

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB -BLIDA 1-**

**FACULTÉ DE MÉDECINE
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE**



**Thèse d'exercice de fin d'étude
Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie**

Session : septembre 2017

**Le contrôle qualité des impuretés dans un produit fini
pharmaceutique**

Présentée par :

- ✓ **MEZIANE BETTAHAR MEZIANE Amal**
- ✓ **GHEZAL Ahlam**

Encadrée par :

- ✓ **Dr A.BOUNAB** : maitre-assistant en chimie minérale pharmaceutique

Devant le jury :

Dr H.IMOUDACHE : maitre-assistant en chimie minérale pharmaceutique	Président
Dr A.BOUNAB : maitre-assistant en chimie minérale pharmaceutique	Promoteur
Dr H. BENGUERGOURA : maitre de conférences en chimie analytique	Examineur
Dr K.BOUTEMAK : maitre de conférences en chimie	Examineur

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieux le tout puissant, car sans son aide et sa bienveillance, rien de cela n'aura pu être possible.

*Nous tenons à remercier notre promoteur **Dr BOUNAB**, pour avoir proposé ce thème. Ainsi que pour tous les conseils qui nous a prodigués et tout son écoute à chaque fois que nous avons eu besoin de son expérience et de son savoir-faire.*

*Nous remercions également le président monsieur **IMOUACHE.H** et les membres de jury, madame **BENGVERGOURA.H** et madame **BOUTEMAK.K** d'avoir accepté d'examiner notre travail.*

*Nos sincères remerciements à **Mr DJABRI Yacine** directeur de laboratoire, et **Mme HARCHOUCHE Warda** directrice de laboratoire physico-chimie, de nous avoir reçu, bien introduit dans leurs équipe et nous a accordé toute leurs confiance, ce qui a facilité en grande partie la réalisation de notre thèse au sein de l'industrie 4A SANTE.*

Nos remerciements aussi le corps professionnel et administratif du département de pharmacie de l'université de Blida

Finalement, nous exprimons nos vifs et sincères remerciements à toute personne ayant participé de près ou de loin au bon déroulement de notre stage et à la réalisation de ce modeste travail.

Merci à tous

« L'art de la réussite consiste à s'entourer des meilleurs »

C'est avec grand plaisir que je dédie cette thèse...

À

*Mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir. Mon très cher Papa **MUSTAPHA**. Que Dieu te garde pour nous.*

À

*La source de mes efforts, de tendresse, et d'affection. Ma très chère maman **FATMA**, qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Que Dieu tout puissant te protège et te garde pour nous.*

À

*Ma sœur **SIHAM**, mon frère **HAMZA**, et mes deux neveux: **BARAËDDINE** et **DHIAËDDINE**, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.*

À

*Mon binôme, **AHLAM** pour tous les bons moments qu'on a passé ensemble durant ces dernières années, Je te souhaite plein de succès dans ta future carrière.*

À

Mes amis et mes professeurs.

Et tous ceux qui sont chers, proches de mon cœur, et ceux qui m'aiment et qu'auraient voulu partager ma joie.....

MEZIANE BETTAHAR MEZIANE Amal

Dédicace

Je tiens en premier lieu à remercier Dieu tout puissant pour la volonté, la santé et le courage qu'il m'a donné pour suivre mes études et de choisir un métier aussi noble.

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance, c'est tout simplement que : Je dédie cette thèse à tous mes proches:

A mes très chers parents

Aucune dédicace aussi douce soit elle ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

Chère père et mère ; le jour tant attendu est enfin arrivé !

Je dépose entre vos mains le fruit de votre patience et de vos innombrables sacrifices.

Vos prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études. C'est grâce au DIEU Tout Puissant puis à vous que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.

*A mon très chère frère : **Samir***

*A ma très chère sœur : **Nassima** et mon Beau-frère : **Ahmad**.*

*Et mes très chers petits frères : **Abed el Karim, Abed el Hamid et Mohammed M'ouatez b'Allah***

Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous

*A ma chère sœur et binôme : **Amal***

Je ne peux pas trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi une sœur et une amie sur qui je peux compter.

Ce travail reflète de la bonne ambiance qui a toujours régné entre nous.

Merci pour les bons moments qu'on a passé ensemble !

A tous ceux qui me sont chers, A toutes mes sœurs :

Djahida, Faiza, Siham, Zolikha, Waffa, Ratiba, Amina et Zineb.

A tous mes amies et mes camarades de promotion

A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail

Je vous aime toutes et tous

Que le Tout Puissant vous bénisse et vous garde !

GHEZAL Ahlam

Table des matière

Liste d'abréviations	I
Liste des unités	I
Liste des tableaux.....	II
Liste des figures	III
Introduction générale	1
Partie théorique.....	3
Chapitre I : Généralités	4
I. Définition d'un produit pharmaceutique	4
II. Composition d'un médicament.....	4
III. Caractéristiques des médicaments	4
Chapitre II : Contrôle qualité pharmaceutique	6
I. Définition de contrôle	6
II. Définition de la qualité	7
II.1. système qualité selon les bonnes pratiques de fabrications (BPF).....	7
II.2. La qualité dans l'industrie pharmaceutique	8
III. Le contrôle qualité des médicaments.....	8
III.1. Définition du contrôle qualité des médicaments	8
III.2. Type de contrôle qualité	9
III.3. But du contrôle qualité des médicaments	10
IV. Les procédures analytiques de contrôle qualité	11
IV.1. Tests d'identifications	11
IV.2. Les essais de pureté	12
IV.3. Dosage	13
Chapitre III : Les impuretés dans les produits pharmaceutiques.....	14
I. Définition.....	14
II. Sources impuretés.....	14
III. Classification des impuretés	16
III.1. Impuretés organiques.....	16
III.2. Impuretés inorganique	17
III.3. Les solvants résiduels	18
IV. L'impact sur la santé.....	21

Chapitre IV : Méthodes Analytiques appliquées aux essais des impuretés.....	23
I. Spectrophotométrie Ultraviolet-Visible	24
I.1. Rappel sur la spectrophotométrie	24
I.2. Principe	25
I.3. Appareillage	25
I.4. Intérêts de la spectroscopie UV-Visible.....	26
I.5. Application.....	26
II. La Chromatographie Liquide Haute Performance HPLC	27
II.1. Définition.....	27
II.2. Principe	28
II.3. Appareillage	29
II.4. Intérêt de la chromatographie haute performance HPLC	30
II.5. Application	30
III. Titrage volumétrique	31
III.1. Définition	31
III.2. Principe	32
III.3. Matériels	32
III.4. Application	32
IV. Autres techniques	33
IV.1. Spectrométrie d'absorption atomique (SAA).....	33
IV.2. Chromatographie phase gazeuse (CPG)	33
Partie pratique.....	34
I. Problématique	35
II. Objectif.....	35
III. Terrain de stage.....	35
❖ L'entreprise d'accueil : 4 A SANTE Industrie.....	35
IV. Les produits étudiés	36
IV.1. Amiodarone (TRIAXONE® 200 mg).....	36
IV. 1.1. Structure et formule chimique.....	36
IV.1.2. Définition	37
IV.1.3. Conséquence d'une surcharge iodée par l'Amiodarone	37
IV.1.4. Dosage des iodures dans l'Amiodarone (TRIAZONE® 200 mg)	37
IV.1.4.1. Principe.....	37
IV.1.4.2.matériels et méthodes utilisés.....	38
IV.1.4.3.Mode opératoire.....	39
IV.1.4.4.Réactifs et solutions.....	39

IV.1.4.5. Résultats et interprétation.....	43
IV.2. Paracétamol (PARALGAN® 500mg)	46
IV.2.1. Structure et formule chimique	46
IV.2.2. Définition	47
IV.2.3. Toxicité de 4-Aminophénol	47
IV.2.4. Dosage de 4-Aminophénol dans le paracétamol (PARALGAN® 500mg)	47
IV.2.4.1. Principe.....	47
IV.2.4.2.materiels et méthodes utilisés.....	47
IV.2.4.3.Mode opératoire.....	48
IV.2.4.4.Réactifs et solutions.....	49
IV.2.4.5. Résultats et interprétation.....	53
IV.3. Fumarate ferreux (FUMACUR® 200mg)	61
IV.3.1. Structure et formule chimique	61
IV.3.2. Définition	62
IV.3.3. l'intoxication par le fer.....	62
IV.3.4. Dosage d'ion ferrique dans le fumarate ferreux (FUMACUR®)	62
IV.3.4.1. Principe.....	62
IV.3.4.2.materiels et méthodes utilisés.....	62
IV.3.4.3.Mode opératoire.....	63
IV.3.4.4.Réactifs et solutions.....	64
IV.3.4.5. Résultats et interprétation.....	69
Conclusion	72
Glossaire	73
Références	74
Annexes	77
Résumé	79

Liste des abréviations :

AMM : Autorisation de mise sur marché.

BPF : Bonne pratique de fabrication.

BPL : Bonne pratique de laboratoire.

CCM : Chromatographie couche mince.

CL : Chromatographie liquide.

CPG : Chromatographie phase gazeuse.

CQ : Contrôle qualité.

EJA : Exposition journalière admissible.

HCl : L'acide chlorhydrique.

HPLC : Chromatographie liquide haute performance.

ICH : International Conference on Harmonization.

ISO : Organisation international de standardisation.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

PA : Principe actif.

SCR : Substance chimique de référence.

UV : Ultraviolet.

Liste des unités :

% : Pourcent.

µg : Microgramme.

g : Gramme.

l : Litre.

M : Concentration molaire.

mg : Milligramme.

min : Minute.

ml : Millilitre.

s : Seconde

Liste des tableaux :

Tableau 01 : Tableau 2034.-1. - Déclaration, identification et qualification des impuretés organiques dans les substances	16
Tableau 02 : Solvants de classe 1 dans les produits à usage pharmaceutique solvant a éviter.....	19
Tableau 03 : Solvants de classe 2 dans les produits à usage pharmaceutique.....	20
Tableau 04 : Solvants de classe 3 devant être limités par les BPF ou par d'autres exigences de qualité.....	21
Tableau 05 : les masses de dix comprimés d'Amiodarone	41
Tableau 06 : les masses de dix comprimés de paracétamol.....	50
Tableau 07 : les masses de dix comprimés de fumarate ferreux.....	68

Liste des figures :

Figure N° 01 : La conformité d'un produit.....	6
Figure N° 02 : Diagramme montre les équipements et le composant utilisés dans la production d'un produit pharmaceutique.....	15
Figure N° 03 : Spectrophotomètre UV-visible	24
Figure N° 04 : Schéma de principe de spectrophotométrie UV-Visible.....	25
Figure N° 05 Chromatographie liquide haute performance HPLC	27
Figure N° 06 : Principe d'une chaîne d'HPLC.....	28
Figure N° 07 : Schéma de méthode de titrage.....	31
Figure N° 08 : Amiodarone (TRIAXONE [®] 200mg).....	36
Figure N° 09 : Structure d'Amiodarone	36
Figure N° 10 : UV-Visible utilisée dans le dosage d'iodure.....	38
Figure N° 11 : préparation des deux réactifs :iodate de potassium et iodure de potassium.....	41
Figure N° 12 : Pesée de la masse d'Amiodarone pour la préparation de la solution (A).....	42
Figure N° 13 : Solutions de compensation, témoin, et examiner	43
Figure N° 14 : Paracétamol (PARALGAN [®] 500mg).....	46
Figure N° 15 : Structure de paracétamol.....	46
Figure N° 16 : HPLC utilisée pour le dosage de 4-Aminophénol.....	48
Figure N° 17 : Pesée des cristaux de tétrabutylammonium.....	49
Figure N° 18 : poudre de comprimés de paracétamol.....	50
Figure N° 19 : Solution (1) dans l'Ultrason.....	51
Figure N° 20 : Les différentes solutions de dosage de 4-Aminophénol.....	52
Figure N° 21 : Remplissage des cuvettes de HPLC.....	52
Figure N° 22 : Chromatographe obtenu avec la solution (1).....	53
Figure N° 23 : Chromatographe obtenu avec la solution (2).....	54
Figure N° 24 : Chromatographe obtenu avec la solution (3).....	54
Figure N° 25 : Chromatographe obtenu avec la solution (4).....	55
Figure N° 26 : Chromatographe obtenu avec la solution (3).....	56
Figure N° 27 : Chromatographe obtenu avec la solution (1).....	57

Figure N° 28 : Chromatographe obtenu avec la solution (4).....	58
Figure N° 29 : Chromatographe obtenu avec la solution (1).....	58
Figure N° 30 : Chromatographe obtenu avec la solution (1) ;partie (12,5min – 32,5min).....	58
Figure N° 31 : Chromatographe obtenu avec la solution (2).....	59
Figure N° 32 : Chromatographe obtenu avec la solution (1).....	59
Figure N° 33 : Fumarate ferreux (FUMACUR [®] 200mg).....	61
Figure N° 34 : Structure de fumarate ferreux.....	61
Figure N° 35 : Titrage d'ion ferrique par le thiosulfate de sodium.....	63
Figure N° 36 : Détermination de titre de la solution du thiosulfate de sodium.....	66
Figure N° 37 : Schéma de mode opératoire de titrage d'ion ferrique.....	69
Figure N° 38 : Le point de fin de titrage	70

INTRODUCTION GENERALE

Qualité, sécurité et efficacité : de ces trois propriétés découlent toute la spécificité ainsi que toute la singularité des produits de santé.

En effet, tout au long du cycle de vie d'un médicament, ces trois corollaires permettent d'atteindre les différents objectifs fixés par le Code de la Santé Publique (CSP), à savoir : guérir, prévenir ou établir un diagnostic.

Pour cela, des normes de qualité (pharmacopées) et les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) fournissent des descriptions détaillées des caractéristiques du médicament et des techniques analytiques à mettre en œuvre pour le contrôler

La garantie de la qualité des produits pharmaceutiques est fondamentale dans tout système de soins de santé : un produit de mauvaise qualité met en péril la vie des citoyens d'un pays donné. Tout cela exige de nos laboratoires de contrôle, des capacités techniques optimales pour le management de la qualité.

En conséquence, il est impératif de mettre en place des essais analytiques pour garantir la pureté, la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques.

Les essais qui ont un impact direct sur ces attributs sont les essais d'identité, de dosage et de pureté.

L'essai de pureté consiste à contrôler le niveau des impuretés vu la multitude des impuretés qui peuvent être présentes dans les produits pharmaceutiques et la multitude de leur nature chimique, la mise en place de ces essais constitue un défi pour un laboratoire pharmaceutique qui doit fournir des moyens (matériels et méthodes) et posséder des compétences techniques pour maîtriser ces essais.

Le but de ce travail est d'établir quelques essais sur les impuretés qui peuvent être présentes dans un produit pharmaceutique fini.

Le choix des impuretés dans notre étude a été fait pour couvrir différents types d'impuretés (organique, inorganique) et afin de mettre en œuvre plusieurs techniques analytiques (HPLC, UV-visible, Titration), pour cela nous avons appliqué quelques essais de pureté décrites dans la pharmacopée Britannique et Européenne pour 3 produits pharmaceutiques :

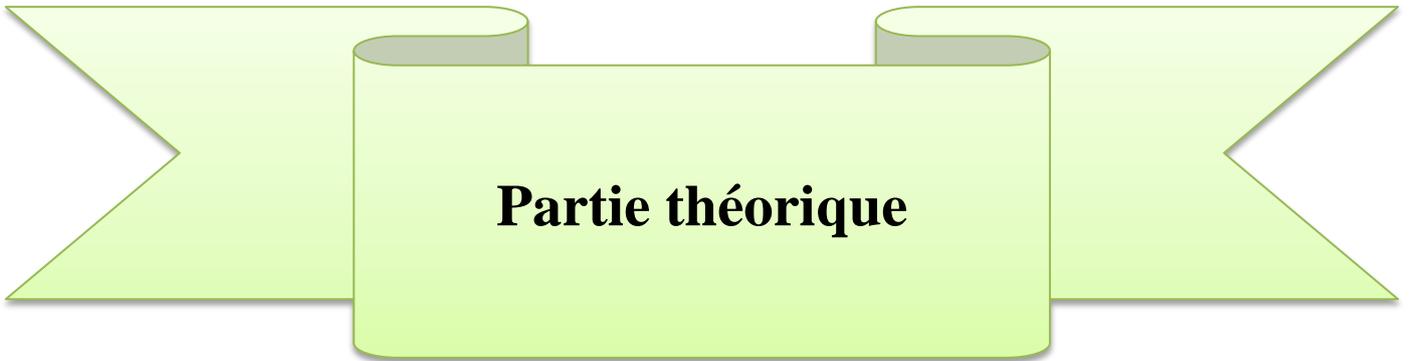
- Essais d'Iodure dans l'Amiodarone (TRIAZONE[®] 200mg).
- Essais des substances apparentés dans le Paracétamol (PARALGAN[®] 500mg).
- Essais des Ions ferriques dans le Fumarate ferreux (FUMACUR[®] 200mg).

La première partie de cette thèse est une partie théorique consacrée à une étude bibliographique qui se divise en 4 chapitres :

- Le premier chapitre comporte des généralités sur le produit pharmaceutique.
- Le second chapitre aborde le contrôle qualité des produits pharmaceutiques (définition types, but) le système qualité selon les BPF , les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) et à la fin les procédures analytiques utilisées pour ce contrôle.
- Le troisième chapitre présente les différents impuretés qui se trouvent dans les produits pharmaceutiques : définition, source, types et leur impact sur la santé .
- Le quatrième chapitre développe les différentes méthodes analytiques appliquées aux essais des impuretés tel que l'HPLC , UV-visible , Titration que nous avons utilisés dans notre partie pratique ainsi que d'autres techniques .

La deuxième partie de cette thèse est une partie pratique consacrée aux conditions expérimentales et au traitement des résultats obtenus sur l'identification et le dosage de trois impuretés :

- ✓ **L'Iode** présent dans l'Amiodarone (TRIAZONE® 200mg).
- ✓ **Le 4-Aminophénol** présent dans le Paracétamol (PARALGAN® 500mg).
- ✓ **L'Ion ferrique** présent dans le Fumarate ferreux (FUMACUR® 200mg).



Chapitre I : Généralités

I. Définition d'un produit pharmaceutique

Selon dictionnaire Larousse : un médicament est une substance ou préparation administrée en vue d'établir un diagnostic médical, de traiter ou de prévenir une maladie, ou de restaurer, corriger, modifier des fonctions organiques.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit : les produits pharmaceutiques – notamment les médicaments – sont un élément fondamental tant de la médecine moderne que de la médecine traditionnelle. Ces produits doivent être sûrs, efficaces, de bonne qualité, et être prescrits et utilisés de manière rationnelle.

✚ Selon les lois de la santé publique Algérienne ;

Art. 170 « On entend par médicament, au sens de la présente loi :

Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger et modifier ses fonctions organiques » [1] .

II. Composition d'un médicament

Un médicament comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, le principe actif, et une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients, qui vont conférer à la drogue finale des qualités de stabilité, forme, dissolution, ciblage, goût, couleur, esthétique, etc [2] .

- **Principe actif** : Substance active connue pour prévenir ou guérir une maladie.
- **Excipient** : Un excipient désigne toute espèce chimique présente dans la composition du médicament autre que le principe actif.

III. Caractéristiques des médicaments

En se référant aux pharmacopées, il se dégage que les caractéristiques les plus importantes pour établir la qualité d'un médicament sont : l'identité, la pureté, l'activité, l'uniformité, la biodisponibilité et la péremption.

- ✚ En ce qui concerne l'identité des constituants du médicament, le principe actif et l'excipient déclarés doivent être présents dans le produit. De même la forme pharmaceutique doit correspondre à ce qui est annoncé sur l'emballage [3] .

- ✚ Quant à la pureté, en dehors des principes actifs, les excipients et les adjuvants, les médicaments ne doivent pas contenir de substances potentiellement toxiques. Ces dernières peuvent provenir du processus d'obtention du principe actif ou excipients, de mauvaises conditions de conservation pouvant donner naissance aux produits de dégradation inactifs ou nocifs [3].
- ✚ L'activité du médicament est due au principe actif qu'il contient. Le principe actif du médicament doit avoir une action thérapeutique confirmée à celle déclarée sur l'étiquette du produit. Lorsque le médicament contient plusieurs principes actifs, cette information doit être mentionnée sur l'emballage [3].
- ✚ La qualité d'un médicament peut être aussi évaluée par l'uniformité de sa forme pharmaceutique. En effet la couleur, la taille, le poids et la forme du médicament ne doivent pas varier dans un même lot ou d'un lot à l'autre [3].
- ✚ La biodisponibilité est représentée par la mesure de la fraction d'une dose administrée d'un médicament qui atteint effectivement la circulation générale et la vitesse avec laquelle le médicament parvient dans la circulation générale. C'est paramètre extrêmement important qui permet de comparer deux médicaments contenant le même principe actif en prenant un d'entre eux comme référence[3] .
- ✚ La date de péremption est une caractéristique importante et légale qui doit figurer de façon explicite sur tout médicament. C'est une date au-delà de laquelle le fabricant ne garantit plus l'efficacité et l'innocuité du médicament et décline toute responsabilité en cas d'effets non attendus, indésirables ou dangereux survenus lors de l'utilisation du produit[3].

Le médicament doit répondre aux trois exigences classiques avant sa mise sur le marché. Ces exigences sont :

- ✓ La qualité
- ✓ La sécurité,
- ✓ L'efficacité.

Chapitre II : Contrôle qualité pharmaceutique

La plus grande rigueur a toujours été apportée à la fabrication des médicaments. La qualité nécessaire est assurée par le respect des procédures de contrôles présentées dans le dossier d'AMM déposé en vue de la commercialisation du médicament. Ce dossier s'appuie notamment sur le contrôle de matières premières constituantes du médicament. Ces matières sont qualifiées comme substances à usage pharmaceutiques. Le contrôles de ces substances est décrit dans les Pharmacopée (Européenne, Américaine) qui sont des ouvrages de référence servant à définir les spécifications requises par les autorités de sante[4] .

I. Définition de contrôle

Le contrôle est un acte technique permettant de déterminer la conformité d'un produit. Pour effectuer un contrôle sur un produit, il faut au préalable en déterminer les caractéristiques et choisir les limites à l'intérieur desquelles le produit est conforme. Il faut que ces limites soient connues par le « contrôleur » qui effectuera le contrôle. Il implique également qu'à l'issue de l'acte technique de contrôle, une décision soit prise en ce qui concerne la conformité [5] :

- ✓ Produit conforme.
- ✓ Produit non conforme qui doit être rebuté.
- ✓ Produit non conforme pouvant être retouché.
- ✓ Produit non conforme pouvant être accepté en dérogation.

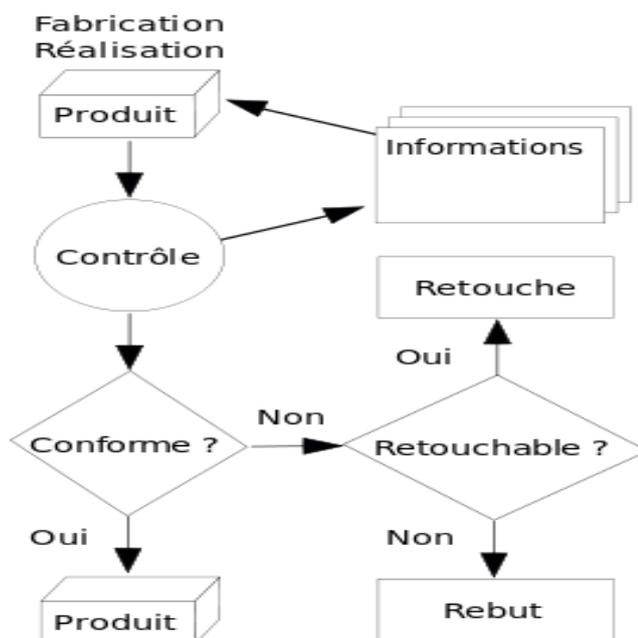


Figure 1: la conformité d'un produit [5]

II. Définition de la qualité

Selon ISO (organisation internationale de standardisation), la qualité est l'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les exigences spécifiées.

- La qualité, c'est :
 - ✓ l'ensemble des caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites suivant les attentes des clients [6].
 - ✓ un atout essentiel pour pérenniser les contrats et un avantage concurrentiel pour obtenir de nouvelles marches.
 - ✓ satisfaire les clients tout en cherchant à s'améliorer.
- Selon la norme ISO 9000 :2000 :

La qualité est définie comme l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques satisfaire des exigences [7] .

Globalement, la qualité s'organise autour d'un ensemble cohérent d'actions qu'une entreprise va mettre en place pour atteindre ses objectifs de satisfaction du client.

II.1. système qualité selon les bonnes pratiques de fabrications (BPF)

Lorsqu'on parle dans la bonne pratique de fabrication (BPF) de la « qualité du médicament», il s'agit de la qualité à réaliser pour répondre aux besoins des malades, c'est-à-dire à la qualité décrite dans le dossier de demande d'AMM. Cette description sert de référence pour la fabrication, car elle a été établie en fonction des données scientifiques de l'étude des paramètres de la qualité pouvant intervenir dans l'efficacité, l'innocuité et la stabilité du médicament [8][9].

L'OMS définit les Bonnes Pratiques de Fabrication (BFP) comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché » [10] .

Les BPF exigent l'engagement de tout le personnel qualifié des différents départements, afin de produire des médicaments conformes aux exigences de l'AMM et qui assurent une efficacité, sécurité et qualité pour le patient [10] .

Les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF suivent la notion des 6M : Dans un milieu adapté et entretenu, on installe un matériel qualifié qui permet à une main d'œuvre formée et motivée, à partir de matière première identifiée et suivant des méthodes validées, de fabriquer et mettre à disposition des médicaments de qualité [8].

II.2. La qualité dans l'industrie pharmaceutique :

L'industrie pharmaceutique doit fabriquer et fournir des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et n'exposant les utilisations à aucun risque lié à des carences en matières de sécurité, de qualité, ou d'efficacité. La réalisation de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction de l'entreprise et de pharmacien responsable. Elle requiert la participation et l'engagement du personnel dans les différents départements et à tous les niveaux de l'entreprise, de ses fournisseurs et des distributeurs. Pour atteindre plus sûrement cet objectif, l'entreprise doit posséder un système qualité, bien conçu, correctement mis en œuvre et effectivement contrôlé, système qui inclut le concept des pratiques de fabrication et ses règles de fonctionnement constitue le moteur de la qualité dans l'industrie pharmaceutique [11].

III. Le contrôle qualité des médicaments

III.1. Définition du contrôle qualité des médicaments

Le contrôle qualité des médicaments est un ensemble de mesures qui permet de savoir si les médicaments fabriqués ou vendus par une entreprise sont conformes :

- Aux exigences du marché,
- A la demande du client,
- Aux législations en vigueur.
- Au cahier des charges de l'entreprise.

Le contrôle qualité analyse aussi les conditions de retouche ou de rejet d'un produit. C'est une opération destinée à déterminer, avec des moyens appropriés, si le service contrôle est conforme ou non à ses spécifications où exigences préétablies par le référentiel et incluant une décision d'acceptation, de rejet ou de retouche [7].

Le CQ des médicaments est indispensables pour assurer la qualité des médicaments car un médicament de moindre qualité peut:

- ✓ Réduire voire annuler l'efficacité thérapeutique du produit.
- ✓ Constituer un danger pour la santé du patient.

III.2. Type de contrôle qualité

PHYSICO-CHIMIQUE : Pour toute forme pharmaceutique [12].

CONTRÔLE DES CARACTÈRES GÉNÉRAUX :

- Conformité de l'étiquetage, du conditionnement
- Caractères organoleptiques: Odeur, aspect, Couleur, taille

ESSAIS GALÉNIQUES :

- Tests de désagréation, de friabilité, de dureté
 - pH
 - Uniformité du volume
- Résistance à la rupture, Uniformité de masse
 - Test de dissolution

ANALYSE QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :

- Identification et dosage du ou des principes actifs
- Identification et dosage des impuretés et substances apparentés, produits de dégradation
 - Identification et dosage des excipients.

MICROBIOLOGIE : Formes pharmaceutiques liquides solides (ovules, sachets) ou reconstituées

PRODUITS QUI DOIVENT ÊTRE STÉRILES:

ESSAI DE STÉRILITÉ:

- Recherche de microorganismes
- Recherche d'endotoxines

PRODUITS NON STÉRILES:

- Dénombrement des germes aérobies totaux
- Dénombrement des Levures et moisissures
 - Recherche de microorganismes spécifiés:
 - E. coli, Salmonella, Pseudomonas aeruginosa et Staphylococcus aureus

III.3. But du contrôle qualité des médicaments

Les objectifs du contrôle de la qualité des médicaments sont de [13] :

- ✓ 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 sante publique ;
- ✓ Détecter des malfaçons ;
- ✓ Contribuer à l'élaboration de nouvelles normes de qualité

L'objectif principal du contrôle de qualité est donc étudier les normes pour les propriétés du produit, d'évaluer les résultats et de rejeter les produits qui n'atteignent pas les normes. C'est ainsi qu'il a été établi (et cela a été confirmé dans la réglementation de l'OMS) que, pour garantir cette objectivité, le personnel doit travailler de façon indépendante. Ainsi pour des raisons d'organisation les fabricants ont séparé le contrôle des autres départements [3] .

Alors on conclut que le but du CQ est de détecter, d'évaluer, et de corriger les erreurs avant que les résultats ne soient rendus[14] .

III.4. Contrôle de qualité et Assurance qualité

Le contrôle de qualité a constamment pris de l'importance ces dernières années, surtout dans le domaine du médicament. Jusqu'au début des années 60, la qualité des médicaments était orientée conformément aux pharmacopées nationales [3] .

La gamme des activités de contrôle de qualité s'est étendue bien au-delà des contrôles ponctuels lors du déroulement des fabrications. Ces activités incluent le « contrôle en cours de fabrication » en vue d'atteindre une qualité de produit la plus haute possible. L'automatisation complète des procédés, depuis l'exclusion des erreurs dans la fabrication jusqu'à la vérification que le produit fini répond bien aux normes requises, tout cela est recouvert par le terme « Assurance qualité » [3].

III.5. Contrôle qualité et les Bonnes Pratiques de Laboratoire

Les Bonnes Pratiques de Laboratoire concernent l'organisation du laboratoire et les conditions dans lesquelles les études effectuées sont planifiées, exécutées, surveillées, enregistrées, rapportées et archivées [15].

Elles sont destinées à promouvoir la qualité et la validité des données expérimentales et à améliorer l'acceptation au niveau international des données obtenues conformément à ces principes [12].

Le contrôle de la qualité donc, fait partie des bonnes pratiques de laboratoire (BPL). Les exigences fondamentales du contrôle de la qualité dans laboratoire sont les suivantes [16]:

- ✓ Avoir une bonne connaissance du travail à effectuer.
- ✓ Assurer la qualité des mesures.
- ✓ Respecter l'affichage de sécurité.
- ✓ Avoir un bon comportement au laboratoire.
- ✓ Protéger les autres et soi-même.
- ✓ Utiliser des méthodes validées.
- ✓ Étiqueter et bien stocker les produits chimiques.
- ✓ Éliminer correctement les déchets après la manipulation.

IV. Les procédures analytiques de contrôle qualité

Pour réaliser les processus analytiques appropriés aux contrôle qualité des médicaments ; Il faut d'une part connaître précisément le produit et sa formulation galénique, et d'autre part disposer d'un savoir-faire chimique et technique suffisant

Les caractéristiques du procédé à déterminer dépendent du type d'analyse et sont décrites dans la directive ICH Q2(R1) et dans les directives de la FDA [17].

On distingue les différents types d'analyse suivants [18] :

- Tests d'identification
- Déterminations quantitatives de la teneur en impuretés
- Tests limites pour le contrôle des impuretés
- Détermination quantitative de la teneur en substance active (Dosage).

IV.1. Tests d'identifications

La caractérisation et l'identification des impuretés sont essentielles au développement d'un produit ; Elles permettent en effet de déterminer la présence d'impuretés et d'autres éléments nocifs dans les matières premières et/ou le produit fini. L'identification des impuretés contribue ainsi à garantir des produits de bonne qualité sanitaire et qui ne présentent donc aucun danger pour la santé des consommateurs

Les tests d'identifications ont pour objet de confirmer l'identité d'une substance à analyser dans un échantillon. Cette confirmation est généralement réalisée par comparaison de l'échantillon et d'un matériel de référence pour une certaine propriété (spectre, comportement chromatographique, réactivité chimique, etc.) [18].

Les méthodes utilisés dans les tests d'identification sont donnés ci-dessous [19]:

- Analyse spectrophotométrie, par exemple enregistrement de spectres infrarouges ou de spectres de résonance magnétique nucléaire.
- Examen chromatographique par chromatographie en phase gazeuse CPG ou chromatographie liquide CL.
- Examen chromatographique par chromatographie sur couche mince CCM.

L'identification garantit l'identité de la substance à analyser.

IV.2. Les essais de pureté

Peuvent être soit des essais quantitatifs soit des essais limites portant sur les impuretés contenues dans un échantillon. Dans l'un et l'autre cas, l'essai est censé refléter avec exactitude les caractéristiques de pureté de l'échantillon [18].

- Les essais de pureté permettent une évaluation exacte de la teneur en impuretés d'une substance (substances apparentées, métaux lourds, solvants résiduels, etc.).

Les techniques analytiques utilisées pour l'essai des substances apparentées sont des techniques séparatives. Sont utilisées [19]:

- La chromatographie sur couche mince.
- La chromatographie liquide.
- La chromatographie en phase gazeuse.
- L'électrophorèse capillaire.

Pour l'identification et le contrôle des solvants résiduels; il est préconisé d'opérer par chromatographie en phase gazeuse[19].

Tandis que plusieurs techniques analytiques permettant l'identification et la quantification de métaux lourds seront préconisées [19]:

- Spectrométrie d'émission atomique.
- Spectrométrie d'absorption atomique.
- Spectrométrie de fluorescence X.
- Spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif.
- Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif.

IV.3. Dosage

A pour objet la mesure de la quantité de substance à analyser contenue dans un échantillon donné. Le dosage représente une analyse quantitative du (des) composant(s) principale(s) de la substance pharmaceutique [18] .

Les techniques analytiques les plus redondantes sont [19] :

- Les titrages volumétriques : Mettent en jeu des réactions acido-basiques, de précipitations, de complexations ou d'oxydoréductions. Le point de fin de titrage est déterminé par un indicateur coloré ou par potentiométrie.
- Chromatographie en phase liquide ou chromatographie en phase gazeuse
- Spectrométrie d'absorption moléculaire dans l'ultraviolet et le visible

En plus des tests décrits sous les rubriques : **identification**, **essai** et **dosage** ; d'autres tests sont préconisés selon la forme pharmaceutique. Par exemple pour la forme comprimé, les essais suivants sont à réaliser [19]:

- ✓ Uniformité des préparations unidoses

Pour chaque forme pharmaceutique solide, on procède, selon la quantité et la proportion de la substance active dans le comprimé, soit par un contrôle de l'uniformité de teneur, soit par un contrôle de la variation de masse

- ✓ Dissolution

C'est un test réalisé pour vérifier l'homogénéité du comprimé lors de sa dissolution dans des liquides physiologiques qui ont des caractères proches à celui du corps humain.

Chapitre III : Les impuretés dans les produits pharmaceutiques

I. Définition

Selon le dictionnaire Larousse 2015, «Impureté est un élément qui altère, corrompt, souille un liquide, une matière, un milieu »

D'un point de vue pharmaceutique, Tout constituant de la substance médicamenteuse qui n'est pas l'entité chimique définie comme étant la substance médicamenteuse [20] .

Elles peuvent comprendre les produits de dégradation, de synthèse, etc.

- Tout constituant du produit qui n'est pas la substance médicamenteuse ou un excipient dans le produit fini[21] .

Les impuretés présentes dans les nouvelles substances médicamenteuses sont traitées sous deux angles différents[22] :

❖ L'aspect chimique :

Comprenant la classification et la caractérisation des impuretés, la production de rapports, l'énumération des impuretés dans les spécifications et un bref exposé des méthodes d'analyse.

❖ L'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.

II. Sources impuretés

Lorsqu'on examine la production de produits pharmaceutiques, on observe des catégories larges de sources potentielles d'impuretés[22] :

- a) Les impuretés résiduelles découlant d'éléments intentionnellement ajoutés (exp, des catalyseurs) dans la formation de la substance pharmaceutique, des excipients ou des autres composants du produit pharmaceutique. L'évaluation des risques portant sur la substance pharmaceutique doit aborder le potentiel d'inclusion des impuretés dans le produit pharmaceutique.
- b) Les impuretés qui ne sont pas intentionnellement ajoutées et qui peuvent être présentes dans la substance pharmaceutique, l'eau ou les excipients utilisés dans la préparation du produit pharmaceutique.
- c) Les impuretés qui peuvent être introduites dans la substance ou le produit pharmaceutique par l'équipement de fabrication.

- d) les impuretés qui peuvent s'infiltrer dans la substance et le produit pharmaceutique à partir du contenant et dispositif de fermeture.

Le diagramme suivant illustre les substances, l'équipement et les composants généralement utilisés dans la production d'un produit pharmaceutique. Chacune des sources potentielles susmentionnées, individuellement ou en combinaison, peut introduire des impuretés dans le produit pharmaceutique. Au cours de l'évaluation des risques, il faut tenir compte des contributions potentielles de chacune de ces sources pour déterminer l'apport général d'impuretés au produit pharmaceutique[22] .

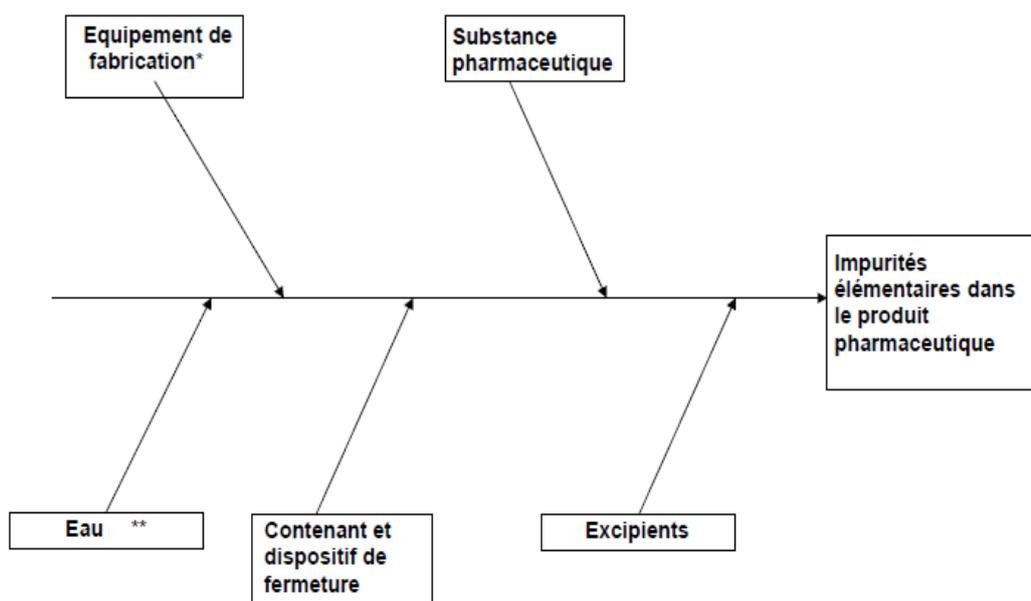


Figure 2 : Diagramme montre les équipements et le composant utilisés dans la production d'un produit pharmaceutique [22]

Comme les impuretés n'apportent aucun bienfait thérapeutique au patient, leur concentration dans le produit pharmaceutique doit être contrôlée afin qu'elle reste dans des limites acceptables.

- ✚ Afin d'harmoniser les travaux sur les impuretés, il existe un arbre décisionnel dans le guide ICH Q3A (R2) qui permet de savoir ce qui est attendu par les autorités réglementaires pour les impuretés devant être identifiées et qualifiées (Annexe 1) : Arbre décisionnel pour l'identification et la qualification des impuretés pour les PA [20]

III. Classification des impuretés

D'après l'ICH (International Conference on Harmonization), les impuretés peuvent être classées en trois catégories [21] :

- ❖ Les impuretés organiques qui peuvent être générées lors de la fabrication ou du stockage des principes actifs, excipients ou produits finis (produits de dégradation, intermédiaires de synthèse, réactifs, etc.).
- ❖ Les impuretés inorganiques qui proviennent, généralement, directement du procédé de fabrication des ingrédients actifs ou du médicament (métaux lourds, sels inorganiques, etc.)
- ❖ Les solvants résiduels.

III.1. Impuretés organiques

Les impuretés organiques proviennent souvent du procédé de production et/ou du stockage de la substance. Elles peuvent être volatiles ou non et peuvent être identifiées. Ces impuretés peuvent être [21] :

- Des intermédiaires de synthèse,
- Des produits de dégradation
- Des réactifs, des ligands ou des catalyseurs.

Dans les substances actives, les impuretés organiques sont déclarées, identifiées chaque fois qu'il est possible et qualifiées selon les indications du tableau ci-dessous (**Tableau 01**) [23] .

Tableau 1 : Déclaration, identification et qualification des impuretés organiques dans les substances actives [23]

Utilisation	Dose maximale journalière	Seuil de déclaration	Seuil d'identification	Seuil de qualification
Usage humain ou usage humain et vétérinaire	≤ 2 g/jour	>0.05 %	Soit >0.10 % soit >1.0 mg/jour. En prenant le plus petit des deux	Soit $>0.15\%$ Soit >1.0 mg/jour. En prenant le plus petit des deux
Usage humain ou usage humain et vétérinaire	≥ 2 g/jour	>0.03 %	>0.05 %	>0.05 %
Usage vétérinaire uniquement	Non applicable	>0.10 %	>0.20 %	>0.50 %

Des seuils spécifiques peuvent s'appliquer dans le cas d'impuretés connues pour être très actives ou pour avoir des effets toxiques ou pharmacologiques inattendus.

✓ Substances apparentées

L'essai des « substances apparentées » est réalisé dans nombre de monographies afin de rechercher des éventuelles molécules organiques dérivées du produit synthétisé, ou potentiellement dangereuses. Il peut aussi bien s'agir de précurseurs de synthèse, que d'éléments intermédiaires, ou de produits de dégradation [4].

L'essai des substances apparentées a donc pour objectif de contrôler la présence d'impuretés indésirables toxiques ou non.

✓ Isomères

La présence d'un (ou plusieurs) carbone(s) asymétrique(s), formant ainsi un (des) centre(s) de chiralité, peut engendrer des propriétés différentes pour chaque isomère. Ceci peut entraîner aussi bien des propriétés thérapeutiques différentes, que des toxicités différentes. Dans certains cas, ces isomères peuvent cependant être utilisés en mélange racémique. C'est souvent le cas lorsque les propriétés sont extrêmement proches, ou lorsqu'aucun des isomères ne montre de toxicité excessive. Le coût de la séparation serait donc superflu. Cependant, pour certains isomères, l'un peut avoir un effet thérapeutique, tandis que l'autre est toxique [24].

La levodopa est un précurseur de la dopamine, utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson. Il possède un centre de chiralité qui permet la formation de 2 énantiomères. Seul l'énantiomère lévogyre (S)-(-) est conservé dans ce médicament. L'autre énantiomère, dextrogyre (R)-(+), est quant à lui toxique, et entraîne des risques d'agranulocytose. Il ne doit donc pas être présent dans le médicament final, ou du moins en quantité très faible conformément aux limites tolérées.

III.2. Impuretés inorganique

Les impuretés inorganiques peuvent provenir du procédé de fabrication. Généralement, elles font référence aux éléments tels que [21]:

- Les réactifs, les ligands et les catalyseurs chimiques de réaction.
- Les métaux lourds et autres métaux résiduels.
- Les sels inorganiques ; chlorures, sulfates, etc...
- D'autres substances (les adjuvants de filtration, le charbon de bois.)

La présence potentielle de ces éléments est presque systématiquement vérifiée car ils sont très couramment utilisés au cours des synthèses et représentent un danger pour la santé publique.

- **Les métaux lourds** représentent une catégorie d'impuretés qu'il est absolument indispensable de rechercher afin de vérifier la conformité de la substance contrôlée.

L'essai des métaux lourds permet de rechercher les éléments suivant :

Plomb	Mercure	Ruthénium	palladium	Antimoine
Cuivre	Cadmium	Or	Vanadium	Etain
Argent	Bismuth	platine	Arsenic	Molybdène

Parmi ceux-ci, le plomb, élément le plus fréquemment rencontré, est utilisé comme mode d'expression des résultats de l'essai : « ppm de plomb ».

Par exemple, l'intoxication au plomb peut être extrêmement dangereuse que ce soit chez l'adulte ou chez la femme enceinte, ou allaitant son bébé. En effet, le plomb franchit sans difficulté la barrière placentaire et passe également dans le lait maternel. Chez l'enfant, ces effets peuvent être potentialisés car leurs organes sont en plein développement, et leur absorption intestinale est approximativement trois fois plus importante que chez l'adulte [25].

L'intoxication infantile au plomb s'appelle le saturnisme. C'est une maladie extrêmement grave, qui peut laisser des séquelles très handicapantes.

III.3. Les solvants résiduels

On définit ici les solvants résiduels présents dans les produits pharmaceutiques 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 [26] .

En choisissant un solvant approprié dans la synthèse d'une substance pharmaceutique, on peut améliorer le rendement ou en définir les caractéristiques comme la forme cristalline, la pureté et la solubilité. Par conséquent, le solvant peut parfois être un élément crucial du procédé de synthèse. Étant donné que les solvants résiduels ne procurent aucun avantage thérapeutique, il faut les éliminer dans la mesure du possible afin de se conformer aux spécifications du produit, aux bonnes pratiques de fabrication ou à d'autres exigences liées à la qualité. Les produits pharmaceutiques ne peuvent contenir des concentrations de solvants résiduels dépassant les niveaux d'innocuité[26] .

D'une part, ces solvants résiduels peuvent influencer sur l'interaction contenant-contenu. En effet, s'il reste trop de solvants dans le produit synthétisé, il se peut qu'ils aient une action sur le contenant dans lequel est stockée la substance. Ceci pourrait engendrer une augmentation des quantités d'impuretés présentes dans la substance, et donc le risque encouru par les futurs utilisateurs de ce produit[4] .

D'autre part, une forte quantité de solvants résiduels peut éventuellement engendrer des modifications sur les propriétés physico-chimiques du principe actif ou des excipients. Cela peut par exemple modifier la mouillabilité ou la solubilité des cristaux constituant la substance active, ce qui peut présenter d'importants problèmes dans la fabrication ultérieure[4].

Enfin, si une certaine quantité de solvants résiduels est encore présente dans la formulation finale, on risque de constater une inappétence du patient pour le médicament, en raison de l'odeur ou du goût désagréable ainsi provoqué.

a) Classe 1 : Solvants à éviter

Certains solvants sont connus pour leur niveau de toxicité inacceptable (classe 1) figurés dans (**Tableau02**) et l'on doit éviter leur utilisation durant la fabrication de substances médicamenteuses, d'excipients ou de produits pharmaceutiques, à moins que leur utilisation ne puisse être solidement justifiée par une évaluation des risques et des avantages [27].

Tableau 02 : Solvants de classe 1 dans les produits à usage pharmaceutique solvant à éviter[27]

Solvant	Limite de concentration (ppm)	Risque
Benzène	2	Carcinogène
Tétrachlorure de carbone	4	Toxique et dangereux pour l'environnement
1,2-Dichloroéthane	5	Toxique
1,1-Dichloroéthène	8	Toxique
1,1,1-Trichloroéthane	1500	Dangereux pour l'environnement

b) Classe 2 : Solvants dont l'utilisation est soumise à limitation

Certains solvants associés à une toxicité moindre (classe 2) figurés dans (**Tableau 03**) doivent être utilisés avec prudence en vue de protéger les patients contre les effets indésirables potentiels [27].

Tableau 03 : Solvants de classe 2 dans les produits à usage pharmaceutique[27]

Solvant	EJA (mg/jour)	Limite de concentration (ppm)
Acétonitrile	4,1	410
Chlorobenzène	3,6	360
Chloroforme	0,6	60
Cyclohexane	38,8	3880
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
Ethylèneglycol	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
N-Méthylpyrrolidone	5,3	530
Nitrométhane	0,5	50
Pyrridine	2,0	200
Sulfolane	1,6	160
Tétrahydrofurane	7,2	720
Tétraline	1,0	100
Toluène	8,9	890
1,1,2-Trichloroéthène	0,8	80
Xylène*	21,7	2170

c) Classe 3 : Solvants à faible potentiel toxique

Il faut utiliser autant que possible les solvants les moins toxiques (classe 3) figurés dans (Tableau 04) [27].

Ce sont des solvants à faible potentiel toxique pour l'homme. Un seul seuil d'admissibilité est établi : 5000 ppm.

Tableau 04 : Solvants de classe 3 devant être limités par les BPF ou par d'autres exigences de qualité[27]

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

IV. L'impact sur la santé

Le principal danger pouvant contribuer à la toxicité du médicament, est la modification de son profil d'impuretés, soit par contamination par des substances étrangères, soit par augmentation non maîtrisée de ses produits de dégradation. Les impuretés constituent en effet des éléments nocifs pour la qualité sanitaire d'un produit et donc pour la santé des consommateurs.

Les impuretés, présentes dans les substances actives aussi bien que dans les excipients utilisés dans les médicaments, peuvent engendrer des conséquences plus ou moins graves et plus ou moins réversibles en termes de santé publique. Ces effets toxiques peuvent de plus s'exprimer aussi bien faiblement et de façon très localisée, que toucher un organe entier, voire l'organisme au complet, avec plus ou moins de virulence [28] .

Les solvants sont également très toxiques pour le foie et le rein, ces deux organes étant chargés de l'élimination de toutes les substances néfastes pour l'organisme. Les solvants halogénés sont particulièrement actifs sur ces organes. Ils entraînent fréquemment des insuffisances rénales pouvant même aller jusqu'à des nécroses rénales et hépatiques en cas d'exposition importante[29] .

Les solvants les plus toxiques, tels que le benzène ou le tétrachlorure de carbone, peuvent avoir des effets mutagènes, carcinogènes et toxiques pour la reproduction.

Il existe des impuretés extrêmement difficiles à détecter car elles sont issues de « l'innovation » des contre-façonniers. Certains fournisseurs peuvent avoir recours à des subterfuges afin d'obtenir un produit moins coûteux à la production, ou pour palier une pénurie d'un des constituants du produit [4] .

Un produit contenant une telle « impureté » ne peut être déclaré conforme. Cependant, ces fraudes sont difficilement détectables. Ces substituts, d'origine souvent inconnue, peuvent entraîner des conséquences néfastes pour la santé publique[4] .

Un exemple de fraude dont les répercussions sur la santé publique se sont révélées désastreuses est le cas de l'héparine frauduleuse survenu entre novembre 2007 et août 2008. Cette affaire est à l'origine de la mort de 130 personnes environ (dont plus de 80 aux Etats-Unis) [4] .

En effet, pour faire face à la demande croissante d'héparine, certains sites chinois avaient utilisé de la chondroïtine persulfatée dans leurs héparines sodiques. Cette substance contaminant est retrouvée sur des produits fabriqués à partir de sources chinoises sur une partie de l'année 2007 (10 lots de produits finis et 2 lots de matières premières). Des impuretés naturelles ont également été mises en évidence, dont l'une est le dermatan sulfate, présent dans 35 lots de produits finis et dans 21 lots de matières premières, tous correspondant à une production d'origine chinoise[4] .

Cette toxicité est à prendre en compte de façon encore plus importante pour les médicaments destinés à être administrés à des patients dont l'organisme est déjà soumis à des stress ou des complications non physiologiques. Les effets toxiques peuvent donc être potentialisés du fait de cet état général déficient présenté par les patients.

Chapitre IV : Méthodes Analytiques appliquées aux essais des impuretés

Lorsque les produits finis pharmaceutique contiennent une impureté issue de la substance médicamenteuse (PA) ou d'un excipient utilisé durant la synthèse, la teneur de cette impureté doit être recherchée.

Les normes de chaque impureté doivent prendre en considération sa classe (organique, inorganique ou solvant résiduelles) ou sa toxicité.

Quand il s'agit d'une impureté organique des méthodes spécifiques pour la séparation sont mis en évidence tel que la Chromatographie couche mince (CCM), la chromatographie liquide haute performance (HPLC) et l'électrophorèse capillaire. Cependant, pour les impuretés de types inorganique tel que les métaux lourds des techniques analytiques permettant leur identification et leurs quantification seront préconiser ; on citant la spectrométrie d'émission atomique, la spectrométrie d'absorption atomique(SAA) et plusieurs techniques spectrales. Tandis que l'identification et la détection des solvants résiduels est préconisée par la chromatographie phase gazeuse (CPG).

Tous ces techniques sont recommandés dans les normes de la pharmacopée et des guide des ICH .

Dans ce chapitre nous avons abordé les techniques analytiques recommandés pour les essais d'identification et de dosage des différents impuretés pharmaceutiques surtout celles utilisées dans notre partie expérimentale :

- ✓ La spectrophotométrie ultraviolet-visible ;
- ✓ La chromatographie liquide haute performance ;
- ✓ Le titrage volumétrique ;
- ✓ D'autres techniques (SAA, CPG).

I. Spectrophotométrie Ultraviolet-Visible

I.1. Rappel sur la spectrophotométrie :

La spectrophotométrie est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée en solution. Plus cette espèce est concentrée plus elle absorbe la lumière dans les limites de proportionnalités énoncées par la loi de Beer- Lambert[30] .

Dans le domaine de l'ultraviolet visible, L'identification nécessite l'emploi d'une substance de référence. On enregistre d'abord le spectre de référence puis dans les mêmes conditions celui de la substance à identifier et /ou à doser.

Le spectrophotomètre utilisé pour l'étude des régions ultraviolette et visible du spectre sont constitués par un système optique, susceptible de fournir un rayonnement monochromatique dans la région 200-800 nm, et par un dispositif approprié à la mesure de l'absorbance[23].

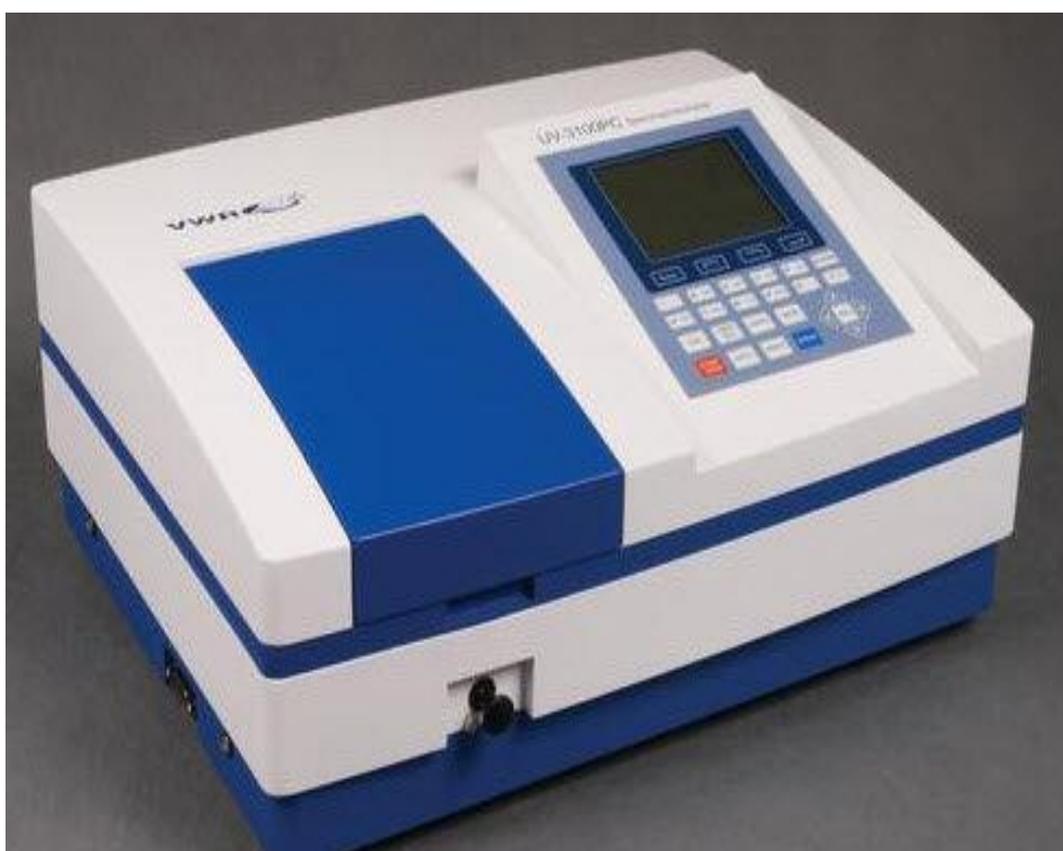


Figure 3 : spectrophotomètre UV-visible

I.2. Principe :

Le principe de la spectrophotométrie repose sur la mesure de l'absorbance A de l'espèce X en solution dans un solvant Y . cette grandeur est le résultat de la comparaison de deux intensités lumineuses : celle d'une radiation monochromatique ayant traversée une cuve transparente contenant le solvant Y , et celle de la même radiation émergent de la même cuve contenant la solution de l'espèce X dans le solvant Y [31] .

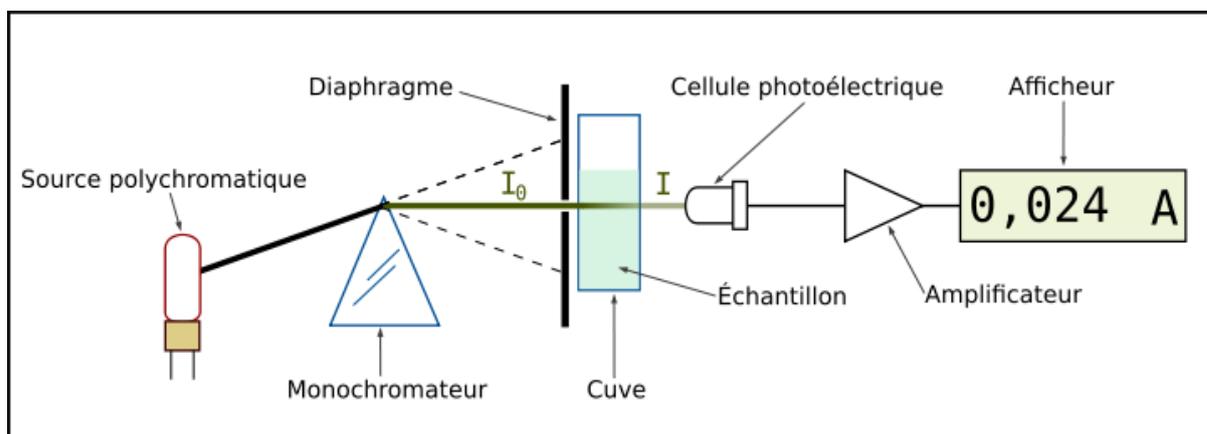


Figure 4: Schéma de principe de spectrophotomètre

I.3. Appareillage

Les spectrophotomètres utilisés pour l'étude des régions ultraviolette et visible du spectre sont constitués par un système optique, susceptible de fournir un rayonnement monochromatique dans la région 200-800 nm, et par un dispositif approprié à la mesure de l'absorbance[23] .

Un spectrophotomètre est composé de trois éléments principaux :

- ✓ Un émetteur ;
- ✓ Un analyseur ;
- ✓ Une cellule de mesure.

❖ L'émetteur :

Est constitué d'une lampe qui produit le rayonnement lumineux et d'un monochromateur qui « filtre » la lumière pour ne laisser passer qu'une lumière monochromatique. Il y a généralement deux lampes : une lampe à hydrogène ou à deutérium dont le spectre va de 120 nm à 400 nm et une lampe à filament de tungstène ou à vapeur d'halogène dont le spectre va de 350 nm à 900 nm. L'association de ces deux lampes permet donc de couvrir tout le spectre du proche UV au visible. Le monochromateur est un système (prisme ou réseau) qui permet de sélectionner à partir d'une lumière polychromatique, une longueur d'onde déterminée[32] .

❖ L'analyseur

Est composé d'un système qui permet de transformer un signal lumineux en un signal électrique, lui-même converti en valeur numérique lue sur le cadran de mesure[32] .

❖ La cellule d'analyse

Est un système qui permet d'intercaler sur le trajet du faisceau lumineux les échantillons à étudier. L'élément principal est une cuve en verre ou en quartz dont le modèle le plus courant un parallélépipède à base carrée de 1 cm de trajet optique ayant deux faces opposées parfaitement parallèles et transparentes et deux faces dépolies. La manipulation des cuves se fait toujours par les faces dépolies. Le spectrophotomètre doit avoir une sortie pour le branchement d'un enregistreur afin de pouvoir enregistrer les spectres d'absorption[32].

I.4. Intérêts de la spectroscopie UV-Visible

- ✚ Large domaine d'applications (Chimie minérale, organique, biochimie), 90% des analyses médicales
- ✚ analyses quantitatives (loi de Beer-Lambert)
- ✚ grande sensibilité : limite de détection $\approx 10^{-5}$ M
- ✚ précision : 1 - 5% erreur
- ✚ simplicité, rapidité [33]

I.5. Application

La spectrométrie s'utilise principalement dans deux cas [32] :

- en laboratoire afin d'établir un tracé quantitatif d'un spectre d'absorption ou de réflexion en fonction de la longueur d'onde,
- en analyse industrielle soit pour déterminer la composition d'un échantillon, soit pour mesurer des paramètres (couleur, turbidité, ...).

Dans le cas des impuretés ; l'utilisation de la spectrophotométrie UV-Visible est préconisée pour le dosage des impuretés inorganiques qui peuvent se trouver dans les matières premières ainsi que dans les produits finis. Dans notre thèse nous avons choisi une impureté inorganique qui est l'Iodure qui peut se trouver dans un produit fini pharmaceutique qui est l'Amiodarone.

II. La Chromatographie Liquide Haute Performance HPLC

II.1. Définition

La chromatographie liquide (CL) est une technique de séparation chromatographique reposant sur la distribution différentielle des espèces entre deux phases non miscibles, une phase stationnaire contenue dans une colonne et une phase mobile liquide qui traverse, par percolation, cette phase stationnaire. La CL est principalement fondée sur les mécanismes d'adsorption, de distribution de masse, d'échange d'ions, d'exclusion ou d'interaction stéréochimique [23] .



Figure 5 : chromatographie liquide haute performance HPLC

II.2. Principe :

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique[34] .

La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire[34] .

En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme[34] .

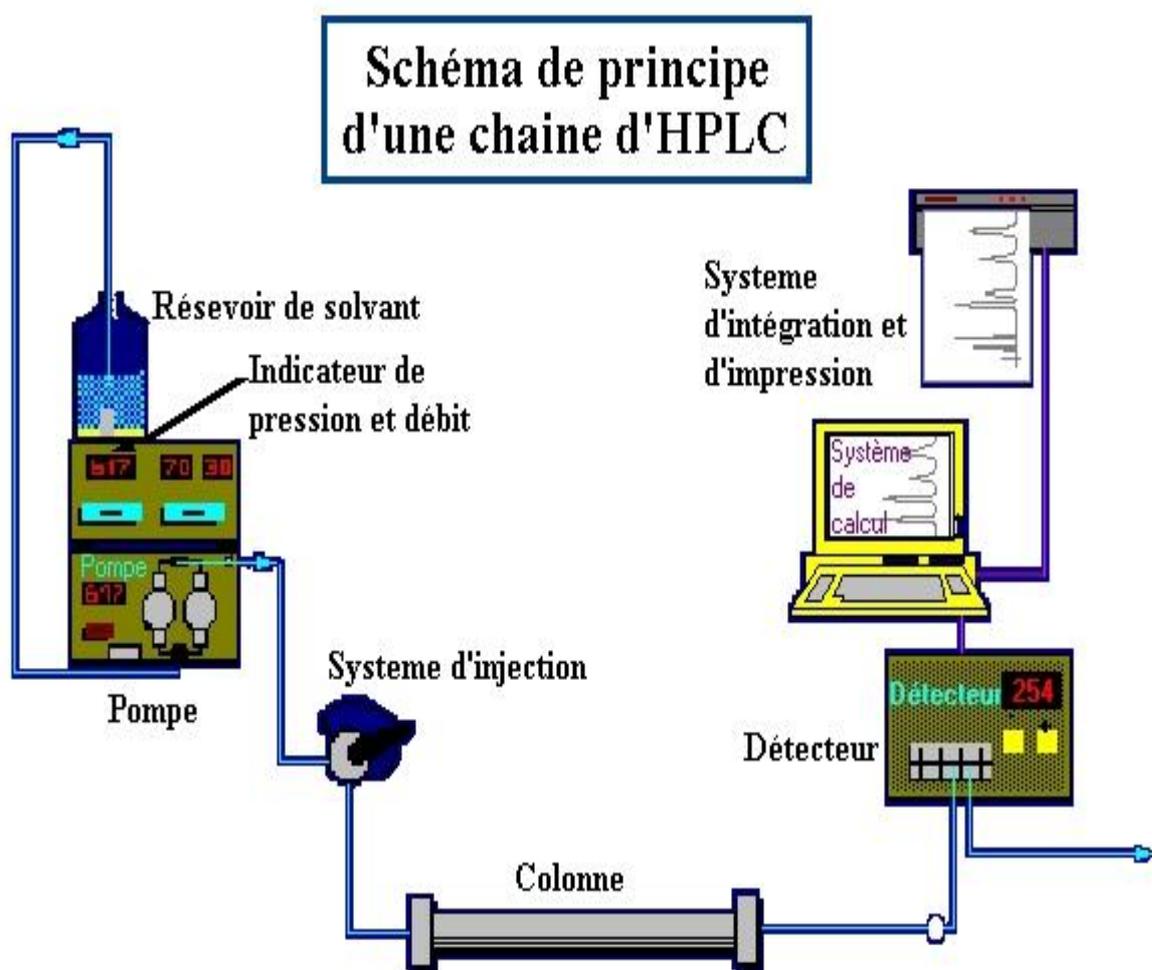


Figure 6 : principe d'une chaîne d'HPLC [34]

II.3. Appareillage :

L'appareillage se compose d'un système de pompage permettant d'effectuer des éluions graduées, un réservoir à solvant contenant la phase mobile, d'un injecteur, d'une colonne, d'un détecteur et d'un système d'acquisition des données[23] .

❖ Pompe :

Elle délivre en continu la phase mobile. Elle est caractérisée par la pression qu'elle permet d'atteindre dans la colonne, le débit délivré et la stabilité du flux[35] .

- ✓ Débit : 0.01 à 10 ml/min,
- ✓ stabilité < 1% (<0.2% pour des chromatographies d'exclusion diffusion)
- ✓ Pression maximum 5000 psi

❖ Réservoir de la phase mobile :

Le plus souvent ce réservoir est une bouteille en verre dans lequel plonge un tube avec extrémité filtrante en téflon [35] .

❖ Injecteur :

- Injecteur manuel :

Le type d'injecteur le plus couramment utilise comporte une vanne à boucle d'échantillonnage d'une capacité fixe (10, 20,50µl....).cette boucle permet d'introduire l'échantillonnage sans modifier la pression dans la colonne [35] .

- Injecteur automatique :

Il permet de fixer automatiquement le volume d'injection voulu à l'aide d'un ordinateur et l'injection se fait automatiquement [35].

❖ Colonne :

Les colonnes d'HPLC sont généralement courtes et droites en acier inoxydable capable de résister aux fortes pressions. La plupart des colonnes ont une longueur de 10 à 30 cm et un diamètre de 4 à 5 mm. Ces colonnes sont remplies de phase stationnaire, maintenue entre deux disques poreux situés aux extrémités et dont la taille des particules varie de 5 à 10µm [35] .

Ce type de colonne offre souvent de 40 000 à 60 000 plateaux par mètre. Le débit de la phase mobile ne peut dépasser quelques ml/min[35] .

La colonne est souvent précédée par une pré-colonne pour augmenter sa durée de vie, dite colonne de garde, courte de 1cm, qui retient les composés indésirables. On change périodiquement cette pré-colonne, bien qu'il soit par ailleurs conseillé de filtrer les échantillons avant analyse à travers un filtre de porosité inférieure à 0,5µm [35] .

❖ **Détecteurs :**

Les détecteurs ont pour but de fournir un signal électrique reflétant en continu les variations de composition de l'éluant à la sortie de colonne ce qui permet de détecter les différents composés existant dans l'éluant. Dès lors, le dispositif utilisé dépend de la nature de l'échantillon[35] .

Il existe plusieurs détecteurs:

- ✓ Détecteur UV –Visible : il mesure l'absorption de la lumière par le produit à la sortie de la colonne .
- ✓ Détecteur à indice de réfraction : il mesure la variation de l'indice de réfraction du liquide à la sortie de la colonne.
- ✓ Détecteur stéréochimique.
- ✓ Détecteur de radioactivité.

Le détecteur le plus utilisé en HPLC, est le spectromètre d'absorption UV-visible (190-600nm) relié à la sortie de colonne.

❖ **Intégrateur :**

Après la détection du signal sous forme d'un pic, l'intégrateur permet d'intégrer l'aire sous ce pic. L'aire sous le pic est proportionnelle à la quantité du produit à doser.

L'intégration du pic chromatographique, dépend de 2 paramètres : La largeur attendue des pics et le seuil d'intégration (sensibilité) La largeur de pic est à peu près prévisible en fonctions de la technique d'analyse et des conditions opératoires. Le seuil d'intégration est la valeur du signal à partir de laquelle le calculateur repère un début de pic [35].

II.4. Intérêt de la chromatographie haute performance HPLC :

- ✚ Large domaine d'applications
- ✚ Elle permet l'identification, la séparation et le dosage de composés chimiques dans un mélange.
- ✚ Sa grande précision permet la recherche de traces.
- ✚ Elle permet de réaliser des analyses qui n'étaient auparavant pas possible avec les techniques sur couche mince ou en phase gazeuse [34]

II.5. Application :

L'HPLC est particulièrement utile pour la séparation de matériaux de masse moléculaire élevée qui ont une très faible volatilité et ne peuvent pas être séparés par chromatographie en phase gazeuse. Les principaux domaines d'applications sont la biotechnologie, les sciences de la vie et l'industrie pharmaceutique [36], dans ce dernier domaine l'utilisation d'HPLC se diversifie entre le dosage des matières premières ou finis

Dans le dosage des impuretés, on utilise la chromatographie liquide haute performance HPLC pour le dosage de substances apparentées. Notre travail a été réalisé sur les deux principaux substances apparentés : le 4-Aminophénole et le 4-chloroacétanilide qui se trouve dans de Paracétamol.

III. Titrage volumétrique

III.1. Définition :

La titrimétrie ou titrage est une technique de dosage utilisée en chimie analytique afin de déterminer la concentration d'une espèce chimique en solution (ou titre d'une solution) [37]. La méthode de titrage la plus utilisée est le titrage volumétrique. Elle consiste à utiliser une solution de concentration volumique connue (appelée titrant) afin de neutraliser une espèce contenue dans la solution inconnue (appelée espèce titrée).

En chimie, on réalise une opération dite de titrage lorsque l'on souhaite déterminer la concentration d'une espèce en solution. Il s'agit d'une technique de dosage [38].

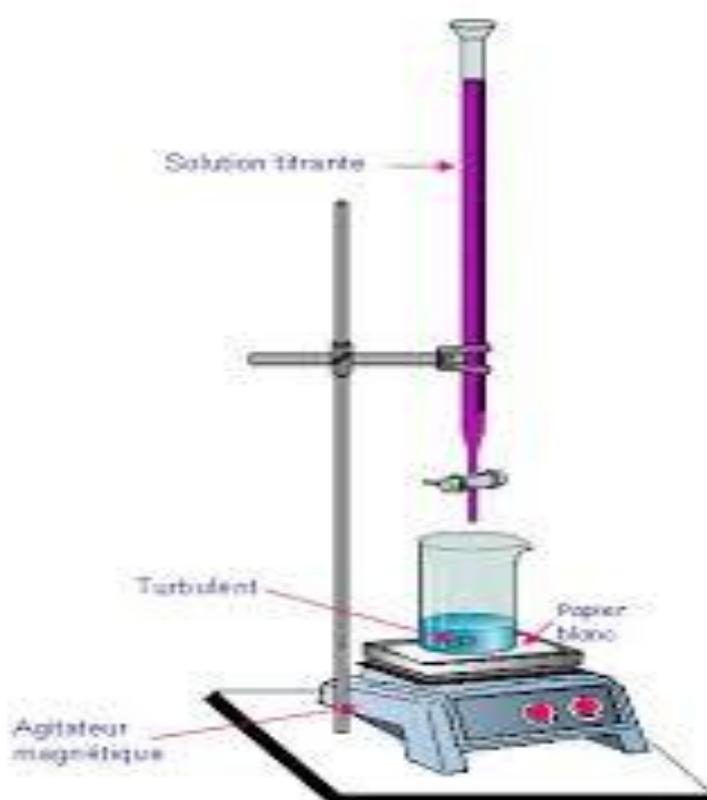


Figure 7:schéma de méthode de titrage

III.2. Principe :

Appelons A l'espèce chimique dont on recherche la teneur dans une solution de concentration inconnue C_A . Lors d'un dosage volumétrique, pour déterminer C_A , on provoque une réaction chimique entre le composé A et un autre composé B : cette réaction doit être totale et instantanée [39] .

En pratique, on introduit progressivement des quantités croissantes d'une solution du composé B de concentration C_B connue, dans un volume V_A connu de la solution de A, cela jusqu'à ce que toutes les molécules de A soient consommées. Lorsque la quantité de B versée correspond exactement à ce qu'il fallait introduire pour que toutes les molécules de A aient disparu, on dit que l'on a atteint l'**équivalence** du dosage. Le volume de solution de B versé pour atteindre l'équivalence, V_{eq} s'appelle le volume équivalent. La concentration C_A se déduit alors de la relation de bilan associée à la réaction du dosage [39] .

III.3. Matériels :

Un dosage volumétrique s'effectue à l'aide d'instruments adaptés :

- ✓ La solution à doser , est placée dans un erlenmeyer ou dans un bécher .

La forme de l'erlenmeyer a été spécialement étudiée pour permettre une agitation manuelle sans risque de perte de liquide contenu dans l'erlenmeyer.

Le bécher est placé sur un support contenant un aimant dont la vitesse de rotation est réglable; un barreau aimanté gainé de téflon placé à l'intérieur du bécher assure l'homogénéisation rapide de son contenu [39] .

- ✓ La solution titrant est ajoutée à la solution à doser en utilisant une burette .

Les burettes les plus courantes permettent de verser des volumes maximum de 10, 20 ou 25mL. Elles consistent en un long tube de verre gradué surmontant un robinet ; la burette doit être fixée verticalement à l'aide d'un support au-dessus du récipient contenant la solution à doser. Avant de commencer à vider la burette il faut s'assurer que le niveau de liquide qu'elle contient coïncide avec la graduation « 0 » en haut de la burette [39] .

III.4. Application :

Le but d'un titrage est de déterminer une quantité de matière et par extension, connaissant le volume de l'échantillon, de déterminer une concentration [40] .

Dans le cas des impuretés le titrage est généralement utilisé pour la quantification des impuretés inorganiques. Nous avons utilisé cette technique pour la quantification de la d'ion ferrique qui peut se trouver dans le fumarate ferreux.

IV. Autres techniques :

IV.1. Spectrométrie d'absorption atomique (SAA) :

➤ *Définition :*

La spectrométrie d'absorption atomique est une technique de détermination de la concentration d'un élément dans un échantillon, par mesure de l'absorption d'un rayonnement électromagnétique par la vapeur atomique de l'élément générée à partir de l'échantillon. La mesure est effectuée à la longueur d'onde de l'une des raies d'absorption (de résonance) de l'élément concerné. La quantité de rayonnement absorbée est, selon la loi de Lambert-Beer, proportionnelle à la concentration de l'élément [23].

➤ *Principe :*

La spectrométrie d'absorption atomique est une méthode qui permet de doser essentiellement les métaux en solution. Cette méthode d'analyse élémentaire impose que la mesure soit faite à partir d'un analyte (élément à doser) transformé à l'état d'atomes libres. L'échantillon est porté à une température de 2000 à 3000 degrés pour que les combinaisons chimiques dans lesquelles les éléments sont engagés soient détruites [41] .

➤ *Application :*

La spectrophotométrie d'absorption atomique est essentiellement une méthode d'analyse quantitative qui convient beaucoup mieux à la détermination des traces qu'à celle des composants majeurs [41].

- ✓ Permet le dosage de nombreux matériaux inorganiques (les métaux).
- ✓ Permet de quantifier les éléments métalliques en solutions (Gestion des déchets).
- ✓ L'analyse des produits industriels pharmaceutiques, et le dosage de leurs impuretés.

IV.2. Chromatographie phase gazeuse (CPG) :

➤ *Définition :*

La chromatographie en phase gazeuse (CPG) est une technique de séparation chromatographique reposant sur la distribution différentielle des espèces entre deux phases non miscibles [23], une phase stationnaire immobilisée dans une colonne et une phase mobile qui s'écoule à travers la colonne, à une vitesse linéaire fixée [29].

On distingue deux types de CG :

- la chromatographie gaz-solide.
- la chromatographie gaz-liquide.

➤ *Applications :*

Selon la pharmacopée européenne la chromatographie en phase gazeuse est applicable aux substances, ou dérivés de substances, qui se volatilisent dans les conditions de température utilisées. Elle est une technique de référence pour la détection des solvants résiduels dans les produits pharmaceutiques [23].



I. Problématique

Un produit pharmaceutique contient des impuretés donne naissance à un produit de mauvaise qualité qui par conséquent peut nuire la santé du patient. Pour cela le contrôle des impuretés dans les produits pharmaceutiques constitué l'objet d'une préoccupation essentielle des analystes de l'industrie pharmaceutique et d'une attention particulière des autorités de santé. Il s'agit de s'assurer de la qualité des produits mais également de leur sécurité.

La problématique qui se pose est : est-ce que les produits pharmaceutiques qui se trouvent au niveau du marché Algérien sont de bonne qualité dont leurs taux d'impuretés sont minimisés pour garantir l'efficacité du produit et la sécurité du patient ? Et est-ce que ces produits sont contrôlés de façon adéquate on s'utilisant des méthodes appropriées ?

II. Objectif

L'objectif de notre étude est la recherche des impuretés dans des produits pharmaceutique de large consommation dans le marché Algérien tel que :

- Amiodarone (TRIAZONE® 200mg).
- Paracétamol (PARALGAN® 500mg).
- Fumarate ferreux (FUMACUR® 200mg).

Ces recherches sont faites par des méthodes spécifiques pour l'identification et le dosage (UV-Visible, HPLC, le titrage) on se basant sur des outils scientifiques adéquats tels que la Pharmacopée Européenne et Britannique, afin d'assurer des produits pharmaceutiques de bon qualité, efficacité et sécurité.

III. Terrain de stage

L'étude pratique de notre thèse de fin d'études s'est déroulée au niveau de laboratoire de contrôle qualité physico-chimique dans une société pharmaceutique Algérienne «4A SANTE» qui située à Oued-fodda (Chlef), et aussi au niveau de laboratoire de chimie minérale de département de pharmacie à la faculté de Médecine de l'université de Blida.

❖ L'entreprise d'accueil : 4 A SANTE Industrie

L'industrie pharmaceutique est, dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale [42].

4 A SANTE est un laboratoire pharmaceutique Algérien spécialisé dans la fabrication des médicaments génériques, située à la zone d'activité Rue Si Belaid, Oued Fodda - Chlef, qui a marqué ses débuts à l'année 2007. Elle renferme deux lignes de production, représentées par : les formes pâteuses et semi-pâteuses[43].

IV. Les produits étudiés

IV.1. Amiodarone (TRIAXONE[®] 200mg)

- **DCI :** Amiodarone
- **Nom commercial :** TRIAXONE[®] 200mg
- **Laboratoire :** Pharmalliance
- **N° de lot :** 015/16



Figure 08 : Amiodarone (TRIAXONE[®] 200mg)

IV. 1.1. Structure et formule chimique :

Amiodarone (CHLORHYDRATE D'AMIODARONE) $C_{25}H_{29}I_2NO_3$

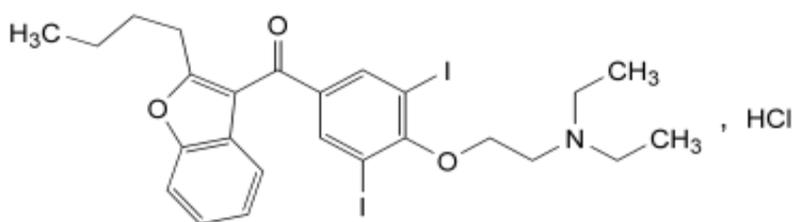


Figure 09 : Structure d'Amiodarone

M= 682 g/mol

Chlorhydrate de (2-butylbenzofuran-3-yl) [4-[2-(diéthylamino)éthoxy]-3,5-diiodophényl] méthanone [44]

IV.1.2. Définition :

L'Amiodarone est un médicament antiarythmique de classe III selon la classification de Vaughan-Williams figurée dans le tableau (Annexe 2). C'est souvent le plus efficace des antiarythmiques grâce à son action de prolongation de la durée de potentiels d'actions mais son emploi est limité par ses effets secondaires à long terme [45] .

- L'Amiodarone est une molécule riche en iode (37 % de son poids) qui subit un métabolisme particulier [45] :
 - une partie de l'iode se détache et est éliminée sous forme d'iode dans les urines ;
 - l'autre partie de l'iode est éliminée après passage hépatique dans les fèces.

IV.1.3. Conséquence d'une surcharge iodée par l'Amiodarone :

Un comprimé de 200 mg d'Amiodarone contient environ 75 mg d'iode. Cette surcharge en iode dans à l'Amiodarone a plusieurs conséquences [46]:

- ✓ Massive avec action prolongée ($t_{1/2}$ vie Amiodarone : 40 ± 10 jours) ;
- ✓ Accumulation de l'Amiodarone dans le tissu adipeux, la thyroïde et le cœur (libération tissulaire lente) ;
- ✓ Un blocage transitoire de l'organification de l'iode suite à l'inhibition de l'activité de la thyropéroxydase (TPO) ;
- ✓ Diminution du captage de l'iode par la thyroïde par effet direct sur le transporteur NIS (effet Wolff-Chaikoff) ;
- ✓ Adaptation de la thyroïde à la surcharge iodée avec retour en 48h à la normale de la concentration intra-thyroïdienne de l'iode et levée de l'inhibition de l'organification (échappement à l'effet Wolff-Chaikoff).
- ✓ L'iode de l'Amiodarone, en concentration très élevée, est toxique pour la cellule thyroïdienne entraînant une nécrose des cellules thyroïdiennes : thyroïdite induite par l'iode.

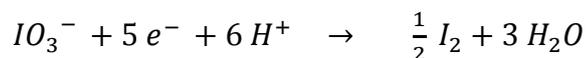
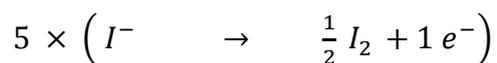
IV.1.4. Dosage des iodures dans l'Amiodarone (TRIAXONE® 200 mg)

La limite maximale recommandée : Au maximum 150 ppm.

IV.1.4.1. principe :

Le principe de dosage des iodures (I^-) dans le cas des comprimés d'Amiodarone (TRIAXONE 200mg) est basé sur la mesure d'absorbance d'iode formé à partir de la transformation des iodures (I^-) libéré de la molécule d'Amiodarone en iode (I_2) en milieu acide (HCl) et en présence de iodate de potassium (KIO_3).

Le (I^-) est transformé quantitativement en I_2 selon :



On mesure l'absorbance de l'iode formé, qui est absorbé à une longueur d'onde de 420 nm ; cette absorbance est comparé par rapport à une solution témoin.

IV.1.4.2. Matériels et méthode :

✓ Matériels :

On utilise les différents verriers et appareillages de laboratoire nécessaire pour notre dosage tel que :

- Agitateur mécanique
- Balance
- Pipette graduée
- Matériels de laboratoire (Ballons, éprouvette graduée, erlenmeyer, fioles.....)
- Spectrophotomètre UV-Visible **EVOLUTION 201 (Figure 10)**

✓ Méthodes :

Nous avons suivis les méthodes citées dans le mode opératoire qui sont mentionnées dans la Pharmacopée Européenne et Britannique pour le dosage des iodures tel que :

- Le titrage pour les deux solutions de l'acide chlorhydrique et iodate de potassium.
- La spectrophotométrie UV-visible pour caractériser les solutions (Blanc, témoin, et examinée) afin de comparer l'intensité des solutions.



Figure 10: UV-visible utilisé dans le dosage d'iode

IV.1.4.3 Mode opératoire :

Préparez la solution à examiner et la solution témoin simultanément.

- ✓ Solution A : Ajoutez 1,50 g de chlorhydrate d'Amiodarone à 40 ml d'eau R à 80 °C et agitez jusqu'à dissolution complète. Refroidissez et complétez à 50,0 ml avec de l'eau R [44] .
- ✓ Solution à examiner : A 15,0 ml de solution A, ajoutez 1,0 ml d'acide chlorhydrique 0,1 M, puis 1,0 ml d'iodate de potassium 0,05 M et complétez à 20,0 ml avec de l'eau R. Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 4 h[37] .
- ✓ Solution témoin : A 15,0 ml de solution A, ajoutez 1,0 ml d'acide chlorhydrique 0,1 M, puis 1,0 ml d'une solution d'iodure de potassium R à 88,2 mg/l et 1,0 ml d'iodate de potassium 0,05 M. Complétez à 20,0 ml avec de l'eau R. Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 4 h [44].

On mesure l'absorbance solutions à 420 nm, en utilisant un mélange de 15,0 ml de solution A et de 1,0 ml d'acide chlorhydrique 0,1 M complété à 20,0 ml avec de l'eau R comme liquide de compensation [44] .

Spécification : L'absorbance de la solution à examiner n'est pas supérieure à la moitié de celle de la solution témoin.

IV.1.4.3. Réactifs et solutions

❖ Les réactifs préparés

- **L'acide chlorhydrique (HCl) 0.1 M**

Préparation de 100 ml de solution HCl 0.1 M à partir d'une solution concentrée de HCl R dont : Densité (d) = 1.19

Pourcentage massique = 37%

Poids moléculaire = 36.5 g/mole.

- Calcul de la masse de HCl pur qui se trouve dans 100ml de solution à 0,1 M

$$C_m = \frac{n}{V} = \frac{m}{M_{HCl} \times V} \quad \text{Donc} \quad m = C_m \times M_{HCl} \times V = 0,1 \times 36,5 \times 0,1 = 0,365g$$

- Calcul de la masse de HCl concentré (d=1,19 ; 37%) qui se trouve dans 0,365g (100ml) de HCl 0.1M

37% signifie :

100g d'une solution concentrée de HCl contient 37g de HCl pur

Donc : m_{sol} → 0,365g de HCl pur

$$m_{sol} = \frac{100 \times 0,365}{37} = \mathbf{0,98g}$$

➤ Calcul de volume de la solution concentrée correspondant à la masse 0,98g

$$\rho = d \times \rho_{eau} = 1,19 \times 1 = 1,19kg/l$$

$$\rho = \frac{m}{V} \quad \text{donc} \quad V_{HCl} = \frac{m}{\rho} = \frac{0,98}{1,19 \times 1000} = \mathbf{8,23 \cdot 10^{-3}l}$$

Donc on prélève **8,23 ml** d'une solution HCl ($d=1,19$; 37%) dans l'eau R et on complète à 100 ml par le même solvant pour avoir à la fin une solution de HCl 0.1 M

Titration: par une solution de NaOH 0.1 M [23]

- **L'iodate de potassium (KIO₃) 0.05 M**

Dissolvez 10,70 g d'iodate de potassium R dans de l'eau R et complétez à 1000,0 ml avec le même solvant [23].

➤ Pour la préparation de 100 ml de solution d'iodate de potassium (KIO₃) 0.05 M on prend **1.07g** d'iodate de potassium R dans l'eau R et on complète à 100 ml avec le même solvant.

Titration: par une solution de thiosulfate de sodium 0,1 M en présence de 1 ml de solution d'amidon R ajouté en fin de titrage [23].

- **L'iodure de potassium (KI) R à 88.2mg/l**

Dissolvez 88.2 mg d'iodure de potassium R dans de l'eau R et complétez à 1000,0 ml avec le même solvant.

➤ Pour la préparation de 100 ml de solution d'iodure de potassium, on prend 8.82mg d'iodure de potassium R dans l'eau R et on complète à 100 ml avec le même solvant.



Figure 11:préparation des deux réactifs l'iodate de potassium et l'iodure de potassium

❖ Les solutions préparées

• Solution A

On dissout une quantité de poudre de comprimés contenant 1,5 g de chlorhydrate d'Amiodarone dans 40ml d'eau R à 80° et on complète à 50 ml avec l'eau R [44]

- On a 1 comprimé contient 200mg de chlorhydrate d'Amiodarone.
- On a besoin de 1.5g d'Amiodarone donc on pèse 10 comprimés d'Amiodarone dont :

$$m_{moyenne} \rightarrow 200mg$$

$$m_{sol_A} \rightarrow 1500mg$$

Tableau 05 : les masses de dix comprimés d'Amiodarone

Comprimé	Masse (g)	Comprimé	Masse (g)
1	0.3975	6	0.3677
2	0.3744	7	0.3730
3	0.3751	8	0.3867
4	0.3641	9	0.3793
5	0.3870	10	0.3690

$$m_{moyenne} = 0.37738g \rightarrow 200mg$$

$$m_{sol_A} = \frac{0.37738 \times 1500}{200} = 2.830g$$

- ✓ Donc on prend **2.830g** de poudre de comprimés d'Amiodarone dans 40ml d'eau à 80° et on complète à 50ml.

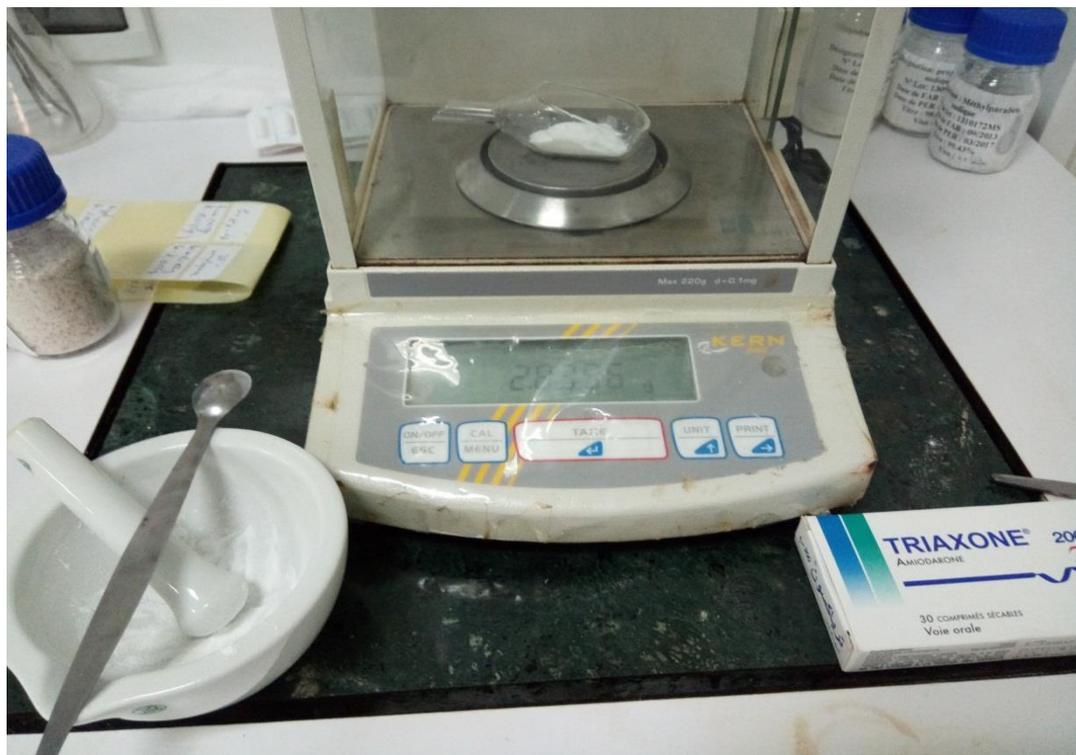


Figure 12: pesée de la masse d'Amiodarone pour la préparation de la solution A

- ***Solution à examiner***

A 15,0 ml de solution A, ajoutez 1,0 ml d'acide chlorhydrique 0,1 M, puis 1,0 ml d'iodate de potassium 0,05 M et complétez à 20,0 ml avec de l'eau R. Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 4 h [44] .

- ***Solution témoin***

A 15,0 ml de solution A, ajoutez 1,0 ml d'acide chlorhydrique 0,1 M, puis 1,0 ml d'une solution d'iodure de potassium R à 88,2 mg/l et 1,0 ml d'iodate de potassium 0,05 M. Complétez à 20,0 ml avec de l'eau R. Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 4 h [44] .

- ***Solution de compensation (Blanc)***

un mélange de 15,0 ml de solution A et de 1,0 ml d'acide chlorhydrique 0,1 M complété à 20,0 ml avec de l'eau R [44].



Figure 13: solutions de compensation, témoin, et à examiner

IV.1.4.4. Résultats et interprétation

L'absorbance de la solution à examiner n'est pas supérieure à la moitié de celle de la solution témoin[44] .

✚ La solution de compensation

#	ID échantillon	Nom de l'utilisateur	Date et heure	420nm (Abs)
1	blanc	laboratoire IR	19/06/2017 13:42:52	0,00

nm	Abs
420,000	0,00

✚ La solution à examiner

#	ID échantillon	Nom de l'utilisateur	Date et heure	420nm (Abs)
2	solution a examiner	laboratoire IR	19/06/2017 13:44:13	0,088

nm	Abs
420,000	0,088

✚ La solution témoin

#	ID échantillon	Nom de l'utilisateur	Date et heure	420nm (Abs)
3	témoin	laboratoire IR	19/06/2017 13:48:23	0,197

nm	Abs
420,000	0,197

✓ La limite acceptable de (I^-) dans un échantillon est 150 ppm .

C'est-à-dire : $150 \mu g \text{ de } (I^-) / 1 g \text{ de PA}$

Donc $1 g \text{ d'Amiodarone} \rightarrow 150 \mu g \text{ de } (I^-)$

Dans notre prise d'essai : $1,5 g \text{ d'Amiodarone} \rightarrow X \mu g \text{ de } (I^-)$

$$X = \frac{1,5 g}{1 g} \times 150 \mu g = 225 \mu g \text{ de } (I^-)$$

Notre prise d'essai à 1.5g d'Amiodarone contient au maximum une quantité égale à 225 μ g d'iodure.

✚ La solution (A) :

On a 1.5g de PA ; donc au maximum $(I^-) = 225 \mu g$

Le volume de la solution (A) $V = 50 ml \rightarrow [I^-]_{sol(A)} = \frac{225}{50} = 4,5 \mu g/ml$

Donc la solution (A) contient au maximum une concentration égale à 4.5 μ g/ml d'iodure.

✚ La solution examinée :

On a pris 15ml de la solution (A) de concentration 4,5 μ g/ml et on a préparé une solution de 20ml cela signifie :

$$[I^-]_{sol \text{ examinée}} = 4,5 \mu g/ml \times \frac{15}{20} = 3,375 \mu g/ml$$

Donc la solution examinée contient au maximum une concentration égale à 3,375 μ g/ml d'iodure

✚ La solution témoin :

On a pris 15ml de la solution (A) de concentration 4.5 μ g/ml et on ajoute 1ml de solution d'iodure de potassium (KI) à 88.2mg/l pour préparer une solution de 20ml :

- 15ml de la solution (A) de concentration 4.5 μ g/ml contient au maximum :

$$4.5 \mu g/ml \times 15 ml = 67,5 \mu g \text{ de } (I^-)$$

- Une solution d'iodure de potassium (KI) à 88.2mg/l = 88.2µg/ml signifie que :

$$166 \text{ g/mol de (KI)} \rightarrow 126,9 \text{ g/mol (I}^{-}\text{)}$$

$$88.2 \text{ µg (KI)} \rightarrow \approx 67,5 \text{ µg (I}^{-}\text{)}$$

Les deux quantités de (I⁻) sont présentes dans 20ml de c'est-à-dire :

$$[I^{-}]_{\text{sol témoin}} = \frac{67,5 \times 2}{20} = 6,75 \mu\text{g/ml}$$

Donc la solution témoin contient au maximum une concentration égale à 6,75µg/ml d'iodure

On conclut $[I^{-}]_{\text{témoin}} = 6,75 \mu\text{g/ml} = 2 \times 3,375 \mu\text{g/ml}$

$$\rightarrow [I^{-}]_{\text{sol témoin}} = 2 \times [I^{-}]_{\text{sol examinée}}$$

- ✓ Vu que la concentration est proportionnelle à l'absorbance on déduit que : La solution à examiner doit donner une absorbance au maximum égale à la moitié de l'absorbance de la solution témoin.

Pour les résultats de notre échantillon :

On a :

- la solution témoin a une absorbance égale à 0,197 dont leur moitié égale à 0,098
- La solution examinée a une absorbance égale à 0,088 qui est inférieure à la moitié de l'absorbance de la solution témoin (0,098).
- ✓ On conclut que le taux d'iodure dans notre échantillon est minimisé selon les recommandations des autorités de santé publique citées dans la Pharmacopée Européenne et Britannique.

IV.2. Paracétamol (PARALGAN[®] 500mg) :

- **DCI** : Paracétamol
- **Nom commercial** : PARALGAN[®] 500mg
- **Laboratoire** : Sidal
- **N° de lot** : 2643



Figure 14 : Paracétamol (PARALGAN[®] 500mg)

IV.2.1. Structure et formule chimique :

La molécule N- acétyl-p-aminophénol a donné deux noms « le paracétamol » et «Acetaminophen » [44]

- Formule brute : $C_8H_9NO_2$
- Formule développée :

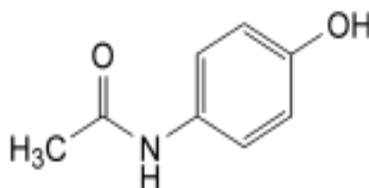


Figure 15: structure de paracétamol [44]

- Poids moléculaire : $M = 151,2 \text{ g/mol}$ [23]

IV.2.2. Définition :

De nos jours, le paracétamol est devenu un des analgésiques et des antipyrétiques les plus utilisés chez l'homme. C'est un analgésique non morphinique généralement recommandé pour soulager des maux et des douleurs mineures dues à un rhume, à des infections virales et bactériennes, à une sinusite, des maux de tête, des douleurs dentaires, des douleurs lombaires et musculaires, des tendinites, des otalgies, des douleurs dues à l'arthrose, des traumatismes et également les douleurs des symptômes prémenstruels. Il est cependant moins efficace sur les douleurs viscérales et inflammatoires [47].

IV.2.3. Toxicité de 4-Aminophénol :

Le paracétamol peut se dégrader facilement en 4-aminophénol. Hors, selon la fiche de données de sécurité de celui-ci, disponible auprès des fournisseurs de matière première, le 4-aminophénol peut être très dangereux en cas de contact avec la peau, d'ingestion ou d'inhalation [34]. Même si aucune précision sur les risques d'effets carcinogènes, tératogènes ou mutagènes n'est apportée par la fiche de sécurité, il est impératif de vérifier la non dégradation du paracétamol. D'autant plus que le 4-aminophénol possède également des propriétés néphrotoxiques.

IV.2.4. Dosage de 4-Aminophénol dans le paracétamol (PARALGAN® 500mg) :

IV.2.4.1. Principe :

Le principe de dosage de 4-Aminophénol dans le paracétamol est basé sur une comparaison entre différentes solutions après une séparation par la chromatographie liquide haute performance dans les mêmes conditions de la phase mobile, pression, température et débit. Cette comparaison est faite entre le chromatogramme d'une solution contient notre échantillon et les chromatogrammes des solutions dont une contient le 4-Aminophénol avec une concentration précis plus le SCR de paracétamol et une autre contient le 4-chloroacétanilide.

IV.2.4.3. Matériels et méthode de dosage :

- ✓ Matériels :
 - Agitateurs mécanique
 - Balance ;
 - Ultrason;
 - Matériels de laboratoire (fioles, ballons, pipettes, mortier....)
 - HPLC **Prominence-i LC20-30C (Figure 08)**
- ✓ Méthode :

Nous avons préparés nos réactifs et solutions en basant sur les différentes méthodes figurées dans les monographies de la pharmacopée Européenne et Britannique. L'HPLC dans ce cas prend la grande partie car elle sert à l'identification de ce type d'impuretés organiques présent dans le paracétamol.



Figure 16: HPLC utilisée dans le dosage de 4-Aminophénol

IV.2.4.3. Mode opératoire :

Effectuer la méthode de chromatographie liquide, en utilisant les solutions suivantes. Préparer les solutions immédiatement avant utilisation et les protéger de la lumière [49].

- La solution (1) disperser une quantité de comprimés en poudre contenant 0,2 g de Paracétamol dans 8 ml de la phase mobile à l'aide d'ultrasons, ajouter une phase mobile suffisante pour produire 10 ml, bien mélanger et filtrer [49].
- La solution (2) diluer 1 volume de solution (1) à 20 volumes avec phase mobile et diluer 1 Volume de cette solution à 20 volumes avec phase mobile [49].
- La solution (3) contient 0,002% p / v de 4-aminophénol et de paracétamol SCR dans la phase mobile [49].
- La solution (4) contient 0,00002% p / v de 4-chloroacétanilide dans la phase mobile [49].

La procédure chromatographique peut être effectuée en utilisant [49] :

- Phase mobile, mélangez 375 volumes d'une solution de phosphate disodique R à 17,9g/l, 375 volumes d'une solution de phosphate monosodique R à 7,8 g/l et 250 volumes de méthanol R contenant 4,6 g/l d'une solution d'hydroxyde de tétrabutylammonium R à 400 g/l.
- une colonne en acier inoxydable (25 cm × 4,6 mm) garnie de gel de silicate d'octylsilyle pour chromatographie (5 µm) (C8 est Appropriée)
- Une longueur d'onde de détection de 245 nm.
- un débit de 1,5 ml par minute, à une température de 35 ° C
- Injection : 20 µl.
- Enregistrement : 12 fois le temps de rétention du paracétamol.
-

IV.2.4.4. Réactifs et solutions :

❖ Les réactifs préparés :

- **Phosphate disodique R à 17.9g/l :**

Une solution contenant 17.9 g/l de phosphate disodique Na_2HPO_4 (M_r 142,0) de qualité approprié [23].

On prend 17.9 g de cristaux blancs de phosphate disodique et on les dissout dans 1 L d'eau R. et on mélange bien

- **Phosphate monosodique R à 7.8g/l :**

Une solution contenant 7.8 g/l de phosphate monosodique NaH_2PO_4 (M_r 120,0) de qualité approprié [23].

On prend 7.8 g de Poudre blanche ou sensiblement blanche de phosphate monosodique et on la dissout dans 1 L d'eau R.

- **Hydroxyde de tétrabutylammonium R à 400g/l :**

Une solution contenant 400 g/l d'hydroxyde de tétrabutylammonium $\text{C}_{16}\text{H}_{37}\text{NO}$ (M_r 259,5) de qualité approprié [23].

On prend 40 g de cristaux blancs ou sensiblement blancs de hydroxyde de tétrabutylammounium et on les dissout dans 100 ml d'eau R.

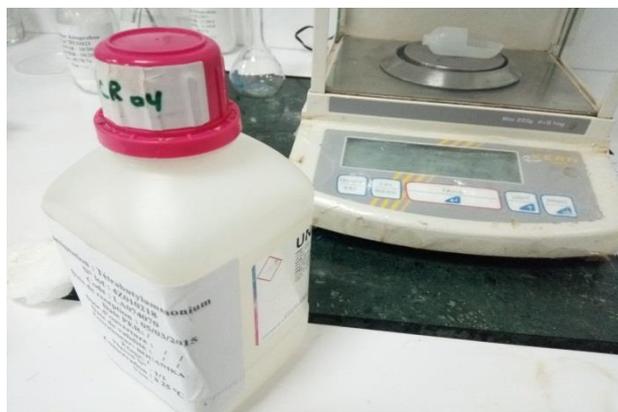


Figure 17: pesée des cristaux de tétrabutylammonium

❖ *Les solutions préparées*

• *Phase mobile :*

On mélange 375 ml d'une solution de phosphate disodique R à 17,9g/l , 375 ml d'une solution de phosphate monosodique R à 7,8 g/l et 250 ml de méthanol R contenant 4,6 g/l d'une solution d'hydroxyde de tétrabutylammonium R à 400 g/l [49].

• *Solution (1) :*

On dissout une quantité de comprimés en poudre contenant 0.2 g de Paracétamol dans 8 ml de la phase mobile.

- On a 1 comprimé contient 500mg de Paracétamol.
- On a besoin de 0.2 g de Paracétamol donc on pèse 10 comprimés de Paracétamol dont :

$$m_{moy}(10cps) \rightarrow 500mg \text{ de Paracétamol}$$

$$m_{sol(1)} \rightarrow 200mg \text{ de Paracétamol}$$

Tableau 06: les masses de dix comprimés de paracétamol

Comprimé	Masse(g)	Comprimé	Masse(g)
1	0,5949	6	0,5865
2	0,5852	7	0,5851
3	0,5887	8	0,5826
4	0,5888	9	0,5868
5	0,6051	10	0.60

$$m_{moy} = 0,5903 \rightarrow 500mg$$

$$m_{sol(1)} = \frac{0,5903 \times 200}{500} = 0.2361mg$$

- Masse théorique : 0.2361 g
- Masse pratique : 0.2369 g



Figure 18: poudre de paracétamol

Donc on prend **0.2369 g** de comprimés en poudre de Paracétamol dans 8 ml de la phase mobile ajouter une phase mobile suffisante pour produire 10 ml, à l'aide d'ultrasons, bien mélanger et filtrer.

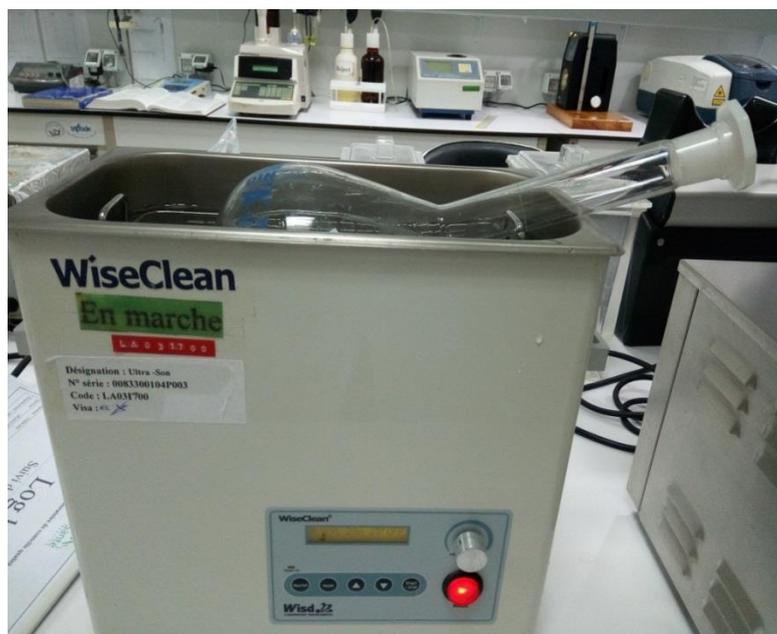


Figure 19: solution (1) dans l'ultrason

- **Solution (2) :**

On dilue 1 ml de la solution (1) à 20ml de phase mobile et on dilue un 1ml de cette dilution avec 20ml de la phase mobile [49].

- **Solution (3) :**

Contient 0.002% p/v de chacun de 4-Aminophénol et de Paracétamol SCR dans la phase mobile [49] cela signifie que:

- 0.002g de 4-Aminophénole.
- 0.002g de Paracétamol SCR.

Les deux masses sont rajoutées à 100ml de la phase mobile.

- **Solution (4) :**

Contient 0.00002% p/v de 4-Chloroacétanilide dans la phase mobile [49] ; cela signifie que :

- 0.00002g de 4-Chloroacétanilide dans 100ml de la phase mobile.

A cause de la mauvaise détection de la masse 0.00002g par la balance on a pris une masse de 0.0002g de 4-chloroacétanilide dans 100ml d'eau ensuite on a dilué la solution 1/10 : 10ml de cette solution complété à 100ml par la phase mobile donc on a obtenu une solution de 4-chloroacétanilide à 0.00002%



Figure 20: les différentes solutions de dosage de 4-Aminophénol

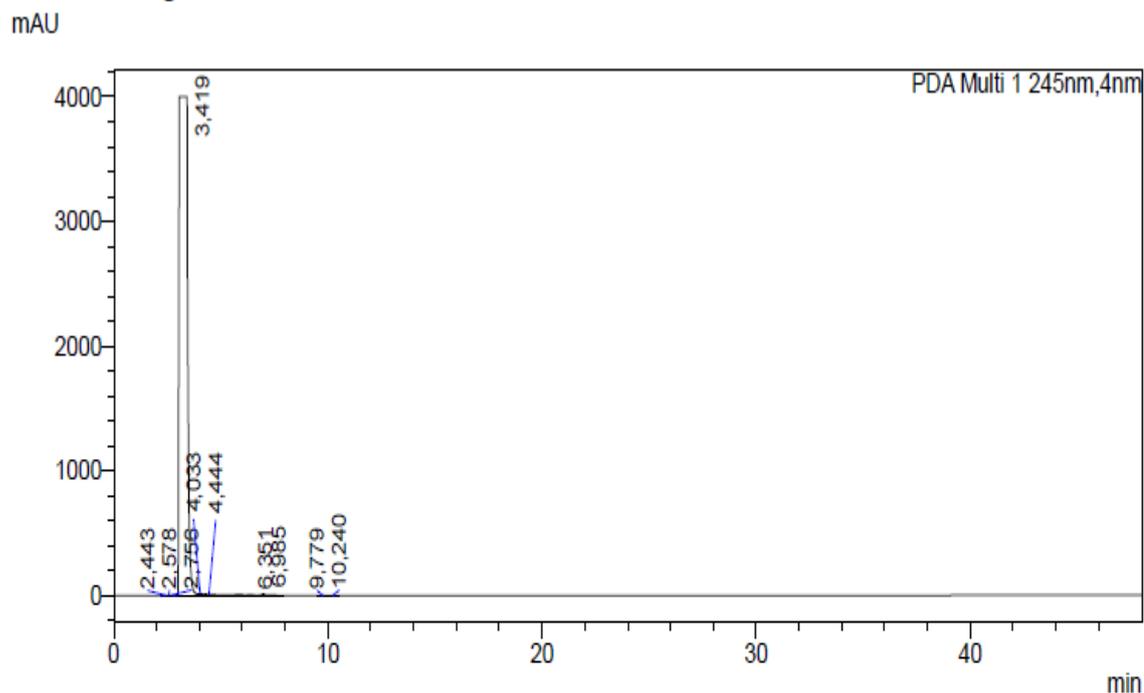
Note : Après la préparation des solutions on passe au remplissage des cuvettes d'HPLC



Figure 21 : remplissage des cuvettes de HPLC

IV.2.4.5. Résultats et interprétation

<Chromatogram>



<Peak Table>

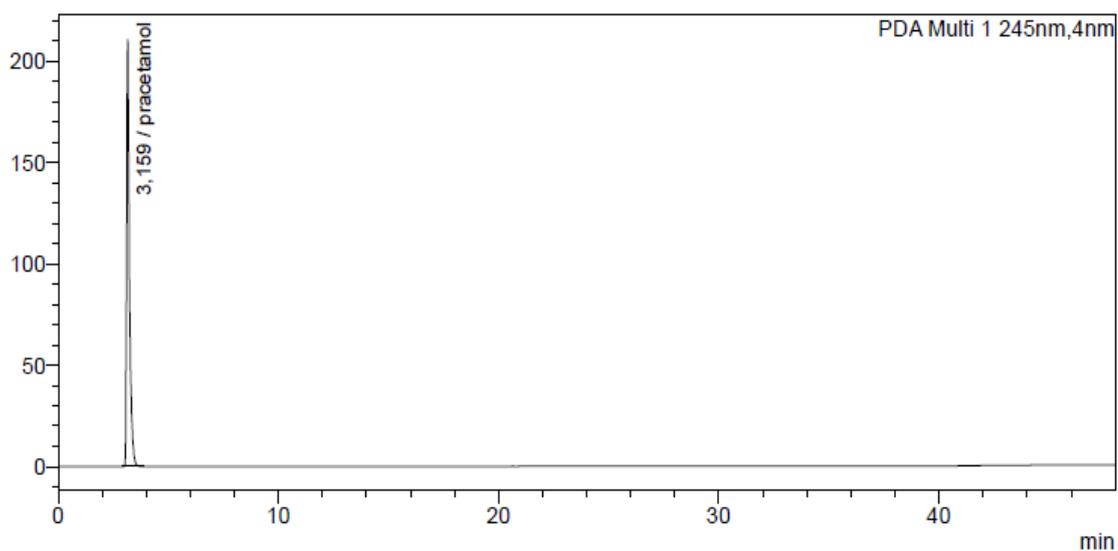
PDA Ch1 245nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	Name
1	2,443	3194	281	0,003			
2	2,578	3861	479	0,004		V	
3	2,756	6796	546	0,006		V	
4	3,419	107456184	3999838	99,772		SV	
5	4,033	49694	6737	0,046		T	
6	4,444	25094	2991	0,023		T	
7	6,351	1753	188	0,002		T	
8	6,985	146987	9225	0,136			
9	9,779	4051	251	0,004			
10	10,240	3957	185	0,004		V	
Total		107701571	4020721				

Figure 22 : chromatographe obtenu avec la solution (1)

<Chromatogram>

mAU



<Peak Table>

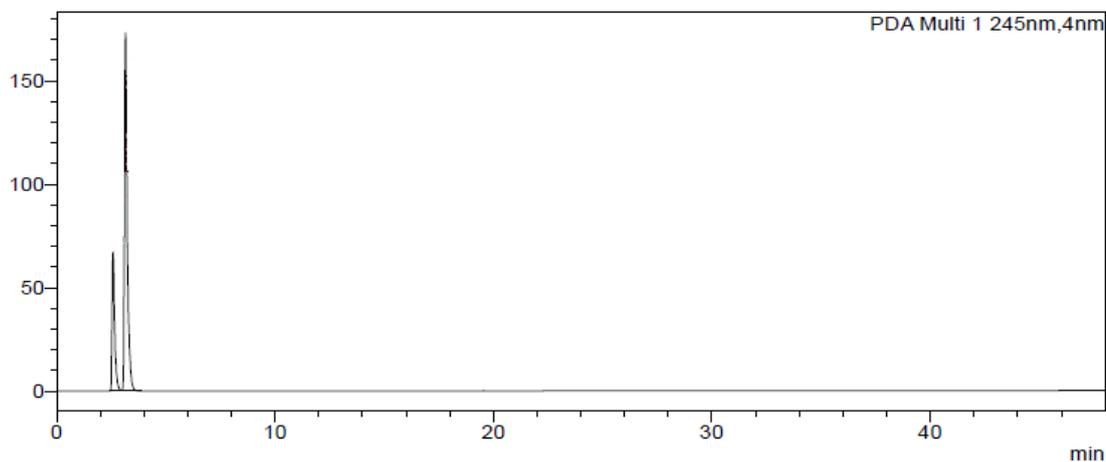
PDA Ch1 245nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	Name
1	3,159	1883369	210842	0,000	mg/L		paracetamol
Total		1883369	210842				

Figure 23 : chromatographe obtenu avec la solution (2)

<Chromatogram>

mAU



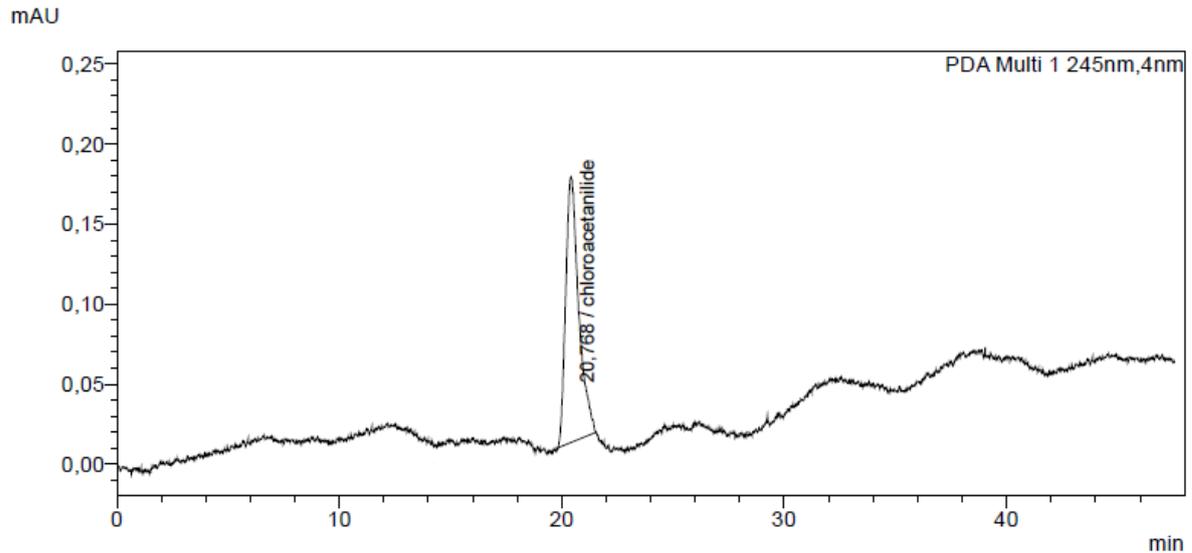
<Peak Table>

PDA Ch1 245nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	Name
1	2,587	542940	66684	0,000	mg/L		4-aminophenol
2	3,157	1560253	173252	0,000	mg/L	V	paracetamol
Total		2103192	239936				

Figure 24 : chromatographe obtenu avec la solution (3)

<Chromatogram>



<Peak Table>

PDA Ch1 245nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	Name
1	20,768	6757	166	0,000	mg/L	S	chloroacetanilide
Total		6757	166				

Figure 25: chromatophe obtenu avec la solution (4)

- ✓ L'essai n'est valable que si, dans le chromatogramme obtenu avec la solution (3), la résolution entre les deux pics principaux est au moins 4,0 [49] .

Calcul de la résolution :

$$R_s = \frac{1.18 \times (t_{R2} - t_{R1})}{w_{h1} + w_{h2}} \quad [23]$$

Avec t_{R1} : temps de rétention de pic de 4-Aminophénol

t_{R2} : temps de rétention de pic de Paracétamol.

w_{h1} : la largeur mi-hauteur de pic de 4-Aminophénol.

w_{h2} : la largeur mi-hauteur de pic de Paracétamol

$$R_s = \frac{1.18 \times (3.157 - 2.587)}{0.0134 + 0.11} = 5.45$$

On conclut que notre essai est valable pour interpréter les résultats obtenus.

Dans le chromatogramme obtenu avec la solution (1) :

✓ la surface de n'importe quel pic correspondant au 4-aminophénol n'est pas supérieure à la surface du pic correspondant dans la solution (3) (0,1%) [49].

❖ La solution (1) contient 0.2g de paracétamol dans 10 ml de la phase mobile

$$\rightarrow C_{sol(1)} = \frac{0.2}{10} = 0.02 \text{ g/ml} = \mathbf{20 \mu\text{g/ml}}$$

La solution (3) contient 0.002% p/v de 4-Aminophénol

$$\text{donc : } C_{sol(3)} = 0.002\text{g} / 100\text{ml} = 2\text{mg}/100\text{ml} = \mathbf{0.02\mu\text{g/ml}}$$

$$20\mu\text{g/ml} \rightarrow 100 \%$$

$$0.02\mu\text{g/ml} \rightarrow X \rightarrow X = \frac{0.02 \times 100}{20} = 0.1 \%$$

On conclut que notre solution (1) contient au maximum une concentration égale à 0.02μg/l de 4-Aminophénol qui correspondant à 0.1%

Donc tous pics correspondant au 4-Aminophénol dans le chromatographe obtenu avec la solution (1) ne doit pas dépasser la surface du pic obtenu avec la solution (3)

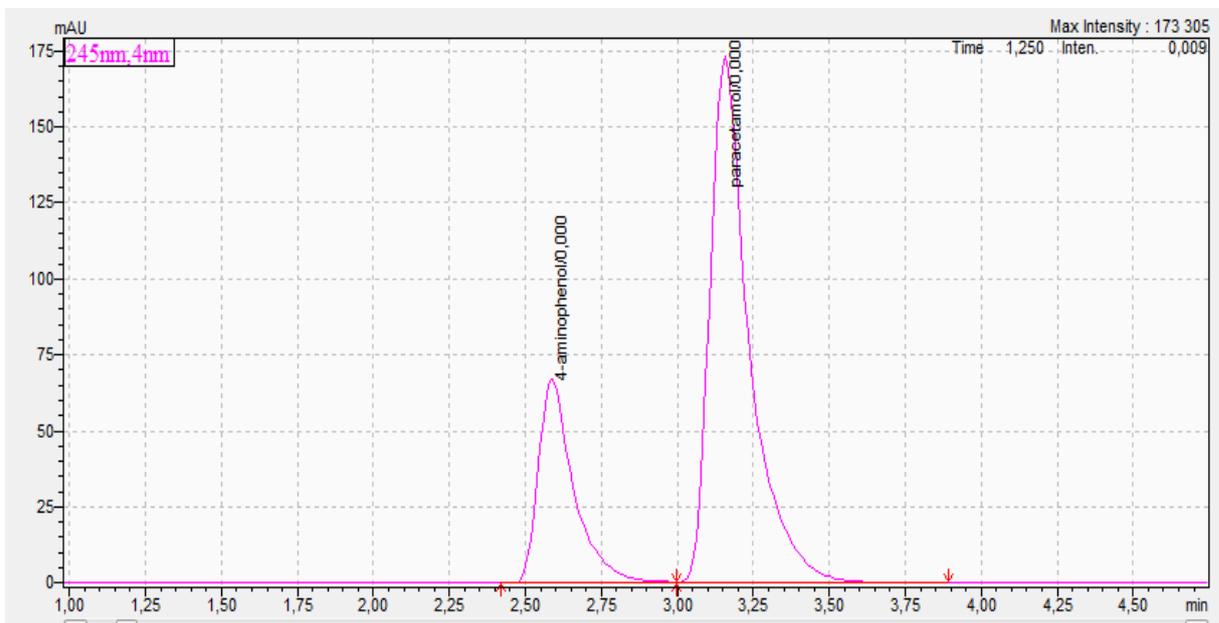


Figure 26: chromatographe obtenu par la solution (3)

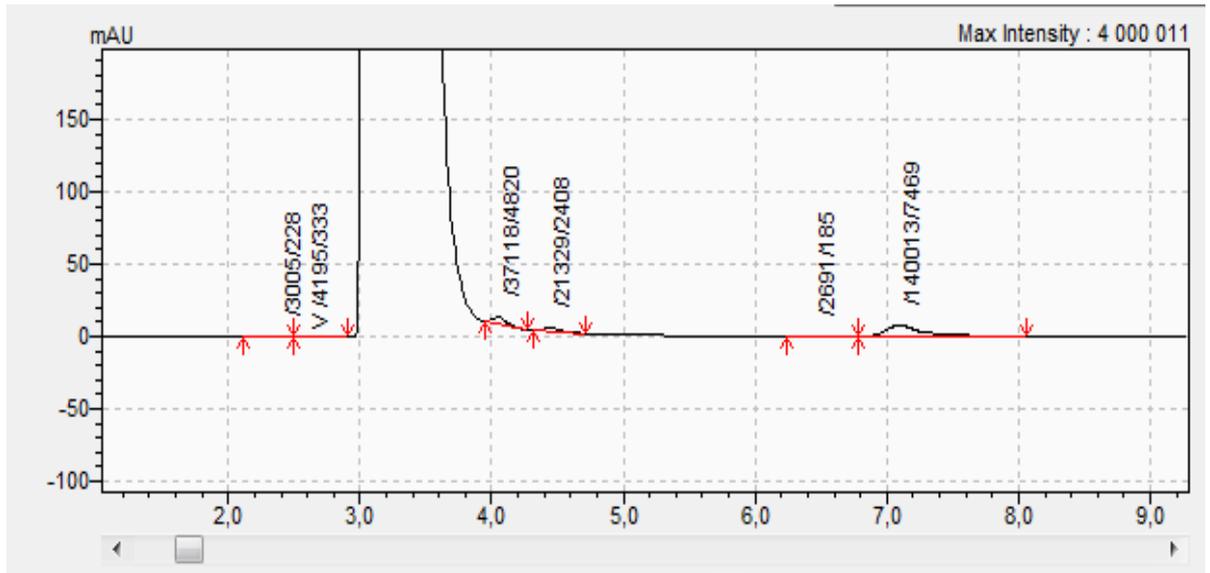


Figure 27 : chromatographe obtenu par la solution (1)

- ✓ la surface de tout pic correspondant à 4-chloroacétanilide n'est pas supérieure à la surface du pic principal dans la solution (4) (10 ppm)[49]

On a $C_{sol(1)} = 20\mu\text{g/ml}$

La solution (4) contient 0,00002% p/v de 4-chloroacétanilide donc :

$$C_{sol(4)} = 0,00002\text{g}/100\text{ml} = 0,02\text{mg}/100\text{ml} = 0,0002\mu\text{g/ml}$$

$$20\mu\text{g/ml} \rightarrow 100 \%$$

$$0,0002\mu\text{g/ml} \rightarrow X \rightarrow X = (0,0002 \times 100) / 20 = 0,001 \% = 10 \text{ ppm}$$

On conclut que notre solution (1) contient au maximum une concentration égale à 0,0002 $\mu\text{g/l}$ de 4-Chloroacétanilide qui correspond à 10 ppm.

Donc tous pics correspondant au 4-Chloroacétanilide dans le chromatographe obtenu avec la solution (1) ne doit pas dépasser la surface du pic obtenu avec la solution (4).

<Chromatogram>

mAU

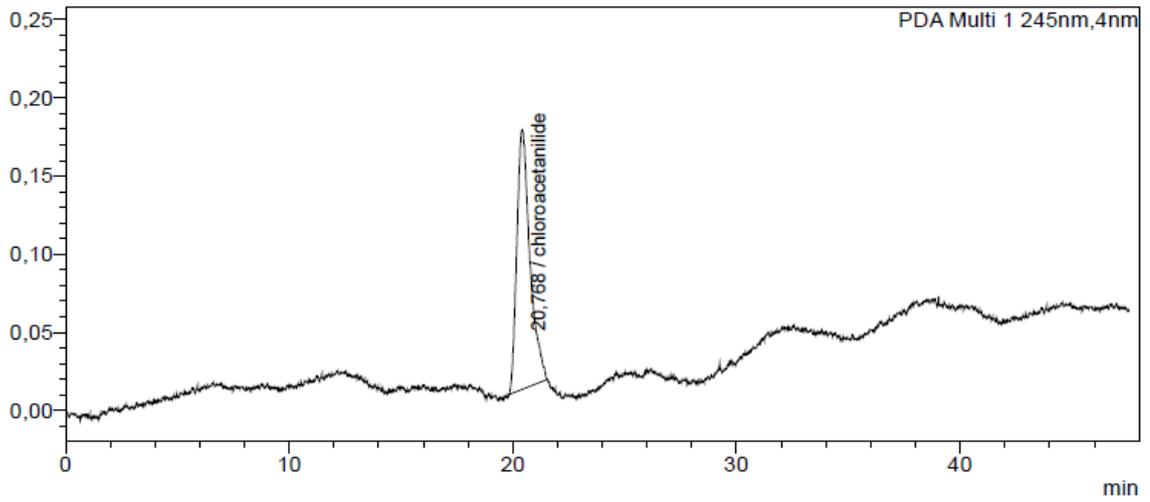


Figure 28:chromatographe obtenu par la solution (4)

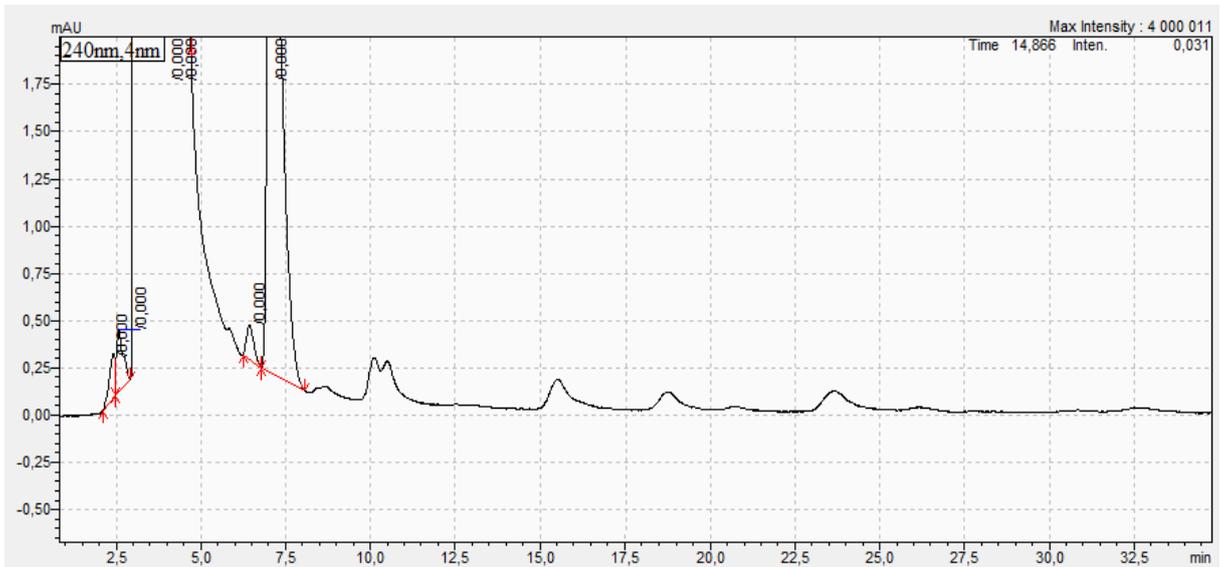


Figure 29:chromatographe obtenu par la solution (1)

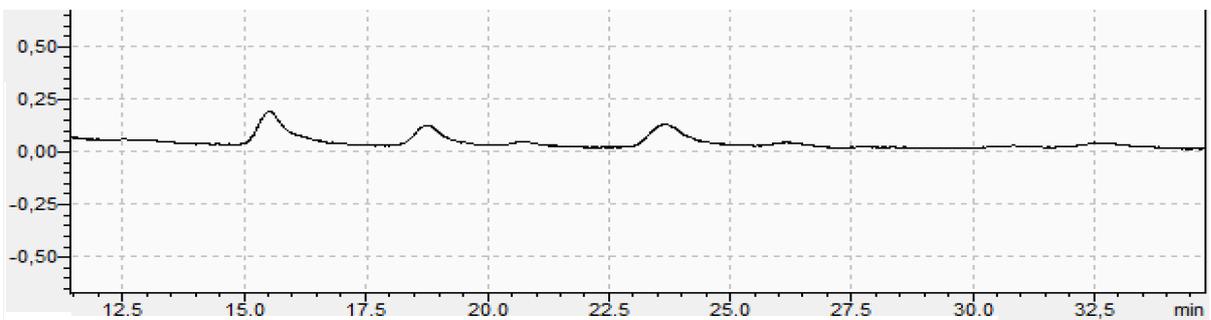


Figure 30 : chromatographe obtenue par la solution(1) : partie (12.5min - 32.5min)

✓ et aucune autre impureté n'est plus grande que la surface du pic principal obtenu avec la solution (2) (0,25%).[49]

On a $C_{sol(1)} = 20\mu\text{g/ml}$

pour la solution (2) on a réalisé 2 dilutions chacune a 1 :20 pour avoir une concentration :

$$C_{sol(2)} = 20 \mu\text{g/ml} \times \frac{1}{20} \times \frac{1}{20} = 0.05 \mu\text{g/ml}$$

$$20\mu\text{g/ml} \rightarrow 100 \%$$

$$0.05\mu\text{g/ml} \rightarrow X \rightarrow X = \frac{0.05 \times 100}{20} = 0.25 \%$$

Donc tous pics correspondant aux impuretés dans le chromatographe obtenu avec la solution (1) ne doit pas dépasser la surface du pic principal obtenu avec la solution (2)

<Chromatogram>

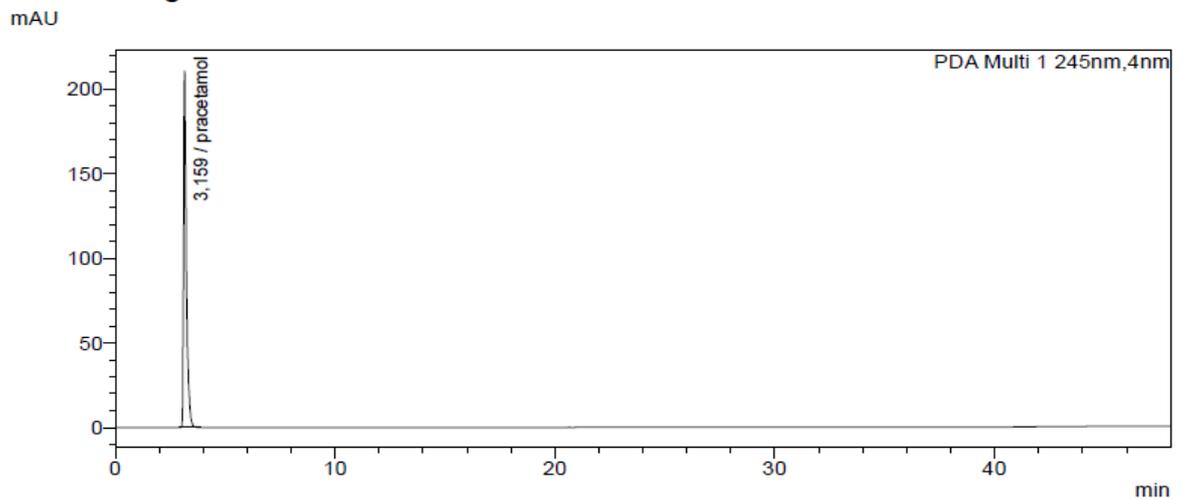


Figure 31:chromatographe obtenu avec la solution (2)

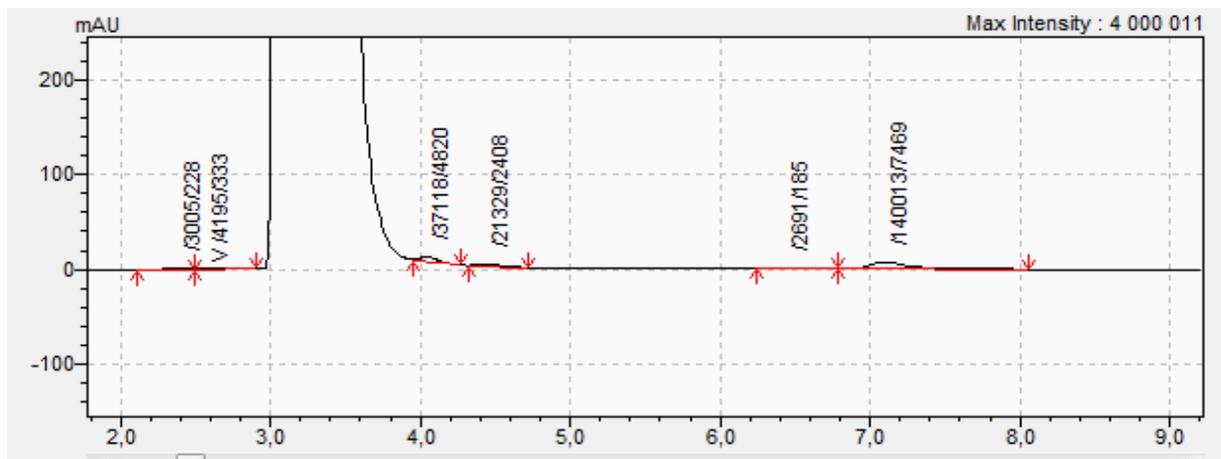


Figure 32:chromatographe obtenu avec la solution(1)

Dans notre essai et par une comparaison des différents pics obtenus avec les solutions préparées (solution (1) , solution (2) , solution (3) et solution (4)) on peut conclure que notre échantillon contient des impuretés tel que le 4-Aminophénol et le 4-Chloroacétanilide avec des taux minimisés selon les limites recommandés par les autorités de santé publique cité dans la pharmacopée Britannique.

IV.3. Fumarate ferreux (FUMACUR[®] 200mg) :

- **DCI** : Fumarate ferreux
- **Nom commercial** : FUMACUR[®] 200mg
- **Laboratoire** : Sidal
- **N° de lot** : 0634



Figure 33: fumarate ferreux (FUMACUR[®] 200mg)

IV.3.1. Structure et formule chimique :

Formule moléculaire : C₄H₂FeO₄

Formule développée :

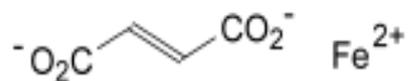


Figure 34: structure de fumarate ferreux [44]

Poids moléculaire : M=169.9 g/mol [23].

IV.3.2. Définition :

Le fumarate ferreux est un supplément de fer .c'est un antianémique utilisé dans [50] :

- Anémie par carence en fer.
- Traitement préventif de la carence en fer de la femme enceinte, le nouveau-né ou le nourrisson lorsque les apports alimentaires sont insuffisants.

IV.3.3. l'intoxication par le fer:

Les symptômes de l'intoxication par le fer évoluent en 5 stades ; cependant, les symptômes et leur évolution sont très variables. La gravité des symptômes du stade 1 reflète généralement la sévérité globale de l'empoisonnement; les symptômes aux stades avancés ne se développent que si les symptômes du stade 1 sont modérés ou sévères. Si aucun symptôme ne se développe dans les 6 premières heures après l'ingestion, le risque d'intoxication sévère est limité. Si le patient présente un choc et un coma au cours des 6 premières heures, la mortalité est d'environ 10%.

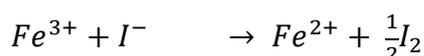
IV.3.4. Dosage d'ion ferrique dans le fumarate ferreux :

La limite maximale recommandé : Au maximum 2% [44]

IV.3.4.1. Principe

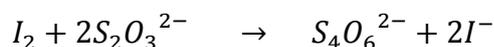
Le principe de dosage de l'ion ferrique (Fe^{3+}) est basé sur un titrage oxydo-réduction entre : L'iode libéré - par l'oxydation des ions iodure par les ions ferriques - d'une part et de thiosulfate de sodium d'autre part en présence de solution d'amidon comme indicateur coloré.

Dans un premier temps (oxydation des iodures et formation d'iode) :



Le titrage :

- oxydation du réducteur le plus fort : $2S_2O_3^{2-} \leftrightarrow S_4O_6^{2-} + 2e^{-}$
- Réduction de l'oxydant le plus fort : $I_2 + 2e^{-} \leftrightarrow 2I^{-}$



IV.3.4.2. Matériels et méthodes utilisés

✓ Matériels :

- Agitateur mécanique
- Balance
- Burette
- Erlenmeyer
- Matériels de laboratoire (Ballons, éprouvette graduée, pipette graduée, fioles.....)

✓ Méthode :

Titrage colorimétrique basé sur la disparition de la couleur au moment d'équivalence ; la disposition de la méthode est une burette muni d'un support contient la solution titrant de thiosulfate de sodium et un erlenmeyer contient la solution titrée posé sur un agitateur mécanique. (Figure 24)



Figure 35: titrage d'ion ferrique par le thiosulfate de sodium.

IV.3.4.3. Mode opératoire

Dans une fiole à bouchon rodé, dissolvez en chauffant rapidement à ébullition une quantité de comprimés en poudre contenant 1,5 g de fumarate ferreux dans un mélange de 10 ml d'acide chlorhydrique R et de 100 ml d'eau R. Portez à ébullition pendant 15 s. Refroidissez rapidement, ajoutez 3 g d'iodure de potassium R, fermez la fiole et laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 15 min. Titrer l'iode libéré par le thiosulfate de sodium 0,1 M en présence de 2 ml de solution d'amidon R comme indicateur . Effectuez un essai à blanc [49] .

Spécifications :

- La différence entre les volumes utilisés dans les 2 titrages correspond à la quantité d'iode libéré par les ions ferriques
- La différence entre les titrages n'est pas supérieure à 13,4 ml (5%).

IV.3.4.4. Réactifs et solutions

❖ Les réactifs préparés :

• Solution d'amidon R :

Triturez 1,0 g d'amidon soluble R avec 5 ml d'eau R et versez, en agitant continuellement, dans 100 ml d'eau R bouillante à laquelle ont été ajoutés 10 mg d'iodure mercurique R[23] .

Effectuez l'essai de sensibilité avant chaque emploi du réactif.

Essai de sensibilité. A un mélange de 1 ml de solution d'amidon et de 20 ml d'eau R, ajoutez environ 50 mg d'iodure de potassium R et 0,05 ml de solution d'iode R₁. La solution est bleue[23] .

Masses pesées :

$$m_{\text{Amidon}} = 1.0156 \text{ g}$$

$$m_{\text{iodure de mercure}} = 10.03 \text{ mg}$$

$$m_{\text{iodure de potassium}} = 50.23 \text{ mg}$$

Préparation de la solution d'iode R₁ : A 10,0 ml d'iode 0,05 M, ajoutez 0,6 g d'iodure de potassium R et complétez à 100,0 ml avec de l'eau R [23].

- Après avoir effectuer l'essai de sensibilité nous avons eu une solution bleue .

• Thiosulfate de sodium 0,1 M :

Dissolvez 25g de thiosulfate de sodium R et 0.2g de carbonate de sodium R, dans l'eau exempte de dioxyde de carbonate R et complétez a 1000 ml avec le même solvant [23].

Détermination du titre : prélevez 10 ml de bromate de potassium 0.033 M ajoutez 40 ml de l'eau R , 10 ml de solution d'iodure de potassium R et 5 ml de HCl R₁ [23].

Titrez par la solution de thiosulfate de sodium en présence de 1ml de solution d'amidon R, ajoutez en fin de titrage [23].

Masses pesées :

$$m_{\text{thiosulfate de sodium}} = 25.0063 \text{ mg}$$

$$m_{\text{carbonate de sodium}} = 0.2021 \text{ mg}$$

Dans une fiole de 1000 ml on a dissout la quantité pesée de thiosulfate de sodium et la quantité pesée de carbonate de sodium dans l'eau et on a complété à 1000 ml.

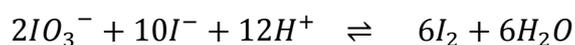
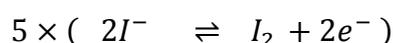
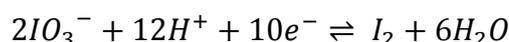
Détermination de titre :

A cause de l'absence de bromate de potassium - au niveau de laboratoire de chimie minérale au niveau de département de pharmacie – on a changé ce dernier par l'iodate de potassium 0.030M.

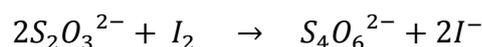
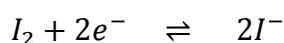
Le principe suivi dans cette détermination et le suivant :

On fait agir en milieu acide, de l'iodate de potassium (KIO_3) sur un excès d'iodure de potassium (KI) pour former l'iode (I_2). Ce dernier est ensuite titré par notre solution de thiosulfate de sodium.

En premier lieu :



En second lieu :



➤ Préparation de la solution d'iodate de potassium 0,03M :

On Calcule la masse à peser pour préparer 100 ml de KIO_3 à 0,03 mol/L.

- Nombre de mole : $n_{KIO_3} = V \times C_{KIO_3} = 100.10^{-3} \times 0,03 = 3.10^{-3} mole$
- Masse à peser : $m_{KIO_3} = n_{KIO_3} \times M_{KIO_3} = 3.10^{-3} \times 214 = 6.42.10^{-1}g$

Donc on dissolvé **0,642 g** d'iodate de potassium dans l'eau et on complète à 100 ml avec le même solvant.

Masse réellement pesée : $m_{pesée} = 0,641 g$.

- Préparation de la solution d'acide sulfurique $\frac{1}{10}$:

Pour préparer 50 ml de la solution d'acide sulfurique $\frac{1}{10}$ on prend **5 ml** de l'acide sulfurique R concentré dans une fiole et on rajoute 45 ml d'eau distillé.

- L'acide sulfurique permet à la réaction d'oxydoréduction de se produire.

- Préparation de la solution d'iodure de potassium 0.1 M :

Pour une solution d'iodure de potassium de 60 ml on a :

$$n = C \times V = 0,1 \times 60.10^{-3} = 6.10^{-3} \text{mole}$$

Et $n = \frac{m}{M} \Rightarrow m = n \times M$ sachant que $M_{KIO_3} = 166$

Alors $m = 6.10^{-3} \times 166 = 996.10^{-3} \text{g}$

Donc on dissolv **996.10^{-3}g** D'iodure de potassium dans l'eau et on complète à 60 ml avec le même solvant.

- Préparation de l'empois d'amidon :

On dissolv une quantité de poudre d'amidon dans l'eau chaud et on agite bien.

- Le mode opératoire :

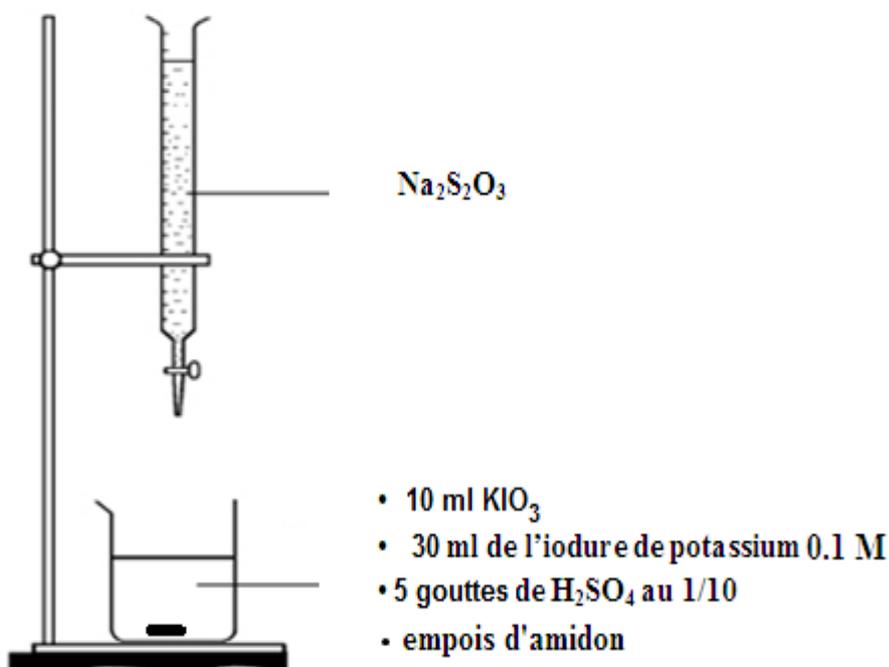


Figure 36 : Détermination de titre de la solution du thiosulfate de sodium

✚ **Calcul de concentration de thiosulfate de sodium ($Na_2S_2O_3$) :**

Nombre de mole dans 10ml de solution d'iodate de potassium (KIO_3) :

$$n_{(KIO_3^-)} = 0,03 \times 10 \cdot 10^{-3} = 3 \cdot 10^{-4} \text{ mole}$$

Nombre de mole dans 30ml de solution d'iodure de potassium 0.1M (KI) :

$$n_{I^-} = 0.1 \times 30 \cdot 10^{-3} = 3 \cdot 10^{-3} \text{ mole}$$

	$2IO_3^-$	+	$10I^-$	+	$12H^+$	\rightleftharpoons	$6I_2$	$6H_2O$
Etat initial	$3 \cdot 10^{-4}$		$3 \cdot 10^{-3}$		Excès	0		0
Etat intermédiaire	$3 \cdot 10^{-4} - 2x$		$3 \cdot 10^{-3} - 10x$		Excès		$6x$	Solvant
Etat final	$3 \cdot 10^{-4} - 2x_{max}$		$3 \cdot 10^{-3} - 10x_{max}$		Excès		$6x_{max}$	Solvant
$x_{max} = 1,5 \cdot 10^{-4}$	0		$2,85 \cdot 10^{-3}$		Excès		$9 \cdot 10^{-4}$	Solvant

Pour déterminer le réactif limitant il faut calculer l'avancement maximum :

Cas 1 (les ions iodates) : $3 \cdot 10^{-4} - 2x_{max} \geq 0$; on déduit $x_{max} \leq \frac{3 \cdot 10^{-4}}{2} = 1,5 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$

Cas 2 (les ions iodures) : $3 \cdot 10^{-3} - 10x_{max} \geq 0$; on déduit $x_{max} \leq \frac{3 \cdot 10^{-3}}{10} = 3 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$

On retient la valeur la plus petite ; Donc $x_{max} = 1,5 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$
Le réactif limitant est donc l'ion iodate.

- On compléter le tableau d'avancement pour connaître la valeur de n_{I_2} (nombre de moles de I_2 formée)

Donc d'après le tableau $n_{I_2} = 9 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$.

Après la chute de la burette on obtient un volume équivalent de thiosulfate de sodium qui correspond à la fin de titrage.

$$V_{eq} = 18,2 \text{ ml}$$

On a : $2S_2O_3^{2-} + I_2 \rightarrow S_4O_6^{2-} + 2I^-$

A l'équivalence $n_{S_2O_3^{2-}} = 2n_{I_2}$ avec $n_{S_2O_3^{2-}} = C_t \times V_t$ et $V_t = V_{eq}$

Donc $C_t = \frac{2n_{I_2}}{V_{eq}} = \frac{2 \times 9 \cdot 10^{-4}}{18,2 \cdot 10^{-3}} = 0,98 \cdot 10^{-1} \text{ mol/l}$

$$C_{S_2O_3^{2-}} = 0,0989 \text{ mol/l}$$

❖ *Les solutions préparées :*

• *La solution à examiner :*

On dissout une quantité de comprimés en poudre contenant 1.5 g de fumarate ferreux dans un mélange de 10ml de HCl et 100ml d'eau en chauffant rapidement jusqu'à l'ébullition [49] .

- On a 1 comprimé contient 200mg de Fumarate Ferreux.
- On a besoin de 1.5 g de Fumarate Ferreux donc on pèse 10 comprimés de FUMACUR (200mg) dont :

$$m_{moy}(10cps) \rightarrow 200mg \text{ de Fumarate Ferreux}$$

$$m_{sol_{examiné}} \rightarrow 1500 \text{ g de Fumarate Ferreux}$$

Tableau 07: les masses de dix comprimés de fumarate ferreux

Comprimé	Masse(g)	Comprimé	Masse(g)
1	0,2549	6	0,2565
2	0,2545	7	0,2506
3	0,2498	8	0,2544
4	0,2547	9	0,2548
5	0,2551	10	0,2568

$$m_{moy} = 0,2542 \rightarrow 200mg$$

$$m_{sol(1)} = \frac{0,2542 \times 1500}{200} = 1.9065 \text{ g}$$

- Masse théorique : 1,9065 g
- Masse pratique : 1,9106 g
- Donc nous avons pris **1,9106 g** de comprimés en poudre de Fumarate Ferreux dans un mélange de 10ml de HCl et 100ml d'eau en chauffant rapidement jusqu'à l'ébullition. Refroidissez rapidement, ajoutez 3 g d'iodure de potassium R, fermez la fiole et laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 15 min.
- Titrez l'iode libéré par le thiosulfate de sodium 0,1 M (préparé précédemment) en présence de 2 ml de solution d'amidon R comme indicateur [49].
- Effectuez un essai à blanc

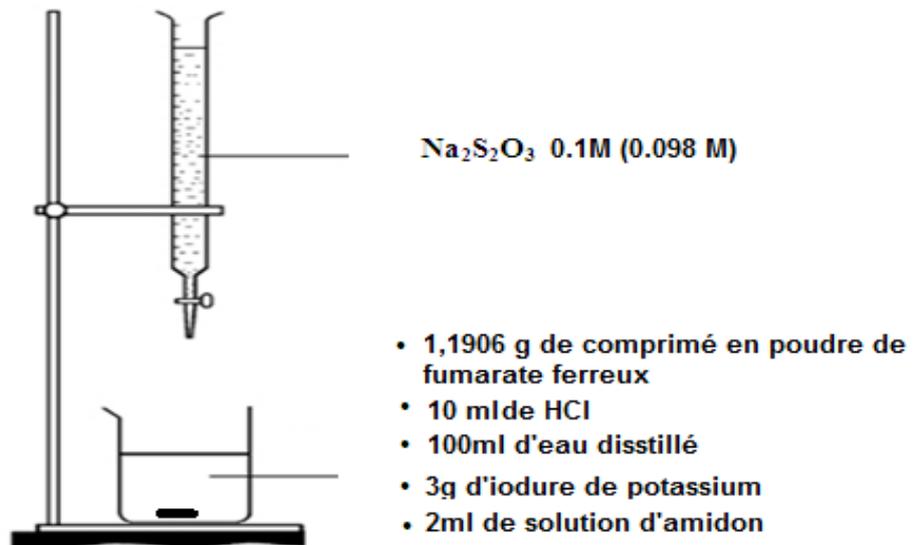


Figure 37: schéma de mode opératoire de titrage d'ion ferrique

- **L'essai à blanc :**

On prend 10ml de HCl et 100ml d'eau en chauffant rapidement jusqu'à l'ébullition. Refroidissez rapidement, ajoutez 3 g d'iodure de potassium R, fermez la fiole et laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 15 min.

IV.3.5. Résultats et interprétation

Après effectuer deux titrages d'ion ferrique avec le thiosulfate de sodium on a eu les résultats suivants :

- ✓ Le premier titrage :

- ✚ l'essai à blanc : $V = 0,3 \text{ ml}$

- ✚ la solution examinée : $V = 5,9 \text{ ml}$

- ✓ le deuxième titrage :

- ✚ l'essai à blanc : $V = 0,3 \text{ ml}$

- ✚ la solution examinée : $V = 6,1 \text{ ml}$

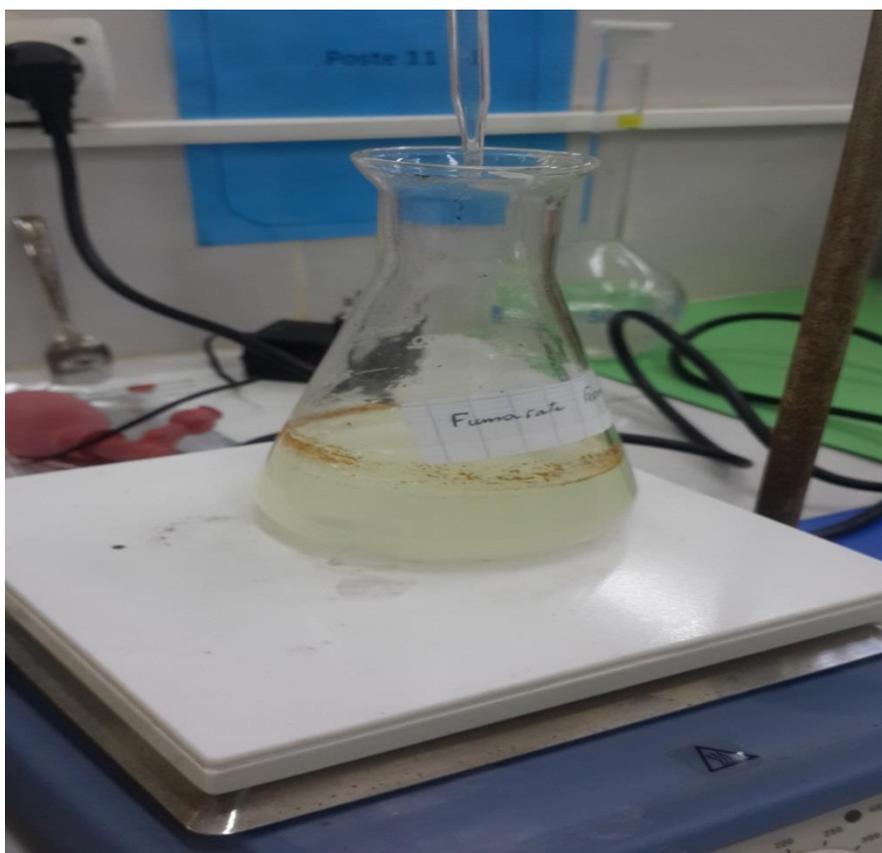


Figure 38: le point de fin de titrage

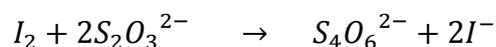
Spécification : selon la pharmacopée [49] :

- ✓ La différence entre les volumes utilisés dans les 2 titrages (essai à blanc et la solution examiner) correspond à la quantité d'iode libéré par les ions ferriques.
- ✓ La différence entre les titrages n'est pas supérieure à 13,4 ml.
- ✓ La limite maximale recommandée : Au maximum 2%.

- Pour le premier titrage : $V = 5,9 - 0,3 = 5,6 \text{ ml} < 13,4 \text{ ml}$
- Pour le deuxième titrage : $V = 6,1 - 0,3 = 5,8 \text{ ml} < 13,4 \text{ ml}$

Calcul de la quantité d'ion ferrique :

Relation entre la quantité de matière $n(I_2)$ de l'iode libéré par l'ion ferrique et la quantité de matière $n(S_2O_3^{2-})$ d'ions thiosulfate versés à l'équivalence



D'après les coefficients stœchiométriques de l'équation ci-dessus :

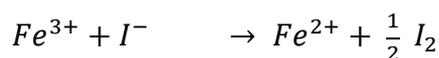
$$n(\text{S}_2\text{O}_3^{2-}) = 2 n(\text{I}_2)$$

$$n(\text{S}_2\text{O}_3^{2-}) = C \times V = 0,0989 \times 5,6 \times 10^{-3} = 0,55 \cdot 10^{-3} \text{ moles}$$

$$n(\text{I}_2) = n(\text{S}_2\text{O}_3^{2-}) / 2 = 0,27 \cdot 10^{-3} \text{ moles}$$

On

a :



$$n(\text{Fe}^{3+}) = \frac{1}{2} n(\text{I}_2) = 0,27 \cdot 10^{-3} / 2 = 0,13 \cdot 10^{-3} \text{ moles}$$

$$n = m/M \rightarrow m = n \times M = 0,13 \cdot 10^{-3} \times 26 = 3,56 \cdot 10^{-3} \text{ g}$$

$$\mathbf{m(\text{Fe}^{3+}) = 3,56 \text{ mg}}$$

De même façon pour le deuxième titrage on trouve :

$$\mathbf{m(\text{Fe}^{3+}) = 3,72 \text{ mg}}$$

➤ l'ion ferrique dans le fumarate ferreux ne doit pas être dépassé les 2%

C'est-à-dire un comprimés de fumarate ferreux de 200 mg contient au maximum 2 % d'ion ferrique ce qui correspond à :

$$200 \times 2 / 100 = \mathbf{4 \text{ mg d'ion ferrique}}$$

Dans les deux essais :

$$\mathbf{m(\text{Fe}^{3+}) < 4 \text{ mg}}$$

On conclue à la fin que la quantité d'ion ferrique trouvé dans notre échantillon est minimisée selon les limites recommandées par les autorités de santé publique.

Conclusion :

A nos jours, la démarche qualité est devenue une priorité dans tous les domaines d'activité.

Le domaine de la santé publique n'échappe pas à cette évolution. Le contrôle se fait selon des protocoles internationaux en vigueur (Ph Eu...) avec la rigueur exigée par les normes des bonnes pratiques du laboratoire. De plus l'amélioration, l'efficacité des tests d'expertise est parmi les objectifs visés pour assurer un médicament parfaitement contrôlé.

Le médicament est un produit essentiel (efficace) dans le traitement préventif ou curatif des maladies. Il peut contenir parmi ses éléments constitutifs (principe actif + excipients) des substances qui peuvent altérer son efficacité et augmenter ses effets indésirables, parmi lesquelles les impuretés, qui présentent un danger remarquable pour la santé.

Notre travail a été porté sur le contrôle qualité des impuretés dans les produits pharmaceutiques finis par des différentes procédures analytiques selon les Pharmacopées Européenne et Britannique et les Guides d'ICH ; tous sa afin d'obtenir des produits de bonne qualité, de sécurité et d'efficacité.

La réalisation de cette étude a été faite au sein d'un laboratoire physico-chimique dans une industrie des médicaments générique – 4A SANTE Industrie- et au sein du laboratoire de chimie minérale du département de Pharmacie à la faculté de Médecine de Blida

Ce contrôle a été porté sur trois produits différents qui présentent différents type d'impuretés :

- 1- L'iodure dans l'Amiodarone (TRIAZONE 200mg)
- 2- Le 4-Aminophénol dans le Paracétamol (PARALGAN 500mg)
- 3- L'ion ferrique dans le Fumarate ferreux (FUMACUR 200mg).

Des méthodes analytiques spécifiques à l'identification et au dosage sont mis en évidence pour chaque impureté, tel que la spectrophotométrie UV-Visible, la chromatographie liquide haute performance (HPLC) et le titrage volumétrique.

Les résultats obtenues sont comparées et vérifiées par la suite avec les limites maximales acceptables citées dans les monographies des produits étudiés.

La détermination des taux des impuretés dans nos produits a conclu à un résultat conforme aux normes en vigueur, les résultats ont été satisfaisants. Nos produits finis contrôlés sont donc conformes aux exigences de la pharmacopée Européenne et Britannique et les résultats ont été satisfaisants.

Glossaire

Autorisation de mise sur le marché (AMM) : Autorisation nécessaire pour qu'un laboratoire puisse mettre un médicament à la disposition du public. Elle est accordée par l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) (ex. AFSSAPS) Après l'étude d'un dossier devant montrer l'intérêt et l'absence de toxicité du produit.

International Standard Organisation : Fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation ayant pour but de contribuer au développement de la normalisation afin de simplifier les échanges de produits et/ou de services entre pays

Procédure analytique : La procédure analytique est le mode de réalisation d'une analyse. Elle doit décrire dans le détail les différentes étapes nécessaires à la réalisation de l'analyse : préparation de l'échantillon, de l'étalon de référence et des réactifs, utilisation de l'appareillage, établissement de la courbe d'étalonnage, application des formules de calcul, etc., cette liste n'étant pas restrictive.[18]

Ratio bénéfice-risque : Tout médicament doit faire l'objet d'une évaluation du rapport risque/bénéfice en cas de demande d'AMM (décision d'enregistrement) ; l'AMM n'est délivrée que si le médicament présente plus d'effets bénéfiques que de risques.

Le rapport risque/bénéfice est particulièrement étudié lors de la phase 3 des essais cliniques. L'objectif à ce stade est de savoir :

- Si le risque lié aux effets indésirables est acceptable.
- Si les effets indésirables ne contrebalancent pas la totalité du bénéfice apporté par le médicament.

Effet Wolff-Chaikoff : est une réduction des taux d'hormones thyroïdiennes provoquée par l'ingestion d'une grande quantité d'iode .

Sécurité de médicament: signifie que l'ingestion d'une substance pharmaceutique ne doit pas provoquer des effets indésirables, autres que ceux qui ont été observés lors des études cliniques, et pour lesquels le ratio bénéfice-risque a été jugé positif. Or celui-ci a été calculées pour une composition médicamenteuse dont les principes actifs et les impuretés ont été identifiés et quantifiés.

Références bibliographiques:

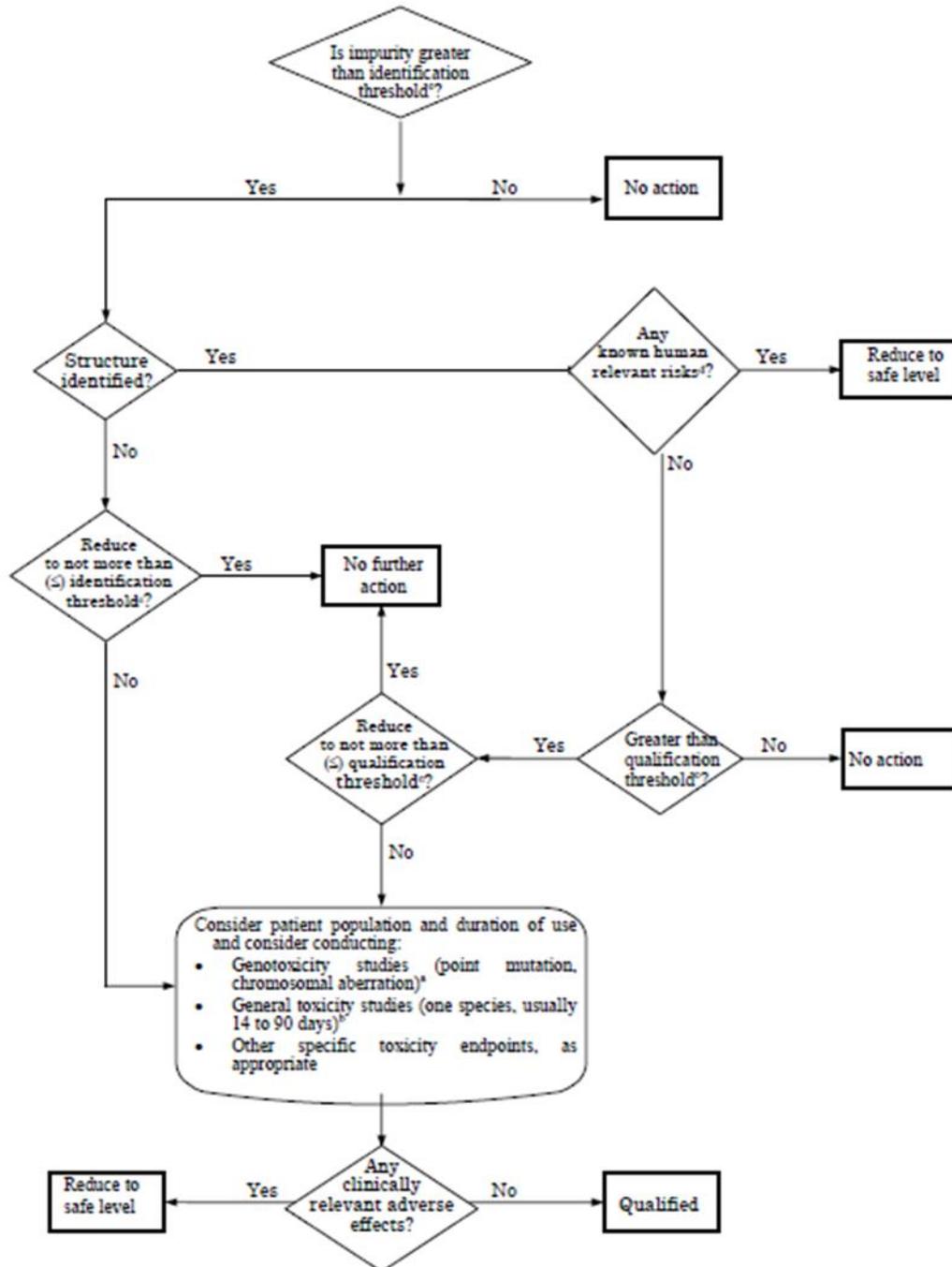
- [1] “Journal officiel de la republique Algerienne democratique et populaire,” *Communications*, 2010.
- [2] J. DANGOUMAU, *pharmacologie générale*, vol. 52. 2006.
- [3] O. I. SIDIBE, “controle de qualité des médicaments antipaludiques dans 7 regions administratives du Mali,” Bamako, 2011.
- [4] E. Pont, “Contrôle des impuretes dans les substances pour usage pharmaceutique selon la pharmacopée europeenne:Evaution des connaissances et des methodes analytiques de controle,” université de Limoges, 2011.
- [5] “controle qualité d’un produit.” [Online]. Available: https://fr.wikipedia.org/wiki/Contrôle_qualité. [Accessed: 26-Feb-2017].
- [6] S.Willya, *le manager, la qualité et les normes ISO*, Masson. Paris, 1996.
- [7] “Systèmes de management de la qualité-Principes essentiels et vocabulaire.,” *norme Int. ISO 9000*, 2000.
- [8] D.BERTHE,S.DIAKITE,Y.KANE, *Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) des Médicaments*. 2006.
- [9] A. LeHir, *Pharmacie galénique - Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, 9ème. 2009.
- [10] Santé Canada, Ed., “Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication (BPF),” 2011, pp. 1–110.
- [11] conseil de l’Europe, *Pharmacopée européenne*, 4ème Editi. Strasbourg, Cedex France, 2001.
- [12] L.Albert,D.Lisieur, *Chimie des médicaments, Tome 1*, Maloine. Paris, 1974.
- [13] A. KONATE, “Contribution au Contrôle de Qualité des Médicaments au LNS : Analyse rétrospective pective de 1997 à 2011 .,” BAMAko, 2012.
- [14] Vadeville P., *Gestion et contrôle de la qualité*. Association Française de normalisation: Masson,Paris, 1983.
- [15] J. AZAY-MILHAU, “BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE (B.P.L),” 2014, vol. 96, no. May, pp. 269–275.
- [16] Lncpp, “Gestion de la qualité, BPL et BPF,” 2010.
- [17] Ich, “ICH Topic Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology,” *Int. Conf. Harmon.*, vol. 1994, no. November 1996, p. 17, 2005.
- [18] conseil de L’Europe, *Guide technique pour l’ÉLABORATION DES MONOGRAPHIES*, 7° edition. 2015.

- [19] Dr.OUNAS, “Méthodes pharmacopées,” 2016, pp. 3-4-5-8.
- [20] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), “Impurities in New Drug Substances Q3a(R2),” 2006, no. October 2006, p. 15, 2006.
- [21] International Conference on Harmonisation B, “Q3B (R2): Impurities in New Drug Products,” *ICH Harmon. Tripart. Guidel.*, no. June, p. 12, 2006.
- [22] European Medicines Agency (EMA), “ICH guideline Q3D on elemental impurities,” vol. 44, no. July 2016, 2015.
- [23] Conseil de l’Europe, *Pharmacopée Européenne tome 1*, 6ème Editi. 2007.
- [24] KIRKACHARIAN S., “Chiralité et médicaments,” in *Qualité et sécurité au laboratoire*, T.I., 2005, pp. 77-80.
- [25] M. G. MIQUEL and Sénateur., “LES EFFETS DES MÉTAUX LOURDS SUR L’ENVIRONNEMENT ET LA SANTÉ,” 2001.
- [26] I. Conference *et al.*, “REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE ICH H ARMONISED T RIPARTITE G UIDELINE I MPURITIES : G UIDELINE FOR R ESIDUAL S OLVENTS,” no. November 2005, 2011.
- [27] Le Comité directeur de ICH, “Impuretés : Directive sur les solvants résiduels ICH thème Q3C(R5),” 2016.
- [28] J.-P. Fournier, “Excipients et impuretés : Structures d’alerte et relation entre les parties pharmaceutiques et toxicologiques du dossier d’AMM,” 2007.
- [29] A. Drouet, “Validation d’une méthode de recherche de traces de solvants résiduels par Chromatographie en phase gazeuse couplée à l’espace de tête,” university of NANTES, 2015.
- [30] O. M’RABET, “Recherche des métaux lourds dans les substances médicamenteuses,” université de Fès, 2010.
- [31] J. Aurélie, “Spectrophotométrie,” 2012. [Online]. Available: www.chimix.com. [Accessed: 25-Mar-2017].
- [32] M. J Clark, T Frost, “Methodes Spectrometriques d’Analyse et de caracterisation,” in *UV Spectroscopy Techniques,instrumentation,data handling*, CHAPMAN & HALL, Ed. vol 4, 1993.
- [33] F. Denat, “Spectroscopie UV-Visible,” 2015, pp. 12-13-14.
- [34] Académie de Rouen, “HPLC Principe et appareillage,” 2010.
- [35] T. Douglas A. Skoog, F.James Holler, *Principes d’analyse instrumentale.*, 5ème édit. 2003.

- [36] F. Rouessac and A. Rouessac, *Analyse chimique Méthodes et techniques instrumentales modernes*, 6ème. 2004.
- [37] “Titration.” [Online]. Available: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Titration>. [Accessed: 04-Aug-2017].
- [38] Nathalie Mayer, “Titration,” *futura science magazine*, 2015.
- [39] “Chimie en solution aqueuse ‘Dosage volumétrique.’” [Online]. Available: http://uel.unisciel.fr/chimie/solutaque/solutaque_ch08/co/apprendre_ch8_01.html. [Accessed: 03-Apr-2017].
- [40] P. Jeanneret, “Les titrages acido-basiques.” 2007.
- [41] ELHAJJI, “SPECTROMETRIE D’ABSORPTION ATOMIQUE,” pp. 29–34, 2000.
- [42] Keith D. Tait, “L’industrie pharmaceutique,” *Encyclopédie de sécurité et de santé au travail - 3e édition française*. p. Chapitre 79.
- [43] “4 Santé industrie.” [Online]. Available: <http://www.4asantelaboratoire.com/>. [Accessed: 30-May-2017].
- [44] Conseil de l’Europe, *PHARMACOPÉE EUROPÉENNE - tome 2*, 6ème Editio. 2007.
- [45] L.BRESCIA , A.BENOIT, D.BETEA, “L ’ Amiodarone et la thyroïde,” *La Rev. Médicale Liège*, vol. 69(10), pp. 549–554, 2014.
- [46] F. Boustani, “Cordarone et Thyroïde,” in *l’essentiel en cardiologie*, 2ème., S. Médical, Ed. 2014, pp. 161–198.
- [47] L. Hein, *Atlas de poche en pharmacologie*, 5e édition. 2016.
- [48] laboratoire LabKem, “Fiche de données de sécurité 4-Aminophénol,” 2014.
- [49] the Department of health of Great Britain, *British Pharmacopoeia*. vol 3, Specific Monographs, 2009.
- [50] “FUMACUR.” [Online]. Available: <https://saidalgroup.dz/component/k2/item/197-fumacur>. [Accessed: 04-Feb-2017].

Annexe :

Annexe 01 :Arbre décisionnel pour l'identification et la qualification des impuretés pour les PA[13]



Annexe 02 : classification de Vaughan-Williams des anti-arythmiques et leurs mécanismes

Classe		Exemples	Mécanisme
I	a	Quinidine , Procainamide	Dépression du canal sodique rapide .
	b	Lidocaine , Mexilétine	
	c	Flécainide , Propafénone	Bloquant des canaux Na⁺
II		B-bloquant : Propanolol...etc	Diminution ou suppression de l'influence adrénergique sur les cellules cardiaques . B-bloquants
III		Amiodarone , Sotalol	Prolongation homogène de la durée des potentiels d'action. Antifibrillatoires
IV		Vérapamil , Diltiazem	Dépression du courant calcique (phase 2) . Bloquants des canaux calciques

<p>NOM ET PRENOM :</p> <p>MEZIANE BETTAHAR MEZIANE Amal</p> <p>Adresse mail :</p> <p>mamoula86@hotmail.com</p>	<p>NOM ET PRENOM :</p> <p>GHEZAL Ahlam</p> <p>Adresse mail :</p> <p>ahlamghaz192@gmail.com</p>
--	--

Résumé

Les impuretés dans les produits pharmaceutiques finis sont classées en impuretés organiques, inorganiques et solvants résiduelles qui peuvent être présent dans les médicaments, mais leur taux doit être minimisé; pour cela les médicaments doivent subir un contrôle qualité spéciale pour vérifier les taux de ces impuretés Des procédures analytiques spécifiques pour chaque type d'impuretés sont appliquées pour ce contrôle, ces procédures sont citées dans les guides des ICH et les monographies de la pharmacopée Européenne et Britannique.

Dans notre travail nous avons appliqué des méthodes analytiques spécifique pour l'identification et dosage des différents impuretés présents dans les produits fins étudiés tel que : La spectrophotométrie UV-Vis, HPLC et le Titrage et les résultats obtenues sont comparées aux limites acceptables de ces impuretés cités dans la pharmacopée Européenne et Britannique.

Mots clé

Impuretés, méthodes analytiques, contrôle de qualité.

Abstract

Impurities in finished pharmaceuticals are classified as organic, inorganic and residual solvents which may be present in medicinal products but their level should be minimized; for this the medicines must undergo a special quality control to check the levels of these impurities.... Specific analytical procedures for each type of impurities are applied for this control; these procedures are cited in the ICH guides and monographs of the European and British Pharmacopoeia.

In our work we have applied specific analytical methods for the identification and determination of the various impurities present in the finished products studied, such as: UV-Vis spectrophotometry, HPLC and titration and the results obtained are compared with the acceptable limits of these impurities Cited in the European and British Pharmacopoeia.

Key words

Impurities, analytical methods, quality control.