la liste des produits de dégradation attendus durant la fabrication du produit commercial et lorsqu'il est entreposé dans les conditions recommandées.

Les produits de dégradation répondant aux critères d'acceptation spécifiques sont appelés « produits de dégradation spécifiés ».

Le critère d'acceptation de tout produit de dégradation est établi en fonction de :

- Son critère d'acceptation dans la substance médicamenteuse (s'il y a lieu) ;
- Sa concentration qualifiée (Aucun critère d'acceptation ne doit dépasser la concentration qualifiée de chaque produit de dégradation) ;
- L'augmentation de sa concentration au cours des études de stabilité ;
- La durée et les conditions de conservation proposées pour le nouveau produit pharmaceutique.

Pour un nouveau produit pharmaceutique, la liste des spécifications doit contenir les types de produits de dégradation suivants :

- Chaque produit de dégradation spécifié caractérisé ;
- Chaque produit de dégradation spécifié non caractérisé dont le critère d'acceptation est inférieur ou égal au seuil de caractérisation ;
- Tout produit de dégradation non spécifié, dont le critère d'acceptation est inférieur ou égal au seuil de caractérisation ;
- Le total des produits de dégradation.

2.2.2. Présentation des données du contrôle des impuretés dans les nouveaux produits pharmaceutiques [06]

Le demandeur de l'enregistrement d'un nouveau produit pharmaceutique doit faire un résumé des résultats d'analyse pour tous les lots utilisés dans les essais cliniques, les essais d'innocuité, de stabilité et même pour les lots représentatifs fabriqués selon le procédé commercial proposé.

- Les données quantitatives doivent être présentées sous forme numérique au lieu d'utiliser des termes généraux comme « est conforme à ... » ;

- Les résultats inférieurs à 1,0 % doivent être exprimés avec le même nombre de décimales que celui du seuil de déclaration applicable (Ex : 0,06 %), et les résultats supérieurs à 1 % doivent être exprimés au dixième près (Ex : 1,3 %).
- Il est recommandé de présenter les données sous forme de tableau et de chromatogrammes sur lesquels les pics sont indiqués ;
- Chaque produit de dégradation doit être désigné par un code ou une description appropriée.

2.3. ICH Q3 C : solvants résiduels

Cette ligne directrice décrit des recommandations sur les quantités des solvants résiduels toxicologiquement acceptables dans les produits pharmaceutiques pour assurer la sécurité des patients. [8]

Elle s'applique à toutes les voies d'administration et à toutes les formes de dosage. Dans certains cas tels que l'utilisation à court terme, des concentrations plus élevées des solvants résiduels peuvent être acceptables. La justification de ces concentrations doit se faire au cas par cas. [8]

2.3.1. Classification des solvants résiduels [8]

Les solvants résiduels sont classés en trois catégories selon leur toxicité et leurs risques sur la santé humaine.

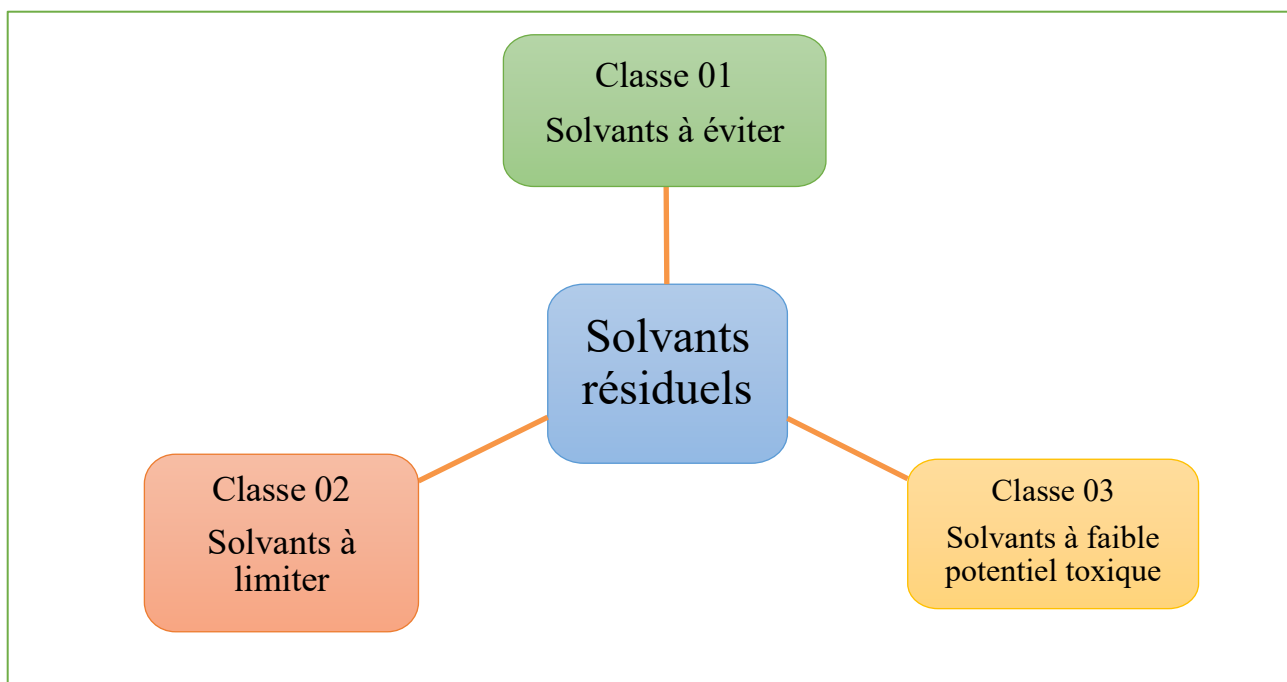


Figure 07 : Classification des solvants résiduels.

- **Classe 01 : Solvants à éviter**

Ce sont des solvants classés comme cancérigènes pour l'homme et dangereux pour l'environnement. Leur utilisation lors de la fabrication des produits pharmaceutiques est à éviter.

- **Classe 02 : Solvants à utilisation limitée**

Cette classe renferme des solvants cancérigènes non génotoxiques pour les animaux, et pouvant avoir d'autres effets toxiques importants réversibles. Leur utilisation dans la production des produits pharmaceutiques doit être limitée.

- **Classe 03 : Solvants à faible potentiel toxique**

Les solvants de cette classe sont des produits ayant un faible potentiel toxique pour l'homme, aucune limite relative à l'exposition n'est nécessaire.

Quelques exemples des solvants résiduels sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 06 : Exemples de solvants résiduels.

Classe 01	Classe 02	Classe 03
Benzène	Acétonitrile	Acide acétique
Tétrachlorure de carbone	Chlorobenzène	Ethanol
1,2-Dichloroéthane	Chloroforme	3-Méthyl-1-butanol
1,1-Dichloroéthène	Cyclohexane	Acétone
1, 1,1-Trichloroéthane	1,2-Dichloroéthène	Anisole
	Dichlorométhane	Acétate d'éthyle
	1,2-Diméthoxyéthane	Méthyléthylcétone
	Formamide	Heptane
	Hexane	Acide formique

A chacun des solvants précédemment cités est associée une valeur d'Exposition Journalière Admissible (EJA) selon son niveau de toxicité.

2.3.2. Définition d'exposition journalière admissible

Le terme "exposition journalière admissible" (EJA) ou " Permitted Daily Exposure" (PDE) est une nouvelle notion indiquant les doses des solvants résiduels acceptables pour l'usage pharmaceutique. [08]

Elle est définie par « La quantité maximale d'impureté qui peut être quotidiennement absorbée par l'homme sans aucun effet nocif sur sa santé ». [24]

2.3.3. Limites des solvants résiduels [08]

- **Solvants à éviter**

À cause de leurs risques toxiques inacceptables et leurs dangers sur l'environnement, les solvants de classe 01 doivent être évités lors de la production pharmaceutique (substances médicamenteuses, excipients et produits pharmaceutiques).

Lorsque l'utilisation de ces solvants est inévitable lors de la fabrication. Les concentrations indiquées dans le tableau suivant sont obligatoirement à respecter.

Tableau 07: Limites des solvants de classe 01 dans les produits pharmaceutiques.

Solvants	Limites de concentrations (ppm)	Toxicité
Benzène	2	Cancérogène
Tétrachlorure de carbone	4	Risque toxique et environnemental
1,2-Dichloroéthane	5	Toxique
1,1-Dichloroéthène	8	Toxique
1, 1,1-Trichloroéthane	1500	Risque environnemental

- **Solvants à utilisation limitée**

Lors de la fabrication des produits pharmaceutiques, l'utilisation des solvants de classe 02 indiqués au tableau 08 doit être limitée.

Il n'est pas nécessaire d'effectuer les calculs pour utiliser les valeurs des PDE et de ppm présentées dans les tableaux.

Tableau 08 : Limites des solvants de classe 2 dans les produits pharmaceutiques.

Solvants	PDE (mg/jour)	Limites de concentration (ppm)
Acétonitrile	4.1	410
Chlorobenzène	3.6	360
Chloroforme	0.6	60
Cumene	0.7	70
Cyclohexane	38.8	3880
Ether méthylique de cyclopentyle	15.0	1500
1,2-Dichloroéthène	18.7	1870
Dichlorométhane	6.0	600
1,2-Diméthoxyéthane	1.0	100
N, N-Diméthylacétamide	10.9	1090
N, N-Diméthylformamide	8.8	880
1,4-Dioxane	3.8	380
2-Ethoxyéthanol	1.6	160
Ethyléneglycol	6.2	620
Formamide	2.2	220
Hexane	2.9	290
Méthanol	30.0	3000
2-Méthoxyéthanol	0.5	50
Méthylbutylcétone	0.5	50
Méthylcyclohexane	11.8	1180
Méthylisobutylcétone	45	4500
N-Méthylpyrrolidone	5.3	530
Nitrométhane	0.5	50
Pyridine	2.0	200
Sulfolane	1.6	160
Alcool tertiaire-butylique	35	3500
Tétrahydrofurane	7.2	720
Tétralime	1.0	100
Toluène	8.9	890
Xylène	21.7	2170

La classification de certains solvants et leurs PDE a été modifiée avec l'établissement de nouvelles éditions de l'ICH Q3C, comme est indiqué dans le tableau suivant :

Tableau 09: Modification de la classification de quelques solvants résiduels.

Solvants résiduels	L'ancienne PDE (mg/jour)	L'ancienne Classe	Nouvelle PDE (mg/jour)	Nouvelle classe
Tetrahydrofuran	121	Classe 03	7.2	Classe 02
Cuméne	55	Classe 03	0.7	Classe 02
Méthylisobutylcétone	>50	Classe 03	45	Classe 02

- **Solvants à faible potentiel toxique**

Les solvants de classe 03 indiqués au tableau 10 ne présentent aucun risque pour la santé humaine.

La somme de ces solvants est acceptable sans justification lorsqu'elle est inférieure à (<) 50mg/jour.

Tableau 10: Solvants appartenant à la classe 3.

Acide acétique	Acétone	Anisole
1-Butanol	2-Butanol	Acétate de butyle
Diméthylsulfoxyde	Heptane	Acétate d'isobutyle
Méthyléthylcétone	3-Méthyl-1-butanol	Acétate d'isopropyle
2-Méthyl-1-propanol	2-Méthyltetrahydrofurane	Ethanol
Pentane	Acétate d'éthyle	1-Pentanol
Ether éthylique	1-Propanol	Formate d'éthyle
2-Propanol	Acide formique	Acétate de propyle triéthylamine

L'exposition quotidienne admissible (PDE) pourrait être modifiée si les données et les études de toxicité sont fiables.

2.3.4. Méthodes d'analyse des solvants résiduels [08]

Les solvants résiduels sont habituellement déterminés et isolés par des techniques chromatographiques comme :

- La chromatographie en phase gazeuse (CPG) ;
- La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CPG-MS).

La méthode choisie pour l'analyse des solvants résiduels nécessite une validation appropriée. Et cette validation doit être conforme aux directives de l'ICH Q2.

2.3.5. Notion de toxicité [17] [25] [26]

Les solvants résiduels de la classe 01 et 02 susceptibles d'être présents dans le produit pharmaceutique peuvent provoquer des conséquences plus ou moins graves sur la santé humaine et l'environnement, la raison pour laquelle ils doivent être obligatoirement contrôlés en respectant les limites indiquées dans l'ICHQ3C.

Les principales cibles de ces solvants sont la peau, le système nerveux central, les reins et le foie. Parce qu'ils ont une grande affinité pour les organes riches en lipides.

Quelques affections causées par ces derniers sont citées :

- Une irritation de la peau et des muqueuses pouvant se développer en des dermatoses plus importantes en cas d'exposition élevée surtout pour les techniciens et les manipulateurs ;
- Des risques sur les reins et le foie, comme les insuffisances rénales pouvant même aller jusqu'aux nécroses rénales et hépatiques en cas d'exposition importante ;
- Une neurotoxicité exprimée aussi par des troubles neurologiques de gravité variable (sommolence, vertige ..., peut aboutir au coma profond, voire au décès lors d'une exposition plus importante).
- Le benzénisme causé par le Benzène et se traduit par des anémies, une asthénie et une pâleur.
- A une dose pas tellement élevée, le méthanol cause une cécité irréversible.

En plus de ces affections, certains solvants résiduels tels que le Benzène, Tétrachlorure de carbone et Trichloroéthane peuvent provoquer des effets mutagènes, cancérologènes et des effets sur la reproduction.

2.4. ICH Q3D : Impuretés élémentaires dans les produits pharmaceutiques

La directive ICH Q3D vise à contrôler et limiter les teneurs en impuretés élémentaires potentiellement toxiques dans les produits pharmaceutiques finis destinés à l'usage humain.

Elle n'est pas applicable aux produits suivants :

- Les produits à base de plantes médicinales ;
- Les produits radiopharmaceutiques ;
- Les vaccins ;
- Les produits de l'ADN ;
- Les produits thérapies innovantes telles que les thérapies géniques, cellulaires ou tissulaires ;
- Le sang total et les produits dérivés du sang ;
- Les extraits d'allergènes ;
- Les produits pharmaceutiques utilisés dans le cadre d'essais cliniques.

Les impuretés élémentaires n'apportent aucun bienfait thérapeutique au patient. Pour cela, il est nécessaire de les contrôler et examiner toutes les catégories des sources pouvant les générer.

Les impuretés élémentaires sont classées selon leurs sources en : [27]

- Impuretés résiduelles découlant d'éléments intentionnellement ajoutés tels que les catalyseurs ;
- Impuretés élémentaires ajoutées accidentellement :
 - o Les impuretés élémentaires qui peuvent être introduites dans la substance ou le produit pharmaceutique par l'équipement de fabrication ;
 - o Les impuretés élémentaires qui peuvent s'infiltrer dans la substance et le produit pharmaceutique à partir du contenant et dispositif de fermeture.

En plus des métaux lourds, les éléments élémentaires pouvant être présents dans les produits pharmaceutiques englobent tous les métaux et les métalloïdes du tableau périodique.

Tableau 11: Eléments chimiques incluent dans la classe des impuretés élémentaires.

Impuretés élémentaires		
Métaux	Métaux lourds	Métalloïdes
Vanadium (V), Thallium (Tl), Cobalt (Co), Aluminium (Al), Palladium (Pd), Iridium (Ir), Osmium (Os), Rhodium (Rh), Ruthénium (Ru), Argent (Ag), Platine (Pt), Lithium (Li), Baryum (Ba), Molybdène (Mo), Etain (Sn).	Cadmium (Cd), Plomb (Pb), Mercure (Hg), Sélénium (Se), Zinc (Zn), Cuivre (Cu), Nickel (Ni), Chrome (Cr).	Arsenic (As), Antimoine (Sb).

Quel que soit la source ou la nature d'une impureté élémentaire, sa concentration dans le produit pharmaceutique doit être ajustée afin qu'elle reste dans des limites acceptables.

2.4.1. Évaluation de l'innocuité et établissements des EJA pour les impuretés élémentaires

Pour être sûr de l'innocuité d'un élément chimique, il faut bien comprendre et évaluer les risques associés à l'exposition à ce dernier afin de définir des taux d'exposition journalière admissible (EJA) assurant la sécurité chimique.

De ce fait, l'ICH a établi des EJA individuels pour chaque élément en se basant sur les facteurs suivants :

- L'état d'oxydation probable de l'élément présent dans le produit pharmaceutique ;
- Les données sur l'exposition humaine et l'innocuité, lorsqu'elles apportaient des renseignements pertinents ;
- L'étude sur les animaux la plus pertinente ;
- La voie d'administration ;
- Le ou les paramètres pertinents. [27]

La valeur du EJA est calculée suivant l'approche du facteur modificatif (F). Et cela, à partir de la concentration sans effet observé (CSEO) ou de la concentration minimale avec effet observé (CMEO) obtenue dans le cadre des études les plus pertinentes menées sur des animaux.

$$\text{EJA} = \text{CSEO} \times \text{facteur pondéral} / [\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}]$$

Tableau 12 : Facteurs modificatifs utilisés pour calculer les EJA des impuretés élémentaires. [27]

Facteur	Variabilité
Facteur F1 : Facteur tenant compte de l'extrapolation des données entre espèces différentes. (Espèces utilisées dans l'étude et l'être humain)	<p>F1= 1 pour les données humaines</p> <p>F1 = 5 pour l'extrapolation des données sur le rat aux humains.</p> <p>F1 = 12 pour l'extrapolation des données sur la souris aux humains.</p> <p>F1 = 2 pour l'extrapolation des données sur le chien aux humains.</p> <p>F1 = 2,5 pour l'extrapolation des données sur le lapin aux humains.</p> <p>F1 = 3 pour l'extrapolation des données sur le singe aux humains.</p> <p>F1 = 10 pour l'extrapolation des données sur d'autres espèces animales aux humains.</p>
Facteur F2 : Facteur tenant compte de la variabilité entre les individus.	F2 = 10 est généralement utilisé pour toutes les impuretés élémentaires, et ce dernier est toujours utilisé dans la présente directive.
Facteur F3 : tenant compte des études de toxicité avec exposition à court terme.	<p>F3 = 1 pour les études qui durent au moins une demi-vie (1 an pour les rongeurs ou les lapins ;</p> <p>7 ans pour les chats, les chiens et les singes).</p> <p>F3 = 1 pour les études de reproduction s'étendant sur toute la période d'organogénèse.</p> <p>F3 = 2 pour les études de 6 mois chez des rongeurs, ou les études de 3,5 ans chez d'autres espèces animales.</p> <p>F3 = 5 pour les études de 3 mois chez des rongeurs, ou les études de 2 ans chez d'autres espèces animales.</p> <p>F3 = 10 pour les études de plus courte durée</p>
Facteur F4 : Facteur à appliquer dans les cas de toxicité élevée, p. ex., cancérogénicité, neurotoxicité ou tératogénicité non génotoxique.	<p>F4 = 1 pour une toxicité fœtale associée à une toxicité maternelle.</p> <p>F4 = 5 pour une toxicité fœtale non associée à une toxicité maternelle.</p> <p>F4 = 5 pour un effet tératogène avec toxicité maternelle.</p> <p>F4 = 10 pour un effet tératogène sans toxicité maternelle.</p>
Facteur F5 : Facteur variable qui peut être appliqué si la CSEO n'a pas été établie.	<p>F5 = 1 pour une CSEO.</p> <p>F5 = de 1 à 5 pour une DSENO.</p> <p>F5 = de 5 à 10 pour une DMEO.</p> <p>F5 = 10 pour une dose minimale avec effet nocif observé (DMENO).</p>
Facteur pondéral	50 kilogrammes (kg) pour un être humain adulte des deux sexes.

2.4.2. Classification des impuretés élémentaires

Le système de classification des impuretés élémentaires dans la ligne directrice ICH Q3D est basé sur la toxicité et la probabilité de la présence de l'élément dans les produits pharmaceutiques.

Les différentes classes des impuretés élémentaires sont citées dans la figure suivante :

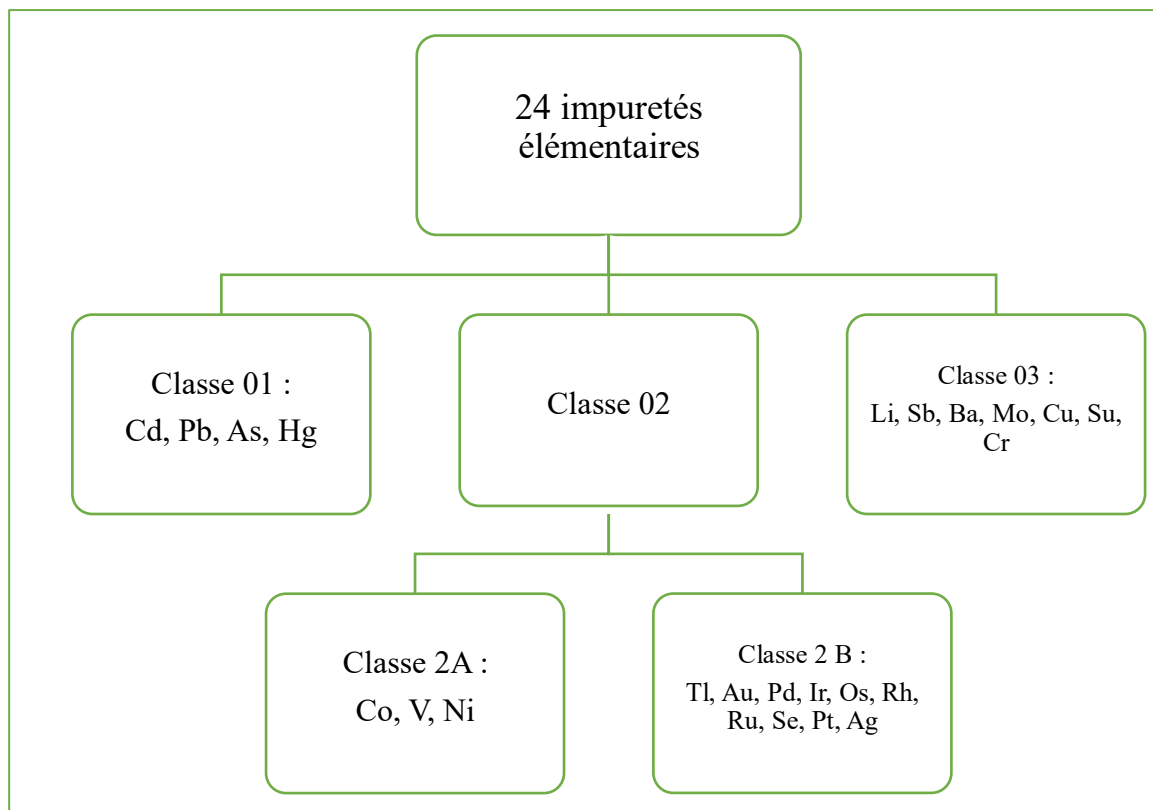


Figure 08 : Classification des impuretés élémentaires selon ICH Q3D.

✓ Classe 01

La classe 01 englobe 04 éléments, qui sont : Le cadmium (Cd), Le mercure (Hg), L'arsenic (As) et le plomb (Pb).

Ces éléments ne sont pas utilisés dans la production des produits pharmaceutiques parce qu'ils sont toxiques pour l'être humain. Leur présence est généralement liée aux matières premières. C'est pour cela qu'ils doivent faire l'objet d'un contrôle systématique pour tous les produits destinés à l'usage humain.

Le tableau suivant représente les EJA individuelles et la toxicité des éléments de la classe 01.

Tableau 13 : Toxicité et EJA des éléments de la classe 01. [27][28][29][30]

Élément	Toxicité	EJA (µg/jour)		
		V. orale	Inhalation	Parentérale
Cadmium (Cd)	Génotoxique, Cancérogène (Cancer de sein, reins, thyroïde...)	5.0	1.7	1.7
Mercure (Hg)	Neurotoxicité, effets hématopoïétiques et rénaux, l'acrodynie (maladie touchant les extrémités)	30	1.2	3.0
Arsenic (As)	Génotoxique, Cancérogène, Effets digestifs et cutané (eczéma)	15	1.9	15
Plomb (Pb)	Probablement cancérogène, troubles neurologiques, digestifs, hépatiques et altération de la reproduction.	5.0	5.0	5.0

✓ **Classe 02**

La classe 02 des impuretés élémentaires comporte 13 éléments dont la toxicité pour l'homme est liée à la voie d'exposition à ceux-ci.

Ces éléments sont divisés en 2 sous-classes en fonction de la probabilité de présence dans les produits pharmaceutiques.

- **Classe 2A**

La suivante sous-classe englobe le Cobalt (Co), le Vanadium (V) et le Nickel (Ni).

Ces éléments présentent une forte possibilité de présence dans les produits pharmaceutiques, c'est pour cela que l'évaluation des risques doit être effectuée pour toutes les sources potentielles et toutes les voies d'administration.

Le tableau suivant englobe la toxicité et les EJA individuelles des éléments de cette classe.

Tableau 14 : Toxicité et EJA des éléments de la classe 2A. [27] [31] [32]

Élément	Toxicité	EJA (µg/jour)		
		V. orale	Inhalation	Parentérale
Cobalt (Co)	Probablement cancérogène, atteintes respiratoires, troubles digestifs.	50	2.9	5.0
Vanadium (V)	Génotoxique, irritations des voies respiratoires, troubles neurologiques, troubles digestifs.	120	1.2	12
Nickel (Ni)	Génotoxique, troubles digestifs et irritations respiratoires.	220	6.0	22

- **Classe 2B**

Les éléments de cette classe ont une faible probabilité d'être présent dans les produits pharmaceutiques et une toxicité inférieure que celle des éléments de la classe 2A.

Cette classe englobe : Argent (Ag), Or (Au), Iridium (Ir), Osmium (Os), Platinium (Pt), Palladium (Pd), Rhodium (Rh), Ruthénium (Ru), Sélénium (Se) et Thallium (Tl).

L'évaluation de la présence de ces éléments dans les produits pharmaceutiques ne se fait que lorsqu'ils soient ajoutés intentionnellement au cours de la fabrication.

Le tableau 15 représente les EJA individuelles et la toxicité des éléments de la classe 2B.

Tableau 15 : Toxicité et EJA des éléments de la classe 2B. [27][33][34]

Élément	Toxicité	EJA (µg/jour)		
		V. orale	Inhalation	Parentérale
Argent (Ag)	L'argyrie (Coloration bleuâtre de la peau)	167	7.0	14
Or (Au)	Atteintes pulmonaires et rénales	134	1.3	134
Iridium (Ir)	Irritations de la peau, des poumons, et de l'œil ; Atteinte rénale pour le palladium.	100	1.0	10
Osmium (Os)				
Rhodium (Rh)				
Ruthénium (Ru)				
Palladium (Pd)				
Platinium (Pt)	Urticaire, dermatite de contact, troubles respiratoires.	108	1.4	10.8
Sélénium (Se)	Sélénose, atteintes respiratoires.	170	135	85
Thallium (Tl)	Irritation de la peau, du tube digestif et des voies respiratoires.	8.0	8.0	8.0

✓ **Classe 03 [27]**

La dernière classe des impuretés élémentaires contrôlés dans les produits pharmaceutiques englobe 07 éléments : Baryum (Ba), Chrome (Cr), Cuivre (Cu), Lithium (Li), Molybdène (Mo), Antimoine (Sb) et Etain (Sn).

Ces éléments possèdent des toxicités relativement faibles par administration orale (EJA élevées, en général > 500 µg/jour), mais il reste à tenir compte dans l'évaluation de l'innocuité pour l'administration par inhalation et par voie parentérale.

L'évaluation des risques de ces éléments par voie orale ne se fait que lorsqu'ils soient ajoutés intentionnellement.

Les EJA et la toxicité de ces éléments sont cités dans le tableau suivant.

Tableau 16 : Toxicité et EJA individuelles des éléments de la classe 03.

Élément	Toxicité	EJA (µg/jour)		
		V. orale	Inhalation	Parentérale
Baryum (Ba)	Toxicité rénale : une dilatation des tubules et une atrophie des tubules rénaux. Signes digestifs : Douleurs abdominales, nausées et diarrhées. Des affection pulmonaire et cardiaque.	1460	343	730
Chrome (Cr)	Troubles digestifs : ulcérations gastriques associées à des douleurs abdominales.	10700	2.9	1070
Lithium (Li)	Troubles rénaux : réduction de la capacité de concentration de l'urine ; Troubles hormonaux : hyperthyroïdie, d'hyperparathyroïdie ; Souvent associées à une prise de poids	560	25	280
Molybdène (Mo)	Aucun signe de toxicité n'a été encore définit pour cet élément ; Les recherches expérimentales ont montré qu'il n'est pas cancérigène.	3400	11	1700
Cuivre (Cu)	Des affections digestives, hépatiques et rénaux.	3400	34	340
Antimoine (Sb)	Des altérations digestives.	1200	22	94
Etain (Sn)	Troubles hématologiques : une anémie	6400	64	640

2.4.3. Conversion entre EJA et limites de concentration [27]

Les EJA calculées précédemment définissent l'exposition totale à un produit pharmaceutique mais il est toujours utile de les convertir en des concentrations admissibles pouvant être contenues dans la dose journalière maximale d'un produit pharmaceutique.

Plusieurs stratégies de conversion peuvent être employées, telle que :

- **Option 01 : Limites des concentrations admissibles communes des éléments dans les composants des produits pharmaceutiques dont la dose journalière est inférieure ou égale à 10 grammes**

Cette méthode vise à déterminer une concentration admissible commune des éléments cibles pour chaque composant du produit pharmaceutique.

Pour utiliser cette méthode, il est important de considérer que :

- La dose journalière est inférieure ou égale à 10 g/jour ;
- Les impuretés élémentaires sont présentes dans tous les composants du produit pharmaceutique.

Par la suite, les concentrations admissibles sont calculées à l'aide de l'équation suivante :

$$\text{Concentration } (\mu\text{g/g}) = \frac{EJA \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{jour}} \right)}{\text{dose journalière admissible} \left(\frac{10\text{g}}{\text{jour}} \right)}$$

Tableau 17 : Limites des concentrations admissibles communes des éléments dans les composants des produits pharmaceutiques calculées par l'option.

Eléments	Concentrations admissibles ($\mu\text{g/g}$)		
	Voie orale	Voie parentérale	Voie par inhalation
Cd	0.5	0.2	0.2
Pb	0.5	0.5	0.5
As	1.5	1.5	0.2
Hg	3	0.3	0.1
Co	5	0.5	0.3
V	10	1	0.1
Ni	20	2	0.5
Tl	0.8	0.8	0.8
Au	10	10	0.1
Pd	10	1	0.1
Ir	10	1	0.1
Os	10	1	0.1
Rh	10	1	0.1

Ru	10	1	0.1
Se	15	8	13
Ag	15	1	0.7
Pt	10	1	0.1
Li	55	25	2.5
Sb	120	9	2
Ba	140	70	30
Mo	300	150	1
Cu	300	30	3
Sn	600	60	6
Cr	1100	110	0.3

2.4.4. Méthodes de contrôle des impuretés élémentaires

Le contrôle des impuretés élémentaire restera toujours l'une des étapes primordiales du contrôle global d'un produit pharmaceutique afin de prouver sa conformité aux critères de la bonne qualité.

Le contrôle des impuretés élémentaires dans les produits pharmaceutiques fait appel à des méthodes analytiques quantitatives et qualitatives qui doivent être validées selon les consignes de la directive ICH Q2A, comme : [20][35]

- La spectrométrie d'absorption atomique (SAA) ;
- La spectrométrie d'émission atomique (SEA) ;
- La spectrométrie d'émission atomique couplée au plasma à couplage inductif. (ICP-SEA) ;
- La Spectrométrie de masse couplée au plasma à couplage inductif (ICP-MS).

Chapitre III
Contrôle qualité
des impuretés

1. Définition de la qualité

Selon l'Association Française de Normalisation (AFNOR), la qualité est « l'ensemble des propriétés et des caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins explicites ou implicites d'un client ou des utilisateurs ».

La norme ISO 8402-1994 définit la qualité comme « L'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites suivant les attentes des clients ». Et puis selon l'ISO 9000-2015, la qualité est « l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences ».

Elle est régie par :

1.1. Management qualité [36]

Le système qualité d'une entreprise regroupe tous les documents concernant la mise en place de la gestion de la qualité. Ce dernier est une vaste notion qui englobe tous les éléments, les procédures et les dispositions qui peuvent modifier ou influencer la qualité d'un produit.

Ce système est adapté à la taille et à la complexité des activités de l'entreprise qui doivent être prises en considération lors du développement ou de la modification du système.

Selon l'ICHQ10, un manuel qualité ou tout autre approche de documentation équivalente doit être créé et contenir la description du système de qualité pharmaceutique.

Donc, le manuel qualité est l'image écrite de celle-ci. Il décrit l'organisation mise en place pour respecter sa politique qualité, notamment : Les certifications, les normes ; les procédures opératoires, les réglementations, les référentielles qualités...

En plus, C'est un outil nécessaire pour l'évaluation du système qualité de l'organisme, surtout en cas d'audit ou d'inspection c'est pour cela qu'il faut prendre soin lors de sa rédaction. [37]

1.2. Assurance qualité

Est le processus qui vérifie que les services et les produits dans une entreprise répondent aux normes de qualité souhaitées. [38]

« L'assurance qualité est l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que besoin, pour donner la

confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité ». ISO 8402-94.

1.3. Contrôle qualité

1.3.1. Définition du contrôle qualité

Le contrôle qualité représente l'ensemble des procédures et des activités qui visent à garantir que le produit répond à tous les normes et les critères de qualité enregistrés dans le dossier du fabricant. [38]

D'autre part, le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF-2019) le définit comme suit : « Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et articles de conditionnement ne sont pas libérés en vue de leur utilisation, ni les produits libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit ». [39]

1.3.2. Objectifs du contrôle qualité [38]

Le but du contrôle de la qualité des médicaments est de :

- Confirmer la qualité des produits ;
- Prévenir l'arrivée sur le marché de lots de qualité imparfaite ;
- Détecter des défauts de qualité et engager des actions correctives ou préventives (Retrait de lots ; modifications d'AMM ; inspections...) ;
- Contribuer au traitement des alertes de santé publique ;
- Détecter les produits contrefaits ;
- Contribuer à l'élaboration de nouvelles normes de qualité.

1.3.3. Types de contrôle qualité

La qualité d'un produit pharmaceutique est assurée par les contrôles qualité au cours de tout son cycle de vie :[40]

- Contrôle des matières premières ;
- Contrôle des produits au cours de la fabrication (produits semi fini) ;
- Contrôle des produits finis.

On distingue deux types de contrôle :

- **Analyse physico-chimique**

Ce type de contrôle est réalisée sur toutes les formes galéniques, pas que le produit fini mais aussi sur la matière première et les produits semi-finis.

Le tableau suivant représente les paramètres liés aux essais physico-chimiques réalisés sur un produit pharmaceutique. [35]

Tableau 18 : Essais physico-chimiques réalisés sur un produit pharmaceutique.

Essais physico-chimiques
- Conformité de l'étiquetage, du conditionnement ; - Caractères organoleptiques : Odeur, aspect, Couleur, taille ; - Tests de désagrégation, de friabilité, de dureté ; - pH ; - Uniformité de teneur ; - Uniformité de masse ; - Test de dissolution. - Identification et dosage du ou des principes actifs - Identification et dosage des impuretés et substances apparentés, produits de dégradation ; - Identification et dosage des excipients.

- **Analyse microbiologique**

Le contrôle microbiologique se réalise sur les formes pharmaceutiques liquides, semi solides ou reconstituées.

Le tableau suivant représente les essais microbiologiques réalisés sur un produit pharmaceutique.

Tableau 19 : Essais microbiologiques réalisés sur un produit pharmaceutique.

Essais microbiologiques	
Produits qui doivent être stériles	Produits non stériles
-Essais de stérilité ; - Recherche de microorganismes ; - Recherche d'endotoxines.	-Dénombrement des germes aérobies viables totaux ; -Dénombrement des Levures et moisissures ; -Recherche de microorganismes spécifiés: E. coli, Salmonella, Pseudomonas aeruginosa et Staphylococcus aureus

Dans ce chapitre, on va se concentrer sur l'identification et le dosage des impuretés dans les produits pharmaceutiques.

1.3.4. Exigences du contrôle qualité des impuretés

Le contrôle des impuretés dans les produits pharmaceutiques doit répondre aux exigences du contrôle qualité, qui sont :

- Un personnel formé et qualifié ;
- Des échantillons de matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis sont prélevés par une personne autorisée et selon des méthodes approuvées ;
- Les appareils utilisés doivent être qualifiés, étalonnés et vérifiés par une personne qualifiée ;
- Méthodes du contrôle validées ;
- Toutes les étapes du contrôle et les résultats obtenus doivent être enregistrées d'une façon détaillée et examinées afin d'assurer la traçabilité ;
- La libération des lots produits ne se fait qu'après vérification du dossier du lot et certification de la conformité par une personne qualifiée.

1.3.5. Procédure du contrôle qualité des impuretés [41] [23]

- **Tests d'identification**

Ces tests ont pour but l'identification qualitative des substances contenues dans un produit fini ou une matière première par comparaison de ceux-ci à des étalons de référence.

Cela permet d'identifier les substances actives ainsi que les impuretés susceptibles d'être présentes dans l'analysât.

- **Dosage de la substance active**

Cette partie du contrôle consiste à déterminer en précision la teneur en substance active dans le produit pharmaceutique analysé.

- **Dosage quantitatif des impuretés**

Les essais de pureté permettent une évaluation exacte de la teneur en impuretés (substances apparentées, métaux lourds, solvants résiduels, etc.) afin d'établir le profil de pureté d'une substance ou d'un produit.

Ce dernier représente un critère très sensible d'un produit, car il influence directement sa sécurité et qualité.

2. Outils du contrôle qualité des impuretés

Il existe une très grande variété de techniques analytiques qui peuvent être utilisées dans le contrôle des substances médicamenteuses et des impuretés dans les produits pharmaceutiques dont la spécificité, la performance et l'exactitude des résultats varient d'une à l'autre.

Les pharmacopées et les guidelines ICH recommandent certaines méthodes analytiques selon la nature de la substance recherchée et son origine :

- **Impuretés organiques**

Le contrôle des substances apparentées se fait généralement par des méthodes séparatives telle que la chromatographie sur couche mince CCM, la chromatographie en phase liquide à haute performance HPLC ou encore l'électrophorèse capillaire. [35]

- **Impuretés inorganiques**

Il se fait souvent par des techniques qualitatives et quantitatives permettant l'identification et la quantification de l'impureté recherchée, comme la spectrométrie d'émission atomique (SEA), la spectrométrie d'absorption atomique (SAA), ICP-SEA, ICP – MS. [35]

- **Solvants résiduels**

Pour le contrôle des solvants résiduels dans les produits pharmaceutiques, il est très recommandé d'utiliser la chromatographie en phase gazeuse CPG. [35]

Dans notre travail, deux méthodes ont été employées pour le contrôle des substances apparentées, à savoir : La chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) et La spectrofluorimétrie.

2.1. Chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC)

L'HPLC est la méthode la plus utilisée dans le contrôle des différents constituants des produits pharmaceutiques présentés sous différentes formes galéniques.

2.1.1. Principe

La HPLC est une méthode physicochimique permettant une séparation des constituants d'un échantillon circulé par une phase mobile avec une très haute pression qui dépasse les 100 bars, à travers une colonne chromatographique contenant une phase stationnaire assurant une très grande surface de contact.[42] [43]

Il existe plusieurs mécanismes de séparations utilisés pour la HPLC, le plus utilisé est celui de la chromatographie de partage qui met en jeu la solubilité de chacun des constituants dans la phase mobile et les différentes interactions de celui-ci avec les particules de la phase stationnaire. [43]

Ces caractéristiques conditionnent l'affinité de chaque constituant pour les deux phases, d'où une séparation très efficace et précise. [42]

Les substances séparées sont par la suite détectées à la sortie de la colonne par un détecteur associé à un enregistreur qui traduit les signaux détectés en des tracés dits chromatogrammes.

2.1.2. Appareillage

Le schéma présent représente les différentes parties de l'appareillage HPLC :

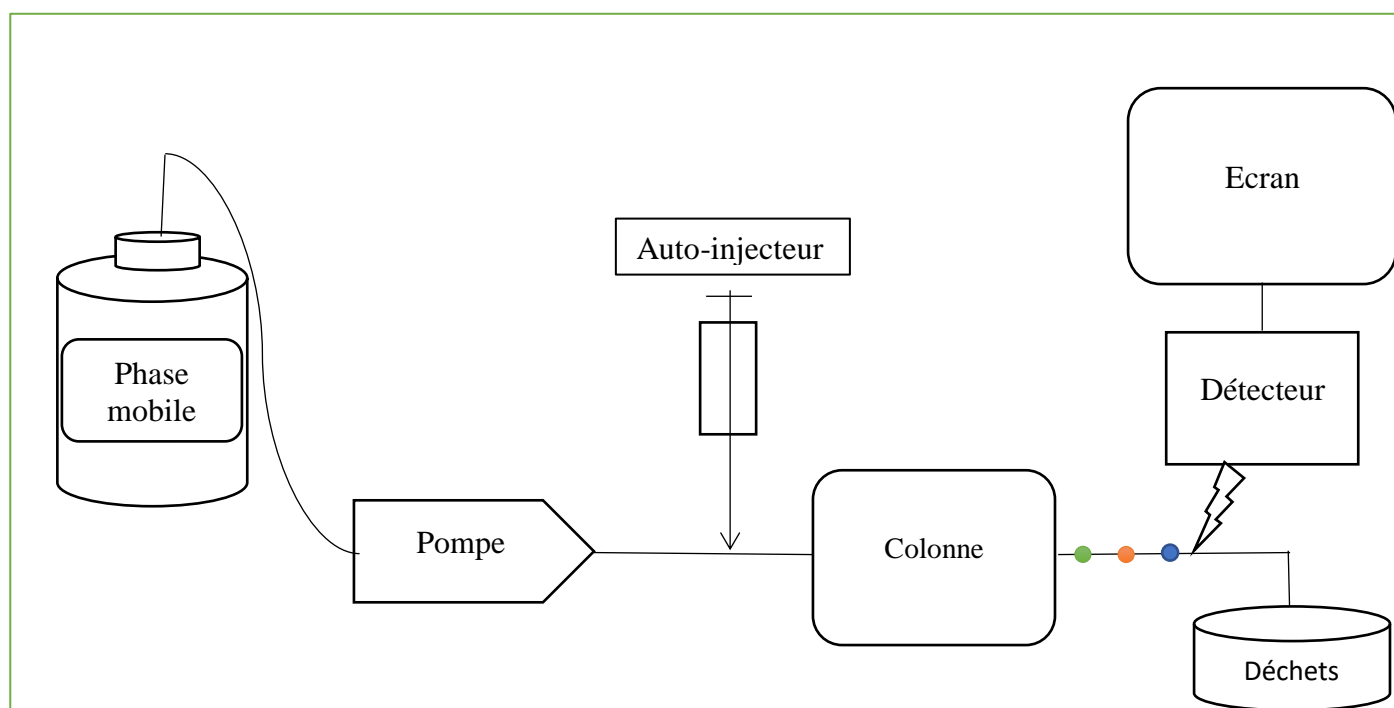


Figure 09 : Appareillage de la séparation des composants d'un échantillon par HPLC.

- **Phase mobile**

Il s'agit d'un solvant ou d'un mélange de solvants filtrés et dégazés qui assure le fonctionnement continu du système analytique pendant tout le temps d'analyse. Elle est conservée dans des réservoirs étiquetés en verre.

Un système analytique d'HPLC peut fonctionner selon 2 modes :

- Mode isocratique : Nécessitant une seule phase mobile qui circule avec le même débit pendant tout le temps d'analyse ;
- Mode gradient : Qui revendique 2 phases mobiles que circulent avec une variation du débit en s'assurant que le débit total correspond à 100% pendant le temps d'analyse.

- **Pompe**

La pompe est un outil qui permet de fournir un flux continu de la phase mobile avec une haute pression durant l'analyse. Elle permet aussi de s'assurer du transfert de l'injection de l'échantillon vers la phase stationnaire.

- **Injecteur**

Ce constituant du système est celui qui assure l'injection de l'échantillon contenant les substances à examiner dans la phase mobile afin qu'elles soient transportées par la suite à la prochaine station du système.

Les nouveaux appareils HPLC contiennent généralement des injecteurs automatiques.

- **Colonne chromatographique [42] [43]**

Une colonne chromatographique a une forme d'un tube droit étroit en acier inoxydable ou même en verre d'une longueur de 5 à 25 cm et un diamètre de 3 à 5 mm ; elle est destinée à contenir la phase stationnaire.

La phase stationnaire la plus utilisée est formée de microparticules poreuses en silice, de 3 à 5 μm de diamètre.

Ces fines particules constituent l'âme de cette méthode car elles fournissent une grande surface de contact avec les constituants de l'échantillon à analyser ce qui permet une meilleure séparation (Les substances qui ont une faible affinité vers la phase stationnaire sortent en premier de la colonne puis elles sont suivies par celles qui ont une affinité élevée).

- **Détecteur [43]**

Le détecteur est la partie de l'appareillage permettant de déceler les substances provenant de la colonne. Il doit être stable et doué d'une haute sensibilité à un temps de réponse rapide. Plusieurs types de détecteurs sont utilisés tels que : les détecteur UV-visible, fluorométrie, SM...etc

Le choix du détecteur se fait en fonction de la nature et des caractéristiques de l'échantillons analysé.

- **Ecran enregistreur**

L'écran enregistreur représente tout un système informatisé qui contrôle les paramètres de l'appareillage HPLC et convertisse les signaux captés par le détecteur en un tracé appelé chromatogramme.

2.1.3. Chromatogramme

Le chromatogramme est un tracé composé de pics gaussiens spécifiques aux substances détectées en sortie de la colonne à un temps de rétention bien précis.

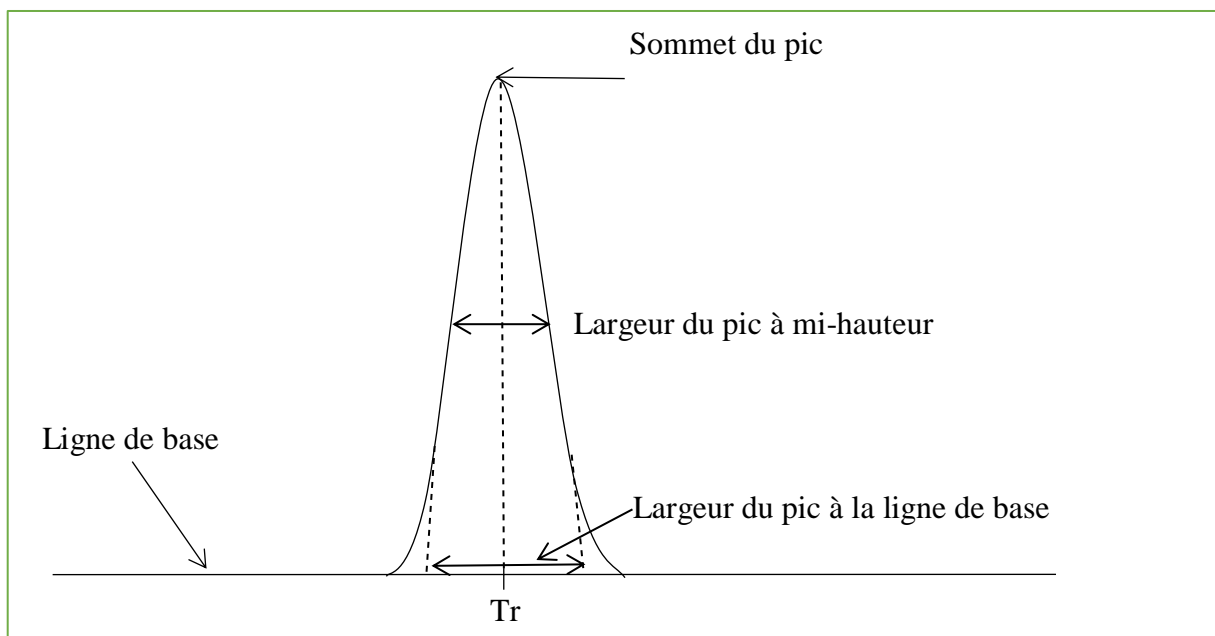


Figure 10 : Exemple d'un pic de chromatogramme d'HPLC.

2.1.4. Grandeurs à mesurer

La HPLC est utilisée dans l'identification, le dosage des composants de l'analysât introduit, en se basant sur la mesure de plusieurs paramètres.

- **Temps de rétention Tr [44]**

Le temps de rétention est un critère spécifique d'un élément analysé dans des conditions bien précises.

Il représente le temps que nécessite l'élément afin de traverser la colonne.

- **Résolution**

La résolution quantifié le degré de séparation entre 2 pics du chromatogramme. Elle est obtenue par l'équation suivante :

$$R_s = \frac{Tr_1 - Tr_2}{W_1 + W_2} \quad [44]$$

- Tr1 : temps de rétention du pic 1, Tr2 : temps de rétention du pic 2 ;
- W1 : largeur du pic 1 à mi-hauteur, W2 : largeur du pic 2 à mi-hauteur.

- **Nombre de plateaux théoriques**

Comme la résolution, le nombre de plateaux théoriques est une grandeur de séparation qui mesure l'efficacité de séparation.

$$N = 16 \left(\frac{Tr}{W} \right)^2 \quad [45]$$

- Tr : temps de rétention du pic ;
- W : largeur du pic à la base.

- **Facteur de capacité**

Le facteur de capacité mesure du degré de rétention de l'analyte, il reflète le rapport de la quantité d'un soluté dans la phase stationnaire et dans la phase mobile. [44]

$$K' = \frac{Tr - T_m}{T_m} \quad [42]$$

Avec :

- Tr : Temps de rétention ;
- Tm : Temps mort.

- **Facteur de symétrie ou d'asymétrie**

Sont des grandeurs mesurant la symétrie ou l'asymétrie du pic principal du chromatogramme. [46]

C'est deux grandeurs sont calculées à l'aide des équations suivantes :

- **Facteur de symétrie (As)**

$$As = \frac{W_{0.05}}{2d}$$

Avec :

- $W_{0.05}$: Largeur du pic au vingtième de sa hauteur ;
- d : Distance entre la perpendiculaire abaissée du maximum du pic et le bord d'entrée du pic au vingtième de sa hauteur.

- **Facteur d'asymétrie (Tf)**

$$Tf = \frac{a+b}{2a}$$

Avec :

- a : Distance entre la perpendiculaire abaissée du maximum du pic et le bord d'entrée du pic au vingtième de sa hauteur ;
- b : distance entre la perpendiculaire abaissée du maximum du pic et le bord de sortie du pic (mesurée à 5% de la hauteur du pic). [47]

2.2. Spectrométrie de fluorescence : Spectrofluorimétrie

La spectrofluorométrie est l'une des méthodes qui ont pu faire l'objet des méthodes du contrôle qualité des médicaments grâce à sa sensibilité, sélectivité et simplicité instrumentale.[48]

Elle s'applique aux substances fluorescentes naturellement ou rendues fluorescentes par des méthodes synthétiques. Ces molécules ont l'aptitude d'absorber une énergie lumineuse excitatrice et la réémettre dans toutes les directions à une longueur d'onde supérieure et avec une intensité plus faible. [48]

L'utilisation de la spectrofluorimétrie dans le contrôle des impuretés du produit étudié dans la partie pratique, découle de la susceptibilité de présence des impuretés fluorescentes provenant de la dégradation de l'acide clavulanique.

2.2.1. Principe

La spectrométrie de fluorescence est une méthode mettant en jeu l'interaction entre la lumière et la matière à examiner. Cela en excitant la substance par des photons appartenant au

domaine de l'UV- visible. Par la suite la substance va réémettre le photon à une longueur d'onde supérieure à celle de l'excitation afin de revenir à son état initial. [49]

Le principe de la spectrofluorimétrie est bien schématisé dans le diagramme de Jablonski.

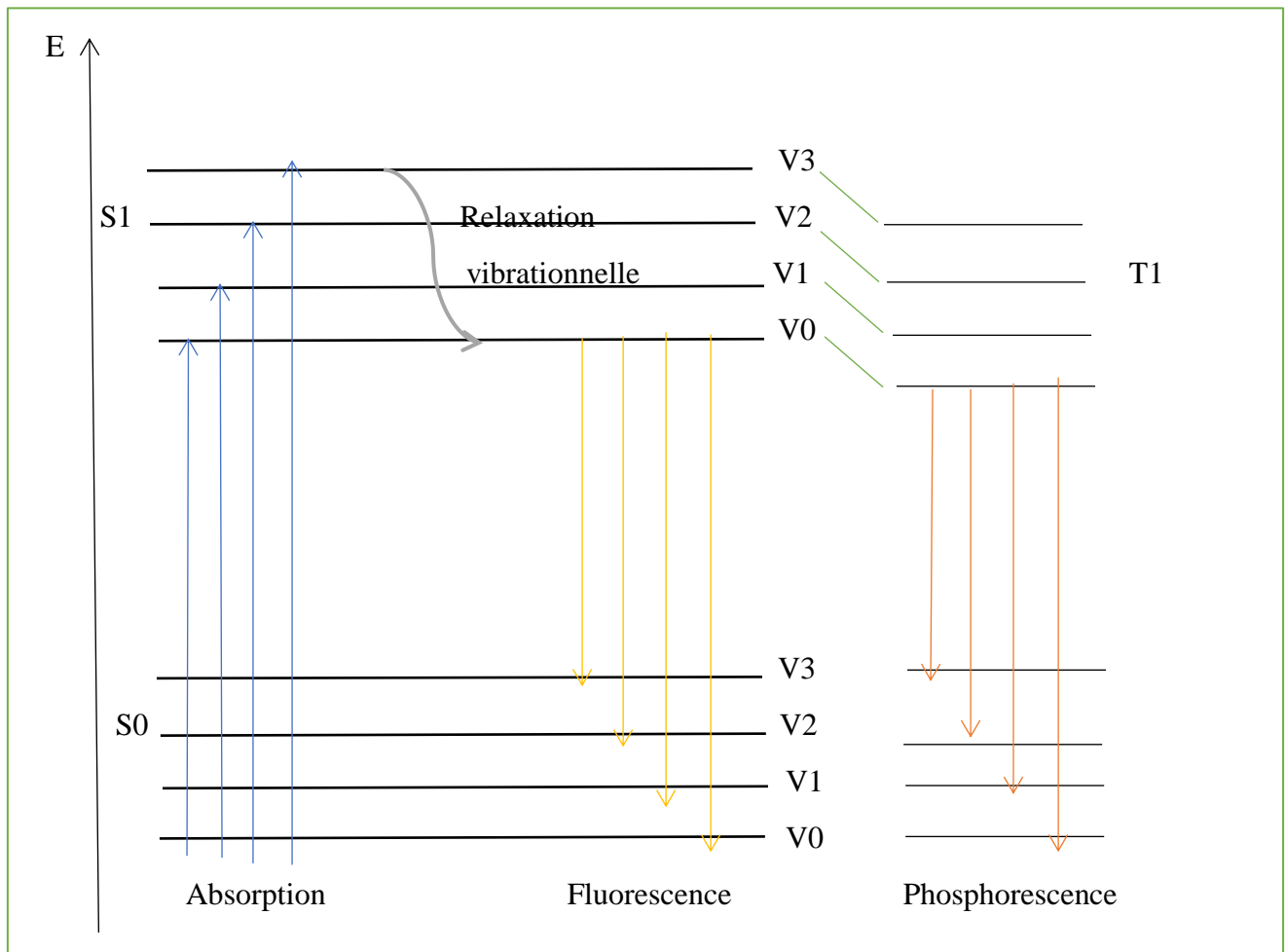


Figure 11 : Diagramme simplifié de Perrin-Jablonski. [49]

Pour fluorescer, la molécule doit être soit aromatique ou comporte des fluorophores naturels ou synthétiques pour pouvoir absorber et émettre un photon fournit par une source de lumière visible ou UV.

- **Absorption ou excitation**

L'absorption d'un photon lumineux à une longueur d'onde d'excitation λ_{ex} ; permet le passage de la molécule de son état fondamental à un état excité supérieur.

- **Relaxation vibrationnelle**

Est un phénomène de relaxation non-radioactive qui se traduit par le transfert de l'énergie au niveau vibrationnel le plus bas du même niveau énergétique excité.

- **Fluorescence**

La fluorescence s'agit d'un retour direct de la molécule vers son état fondamental. Elle se traduit par l'émission d'un photon excitant à partir de l'état singulet S1 pour revenir à son état fondamental singulet S0 à une longueur d'onde λ_{em} .

C'est un phénomène très rapide nécessitant entre 10^{-7} et 10^{-9} secondes.

- **Phosphorescence**

Est un phénomène de relaxation indirecte par passage d'un état excité triplet T1 à l'état fondamental singulet S0 à une longueur d'onde λ_{ph} plus grande que λ_{ex} et λ_{em} .

Contrairement à la fluorescence, ce phénomène n'est pas très fréquent et dure plus longtemps pouvant atteindre quelques minutes après l'exposition à la lumière excitatrice. [50]

Cette méthode fournit des informations qualitatives (la structure, l'identité et les niveaux énergétiques de la substance étudiée ainsi que les spectres d'excitation et d'émission à des longueurs d'onde bien définies) et quantitatives car l'intensité de la fluorescence est proportionnelle à la concentration de la substance. [48]

2.2.2. Appareillage [51]

L'appareillage spectrofluorimétrie est constitué des différentes parties schématisées dans la figure suivante :

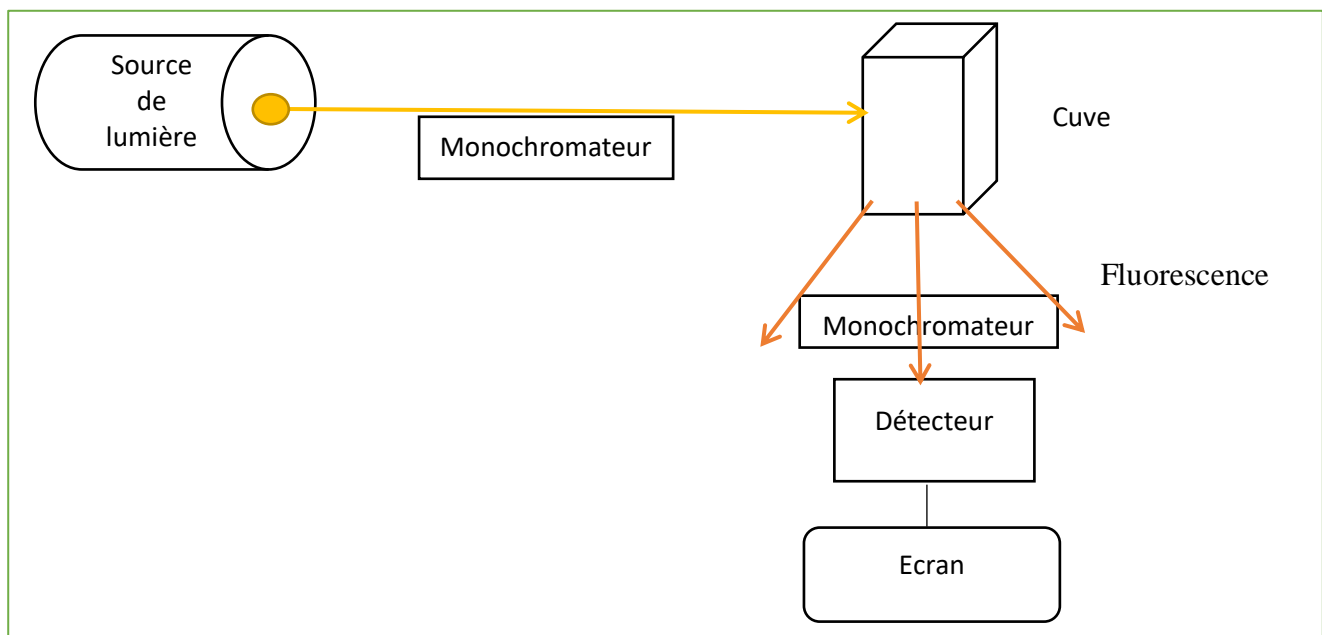


Figure 12 : Appareillage de la spectrofluorimétrie.

- **Source de lumière**

Les sources de lumière sont des lampes fournissant un fuseau lumineux UV ou visible polychromatique.

Il existe plusieurs types de lampes tels que les lampes au xénon, les diodes électroluminescentes (DEL), les diodes laser ...

- **Monochromateurs d'excitation et d'émission**

Les monochromateurs sont la partie de l'appareillage qui veille sur la séparation des différentes longueurs d'onde d'une source lumineuse et sélectionner les λ_{ex} et λ_{em} . Le monochromateur le plus utilisé est le réseau de diffraction.

- **Cuve de mesure**

Sont des cellules contenant l'échantillon à analyser.

- Pour des mesures dans l'UV : la cuve est à base de Quartz ;
- Pour des mesures dans le visible : la cuve est en verre ou plastique.

- **Détecteur**

Le détecteur est un dispositif permettant de mesurer le nombre de photons ou le signal moyen du faisceau émis par l'échantillon.

Il doit être placé à 90° du fuseau incident afin d'éviter que la lumière venant de la source ne fausse pas les résultats.

Deux types de détecteurs peuvent être utilisés en spectrofluorimétrie : Le photomultiplicateur et la caméra avec dispositif à transfert de charges.

- **Ecran enregistreur**

Représente tout un système d'analyse et de recueil de données.

2.2.3. Grandeurs à mesurer

La spectrométrie de fluorescence est une méthode de mesure de l'intensité de fluorescence d'un échantillon par rapport à celle d'un étalon de référence. Elle permet de mesurer certaines grandeurs qualitatives et quantitatives.

✓ Grandeurs qualitatives

Les spectres d'absorption (excitation) ou d'émission font partie des caractéristiques principales de la substance étudiée.

- **Spectre d'absorption**

Le spectre d'excitation permet de déterminer la variation de l'influence des différentes longueurs d'onde sur la fluorescence de la substance étudiée. Donc, il aide à déterminer la longueur d'onde qui correspond au maximum de la lumière absorbée. [51]

- **Spectre d'émission**

Le spectre d'émission permet de déterminer l'intensité relative des rayonnements émis à différentes longueurs d'onde. Cela veut dire l'influence de la variation des longueurs d'onde d'excitation sur l'intensité de la fluorescence émise par la substance.[51]

Ce spectre permet donc de déterminer la longueur d'onde pour laquelle l'émission de la fluorescence est maximale.

Ces deux caractéristiques qualitatives vont par la suite nous aider dans la quantification de la substance étudiée.

Les deux spectres cités précédemment sont une image miroir l'un de l'autre.

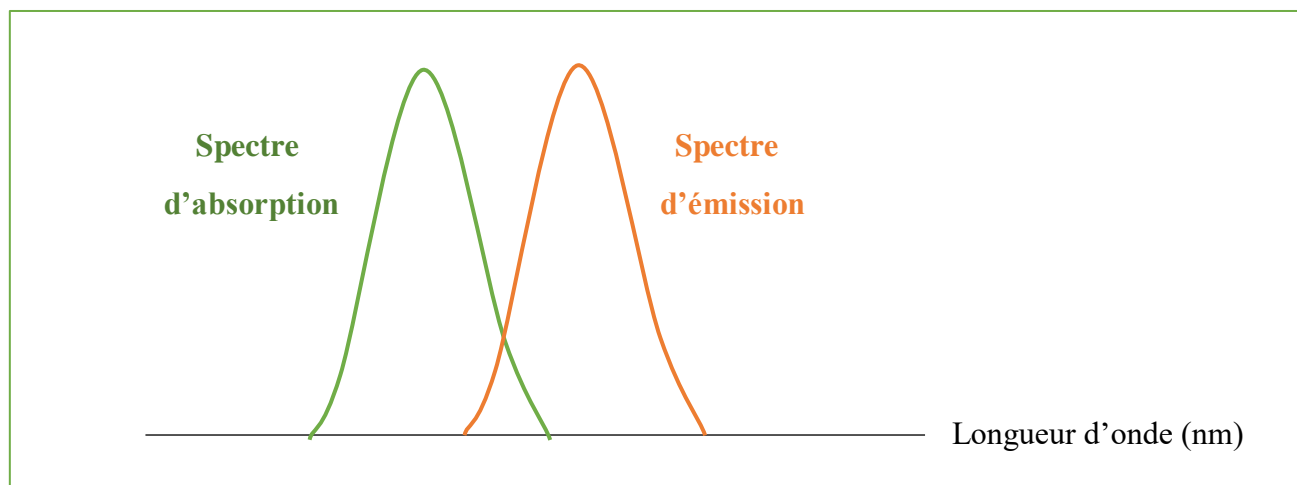


Figure 13 : Aspect de l'image miroir de spectres d'absorption et d'émission.

✓ Grandeurs quantitatives

- **Rendement quantique de la fluorescence (Φ_f)**

Le rendement quantique d'une substance correspond au rapport entre l'intensité de la fluorescence émise et l'intensité absorbée.[48]

$$\Phi_f = \frac{I_f}{I_{ab}} [48]$$

Avec :

I_f = intensité émise (de fluorescence) ;

I_{ab} = intensité absorbée.

- **Intensité de fluorescence (I_f)**

Pour une longueur d'onde d'excitation, l'intensité de fluorescence est influencée par plusieurs paramètres liés à la substance tels que le rendement quantique et la concentration de l'échantillon ou encore à la cellule de mesure comme le pH, la température et l'appareillage.[49]

L'intensité de fluorescence est calculée à l'aide de l'équation suivante :

$$I_f = 2,3 \times \Phi_f \times I_0 \times \epsilon \times L \times c [49]$$

Avec :

Φ = rendement quantique

I_0 = Intensité du rayonnement incident ;

ϵ = Coefficient d'absorption molaire ;

L = épaisseur de la cuve ;

C = Concentration molaire.

- **Temps de vie de fluorescence (τ)**

A chaque substance fluorescente est associé un temps de vie de fluorescence qui correspond à la durée d'excitation de celle-ci. Il est de 1 à 100 ns. [51]

$$\tau = \Phi \cdot \tau_n$$

Avec :

Φ = rendement quantique ;

τ_n = constante du temps intrinsèque de l'état excité.

2.3. Tests de conformité

Selon l'ICH, Les tests de conformité d'un système analytique est définis par « La vérification du système avant et pendant l'analyse afin de s'assurer de sa performance et que

les équipements, les opérations analytiques et les échantillons à tester constituent un système qui peut être évalué ». [22]

Donc les tests de conformité ou « Suitability tests », visent à confirmer que le système est conforme au moment de l'analyse faite par une méthode validée afin de prouver que les résultats obtenus sont aussi valides.

Les tests de conformité sont adaptés selon la méthode analytique utilisée, aux cas de non-conformités certaines mesures de corrections doivent être effectuées.

- **Répétabilité du système**

Autrement dite « Précision intra-analyse », elle définit la précision de l'analyse lorsqu'elle est reprise dans les mêmes conditions et après un court intervalle de temps. [23]

Pour le dosage des impuretés par les méthodes chromatographiques, elle est vérifiée par le calcul du coefficient de variation des résultats de l'analyse des injections répétées des substances de référence.

Ce coefficient est représenté par un pourcentage (RSD%) de l'écart entre chaque résultat et la moyenne, plus ce pourcentage est petit plus les résultats du contrôle sont précis et le système est répétable.

Partie pratique

Mise en application de l'ICH Q3B au contrôle qualité d'un produit fini

Introduction

Le travail effectué dans cette partie vise à appliquer la guideline ICH Q3B pour le contrôle des produits de dégradation dans un produit fini déjà enregistré : Amoxicilline/Acide clavulanique 1g/200mg.

L'Analyse a été réalisée au niveau de SAIDAL Antibiotical site de Médéa au niveau du laboratoire de contrôle qualité, service contrôle physicochimique pour une durée de 15 jours.

L'analyse a été effectuée sur 2 lots : un lot de routine et un lot de stabilité pour pouvoir mettre en évidence l'accentuation des taux des produits de dégradation en dehors de la durée de stabilité d'un produit pharmaceutique ce qui altère la qualité et la conformité du produit.

Pour effectuer ce contrôle, on a utilisé la méthode de contrôle des impuretés dans ce produit inscrite au niveau de la pharmacopée britannique 2020.

**1. Présentation du terrain de stage :
SAIDAL Antibitical (Site de Médéa).**

L'industrie pharmaceutique est une branche de l'industrie qui se consacre à la découverte, au développement, à la fabrication, au contrôle et à la commercialisation des médicaments pour la santé humaine.

Le groupe SAIDAL est un partenaire industriel qui a pu avoir une place principale dans l'industrie pharmaceutique en Algérie.



Figure 14 : Logo du groupe SAIDAL.

SAIDAL a été créé en avril 1982 suite de la restructuration de la Pharmacie Centrale Algérienne (PCA) et a bénéficié, dans ce cadre, du transfert des usines d'El Harrach, de Dar El Beida et de Gué de Constantine. [51]

Il lui a été également transféré en 1988, le Complexe "Antibiotiques" de Médéa dont la réalisation venait d'être achevée par la SNIC (Société Nationale des Industries Chimiques).

La figure ci-dessous représente l'organigramme de cette filiale.

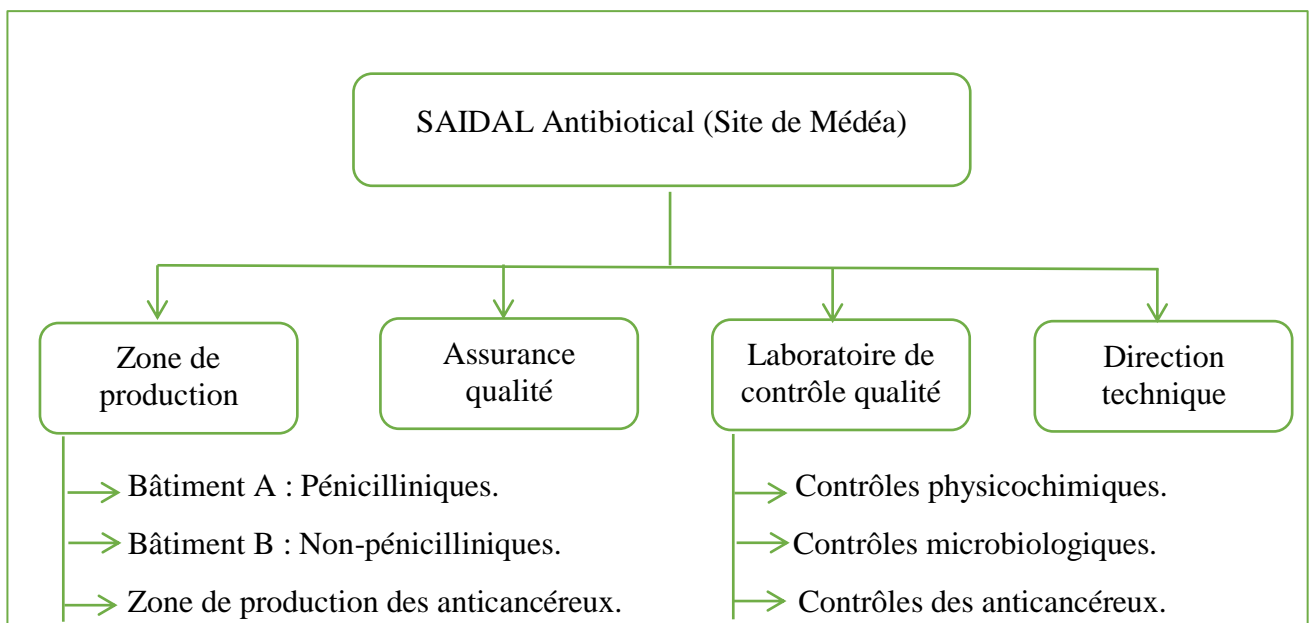


Figure 15 : Structure du site de production SAIDAL Médéa.

Le site de production SAIDAL Médéa est un site spécialisé dans la fabrication des produits pénicilliniques ou encore des non-pénicilliniques sous différentes formes galéniques (Comprimés, gélules, poudre pour préparation injectable, sirops, formes pâteuses, solvants, solutions injectables et les suspensions buvables). [51]

- **Produits SAIDAL Antibiotical site de Médéa**

Le tableau suivant représente quelques produits fabriqués au niveau de ce site.

Tableau 20 : Produits pharmaceutiques fabriqués par SAIDAL Antibiotical-Médéa.[51]

Forme galénique	Produits (DCI)
Comprimé	PARACETAMOL 500mg METFORMINE 1000 mg METFORMINE 850 mg PHENOXYMETHYL PENECILLINE 1000000 UI
Gélules	AMOXICILLINE 500 mg AMOXICILLINE 1g AMLODIPINE 5 mg
Injection	AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE PPPI 1g/200mg AMOXICILLINE PPPI 500mg BENZATHINE BENZYL PENECILLINE 600000 UI
Sirop	KETOTIFENE 1mg/1ml LORATIDINE 0.1% CYPROHEPTADINE DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE 0.5mg/5ml
Crème	TERBINAFINE 1% ACIDE FUSIDIQUE 2%
Pommade	NYSTATINE/ TRIAMCYNOLONE/NEOMYCINE ACIDE FUSIDIQUE 2% BETAMETHASONE/ACIDE SALYCILIQUE 0.05%/3% CHLORTETRACYCLINE3%
Suspension buvable	AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE 100mg/12.5mg/ml

2. Présentation de la molécule de travail

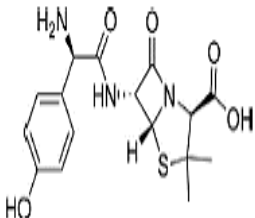
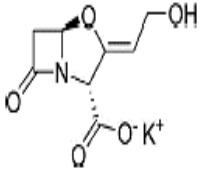
Amoxicilline/acide clavulanique est une association d'une pénicilline (Amoxicilline) à un inhibiteur de la β lactamase (Acide clavulanique) utilisée dans le traitement des infections lorsque l'amoxicilline seule n'est pas suffisante. [52]

L'Amoxicilline est un antibiotique pénicillinique semi-synthétique de la famille des β lactamine agissant par inhibition de la synthèse du peptidoglycane ce qui conduit à l'affaiblissement de la paroi cellulaire et donc la lyse et la mort de la bactérie.

L'acide clavulanique est un puissant inhibiteur des bêta lactamases produites par des bactéries gram + et gram -. [52]

Le tableau suivant représente quelques propriétés physicochimiques de ces deux molécules.

Tableau 21 : Propriétés physicochimiques des substances Amoxicilline et acide clavulanique. [53][54]

Substance	Formule chimique	Nom selon l'IUPAC	Propriétés
Amoxicilline C₁₆H₁₉N₃O₅S		(2S,5R,6R) acide-6- {[(2R)-2-amino-2-(4- hydroxyphenyl)-acetyl] amino}-3,3- diméthyl-7-oxo-4-thia- 1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylique trihydraté.	Aspect : Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche Masse moléculaire : 419,4 g/mol - Solubilité : Peu soluble dans l'eau, Très peu soluble dans l'éthanol a 96%, insoluble dans les huiles grasses. Se dissout dans les acides dilués et les solutions diluées d'hydroxyde alcalin.
Acide clavulanique C₈H₈KNO₅		Potassium (2R,3Z,5R)- 3-(2- hydroxyethylidene)-7- oxo-4-oxa-1- azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylate de potassium.	- Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, Hygroscopique. - Masse moléculaire : 237.3 g/mol - Solubilité : Facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol 96%, très peu soluble dans l'acétone.

Le tableau 22 représente les caractéristiques du produit fini étudié.

Tableau 22 : Présentation de l'Amoxicilline/acide clavulanique 1g/200mg. [55]

Amoxicilline/acide clavulanique 1g/200mg	
DCI	Amoxicilline sodique / Acide clavulanique (Clavulanate de potassium)
Dosage	1g/200mg par flacon
Forme galénique	Poudre blanche pour préparation injectable Très soluble dans l'eau
Type	Générique
Voie d'administration	Voie intraveineuse stricte
Classe pharmacologique	Pénicillinique
Classe thérapeutique	Infectiologie
Fabriquant	SAIDAL Antibiotical
Conditionnement	Boite de 20 flacons
Destination	Usage hospitalier
Indications	<p>Infections :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Respiratoires basses ; - ORL ; - Gynécologiques ; - Digestives et intra-abdominales ; - Rénales et urogénitales ; - Septicémiques et endocardiques ; - Cutanée, ostéoarticulaires, <p>Prophylaxie des infections post-opératoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ORL, Gastrostomie endoscopiques percutanées, cholécystectomies.
Mode d'administration	<ul style="list-style-type: none"> - Ne préparer la solution qu'au moment de l'injection ; - Ne pas utiliser comme solvant des solutions injectables à bases du glucose, de bicarbonate de sodium ; - Il est déconseillé de mélanger ce produit dans la même seringue ou dans le même flacon de perfusion.
Interactions médicamenteuses	– Allopurinol, corticoïdes et aminosides.
Posologie	<ul style="list-style-type: none"> - Adulte : *Dose habituelle : 1 g/200 mg toutes les 8 heures. *Pour soigner les infections pendant et après une intervention chirurgicale : 1 g/200 mg avant l'intervention lors de l'administration de l'anesthésique.

3. Matériel et méthodes analytiques

3.1. Matériel et réactifs

3.1.1. Verrerie et petit matériel du laboratoire

- Fioles jaugées de 10 ml, 50ml, 20ml, 25 ml, 50ml, 100ml, 200ml, 1000ml, 2000ml ;
- Bécher de 50ml ; 1000ml ;
- Eprouvettes de 1l ;
- Pipette graduée de : 0.5ml ;
- Filtre Whatman (porosité 47 μm) ;
- Spatules,
- Seringues de 10 ml ;
- Bain ultrason ;
- Agitateur électromagnétique ;
- pH mètre ;
- Balance analytique (RADWAG AS 220 R2 plus).
- Vials d'injection HPLC ;
- Cellule de lecture en quartz pour spectrofluorimètre ;

Les figures suivantes représentent quelques verreries et matériels du laboratoire :



Figure 16 : Fioles jaugées de 10 et 200 ml.



Figure 17 : Bécher.

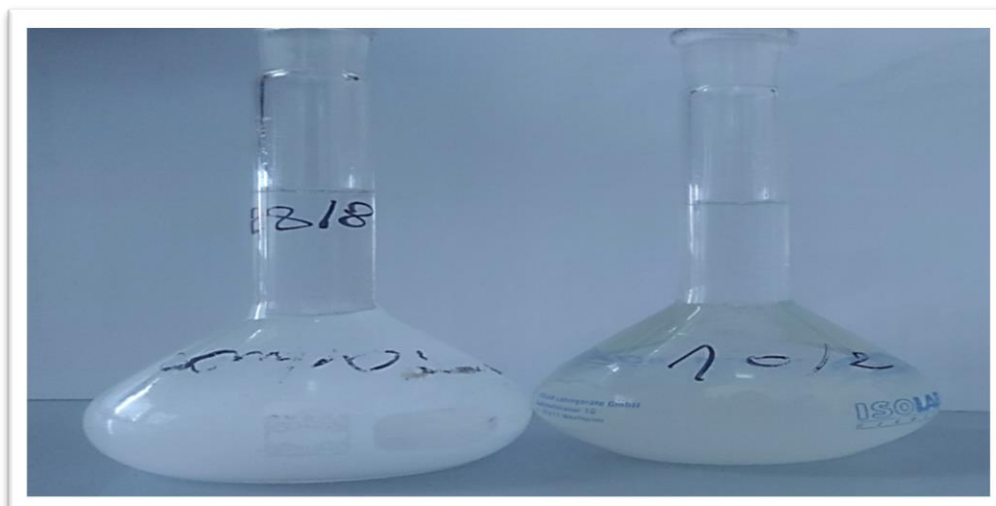


Figure 18 : Fioles jaugées de 2 l.



Figure 19 : Eprouvette de 1l.



Figure 20 : Vials pour HPLC.

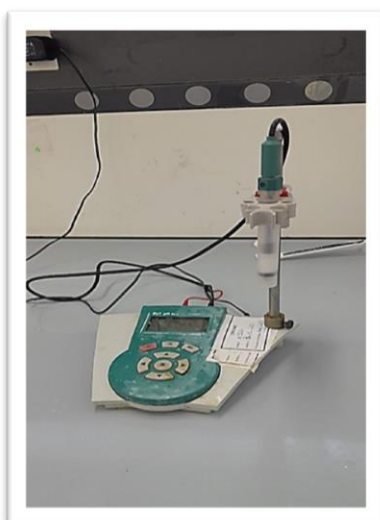


Figure 21 : pH mètre.



Figure 22 : Bain Ultrason.



Figure 23 : Balance analytique RADWAG AS 220 R2 plus.

3.1.2. Equipements

- Chromatographe liquide haute performance couplé à un détecteur à barrette d'iode (PDA) (SHIMADZU) ;
- Spectrofluorimetre (SHIMADZU).

Les figures suivantes représentent les équipements utilisés :

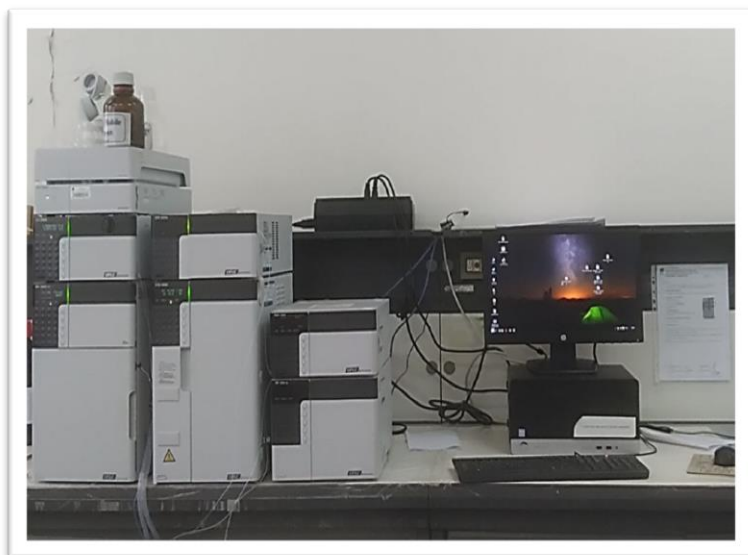


Figure 24 : Appareillage HPLC-SHIMADZU.



Figure 25 : Colonne HPLC employée pour contrôle des impuretés de l'Amoxicilline.

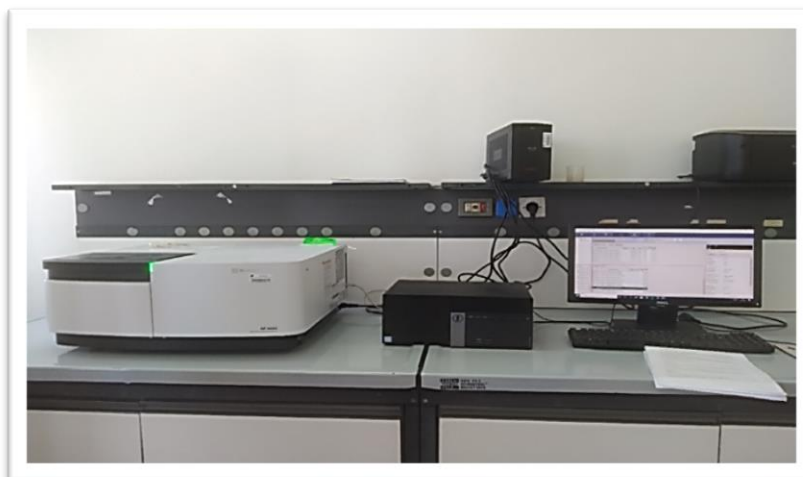


Figure 26 : Spectrofluorimetre – SHIMADZU.

3.1.3. Standards

- Standard Amoxicilline BPCRS ($p=876.77\mu\text{g}/\text{mg}$);
- Standard impuretés de l'Amoxicilline BPCRS ;
- Standard acide clavulanique : Sulfate de quinine BPCRS.

Les figures suivantes représentent quelques réactifs et standards utilisés :

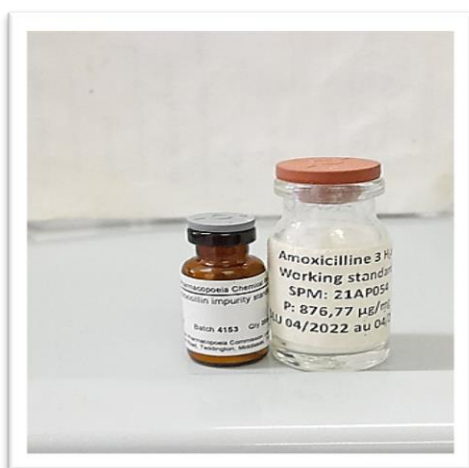


Figure 27 : Standard Amoxicilline et standard impuretés de l'amoxicilline



Figure 28 : Standard acide clavulanique

3.1.4. Réactifs

- Méthanol (grade HPLC) ;
- Dihydrogénophosphate de sodium ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) ;
- Acide orthophosphorique (H_3PO_4) ;
- Acide sulfurique (H_2SO_4) ;

- Hydroxyde de sodium (NaOH) ;
- Eau purifiée ;

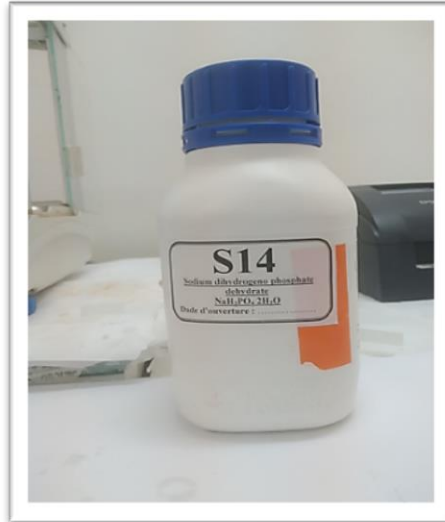


Figure 29 : Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté.

3.1.5. Echantillons

Le contrôle a été effectué sur 6 lots des produits : 3 lots de routine et 3 lots de stabilité, nous allons par la suite discuter les résultats du contrôle de 2 lots :

- Un lot de routine : 028/8, Date de Fab : Mars 2023 ; Date de Exp : Mars 2025.
- Un lot de stabilité : 010/1. Date de Fab : Mars 2018 ; Date de Exp : Mars 2020.

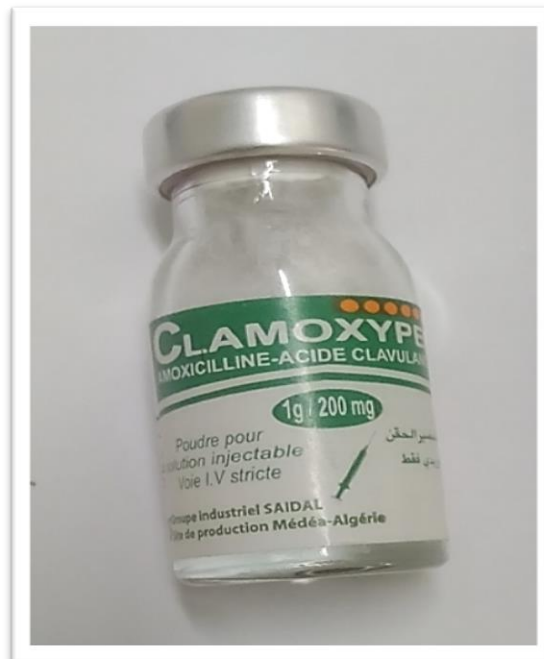


Figure 30 : Produit fini Amoxicilline/ Acide clavulanique 1g/200mg.

3.2.Méthodes de contrôle des impuretés

Pour réaliser ce contrôle, on a suivi la méthode inscrite à la pharmacopée britannique (BP-2020) ;

Le contrôle des impuretés de ce produit fini fait appel à l'utilisation de deux méthodes analytiques :

- HPLC pour le contrôle des produits de dégradation de l'amoxicilline ;
- Spectrofluorimétrie pour le contrôle des impuretés fluorescentes de l'acide clavulanique.

3.2.1. Identification et dosage des impuretés liées à l'Amoxicilline

Le contrôle des impuretés liées à l'Amoxicilline a été fait par HPLC en utilisant un système gradient.

✓ Préparation des phases mobiles

• Phase mobile A

- A l'aide d'une balance analytique, Pesez 15.6g du Dihydrogénophosphate de sodium ;
- Versez le réactif pesé dans une fiole de 1000 ml puis ajoutez 800 ml d'eau purifiée ;
- Agitez à l'aide d'un agitateur électromagnétique jusqu'à dissolution ;
- Ajustez le pH du mélange jusqu'à 4.2 en ajoutant des gouttes de l'acide orthophosphorique avec contrôle continu de la valeur du pH par le pH mètre ;
- Complétez le volume jusqu'au trait de jauge avec de l'eau purifiée-;
- Filtrez la solution obtenue avec un filtre wathman (porosité 47 μm) ;
- Remplissez le flacon étiqueté et dédié à la phase mobile A ;
- Soniquez la phase mobile A préparée au bain ultrason pendant 10 min puis la laissez refroidir.



Figure 31 : Ajustement du pH par l'acide orthophosphorique.

- **Phase mobile B**

- Dans un bécher 1000ml, ajoutez à 100 ml du tampon (phase mobile A) ;
- Un volume de 900 ml méthanol ;
- Filtrez la solution obtenue avec un filtre wathman (porosité 47 μm) ;
- Remplissez le flacon étiqueté et dédié à la phase mobile B ;
- Soniquez la phase mobile B préparée au bain ultrason pendant 10 min puis la laissez refroidir.



Figure 32 : Filtration de la phase mobile B.

- ✓ **Préparation des solutions standards**

Les solutions doivent être préparées au moment de l'analyse et injectées immédiatement pour éviter de provoquer la dégradation des PA.

- **Solution Standard Amoxicilline**

- A l'aide d'une balance analytique, pesez 57 mg du STD Amoxicilline ;
- Versez la prise d'essai dans une fiole de 100 ml ;
- Complétez le volume jusqu'au trait de jauge avec tampon (phase A) ;
- Homogénéisez la solution par retournement ;
- A l'aide d'une pipette, prélevez un volume de 1ml de la solution obtenue ;
- Diluez ce volume dans un volume final de 10 ml ;
- Filtrez un certain volume de la solution préparée à travers un filtre nylon 0,45 μm ;
- Remplissez la vial avec 1 ml de la solution filtrée ;
- Analysez par HPLC-PDA.

- **Solution Standard impuretés de l'Amoxicilline**

Le standard BPCRS utilisé dans notre étude contient l'amoxicilline trihydratée et l'ensemble des impuretés : Diketopiperazine (impureté C), Acide penicilloïque de l'amoxicilline (Impureté D) et Amoxicilline dimer 2 (impureté J).

- A l'aide d'une balance analytique, pesez une masse de 5 mg du standard BPCRS ;
- Versez la prise d'essai dans une fiole de 10 ml ;
- Complétez le volume jusqu'au trait de jauge avec tampon (phase A) ;
- Homogénéisez la solution par retournement ;
- Filtrez un certain volume de la solution préparée à travers un filtre nylon 0,45 µm ;
- Remplissez la vial avec 1 ml de la solution filtrée ;
- Analysez par HPLC-PDA. ;

✓ **Préparation des solutions échantillons à analyser**

- Préparez une solution pour chaque lot à analyser ;
- A l'aide d'une balance analytique, Pesez une prise d'essai équivalente à 0,1g d'Amoxicilline, soit 130 mg de l'échantillon poudre ;
- Versez la pesée dans une fiole de 200 ml ;
- Complétez le volume jusqu'au trait de jauge avec tampon (phase A) ;
- Homogénéisez la solution par retournement ;
- Filtrez un certain volume de la solution préparée à travers un filtre nylon 0,45 µm ;
- Remplissez la vial avec 1 ml de la solution filtrée ;
- Analysez par HPLC-PDA.

✓ **Conditions chromatographiques [55]**

Tableau 23 : Conditions chromatographiques du contrôle des impuretés de l'amoxicilline par HPLC-PDA.

Colonne chromatographique	Colonne en acier inoxydable (5 cm 4.6mm 3 µm) garnie de gel en silice octadecylsilyle C18
Température de la colonne	20 °C
Débit	1.5 ml /min
Longueur d'onde de détection	230 nm
Type de détecteur	Barrette d'iode (PDA)
Volume d'injection	20µl
Mode d'élution	Gradient
Durée d'analyse	4 heures

Le tableau suivant montre les intervalles d'élution des phases mobiles pendant le temps de l'analyse.

Tableau 24 : Elution des phases mobiles pendant le temps de l'analyse.

Temps (min)	Phase mobile A (%v/v)	Phase mobile B (% v/v)	Commentaires
0-4	100	00	Isocratique
4-8	100→70	00→30	Gradient
8-18	70	30	Isocratique
18-25	70→100	30→00	Gradient
25-30	100	00	Rééquilibration

Le tableau 25 résume la séquence d'injections des solutions à analyser.

Tableau 25 : Séquence d'injections des solutions à analyser.

Solution	Nombre d'injections
Standard Amoxicilline	3 injections
Standard des impuretés	1 injection
Lot 028/8	1 injection
Lot 010/1	1 injection

✓ Critères d'acceptation

Le test n'est valide que si le chromatogramme obtenu avec la solution standard impuretés de l'amoxicilline ressemble au chromatogramme fourni avec l'étalon d'impureté d'Amoxicilline BPCRS.

- **Identification des impuretés**

Selon la BP 2020, les impuretés C, D et J sont identifiées par rapport aux temps de rétention cités dans le tableau suivant.

Tableau 26 : Temps de rétention des impuretés C, D et J liées à l'amoxicilline selon la BP 2020.

Substance	Temps de rétention
Amoxicilline	Environ 3 min
Impureté C : Diketopiperazine	Environ 9 min
Impureté D : Acide penicilloïque de l'amoxicilline	Environ 2 min
Impureté J : Amoxicilline dimer 2	Environ 10 min

Selon les spécifications de la pharmacopée britannique : [55]

- **Impuretés identifiées D, J et C**

L'aire de tout pic dû à l'impureté D, J ou C n'est pas supérieur à la moitié de l'aire du pic principal obtenu avec la solution standard Amoxicilline, ce qui représente 5% ;

- **Autres impuretés (impuretés inconnues)**

L'aire de tout autre pic secondaire n'est pas supérieure à 0.3 de l'aire du pic principal de la solution standard Amoxicilline qui représente 3% ;

- **Impuretés totales**

La somme des aires de tous les pics secondaires n'est pas supérieure à 1.5 de l'aire du pic principal obtenue avec la solution standard Amoxicilline qui représente 15%.

✓ **Formules de calcul**

- **Impuretés identifiées D, C et J**

$$\text{Impureté (\%)} = \frac{\text{Aire de l'impureté} \times 5}{\frac{1}{2} \text{ l'aire du pic principal du standard Amoxicilline}}$$

- **Autres impuretés (impuretés inconnues)**

Pour calculer le pourcentage des impuretés inconnues, on prend en considération l'aire du pic secondaire max puis on applique une limite d'exclusion pour les autres pics.

$$\text{Pourcentage du pic max} = \frac{\text{Aire de l'impureté} \times 3}{0.3 \text{ l'aire du pic principal du standard Amoxicilline}}$$

- **Impuretés totales**

Σ Aires secondaires = Σ Tous les Aires - (Aire Amoxicilline+ Aire Acide clavulanique).

$$\text{Impuretés totales (\%)} = \frac{\Sigma \text{ Aires secondaire} \times 15}{1.5 \text{ l'aire du pic principal du standard Amoxicilline}}$$

✓ **Conformité du système**

Les paramètres de conformité de système sont mentionnés dans le tableau suivant :

Tableau 27 : Limites des paramètres de conformité de système de la HPLC.[45] [46] [47] [55]

Paramètre de conformité	Limites
Répétabilité du système	RSD % ≤ 0.62 pour 3 injections répétées selon USP.
Résolution %	La résolution entre les pics dus à l'Amoxicilline et à l'impureté D est d'au moins 2.0.
Facteur d'asymétrie	< 2 selon l'USP

3.2.2. Contrôle des impuretés fluorescentes liées à l'acide clavulanique

Le contrôle de ces impuretés fluorescentes a été fait par quantification de la fluorescence émise par l'échantillon en utilisant un spectrofluorimètre.

✓ Préparation des solutions

- **Tampon 0.1M, pH=5**

- A l'aide d'une balance analytique, pesez 15.6g de Dihydrogénophosphate de sodium ;
- Dans une fiole de 1000 ml, ajoutez 800 ml de l'eau distillée à la prise d'essai ;
- A l'aide d'un agitateur électromagnétique, agitez le mélange jusqu'à dissolution ;
- Ajustez le pH jusqu'à 5 par NaOH ;
- Complétez le volume de par l'eau purifiée à 1000 ml.

- **Solutions Standard**

Pour atteindre une concentration de 0.45 µg/ml :

- A l'aide d'une balance analytique pesez 10.5mg de quinine sulfate ;
- Versez la prise d'essai dans une fiole de 50 ml ;
- Complétez le volume par l'acide sulfurique 0.5M pour obtenir la solution S1 ;
- Versez 1ml de la solution S1 dans une fiole de 25 ml ;
- Complétez par l'acide sulfurique 0.5M pour produire la solution S2 ;
- Pour effectuer la 3eme dilution, versez 1 ml de la solution S2 dans une fiole de 20 ml ;
- Complétez le volume par l'acide sulfurique 0.5M.

Remarque : la fluorescence de la quinine sulfate est 118 fois plus intense que celle du polymère de Clavulanate.

- **Echantillons**

Préparez une solution pour chaque lot à analyser

- A l'aide d'une balance analytique, Pesez une prise d'essai équivalente à 100mg de l'acide clavulanique, soit 650 mg de l'échantillon poudre
- A l'aide d'une balance analytique pesez 650 mg de l'échantillon ;
- Mettez la prise d'essai dans une fiole de 100 ml et ajoutez 50 ml du tampon ;
- Agitez pendant 1 min par agitateur électromagnétique ;
- Soniquez au bain ultrason pendant 5min ;
- Complétez le volume par le tompan ;
- Filtrerez la solution obtenue à l'aide d'un filtre à seringue.

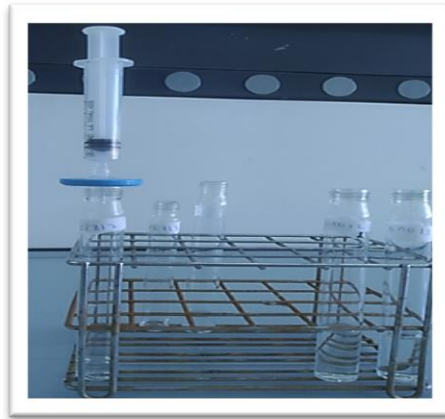


Figure 33 : Filtration par filtre à seringue.

✓ **Conditions de mesure**

Configurez le programme selon les conditions analytiques suivantes :

- Longueur d'onde d'excitation maximale $\lambda_{ex} = 360 \text{ nm}$;
- Longueur d'onde d'émission maximale $\lambda_{em} = 440 \text{ nm}$.
- Remplissez les cellules du spectrofluorimètre pour faire les lectures :
 - 3 lectures de la fluorescence du blanc (Tampon) ;
 - 6 lectures de la fluorescence du standard ;
 - 2 lectures de la fluorescence de chaque lot.

✓ **Critères d'acceptation**

Selon la pharmacopée britannique :

- La fluorescence totale de l'échantillon doit être inférieure à la fluorescence du standard qui représente 5%.
- La fluorescence du standard Acide clavulanique = 170.410.

✓ **Formule de calcul**

Le pourcentage des impuretés fluorescentes du lot est calculé à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Teneur (\%)} = \frac{\text{Intensité de la fluorescence du lot} \times 5}{\text{Intensité de la fluorescence du standard acide clavulanique}}$$

4. Résultats et discussions

4.1. Identification et dosage des impuretés liées à l'Amoxicilline

4.1.1. Phase mobile A

La figure suivante représente le chromatogramme correspondant à la phase mobile A.

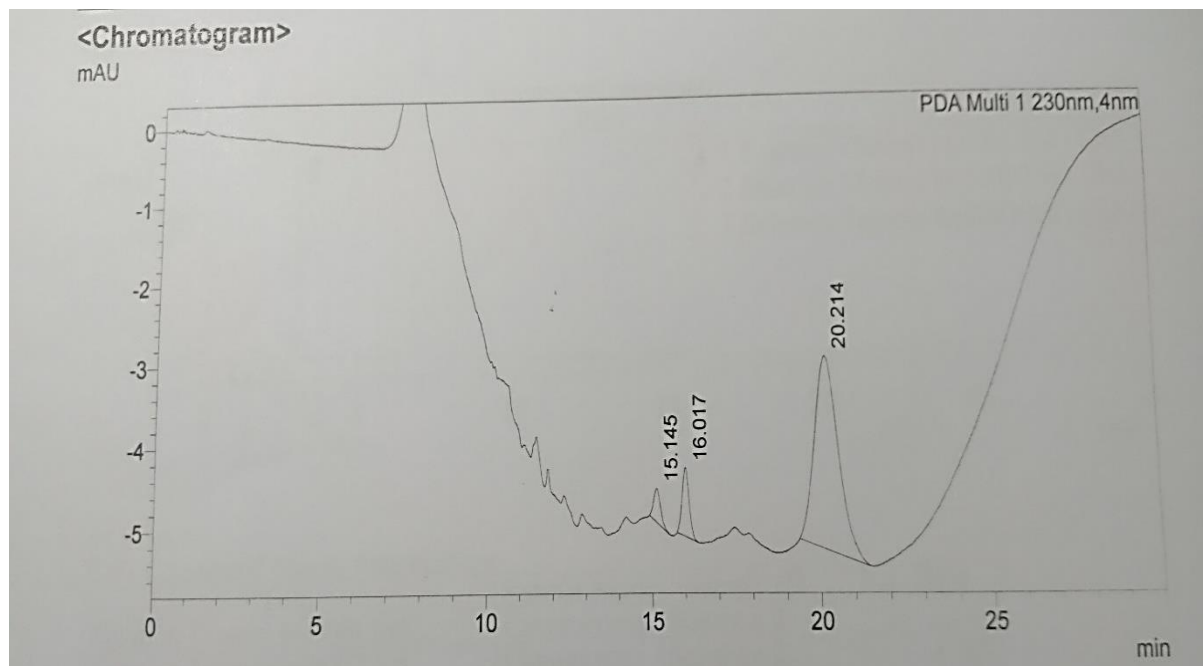


Figure 34 : Chromatogramme correspondant à l'analyse de la phase mobile A.

Le tableau 28 représente les pics chromatographiques liés à la phase mobile A.

Tableau 28 : Pics chromatographiques liés à la phase mobile A.

Pic	Temps de rétention (min)	Aire	Hauteur
1	15.145	5874	407
2	16.017	12095	829
3	20.214	112052	2323
Total		130021	3559

Les trois pics repérés sont directement liés à la phase mobile A. Ils ne seront pas pris en considération dans l'interprétation des chromatogrammes des échantillons.

4.1.2. Phase mobile B

La figure suivante représente le chromatogramme correspondant à l'analyse de la phase mobile B.

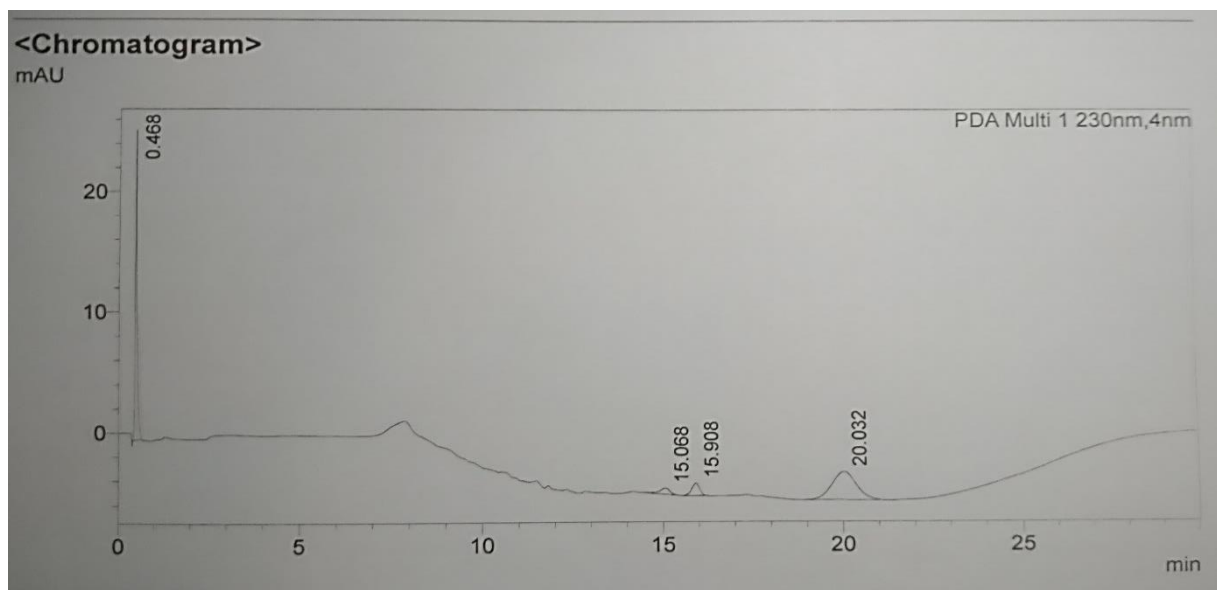


Figure 35 : Chromatogramme correspondant à l'analyse de la phase mobile B.

Les pics chromatographiques liés à la phase mobile B sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 29 : Pics chromatographiques liés à la phase mobile B.

Pic	Temp de rétention (min)	Aire	Hauteur
1	0.468	88541	25768
2	15.068	11237	517
3	15.908	15924	1026
4	20.032	111426	2318
Totale		227129	29629

Les pics repérés sont liés à la phase mobile B, ils ne seront pas pris en considération dans l'interprétation des chromatogrammes des échantillons.

4.1.3. Solution standard de l'Amoxicilline

La figure suivante représente le chromatogramme relatif à l'analyse du standard amoxicilline.

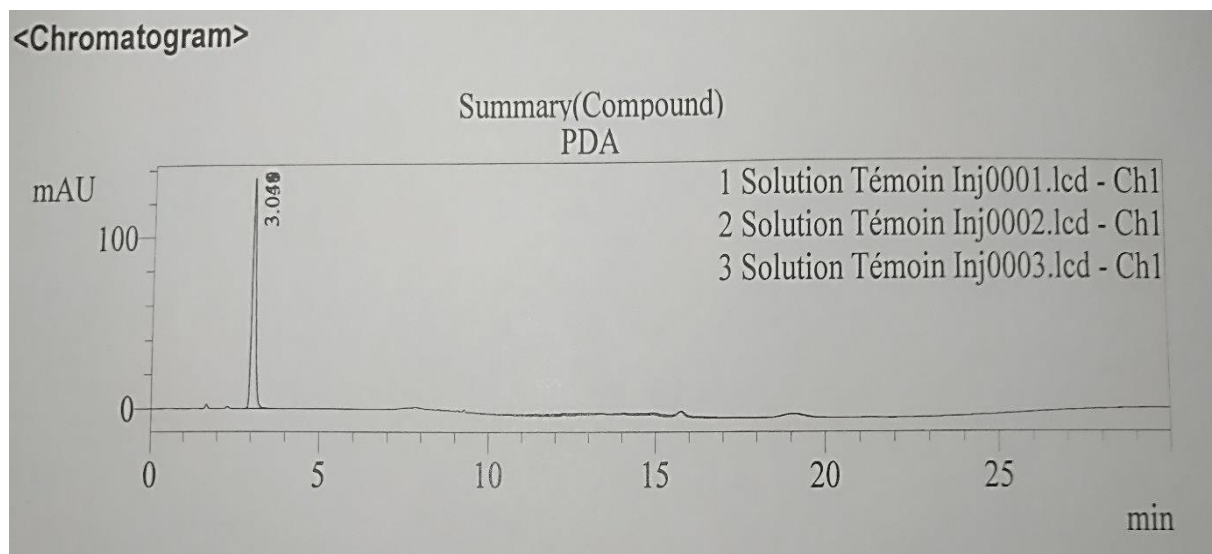


Figure 36 : Chromatogramme du standard amoxicilline.

Le tableau suivant définit les différents paramètres chromatographiques obtenus avec la solution standard amoxicilline.

Tableau 30 : Paramètres chromatographiques du standard Amoxicilline.

	Temps de rétention (Min)	Aire	Hauteur	Facteur d'asymétrie
Injection 01	3.041	1049682	134511	1.128
Injection 02	3.049	1051579	134549	1.127
Injection 03	3.056	1052929	134810	1.126
Moyenne	3.049	1051397	134623	1.127
RSD %	0.236	0.155	0.121	0.075
Maximum	3.056	1052929	134810	1.128
Minimum	3.041	1049682	134511	1.127
Déviatiion du standard	0.007	1631	163	0.001

Le temps de rétention de l'Amoxicilline standard est 3,049 min.

4.1.4. Solution standard des impuretés BPCRS de l'Amoxicilline

La figure suivante représente le chromatogramme fourni avec l'étalon de références.

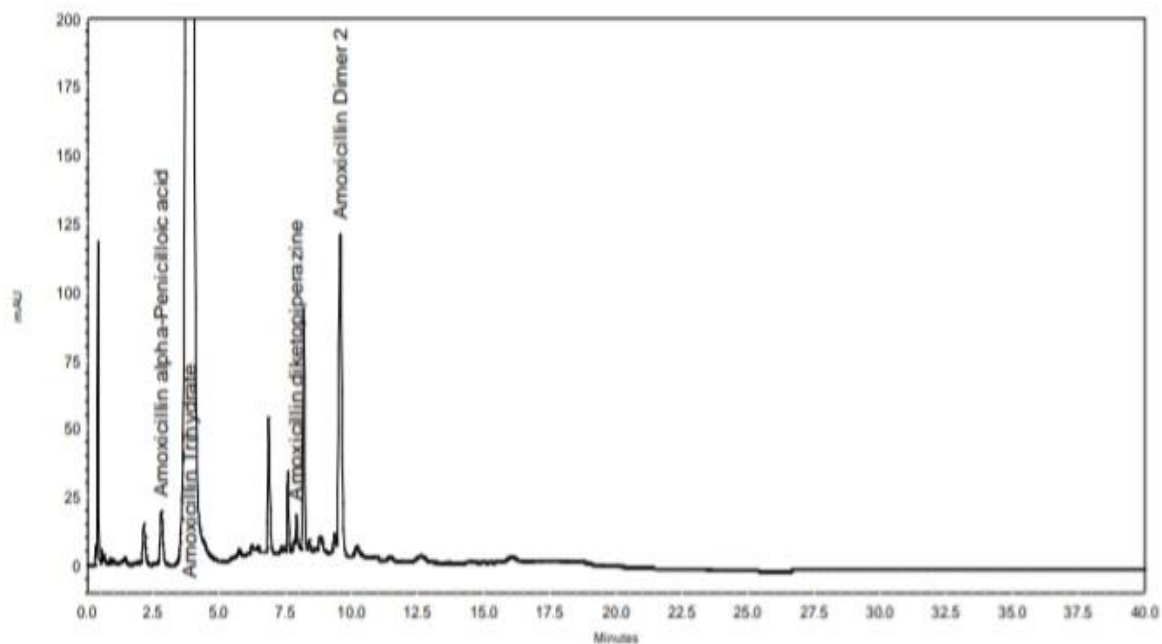


Figure 37 : Chromatogramme fourni avec le standard impuretés d'Amoxicilline BPCRS. [56]

La figure suivante représente le chromatogramme lié à l'analyse du standard impuretés de l'amoxicilline

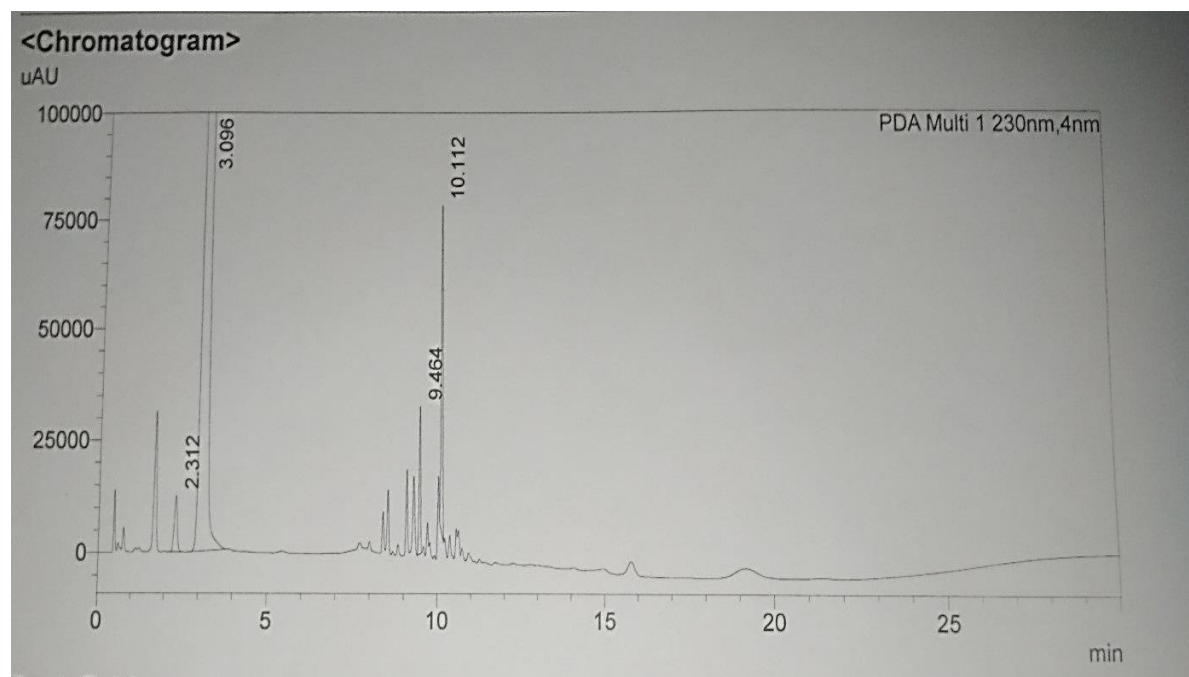


Figure 38 : Chromatogramme du standard Impuretés de l'Amoxicilline BPCRS.

Les paramètres chromatographiques du standard impurétés de l'amoxicilline sont mentionnées dans le tableau suivant.

Tableau 31 : Paramètres Chromatographiques du standard des impurétés de l'Amoxicilline BPCRS.

Pic	Substance	Temps de rétention (min)	Aire	Hauteur	Résolution (USP)
1	Impureté D : Acide penicilloïque de l'amoxicilline	2.312	78889	12607	2.494
2	Amoxicilline	3.096	8604336	1077922	4.149
3	Impureté C : Diketopiperazine	9.464	106578	33242	42.114
4	Impureté J : Amoxicilline dimer 2	10.112	229537	73470	7.190
Total			9019341	1197241	

Le chromatogramme de la solution standard impurétés de l'amoxicilline a été comparé avec le chromatogramme de l'étalon de référence fourni par la BP, les résultats obtenus montrent que les temps de rétentions des pics de l'amoxicilline et les impurétés C, D et J se ressemblent.

A partir des temps de rétention repérés, les impurétés D, C et J ont pu être identifiées :

- Impureté D : 2.312 min ;
- Impureté C : 3.096 min ;
- Impureté J : 10.112.
- **Conformité du système**

Le tableau suivant représente les résultats des paramètres de conformité du système.

Tableau 32 : Résultats des tests de conformité de système.

Paramètres	Résultats	Normes selon USP
RSD %	0.155	≤ 0.62
Résolution entre le pic de l'impureté D et le pic de l'amoxicilline	2.494	> 2
Facteur d'asymétrie	1.127	< 2

Après vérification des paramètres de conformité du système, le système analytique est jugé conforme et les résultats de l'analyse des lots sont donc interprétables.

4.1.5. Solutions Echantillons de l'Amoxicilline/acide clavulanique 1g/200mg

✓ Lot de routine : 028/8

La figure suivante représente le chromatogramme relatif à l'analyse du lot 028/8.

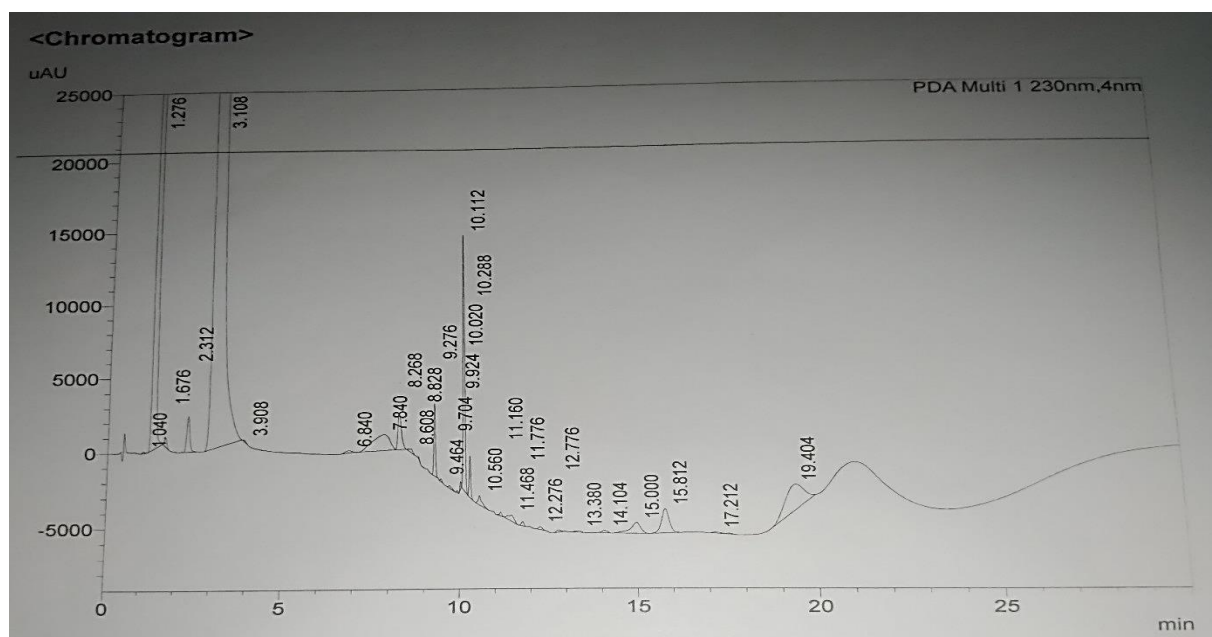


Figure 39 : Chromatogramme des impuretés liées à l'Amoxicilline du lot de routine 028/8.

Le tableau suivant représente les paramètres chromatographiques du lot 028/8.

Tableau 33 : Paramètres chromatographiques du lot de routine 028/8.

Pic	Nom	Temps de rétention (min)	Aire	Hauteur
1	Impureté inconnue	1.040	592	123
2	Acide clavulanique	1.276	1214069	298548
3	Impureté inconnue	1.676	2885	576
4	Impureté D	2.312	15559	2428
5	Amoxicilline	3.108	10478378	1289874
6	Impureté inconnue	3.908	432	92
7	Impureté inconnue	6.840	2105	170
8	Impureté inconnue	7.840	36431	1082
9	Impureté inconnue	8.268	17560	2496
10	Impureté inconnue	8.608	1695	247
11	Impureté inconnue	8.828	462	166
12	Impureté inconnue	9.276	14976	4835
13	Impureté C	9.464	563	200
14	Impureté inconnue	9.704	1099	164
15	Impureté inconnue	9.924	358	153
16	Impureté inconnue	10.020	1168	541

17	Impureté J	10.112	57860	17
18	Impureté inconnue	10.288	8926	2731
19	Impureté inconnue	10.560	4477	618
20	Impureté inconnue	11.160	1203	251
21	Impureté inconnue	11.468	4724	402
22	Impureté inconnue	11.776	1420	280
23	Impureté inconnue	12.276	1456	206
24	Impureté inconnue	12.776	1257	145
25	Impureté inconnue	13.380	1179	96
26	Impureté inconnue	14.104	1324	137
27	Impureté inconnue	15.000	13847	691
28	Impureté inconnue	15.812	23488	1559
29	Impureté inconnue	17.212	1878	75
30	Impureté inconnue	19.404	60998	1672
Total			11972367	1627889

Remarque : Le temps de rétention de l'acide clavulanique est d'environ 1.3 min.

Le tableau suivant représente les taux des impuretés de l'amoxicilline dans le lot 028/8.

Tableau 34 : Taux des impuretés liées à l'Amoxicilline dans le lot 028/8.

Substance	Aire	Pourcentage %	Seuils de l'ICH Q3B			Critère d'acceptation % (selon la BP)
			Déclaration	Identification	Qualification	
Impureté D	15559	0.15	0.05	0.2	0.2	5
Impureté C	57860	0.55	0.05	0.2	0.2	5
Impureté J	563	0.00535	0.05	0.2	0.2	5
Impuretés inconnues	1214069	0.34	0.05	0.2	0.2	3
Total des impuretés	11972367	2.66	0.05	0.2	0.2	15

- **Impureté D**

Après avoir comparé le pourcentage de l'impureté D avec le seuil d'ICH cité dans le tableau (05). Ce dernier est inférieur au seuil d'identification (0.2%) et donc le pourcentage est acceptable selon l'ICH Q3B.

Le taux trouvé de l'impureté D est inférieur à la limite de la BP, il est donc acceptable.

- **Impureté C**

Le pourcentage de l'impureté C est supérieur au seuil de qualification (0.2%) donc selon l'ICH Q3B on passe à la spécification de cette impureté.

Les recherches sur l'innocuité de cette impureté qui ont déjà été faites, ont permis la spécification de l'impureté C à un taux inférieur à 5 %. Le taux de cette impureté est donc acceptable.

- **Impureté J**

Le pourcentage de l'impureté J est inférieur au seuil de déclaration (0.05%) donc selon l'ICH Q3B la présence de cette impureté peut ne pas être déclarée.

Selon les spécifications de la pharmacopée, le taux de l'impureté J est acceptable.

- **Autres pics (Impuretés inconnues)**

Le taux des impuretés inconnues est supérieur au seuil de qualification (0.2 %) donc selon l'ICH Q3B on passe à la spécification de ces impuretés.

Les recherches sur l'innocuité des produits de dégradation non caractérisés liés à l'Amoxicilline, ont permis la spécification de ces impuretés à un taux inférieur à 3 %.

Le taux des impuretés inconnues est donc acceptable.

- **Total des pics secondaires**

Le taux des produits de dégradation dans le lot 028/8 est acceptable selon les spécifications de la pharmacopée britannique.

✓ **Lot de stabilité : 010/1**

La figure suivante représente le chromatogramme obtenu de l'analyse du lot 010/1.

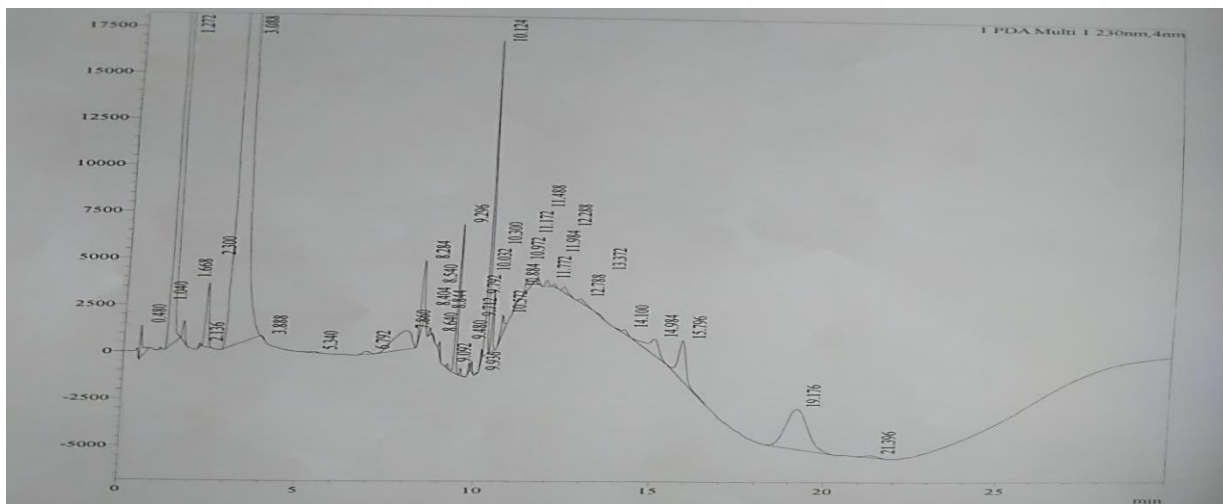


Figure 40 : Chromatogramme des impuretés liées à l'Amoxicilline du lot de stabilité 010/1.

Les différents pics enregistrés dans l'analyse du lot 010/1 sont mentionnés dans le tableau suivant

Tableau 35 : Pics chromatographiques du lot de stabilité 010/1.

Pic	Substance	Temps de rétention (min)	Aire	Hauteur
1	Impureté inconnue	1.040	354	119
2	Acide clavulanique	1.272	1199726	296467
3	Impureté inconnue	1.668	5530	1095
4	Impureté inconnue	2.136	849	220
5	Impureté D	2.300	20535	3393
6	Amoxicilline	3.088	10238008	1272276
7	Impureté inconnue	3.888	284	67
8	Impureté inconnue	5.340	957	61
9	Impureté inconnue	6.792	2217	170
10	Impureté inconnue	7.860	35440	1017
11	Impureté inconnue	8.284	20614	3730
12	Impureté inconnue	8.404	255	162
13	Impureté inconnue	8.540	1020	384
14	Impureté inconnue	8.640	701	172
15	Impureté inconnue	8.844	1803	606
16	Impureté inconnue	9.092	777	242
17	Impureté inconnue	9.296	25417	7979
18	Impureté C	9.480	1277	397
19	Impureté inconnue	9.712	1254	498
20	Impureté inconnue	9.792	1465	535
21	Impureté inconnue	9.936	249	109
22	Impureté inconnue	10.032	1594	716
23	Impureté J	10.124	57162	17066
24	Impureté inconnue	10.300	10903	3338
25	Impureté inconnue	10.572	5752	1110
26	Impureté inconnue	10.884	642	232
27	Impureté inconnue	10.972	426	151
28	Impureté inconnue	11.172	4873	750
29	Impureté inconnue	11.488	1669	260
30	Impureté inconnue	11.772	2171	330
31	Impureté inconnue	11.984	929	172
32	Impureté inconnue	12.288	3270	344
33	Impureté inconnue	12.788	2794	229
34	Impureté inconnue	13.372	689	78
35	Impureté inconnue	14.100	2554	223
36	Impureté inconnue	14.984	19681	854
37	Impureté inconnue	15.796	33324	2102
38	Impureté inconnue	19.176	95673	2158
39	Impureté inconnue	21.396	3122	121
Totale			11805960	1619933

Le tableau suivant représente les taux des impuretés de l'amoxicilline dans le lot 010/1.

Tableau 36 : Taux des impuretés liées à l'Amoxicilline dans le lot 010/1.

Impureté	Aire	Pourcentage %	Seuils de l'ICH Q3B			Critères d'acceptation % (selon la BP)
			Déclaration	Identification	Qualification	
Impureté D	20535	0.195	0.05	0.2	0.2	5
Impureté J	1277	0.012	0.05	0.2	0.2	5
Impureté C	57162	0.543	0.05	0.2	0.2	5
Autres impuretés	95673	0.90	0.05	0.2	0.2	3
Total des impuretés	365226	35.02	0.05	0.2	0.2	15

- **Impureté D**

Le pourcentage de l'impureté D est inférieur au seuil de qualification (0.2%) donc selon l'ICH Q3B l'impureté D est qualifiée.

Le taux de l'impureté D est inférieur à la limite spécifiée par la BP donc il est acceptable.

- **Impureté J**

Le pourcentage de l'impureté J est inférieur au seuil de déclaration (0.05%) donc selon l'ICH Q3B la présence de cette substance ne doit pas être déclarée.

Selon les spécifications de la BP le taux de l'impureté J est acceptable.

- **Impureté C**

Le pourcentage de l'impureté C est supérieur au seuil de qualification (0.2%) donc selon l'ICH Q3B on doit passer à la spécification de cette impureté.

Selon les résultats de la spécification fournis par la BP le taux de ce produit de dégradation est acceptable.

- **Autres pics**

Le pourcentage du pic max est supérieur au seuil de qualification (0.2%) donc selon l'ICH Q3B on doit passer à la spécification de cette impureté et des autres impuretés non caractérisées qui ont dépassé ce seuil.

Selon les résultats de la spécification des impuretés inconnues de l'amoxicilline, le pourcentage obtenu est acceptable.

- **Total des impuretés**

Selon les spécifications de la BP, le total des impuretés liées à l'amoxicilline n'est pas acceptable, donc c'est un critère de non-conformité.

4.2. Dosage impuretés fluorescentes liées à l'Acide clavulanique.

4.2.1. Standard acide clavulanique.

Le tableau suivant représente les résultats de la lecture de la fluorescence du standard acide clavulanique.

Tableau 37 : Résultats de la lecture de la fluorescence du standard acide clavulanique.

Lecture	Nom	Intensité de fluorescence	RSD %
1	Solution de quinine sulfate 0.42µg/ml	171.843	1.43
2	Solution de quinine sulfate 0.42 µg/ml	171.717	1.307
3	Solution de quinine sulfate 0.42 µg/ml	170.626	0.216
4	Solution de quinine sulfate 0.42 µg/ml	168.604	1.806
5	Solution de quinine sulfate 0.42 µg/ml	170.016	0.394
6	Solution de quinine sulfate 0.42 µg/ml	168.651	1.759
	Moyenne	170.410	/

Le système analytique répond aux critères de conformité, les résultats sont interprétables.

4.2.2. Echantillons de l'association Amoxicilline/ acide clavulanique 1g/200mg

✓ Lot de routine : 028/8

Le tableau suivant représente les résultats de la lecture de la fluorescence du lot 028/8.

Tableau 38 : Résultats de la lecture de la fluorescence du lot 028/8.

Lecture	Nom	Intensité de fluorescence
1	Amoxicilline/acide clavulanique 1g/200mg PPPI lot 028/8	12.996
2	Amoxicilline/acide clavulanique 1g/200mg PPPI lot 028/8	13.473
	Moyenne	13.235

✓ Lot de stabilité : 010/1.

Le tableau suivant représente les résultats de la lecture de la fluorescence du lot 010/1.

Tableau 39 : Résultats de la lecture de la fluorescence du lot 010/1.

Lecture	Nom	Intensité de fluorescence
1	Amoxicilline/Acide clavulanique 1g/200mg PPPI lot 010/1	46.952
2	Amoxicilline/Acide clavulanique 1g/200mg PPPI lot 010/1	48.680
	Moyenne	47.816

Les taux des impuretés fluorescentes présentes dans les échantillons testés sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 40 : Taux des impuretés fluorescentes dans les lots testés.

Lots	Impuretés %	Limite de la BP
Lot 028/8	0.39	5 %
Lot 010/1	1.40	

La somme des impuretés fluorescentes contenues dans les deux lots testés respecte les limites d'acceptation selon la BP.

Conclusion

Selon les résultats de contrôle des substances apparentées obtenus par l'HPLC et la spectrofluorimétrie, (suivant ICH Q3B et BP 2020) ainsi ceux des autres tests physicochimiques et microbiologiques réalisés par le personnel du laboratoire Sidal Médéa, le lot de routine 028/8 est jugé **conforme**.

Selon les résultats de contrôle des substances apparentées obtenus par l'HPLC et la spectrofluorimétrie, (suivant ICHQ3B et BP 2020) ainsi ceux des autres tests physicochimiques et microbiologiques réalisés par le personnel du laboratoire Sidal Médéa, le lot de stabilité 010/1 est jugé **non conforme** donc la durée de stabilité ne peut pas être prolongée.

Conclusion générale

Depuis des temps immémoriaux, l'homme s'est soucié de la production des remèdes pour soulager ses douleurs, préserver son état sanitaire et développer le secteur pharmaceutique.

Au fil des siècles, le marché des médicaments a grandi et s'est élargi pour couvrir les besoins aux produits de santé dans les différentes régions du monde. Les notions et les principes suivis dans ce domaine ont glissé de l'efficacité seule à une efficacité associée à la sécurité et basée sur des systèmes de contrôle qualité assez surs.

Pour s'assurer de la continuité de cette révolution, les industriels et les autorités réglementaires mondiales ou même nationales veillent toujours pour améliorer ces systèmes afin de couvrir plus de critères et trouver des méthodes de contrôle simples, efficaces, sûres et permettant d'obtenir des résultats exacts.

De ce fait, l'ICH travaille jusqu'à aujourd'hui pour fournir des guidelines communes couvrant les nécessités du domaine. Et ce qui a donné naissance à quatre lignes directrices qui discute le thème des impuretés dans les produits pharmaceutiques, un thème qui influence directement la qualité de ces derniers.

Ces quatre guidelines permettent non seulement d'avoir une visée globale sur la provenance de ces entités dans les médicaments quels que soit leurs sources et natures mais aussi de pouvoir les contrôler selon des stratégies simples. Elles fournissent également une référence qui englobe les limites acceptables de ces impuretés en fonction des données de sécurité et de toxicité, leurs PDE et EJA dans les nouvelles versions.

Ces lignes directrices d'ICH Q3 fournissent également un guide commun à suivre dans le contrôle des impuretés dans les nouveaux produits et substances pharmaceutiques afin de faciliter l'enregistrement dans de nouvelles régions et minimiser ses couts financiers.

Dans ce contexte, on a établi notre travail qui a pour but de décrire la démarche de contrôle qualité de ces substances, précisément l'analyse des impuretés organiques selon ICH

Q3B, dans un produit fini (Amoxicilline/Acide clavulanique 1g/200mg), est subdivisé en deux parties :

- Identification et dosage des produits de dégradation de l'Amoxicilline par HPLC ;
- Dosage des impuretés fluorescentes liées à l'acide clavulanique par spectrofluorimétrie.

En plus, on a pu mettre en évidence la complémentarité entre les normes citées dans cette guideline avec les spécifications de la BP afin de définir la conformité du produit contrôlé ainsi qu'une comparaison entre les taux des produits de dégradations dans deux lots de stabilités différentes.

Moins d'impuretés pour des produits de haute qualité.

Références

- [01] B Jean-pierre, G Burgot « mise en forme des médicaments » technique de l'ingénieur, 2^{eme} Edition France 04/2008 p 127.
- [02] <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/impuret%C3%A9/42079> consulté le 20-12-2022.
- [03] <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Impuret%C3%A9> consulté le 20-12-2022.
- [04] <https://www.intechopen.com/chapters/65419> consulté le 20-12-2022.
- [05] Ligne directrice ICH Q3A : Impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses.
- [06] Ligne directrice ICH Q3B : Impuretés dans les nouveaux produits pharmaceutiques.
- [07] INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité). « Mercure et composés minéraux ». Fiche 55. [En ligne]. Disponible sur www.inrs.fr/fichetox consulté le 25-12-2022.
- [08] ligne directrice relative aux solvants résiduels ICH Q3C.
- [09] <https://courrierlaval.com/impurete-azide-dans-plusieurs-lots-de-produits-pharmaceutiques/> consulté le 27/12/2022
- [10] European Medicines Agency (EMA), —ICH guideline Q3D on elemental impurities, I vol. 44, no. July 2016, 2015.
- [11] <https://anpp.dz/index.html> consulté le 24/12/2022.
- [12] <https://www.ema.europa.eu/> consulté le 24/12/2022.
- [13] <https://ansm.sante.fr> consulté le 24/12/2022.
- [14] <https://www.fda.gov/> consulté le 24-12-2022.
- [15] <https://toolbox.eupati.eu/ressources/pharmacopee-europeene-normes-de-qualite-des-medicaments/?lang=fr> consulté le 24-12-2022.
- [16] <https://ansm.sante.fr/documents/referance/pharmacopee/la-pharmacopee-europeenne#> consulté le 23/01/2023
- [17] Edouard P. CONTROLE DES IMPURETES DANS LES SUBSTANCES POUR USAGE PHARMACEUTIQUE SELON LA PHARMACOPEE EUROPEENNE : EVOLUTION DES CONNAISSANCES ET DES METHODES ANALYTIQUES DE CONTROLE [**thèse de doctorat**]. Faculté de pharmacie de LIMOGES ; 2011.
- [18] <https://www.zwickroell.com/fr/secteurs-dactivite/medicalpharma/pharmacopee-americaine-united-states-pharmacopeia/> consulté le 23/01/2023
- [19] USP 39 chapitre 232 « impuretés élémentaires- limites ».
- [20] USP 38 chapitre 233 « impuretés élémentaires- procédures ».
- [21] <http://www.hbmesures.com/fr/note-technique/conditions-ich.php> consulté le 06/12/2022.
- [22] <https://www.ich.org/> consulté le 24/12/2022.

- [23] Ligne directrices ICH Q2 : Validation des méthodes d'analyse : Texte et méthodologie.
- [24] grosso A. Implémentation de la guideline ICHQ3D au sein d'un site de production pharmaceutique. [Thèse de Doctorat]. FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE ; 2018.
- [25] Les hydrocarbures aromatiques disponible sur <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%204226> consulté le 12/03/2023).
- [26] les hydrocarbures halogénés disponible sur <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%204223> consulté le 12/03/2023.
- [27] ICHQ3D : Guideline des impuretés élémentaires dans les produits pharmaceutiques.
- [28] Cadmium et ses composés. Disponible sur [https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/cadmium-et-ses-composes/#:~:text=Le%20cadmium%20\(Cd\)%20est%20un,de%20plomb%20et%20de%20cuivre](https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/cadmium-et-ses-composes/#:~:text=Le%20cadmium%20(Cd)%20est%20un,de%20plomb%20et%20de%20cuivre). Consulté le 28-02-2023.
- [29] OMS- Arsenic disponible sur <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/arsenic#:~:text=L'arsenic%20est%20un%20composant,tr%C3%A8s%20toxique%20sous%20forme%20inorganique>. Consulté le 01-03-2023
- [30] OMS- Prévenir les expositions professionnelles au plomb- disponible sur <https://www.inrs.fr/risques/plomb/ce-qu-il-faut-retenir.html> consulté le 01-03-2023
- [31] Département Prévention Cancer Environnement, Centre Léon Bérard Relecture : M.Bisson, Unité d'Expertise en Toxicologie/ Ecotoxicologie des Substances (ETES), Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS).disponible sur <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/cobalt-et-ses-composes/> consulté le 01-03-2023
- [32] Vanadium – V disponible sur <https://www.lenntech.fr/periodique/elements/v.htm> consulté le 02-03-2023
- [33] Argent – Ag disponible sur <https://www.lenntech.fr/periodique/elements/ag.htm> consulté le 04-03-2023
- [34] Thallium – Tl disponible sur <https://www.lenntech.fr/periodique/elements/tl.htm> consulté le 04-03-2023
- [35] A MEZIANE BETTAHAR MEZIANE. A GHEZAL. Thèse d'exercice « Le contrôle qualité des impuretés dans un produit fini pharmaceutique » Université SAAD DAHLEB Blida.2017.
- [36] https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/chapitre_1frdefmnd.pdf consulté le 29-03-2023.

- [37] Razika Sennoun. « Relations de l'ICH Q10 "Système qualité pharmaceutique" avec les standards ISO, les GMP et son application chez SGS Life Science Services » 2018.
- [38] A. KONATE, thèse d'exercice « Contribution au Contrôle de Qualité des Médicaments au LNS : Analyse rétrospective de 1997 à 2011 ». BAMAKO, 2012.
- [39] GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION 2019 chapitre 06 : contrôle qualité.
- [40] BENSALD K. TOUBRINET S, these d'exercice « Les impuretés en industrie pharmaceutique, réglementation et méthodes d'analyse : Cas du paracétamol ».université Saad dahleb Blida.2017.
- [41] Conseil de L'Europe, Guide technique pour l'ÉLABORATION DES MONOGRAPHIES, 8° édition. 2022.
- [42] Kazakevich Yuri, Rosario LoBrutto. HPLC for Pharmaceutical Scientists. John Wiley & Sons 2007. 1137 pages.
- [43] D A Skoog, Donald M. West, F. James Holler, Stanley Ross Crouch. Chimie analytique. s.l.: De Boeck, 2015.
- [44] Académie de Rouen. Biotechnologie et biologie et physiopathologie humaine. HPLC principe et appareillage. Janvier 2010.
- [45] USP 40 chapitre 621 « Chromatographie ».
- [46] H. MAGRIN. Thèse d'exercice. Système de revue des validations de méthodes analytiques : application aux substances actives d'un site fabricant de matières premières à usage pharmaceutique. Université de bordeaux. Juillet 2019.
- [47] TERRAI Ch, Zekkari N, AMRANI S. Thèse d'exercice. OPTIMISATION DE LA METHODE DE DOSAGE PAR HPLC DU CHLORHYDRATE D'AMIODARONE DANS LES COMPRIMES DOSES A 200 mg. Faculté de médecine Blida. Département de Pharmacie. Juin 2019.
- [48] FISLI.H. Mémoire de magister « ETUDE SPECTROFLUORIMETRIQUE DES COMPLEXES D'INCLUSION DES CENU PAR LA β -CYCLODEXTRINE » . Université de Guelma .2008.
- [49] A. Goffin. Thèse de doctorat. « Potentiel d'utilisation de la spectrométrie de fluorescence 3D pour la caractérisation en ligne de la matière organique dissoute : de la station d'épuration au milieu récepteur ». ÉCOLE DOCTORALE : Sciences Ingénierie et Environnement à Créteil. Novembre 2017.
- [50] F. ROUESSAC. A ROUESSAC – Analyse chimique- méthodes et techniques instrumentales modernes- 2eme édition.1994.
- [51] M. GUAY. Mémoire de maîtrise en génie chimique « Utilisation de la spectroscopie de fluorescence pour la vérification du nettoyage d'un ingrédient pharmaceutique actif sur les surfaces des équipements de production ». Université Laval 2017.
- [51] <https://www.saidalgroup.dz/> consulté le 21/04/2023.

- [52] www.vidal.fr/médicaments consulté le 09/04/2023.
- [53] Pharmacopée européenne 9eme édition-Amoxicilline trihydraté, Janvier 2017.
- [54] Pharmacopée européenne 9eme édition-Potassium (Clavulanate de), Janvier 2017.
- [55] Procédure interne du fabriquant (SAIDAL Antibiotical site Médéa).
- [56] Pharmacopée britannique 2020.
- [57] http://www.piaf-archives.org/sites/default/files/bulk_media/m07s04/co/section4_2.html consulté le 30/03/2023.
- [58] <https://www.futura-science.com/sciences/definitions/matiere-metal-3877/> consulté le 23/04/2023.
- [59] Les métaux lourds – la synthèse de l’ASEF | Association Santé Environnement France disponible sur <https://www.asef-asso.fr/production/les-métaux-lourds-la-synthese-de-lasef/> consulté le 23/04/2023.
- [60] Métaux et métalloïdes - Groupe de paramètres disponible sur <http://id.eaufrance.fr/gpr/44> consulté le 23/04/2023.
- [61] Camille.D. Pratique en microbiologie de laboratoire « Recherche de bactéries et de levures-moisissures ». Celine Poiteaux .paris 2014.

Annexes

- Annexe 01 : Note N 2077/MIP/ANPP/DG/2021 Publiée le 15/03/2021 à Alger sur le contrôle des N_nitrosamines dans les Sartans.
- Annexe 02 : Liste des impuretés liées à l'amoxicilline.
- Annexe 03 : Liste des impuretés à l'acide clavulanique.

Annexe 01 : Note N 2077/MIP/ANPP/DG/2021 Publiée le 15/03/2021 à Alger sur le contrôle des N_nitrosamines dans les Sartans

<p>الوكالة الوطنية للصواد الصيدلانية Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques</p>	<p>الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE وزارة الصناعة الصيدلانية MINISTERE DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE الوكالة الوطنية للصواد الصيدلانية AGENCE NATIONALE DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES A.N.P.P و.و.م.س</p>	
<p>N° 2077 /MIP/ANPP/DG/2021</p>	<p>Alger, le 15/03/2021.</p>	
<p>NOTE AUX ETABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES</p>		
<p>Objet : Contrôle des impuretés N-nitrosamines dans les sartans : candésartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan.</p>		
<p>Les médicaments contenant l'une des substances actives suscitées « sartans » doivent faire l'objet d'une évaluation des risques et des investigations nécessaires attestant l'absence ou une teneur acceptable en impuretés « nitrosamines » dans le produit fini, impuretés étant classées cancérigènes.</p>		
<p>Les fabricants de « sartans » (substances actives), devront procéder, à leurs tours, à une évaluation du risque de formation de N-nitrosamines et de contamination par des N-nitrosamines pendant leur procédé de fabrication. Des analyses de confirmation de la présence de N-nitrosamines doivent être effectuées à l'aide de méthodes sensibles et dument validées.</p>		
<p>الوكالة الوطنية للصواد الصيدلانية مديرية الصواد الصيدلانية العامة الاستاذ : منصوري كمال</p>	<p>Le Directeur Général </p>	
<p>Lot Genaud, Petit Stacoeil (site du Nouvel Institut Pasteur) Dely Ibrahim, Alger/Algérie Tel : +213 (0) 23 36 75 13 /+213 (0) 23 36 75 23</p>		

Annexe 02 : Liste des impuretés liées à l'Amoxicilline. [53]

Nom	Nom chimique
Impureté A	Acide 6-aminopenicillanique
Impureté B	L-amoxicilline
Impureté C	Diketopiperazine
Impureté D	Acide penicilloïque de l'amoxicilline
Impureté E	Acide penilloïque de l'amoxicilline
Impureté F	3-(4-hydroxyphenyl)pyrazin-2-ol
Impureté G	D-(4-hydroxyphenyl)glycyl amoxicilline
Impureté H	(2R)Acide-2-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]-2-(4-hydroxyphenyl)acétique
Impureté I	(2R)Acide-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl) acétique
Impureté J	Dimère fermé de l'amoxicilline
Impureté K	Dimère ouvert de l'amoxicilline
Impureté L	6-APA amoxicillin amide
Impureté M	Trimère fermé
Impureté N	Trimère ouvert
Impureté P	(4S) Acide-2-[1-[(2R)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-2-methoxy-2-oxoethyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxylique

Annexe 03 : Liste des impuretés liées à l'acide clavulanique. [53]

Nom	Nom chimique
Impureté A	2,2'-(pyrazine-2,5-diyl)diethanol
Impureté B	Acide 3-[3,6-di (2-hydroxyethyl)pyrazin-2-yl] propanoïque
Impureté C	2,2'-(3-ethylpyrazine-2,5-diyl)diethanol
Impureté D	Acide 4-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrrole-3-carboxylique
Impureté E	2R,4R,5Z) Acide -2-(carboxymethyl)-5-(2-hydroxyethylidene)-3-[[(2R,3Z,5R)-3-(2-hydroxyethylidene)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptyl]carbonyl]oxazolidine-4-carboxylique
Impureté F	Acide 4-((4-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrrole-3-carboxyloxy)methyl)-1Hpyrrole-3-carboxylique
Impureté G	Acide 4-[[(1S)-1-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]amino]-4-oxobutanique

Résumé

Les impuretés, les premières ennemies invisibles des produits pharmaceutiques, sont des entités organiques ou même inorganiques pouvant transformer le médicament d'un produit destiné à traiter les pathologies en un produit responsable de graves affections.

Afin de lutter contre ce problème majeur de santé, le conseil national d'harmonisation (ICH) a mis en œuvre une série de guidelines.

ICH Q3 : Guidelines des impuretés, est un ensemble de quatre lignes directrices harmonisées visant à faciliter le contrôle de ces substances et à limiter leurs présences dans les médicaments destinés à l'usage humain afin de générer des produits pharmaceutiques plus sûrs et avec une qualité premium.

Avec la mondialisation du marché des médicaments, ces guidelines construisent un guide commun suivi par les industriels pharmaceutiques dans les régions membres de l'ICH afin de faciliter le contrôle des impuretés, l'enregistrement des nouvelles substances médicamenteuses et produits pharmaceutiques et de minimiser les coûts liés à ces actions.

Mots clés : Médicaments, Impuretés, Qualité, Sécurité, ICH, Guideline.

Pour nous contacter :

Amel MEGHERBI : amelmegherbi029@gmail.com

Samah DOUGA: dougasamah@gmail.com

Abstract

Impurities are the first invisible enemies of pharmaceutical products, organic or even inorganic entities that can transform the drug from a product intended to treat pathologies into a product responsible for serious ailments.

In order to combat this major health problem, the International Harmonization Council (ICH) has implemented a series of guidelines.

ICH Q3: Impurity Guidelines, a set of four harmonized guidelines to facilitate the control of these substances and to limit their presence in medicinal products intended for human use in order to generate safer and premium quality pharmaceuticals.

With the globalization of the drug market, these guidelines build a common guide followed by pharmaceutical manufacturers in ICH member regions to facilitate the control of impurities, the registration of new drug substances and pharmaceuticals and to minimize the costs associated with these actions.

Keywords: Drugs, Impurities, Quality, Safety, ICH, Guideline.

ملخص

الشوائب هي أول أعداء غير مرئيين للمنتجات الصيدلانية

هي عبارة عن مواد عضوية أو حتى غير عضوية يمكنها تحويل الدواء من منتج يهدف إلى علاج الأمراض إلى منتج مسؤول عن الأمراض الخطيرة.

ولمكافحة هذه المشكلة الصحية الكبرى، أنشأ المجلس الوطني للمواءمة سلسلة من المبادئ التوجيهية

وهي مجموعة من أربعة مبادئ توجيهية منسقة لتسهيل مراقبة هذه المواد والحد من وجودها في المنتجات الطبية المخصصة للاستخدام البشري من أجل توليد مستحضرات صيدلانية أكثر أماناً وجودة.

ومع عولمة سوق الأدوية، أصبحت هذه المبادئ التوجيهية دليلاً مشتركاً يتبعه صانعو المستحضرات الصيدلانية في المناطق الأعضاء في المؤسسة لتيسير مراقبة الشوائب في الأدوية وكذلك لتسجيل المواد الدوائية والمستحضرات الصيدلانية الجديدة وتقليل التكاليف المرتبطة بهذه الإجراءات إلى أدنى حد.

الكلمات الرئيسية: الأدوية، الشوائب، الجودة، السلامة، الخطوط التوجيهية.