

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



**FACULTE DE MEDECINE.
DEPARTEMENT DE PHARMACIE.**

*Thèse d'exercice de fin d'études
Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie
Session : Septembre 2017.*

***Les impuretés en industrie pharmaceutique,
réglementation et méthodes d'analyse :
Cas du paracétamol***

Présentée par :

- **BENSAID Kaouther**
- **TOUBRINET Somia**

Devant le jury composé de :

- *Président : Pr GHARBI. A, Maitre de conférence A en chimie analytique*
- *Examinatrice 1 : Dr GUERFI.B, Maitre assistante en chimie thérapeutique*
- *Examinatrice 2 : Dr BENHAMIDA. S, Maitre assistante en pharmacologie*
- *Promoteur : Dr IMOUDACHE.H, Maitre-assistant en chimie minérale*

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier le dieu de m'avoir aidé à réaliser cet ouvrage

Au terme de ce modeste travail je tiens à remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce présent mémoire en particulier

Mon promoteur Dr IMOUDACHE Hicham maître-assistant en chimie minérale

Pour son aide, sa disponibilité, ses conseils, son discernement et ses encouragements.

Je remercie l'ensemble du jury Pr GHERBI, Dr GUERFI, Dr BENHAMIDA pour d'avoir accepté de juger la qualité de ce travail fastidieux .

Nous remercions vivement la résidentes en chimie minérale : Mousaoui pour tous les efforts qu'elles ont fournis pour nous.

Je remercie tous les enseignants de mon cursus universitaire qui ont contribué à ma formation

Et en fin nous exprimons notre reconnaissance envers les amis et les collègues qui nous ont apporté le support moral et intellectuel tout au long de notre démarche

Kaouther

Somia

DEDICACES

*Mais que serait ce travail sans la divinité suprême d'**ALLAH**, qui m'a doté un courage et une volonté et d'une patience sans lesquels je n'aurais reus pu accomplir.*

Pour les deux premières personnes qui me viennent à l'esprit et qui se sont efforcées à faire de moi ce que je suis en ce moment même, restent sans contestation, mes chers parents

AMAR et **SAMIA**.

C'est à vous que je me mets à genou pour vous dire un grand merci que dieu vous garde pour moi et me donne l'opportunité de vous rendre le bien inchallah. Je pense particulièrement à ma mère qui m'a fait l'honneur de guider sur le chemin tortueux. A mes grande-parents : chère grande père Mohamed la pitié du dieu sur lui, Bakhta, Ahmed et Khaira la pitié du dieu sur elles.

*A ma très chère sœur **Anissa** qui était toujours un soutien dans ma vie.*

*A mes très chères frères **walid** et **yassine** que dieu vous protège.*

A tous les cousins et les cousine pour leurs encouragements :Asma, F/Z, Mohamed, Amira AbdElrahman, Hasna, sanaa, feriel.

A mon oncle spécialement pour leur soutient, leur amour, leur encouragement : chère Ahmed. A mes proches et toute ma famille. A tous ceux qui sont proche de mon cœur et dont je n'ait pas cité les noms.

J'exprime ma reconnaissance à tous les enseignants qui ont participé à ma formation tout au long de mon cycle scolaire jusqu'aux jours d'aujourd'hui.

A mes amis et tous les gens qui m'aiment.

Notre plus profonde gratitude et nos vifs remerciements vont aussi à tous ceux qui participé de près ou de loin à la réalisation de notre mémoire .Nous citons les noms :Hanan,Faiza , louiza,somia, asma, loubna, F/Z,fouzia,zahra,leila,samia,zahia,fadhila,chahra, fadhila,fathia, razika, sara,fayroz, nor el hoda

*J'aime bien me rappeler l'instant où nous sommes rencontrées pour la première fois, il est juste génial de t'avoir. Merci de me faire confiance avec tes pensées, de savoir que tu peux toujours compter sur moi et de me demander mon aide lorsque c'est nécessaire, je te remercie d'être mon binôme de travail et avant tout d'être mon amie. Nous avons travaillé ensemble pendant une longue durée, je t'ai harcelé parfois mais ensemble nous avons fait de notre collaboration une réussite partagée. C'était un grand plaisir de travailler avec toi...je te remercie d'être la **SOMIA**.*

Kacouther

Dédicaces

Rien n'est aussi beau à offrir que le fruit d'un labeur qu'on dédie du fond du cœur à ceux qu'on aime et qu'on remercie en exprimant la gratitude et la reconnaissance durant toute notre existence.

À mes très chers parents qui m'ont guidé durant les moments les plus pénibles de ce long chemin, ma mère qui a été à mes côtés et ma soutenu durant toute ma vie, et mon père qui a sacrifié toute sa vie afin de me voir devenir ce que je suis.

À ma famille car c'est grâce à leur soutien que j'ai pu arriver à ce stade (Ma grande mère et ma mère et mon frère et sa femme).

Une spéciale dédicace à yayou et mon binôme : bensaid kacuther

À mes meilleurs amis : Samia, Zahia, Zahra, Jouida, Laïsa, Fatima zahra, Fouzia, Asma, Fadhila, Noureshouda, Louiza, Chahra, Fadhila.

À tous mes proches et tous ceux qui m'ont aidé moralement et matériellement.

Somia

ABREVIATIONS

AA :	Absorption Atomique
ADN :	Acide désoxyribonucléique
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
AQT :	Apport quotidien tolérable
ARV :	Antirétroviraux
BPF :	Bonnes Pratiques de Fabrication OMS
CCM :	Chromatographie sur couche mince.
CPG :	Chromatographie en phase gazeuse
CTD :	Common Technical Document
CYP :	Cytochrome P
DJA :	Dose journalière admissible
DO :	Optique diffractive
DRX :	Diffraction des rayons x
EJA :	Exposition journalière admissible
EMA :	European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament) - anciennement EMEA
FDA :	Food and Drug Administration
HPLC :	Chromatographie liquide haute performance
IC :	Intervalle de Confiance
ICH :	International Conference of Harmonization
ICP :	Inductively Coupled Plasma (technique analytique à plasma induit)
IPG :	Impuretés génotoxiques
IR :	Infra rouge
ISO :	Organisation Internationale de la Santé

LAZER : Light amplification by stimulated emission of radiation (émetteur de vibrations lumineuses simultanée)

NAPQI : N-acétyl p-benzoquinine-imine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé=WHO

PA : Principe Actif

PF : Produit fini

Ph : Potentiel hydrogène

Ph Eur : Pharmacopée européenne

PISC : Programme international sur la sécurité des substances chimiques

PKa : Logarithme négatif de constante d'acidité (ka)

SAA : Spectroscopie d'absorption atomique

SCR : Substance Chimique de Référence

SFSTP : Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques

SM : Spectrométrie de masse

SR : Solvants résiduels

TTC :Seuil toxicologique critique acceptable

USP : Pharmacopée des États-Unis

UV : Ultra-Violet

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Mise en forme d'un médicament.....	2
Figure 2 : Schéma résumé le control qualité de médicament	8
Figure 3 : Schéma de la classification des impuretés	11
Figure 4 : Evaluation du risque des impuretés génotoxique.....	13
Figure 5 : Schéma des essais des impuretés.....	23
Figure 6 : Photo du la chromatographie.....	25
Figure 7 : Schéma d'un appareil de CPG.....	26
Figure 8 : Photo de l'appareille CCM	26
Figure 9 : Présente le schéma de CCM	27
Figure 10 : Photo de HPLC	27
Figure 11 : Schéma de principe d'une chaine d'HPLC	27
Figure 12 : Photo de AA	28
Figure 13 : Schéma du spectrophotomètre d'absorption atomique.....	29
Figure14 : Photo d'ICP Optique	29
Figure 15 : Schéma de principe du ICP optique	30
Figure 16 : Photo d'ICP-MS Le bilan urinaire.....	30
Figure 17 : Schéma de principe du spectrophotomètre	31
Figure 18 : Classification des ondes électromagnétiques en fonction de leur longueur d'onde, de leur fréquence ou de l'énergie des photons.....	31
Figure 19 : Photo de spectroscopie visible et UV Hépto-toxicité.....	32
Figure 20 : La structure atomique du paracétamol.....	35
Figure 21 : Formule chimique de paracétamol.....	36
Figure 22 : Métabolisme du paracétamol a dose thérapeutique.....	38
Figure 23 : Métabolisme du paracétamol a dose supra-thérapeutique	38
figure 24 : Hépto-toxicité	39

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Résumé des différents modules du dossier d'AMM dans le format CTD.....	03
Tableau 2 : Seuil pour les différents types d'impuretés pour les PA (ICH Q3A R2).....	14
Tableau 3 : Exposition de classe et limites de concentration pour les catalyseurs métalliques individuels et les réactifs métalliques	15
Tableau 4 : Tests de dégradation forcé pour les nouveaux PA.....	17
Tableau 5 : Déclaration, identification et qualification des impuretés organiques dans les substances actives.....	19
Tableau 6 : Posologies moyennes du paracétamol en fonction de l'âge.....	37
Tableau 7 : Les limites des impuretés du paralgon.....	48

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	IV
LISTE DES FIGURES.....	VI
LISTE DES TABLEAUX.....	VII
INTRODUCTION GENERALE.....	1
PARTIE THEORIQUE	
CHAPITRE I : MEDICAMENT	2
I.1 Définition.....	2
I.1.1 Selon la loi de santé publique algérienne.....	2
I.2 Mise en forme d'un médicament.....	2
CHAPITRE II : CONTROL QUALITE.....	3
II.1 Introduction.....	3
II.4 Définition de contrôle de la qualité (CQ).....	3
II.5 But du contrôle de la qualité.....	4
II.6 Stratégie de contrôle.....	4
II.7 Contrôle qualité du médicament.....	4
II.7.1 Contrôle de Substance active.....	5
II.7.2 Contrôles d'Autres composants (excipients).....	6
II.7.3 Control de Produit fini.....	6
II.7.3.1 Contrôle Physico-chimique.....	6
II.7.3.2 Essais pharmaco techniques.....	6
II.7.3.3 Contrôle Microbiologique.....	7
II.7.3.4 Toxicologique.....	7
II.7.4 Contrôle des articles de conditionnements.....	7
CHAPITRE III : LES IMPURETE.....	9
III.1 Définition.....	9
III.2 Classification.....	9
III.3 Origine des impuretés.....	11

III.3.1 Pour un principe actif.....	11
III.3.2 Pour un produit fini.....	11
III.4 Notions de toxicité.....	11
III.5 Exposition Journalière Admissible.....	14
III.5.1 Impuretés organiques.....	14
III.5.2 Impuretés inorganiques.....	15
III.5.3 Solvants résiduels	15
III.5.3.1 Classe 1.....	15
III.5.3.2 Classe 2.....	15
III.5.3.3 Classe 3.....	15
III.5.4 Les impuretés génotoxiques.....	16
III.6 Les études de stress ou études de dégradation forcées.....	16
III.6.1 Pour un principe actif.....	16
III.6.1.1 étude physico-chimique.....	16
III.6.1.2 Etude de photosensibilité.....	17
III.6.2 Pour un produit fini	18
CHAPITRE IV : ASPECT REGLEMENTAIRE.....	19
IV.1 Selon la pharmacopée européenne.....	19
IV.2 Selon ICH.....	20
IV.2.1 Critères de Qualification et de Contrôle des Impuretés...20	
IV.2.2 Qualification des Impuretés.....	21
Chapitre V : METHODES D'ANALYSE.....	22
V.1 Introduction.....	22
V.2 Essais des impuretés.....	22
V.3 Evolution des techniques analytiques au cours des éditions de la Pharmacopée Européenne.....	23
V.3.1 Passage CCM à CLHP ou CPG.....	23
V.3.2 Conservation ou ajout d'une CCM.....	24
V.3.3 Modification des limites d'impuretés.....	24
V.4 Méthodes d'analyses.....	24
V.4.1 Chromatographie.....	24

V.4.1.1 Chromatographie en phase gazeuse (GC – GC/MS).....	25
V.4.1.2 Chromatographie sur couche mince.....	26
V.4.1.3 Chromatographie en phase liquide (HPLC).....	27
V.4.2 Ana lyses Inorganiques.....	28
V.4.2.1 Absorption Atomique (AA) (photométrie de flamme).....	28
V.4.2.2 ICP Optique.....	29
V.4.2.3 ICP-MS.....	30
V.4.3 La spectroscopie.....	30
V.4.3.1 La spectrophotométrie.....	30
V.4.3.2 Différents type de spectroscopie.....	31
V.4.3.3 Spectroscopie visible et ultraviolet UV Vis.....	32

PARTIE PRATIQUE33

I.INTRODUCTION.....	33
II.GENERALITE.....	35
II.1 Définition.....	35
II.2 Structure	36
II.3 Propriétés biologiques.....	36
II.4 Pharmacocinétique.....	36
II.5 Posologie.....	37
II.5.1 Dose thérapeutique.....	37
II.5.2 Dose toxique.....	37
II.6 Mécanisme d'action.....	37
II.7 Toxicité.....	39
III Dosage et control des impuretés et des substances apparentées du Paralgan 1000 mg.....	40
III.1 Matériel et méthode.....	47
III.1.1 Matériel.....	40
III.1.1.1 PARALGAN® 1000 MG.....	40
III.1.1.2 Réactifs.....	40
III.1.1.3 Matériel et verrerie.....	40
III.1.1.4 Appareillage.....	40
III.1.1.5 Condition opératoires.....	41

III.1.1.6 Conformité du système.....	41
III.1.2 Méthode.....	41
III.1.2.1 Préparation de la phase mobile.....	41
III.1.2.2 Préparation des solutions.....	43
IV Résultats et discussions.....	45
IV.1 Résultats.....	45
IV.2 Discussions.....	48

CONCLUSION.....	52
------------------------	-----------

RUSEME

BIBLIOGRAPHIQUE

ANNEXE

INTRODUCTION

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. Les Laboratoires gouvernementaux de contrôle des médicaments prennent toutes les mesures de contrôle pour que la sécurité et l'efficacité des médicaments soient acceptables.

Le médicament qui est un produit essentiel (efficace) dans le traitement préventif ou curatif des maladies. Il peut contenir parmi ses éléments constitutants (principe actif + excipients) des substances qui peuvent altérer son efficacité et augmenter ses effets indésirables, parmi lesquelles les impuretés. Ces impuretés présentent un danger remarquable pour la santé. Donc quelles sont les méthodes utilisées pour la recherche et le dosage des impuretés dans la matière première médicamenteuse selon la réglementation en vigueur en industrie pharmaceutique

Notre mémoire s'articule en deux parties :

Partie théorique rassemble 5 chapitres essentiels :

Dans le premier et le deuxième chapitre en parle généralement sur le médicament et Le contrôle qualité des médicaments qui est une étape essentielle et 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

Dans le troisième et quatrième chapitre nous avons effectué une étude descriptive sur les impuretés, leurs toxicités et normes qui gèrent leurs teneurs dans les médicaments. Et les différents types d'impuretés principalement rencontrées dans les matières premières utilisées dans l'industrie pharmaceutique, ainsi que leur origine.

Dans le cinquième chapitre en évoquant les tendances d'évolutions et de mises à jour opérées au cours des diverses éditions de la Pharmacopée Européenne de ces dix dernières années, à savoir de l'édition 4.0 en vigueur au 1^o Janvier 2002 à l'édition 7.2 en vigueur à partir du 1^o Juillet 2011 (3, 4, 5, 6) concernant les méthodes d'analyse des impuretés.

La Pharmacopée Européenne tend à diminuer le plus possible les essais pratiqués selon les méthodes CCM au profit des méthodes CLHP ou CPG. En effet, l'expression des résultats obtenus au terme de ces nouvelles méthodes sont plus facilement et plus précisément interprétables. Dans son guide Pharmaeuropa régissant la création des nouvelles monographies, elle préconise d'ailleurs le remplacement de toute CCM d'impureté si une technique CLHP ou CPG a pu être développé en remplacement.

Partie pratique dans laquelle nous avons réalisé une étude approfondie sur le dosage des impuretés de paracétamol par la méthode de HPLC et faire une interprétation des résultats obtenus par la pharmacopée et celle de l'ICH.

I.1 Définition de médicament :

I.1.1 Selon la loi de la santé publique algérienne :

Loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, p. 122.

On entend par médicament, au sens de la présente loi :

« Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventive à égard des maladies humaines ou animale, et tous produit pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médicale ou de restaurer; corriger et modifier ses fonction organique». [17]

I.2 Mise en forme d'un médicament :

Un médicament se compose d'un ou de plusieurs principe actifs et d'excipients. [30]

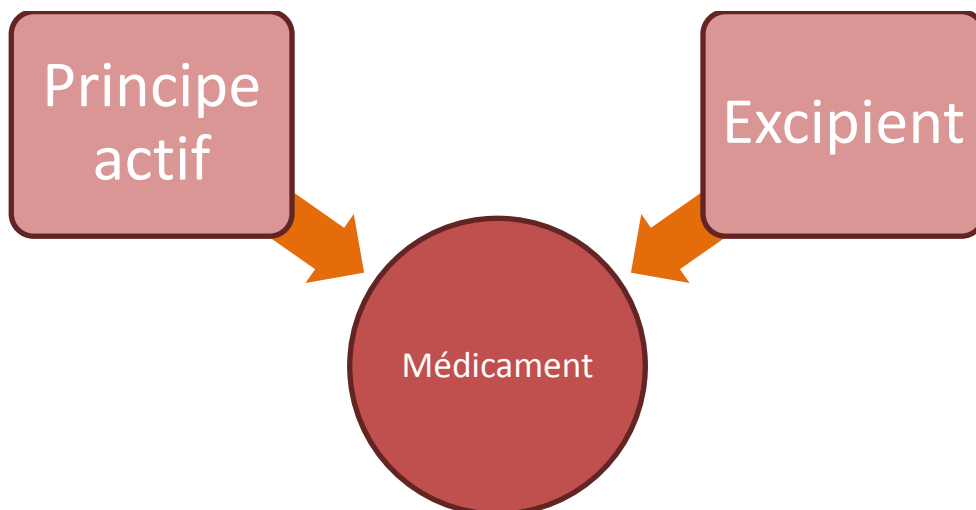


Figure 1 : Mise en forme d'un médicament

I.2.1 Principe actif :

Le principe actif d'un médicament est une substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme. Son dosage est établi en fonction de la puissance du patient (enfant, adulte) la plupart du temps, en très faible proportion dans le médicament par rapport aux excipients. [4] [17]

I.2.2 Les excipients (additif) :

L'excipient est une substance d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif. [4]

La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au principe actif ou d'entrer dans la composition du vecteur contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil bio pharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient et la facilité de fabrication. [15]

II.1 Introduction :

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 matière de sécurité, de qualité, ou d'efficacité. La réalisation de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction. De l'entreprise et le 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 d'assurance 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. [23]

Selon Le format « Common Technical Document » qu'est une forme de présentation du dossier pharmaceutique qui a révolutionné les processus réglementaires régissant le médicament on a cinq modules. Le module 1 est spécifique à chaque région. Les modules 2, 3, 4 et 5 sont communs à toutes les régions. Le respect de cette directive est la garantie que ces quatre modules soient fournis dans un format accepté par l'OMS et les autorités réglementaires.

Tableau 1: Résumé des différents modules du dossier d'AMM dans le format CTD

Module 1	Données administratives relatives à l'information sur le produit, il n'est pas objet d'une harmonisation, sa composition varie d'un pays à un autre, selon son exigence.
Module 2	Synthèses des données relatives à la qualité, précliniques et cliniques «Quality Overall Summary»
Module 3	Données chimiques, pharmaceutiques et biologiques relatives au(x) principe(s) actif(s) et au produit fini.
Module 4	Données non cliniques*
Module 5	Données cliniques d'efficacité et de sécurité **

Globalement, le module 3 comprend les informations détaillées concernant la qualité de la substance active et celle du produit fini.

II.2 Contrôle de la qualité (CQ) :

Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication définit le contrôle de la qualité comme étant la vérification ou le contrôle de la conformité aux spécifications. L'Organisation Mondiale de la Santé le définit, de façon plus détaillée, comme étant toute mesure prise, incluant : mise au point de spécifications, échantillonnage, analyse, et traitement des données analytiques, afin de confirmer que les matières premières, les produits intermédiaires, les articles de

conditionnement et le produit pharmaceutique final sont conformes aux spécifications établies d'identification, dosage, pureté et autres caractéristiques (OMS). [27]

II.3 But du contrôle de la qualité :

Le contrôle de qualité consiste à déceler les erreurs dépassants les limites jugées raisonnables, de manière à en corriger les causes ou à les prévenir. En général dans tout laboratoire de biologie, le contrôle de vérifier le fonctionnement des appareils, la manipulation ainsi que la précision et l'exactitude d'une technique. [32]

Le contrôle effectué à des points clés (points critiques) évite d'engager inopportunément des frais couteux dans la suite des opérations. Le contrôle final détermine la conformité du produit aux objectif et le contrôle de la conformité ont pour finalité de confirmer que le produit fabriqué localement ou importé répond aux normes homologuées et /ou aux spécifications légales et réglementaire qui le concernent, et en particulier aux prescriptions de l'article 3 de la loi n 89 - 09 de 07 février 1989 (analyses de qualité, contrôle de conformité) : Décret exécutif n° 92 - 65 au 12 février 1992 relatif au contrôle de la conformité des produits fabriqués localement ou importés. [2]

II.4 Stratégie de contrôle

Un panel de contrôles préétablis, basé sur les connaissances acquises sur le produit et le procédé, qui garantit la performance du procédé et la qualité du produit. Les contrôles peuvent inclure les paramètres et attributs liées :

- À la substance active, aux matières premières et aux composants du produit.
- Aux installations et conditions de fonctionnement des équipements.
- Aux contrôles en cours de fabrication.
- Aux spécifications du produit fini.
- Ainsi qu'aux méthodes associées et à la fréquence de surveillance et de contrôle .[14] [27]

II.5 Contrôle qualité du médicament :

Le contrôle des matières premières et des produits finis est obligatoire et pour assurer l'efficacité et la sécurité, il faut, en plus des laboratoires bien équipés, un personnel qualifié, une organisation rigoureuse.

D'une manière générale, cette organisation est fondée sur les principes suivants:

1-Les médicaments sont fabriqué par lots chacun des lots est le résultat d'une seule et même série d'opérations et porte un numéro. A chacun des lots correspond une feuille de fabrication sur laquelle sont enregistrés tous les stades de fabrication et tous les contrôles, depuis la sortie des matières premières du magasin jusqu'au stockage des produits finis.

2 -Le contrôle s'exerce à tous les stades:

- Sur les matières premières.
- Sur le produit en cours de fabrication.
- Sur le produit fini.

3 -Les prélèvements a tous les stades, doivent être faits exclusivement par des agents du contrôle de qualité aucun lot de produits ne peut passer d'un stade à un autre sans l'autorisation de la Direction du Contrôle.

4-L'organisation doit se matérialiser par un système d'imprimés et d'étiquettes, dont la feuille de fabrication fait partie et donnant des indications sans ambiguïté.

L'OMS s'occupe non seulement des aspects pharmaceutiques de la qualité des médicaments mais encore de l'innocuité et de l'efficacité intrinsèque de leurs principes actifs. [3]

II.5.1 Contrôle de Substance active :

La fiche de spécifications détaillant les tests que devra subir chaque lot de matière en vue de sa libération, c'est-à-dire les tests « de routine », les méthodes analytiques, décrites sans ambiguïté, ainsi que leur validation. [27]

Contrôle qualité des PA se fait selon les standards internationaux:

- Pharmacopées en vigueur (PH EUR 8 et USP 39).
- Normes ICH.
- Directives de l'OMS.
- Directives Européennes.
- Directives américaines (FDA et CANADA).
- BPF (février 2016).

✚ Principe actif d'origine végétale :

Ils proviennent des différentes plantes médicinales et sont naturellement présents dans les différentes parties de ces plante : feuilles, tiges, racine, fleurs. Soit on les utilise à l'état brut ou sous forme d'extraits. L'évaluation de la qualité passe par plusieurs essais :

- Essais d'identification.
- Essais de pureté (comprenant les limites des impuretés).
- Caractéristique physiques et chimiques.
- Contrôle biologiques/immunologiques.
- Degré de pollution : contamination potentielle par des microorganismes, des pesticides, des métaux toxiques, de la radioactivité.

✚ les principes actifs chimiques :

Ce sont des principes actifs de synthèse, avec une structure chimique bien définie qui nécessite des contrôles :

- D'identification, (structure chimique, isoméries potentielles).
- Caractérisation physico-chimique (solubilité, polymorphisme, pKa et pH).

✚ Les principes actifs biologiques-biotechnologiques:

Issu du système de production auxquels participent des organismes vivants. L'évaluation de la qualité passe par différentes étapes : analyse de la matière première de départ du principe actif, du principe actif lui-même.

✓ Contrôles physico-chimiques:

- Identification.
- Dosage.
- Dosage des impuretés.
- Granulométrie par granulométrie LAZER.
- Polymorphisme par DRX.
- Teneur en eau : perte à la dessiccation ou Karl Fisher.
- Isomérisation potentielle.
- Dosage des solvants résiduels.
- Dosage des métaux lourds et cendres sulfuriques.

✓ Contrôles microbiologiques:

- Qualité microbiologique.
- Stérilité.
- Endotoxines bactériennes.
- Pyrogènes.

II.5.2 Contrôles d'Autres composants (excipients)

De même que pour les principes actifs plusieurs contrôles sont effectués pour les excipients tels que les contrôles :

- Caractéristiques physico-chimiques.
- Identification et pureté biologiques/immunologiques.
- Dosages et évaluation des cas échéants.

II.5.3 Control de Produit fini**II.5.3.1 Contrôle Physico-chimique :**

Il aura pour rôle de vérifier la structure de la molécule et d'établir les propriétés physiques et chimiques. [1]

Pour toute forme pharmaceutique: en général

- Conformité de l'étiquetage, du conditionnement
- Caractères organoleptiques: Odeur, aspect, Couleur, taille
- NB : Certains paramètres physico-chimiques sont indiqués seulement pour des formes galéniques précises comme le pH dans le cas des préparations injectables et sirops**
- Identification et dosage des impuretés et substances apparentés, produits de dégradation
- Détermination du titre du principe actif
- Détermination du titre de certains excipients comme les conservateurs

II.5.3.2 Essais pharmaco techniques:

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

II.5.3.3 Contrôle Microbiologique :

Pour les formes pharmaceutiques liquides, semi solides ou reconstituées
Les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et minimisent les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication. [29]

- **Produits qui doivent être stériles:**

- Essai de stérilité:
- Recherche de microorganismes.
- Recherche d'endotoxines.

- **Produits non stériles:**

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

On a deux méthodes complémentaires permettant:

- L'identification des principes actifs ARV.
- Le dosage des ARV dans le produit fini. [9]

II.5.3.4 Contrôle toxicologique :

Les molécules destinées à la thérapeutique humaine doivent subir avant tout essai clinique des tests de toxicité aiguë et chronique sur les animaux.

Les études toxicologiques permettent d'éliminer de très nombreuses molécules dont les risques outrepassent les avantages. [18]

II.5.4 Contrôles des articles de conditionnements :

Les contenants doivent apporter une protection suffisante contre toute détérioration ou contamination de l'intermédiaire ou de la substance active qui pourrait survenir lors du transport et du stockage dans les conditions recommandées cependant des contrôles doivent être effectués :

- Contrôle d'impuretés.
- Contrôle de la matière des matériaux.
- Contrôle de conformité et l'étanchéité. [9]

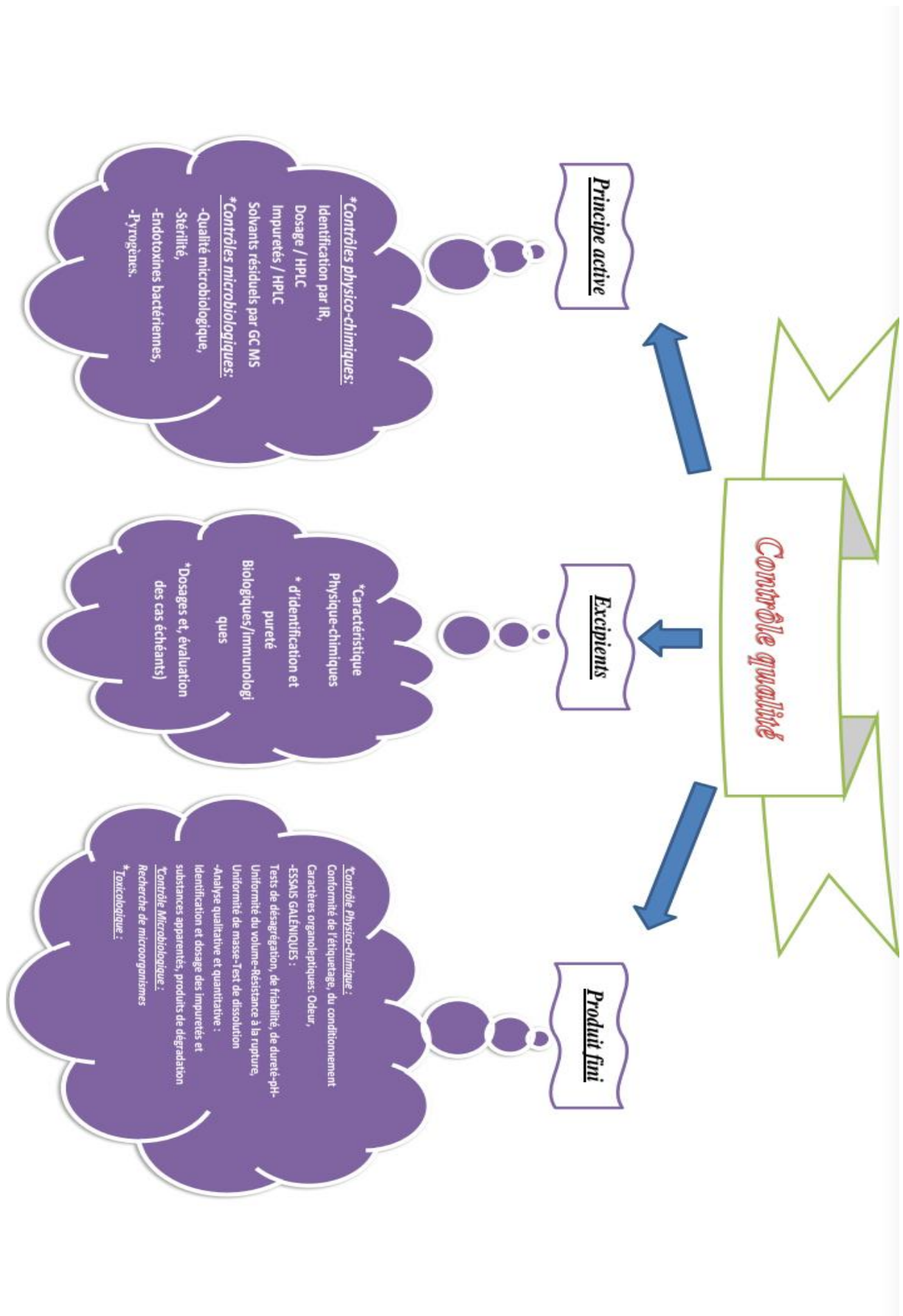


Figure 2 : Schéma résumé le control qualité de médicament

III.1 Définition :

Tout constituant de la substance médicamenteuse qui n'est pas l'entité chimique définie comme étant la substance médicamenteuse et ils apparaissent pendant la synthèse du principe actif. Elles peuvent comprendre les produits de dégradation, de synthèse, des produits de réactions secondaires, etc. [34]

Elles devraient être identifiées, qualifiées et étudiées sur le plan toxicologique.

III.2 Classification des impuretés : [22]

Les impuretés peuvent être classées dans les catégories suivantes:

- Impuretés organiques (liées au procédé et au médicament).
- Impuretés inorganiques.
- Solvants résiduels.

Les impuretés **organiques** peuvent apparaître durant la fabrication et (ou) l'entreposage de la substance médicamenteuse. Elles peuvent être connues ou non, volatiles ou non et elles comprennent:

- Les produits de base.
- Les sous-produits.
- Les intermédiaires de synthèse.
- Les produits de dégradation.
- Les réactifs, les ligands et les catalyseurs.

Les impuretés **inorganiques** peuvent provenir du procédé de fabrication. Généralement, elles sont connues et identifiées et comprennent:

- Les réactifs, les ligands et les catalyseurs.
- Les métaux lourds et autres métaux résiduels.
- Les sels inorganiques.
- D'autres substances (p. ex. les adjuvants de filtration, le charbon de bois).

Les solvants sont des liquides organiques ou inorganiques utilisés comme véhicule dans la préparation de solutions ou de suspensions utilisés dans la synthèse d'une substance médicamenteuse.

Les solvants résiduels sont dans la plupart des cas des liquides organiques ou par fois inorganiques utilisés généralement dans la dernière étape de purification ou recristallisation de la substance active.

Selon leur toxicité on peut les classé en 3 classes :

✓ **Classe 1 : Solvants à éviter**

Carcinogènes humains connus ou fortement suspectés, dangereux pour l'environnement.
Exemple : **Benzène**.

✓ **Classe 2 : Solvants dont l'utilisation est soumise à limitation**

Carcinogènes animaux non-génotoxiques ou éventuels agents causals d'autres effets toxiques irréversibles tels que la neurotoxicité ou la tératogénicité. Exemple : **Acétonitrile**.

✓ **Classe 3 : Solvants à faible potentiel toxique**

Solvants à faible potentiel toxique pour l'homme ; aucune limite relative à l'exposition n'est exigée. Exemple : **Acide acétique**.

En plus de ces trois grandes catégories d'impuretés, nous aborderons le cas des produits frauduleux, leur présence étant de plus en plus démasquée ou suspectée.

▪ **Cas des fraudes :**

Il existe des impuretés extrêmement difficiles à détecter car elles sont issues de « l'innovation » des contre faconniers [39]. 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.

Un produit contenant une telle « impureté » ne peut être déclaré conforme. Cependant, ces fraudes sont difficilement détectables. Ces substituts, d'origine souvent inconnue,

Voire le tableau 1 dans l'annexe II P : III

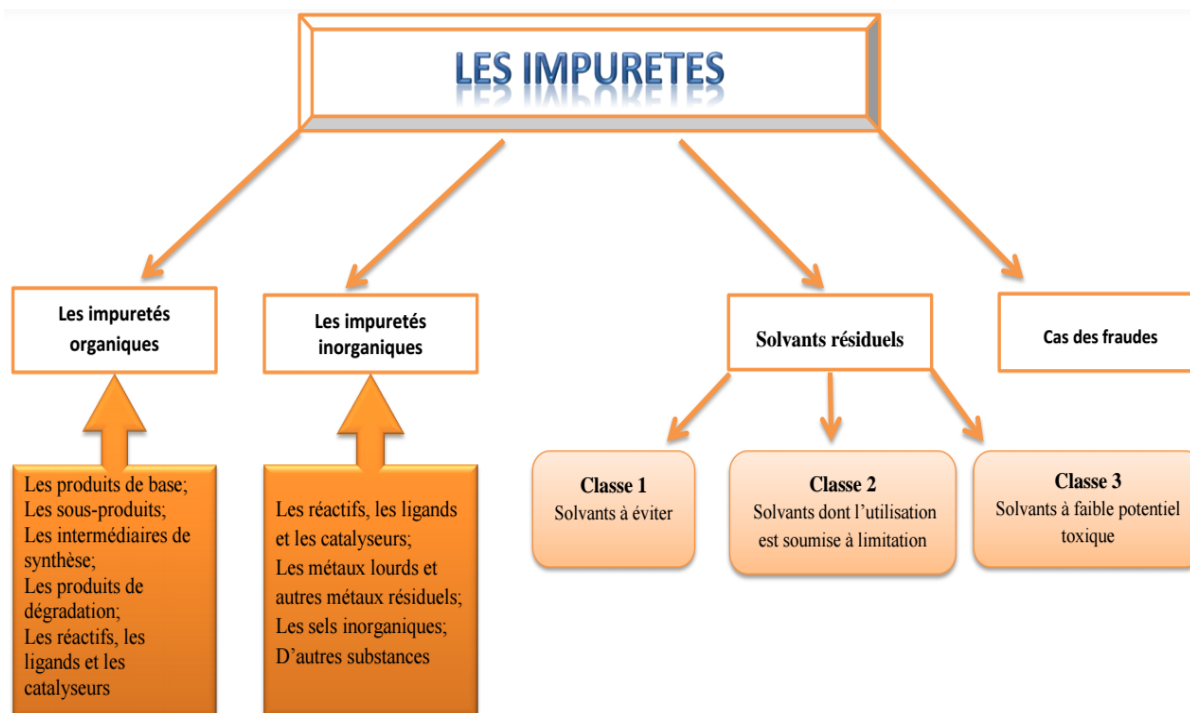


Figure 3 : Schéma de la classification des impuretés

III.3 Origine des impuretés : [13]

• III.3.1 Pour un PA :

Les impuretés peuvent être de nature très variées et avoir un impact considérable sur le devenir du PA comme les impuretés organiques proviennent souvent du procédé de production Et /ou du stockage de la substance ,elles peuvent être volatile ou non et peuvent être identifiées, un résumé de toutes ces impuretés organique (réelles et théorique)doit être réalisé ,celui-ci s'appuie sur l'étude du procédés de production et de dégradation du PA mais aussi d'après les résultats obtenus lors de la phase de développement et des études de dégradation forcées , et les impuretés inorganiques sont issues de la production du PA et sont connue

• III.3.2 Pour un PF :

C'est le guide ICH Q3B (R2) qui traite des impuretés pour les produits finis, utilise le terme d'impureté de dégradation qui regroupe les produits de dégradation de la substance et/ou le système de de conditionnement

III.4 Notions de toxicité

Ces impuretés, présentes dans les excipients aussi bien que dans les substances actives utilisées 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.

Cette toxicité est à prendre en compte de façon encore plus importante pour les médicaments destinés à être administrés uniquement 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.

D'abord Pour les impuretés organiques on va voir par exemple le paracétamol qui 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 [42], le 4-aminophénol peut être très dangereux en cas de contact avec la peau, d'ingestion ou d'inhalation. 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 néphrotiques. [35]

La levodopa est un **Isomères** 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.

En suite ; Parmi les impuretés inorganiques on a le plomb, qui est un des métaux lourds et un 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. [38] [40]

L'intoxication infantile au plomb s'appelle le saturnisme [37]. C'est une maladie extrêmement grave, qui peut laisser des séquelles très handicapantes.

En fin **Solvants résiduels** Cette toxicité s'exprime également sur le système nerveux central, et peut se manifester aussi bien par de légers états d'ébriété, que par des troubles du sommeil ; des difficultés de concentration ; des pertes de la mémoire et 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.

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. [33]

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).

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. [33]

Il existe certaines impuretés dont leurs dangers nous amènent à parler de quelques notions comme les génotoxiques.

D'abord ; les impuretés génotoxiques peuvent induire des lésions de l'ADN quel que soit le niveau d'exposition.

De telles lésions peuvent conduire ou contribuer à augmenter les incidences des tumeurs.

Mais on doit distinguer deux types des impuretés mutagènes :

- Mutagènes sans seuil —————> pas de dose sans risque
- Mutagènes avec un mécanisme à seuil —————> niveau de dose sans risque. [24]

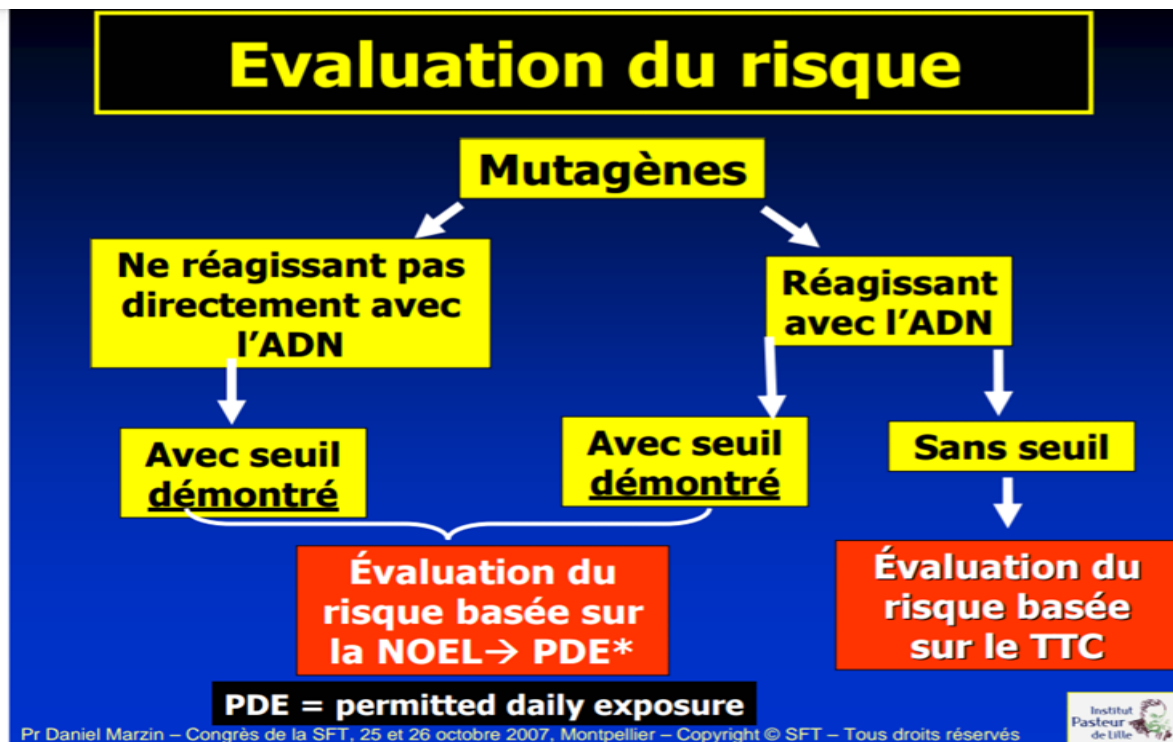


Figure 4 : Evaluation du risque des impuretés génotoxiques

III.5 Exposition Journalière Admissible:[8]

Le terme « apport quotidien tolérable » (AQT) est utilisé par le Programme international sur la sécurité des substances chimiques (PISC) pour décrire les limites d'exposition à des produits chimiques toxiques, alors que le terme « dose journalière admissible » (DJA) est utilisé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et d'autres organismes et instituts de santé nationaux et internationaux. Le nouveau terme « exposition journalière admissible » (EJA) est défini dans la directive du CIH Q3C comme l'apport admissible de solvants résiduels sur le plan pharmaceutique, dans le but d'éviter la confusion avec des valeurs différentes de DJA pour la même substance.

❖ III.5.1 Les impuretés organiques :

LES SEUILS:

- **Seuil de déclaration**

- **Seuil d'identification**

«Limite au-delà de laquelle une impureté doit être identifiée»

- **Seuil de qualification**

«Limite au-delà de laquelle il y a lieu de qualifier une impureté»

- ❖ **Qualification**

«Processus d'acquisition et d'évaluation des données établissant l'innocuité biologique d'une impureté spécifique ou d'un profil d'impuretés donné, à la teneur ou aux teneurs spécifiées»

- ❖ **Domaine d'application**

- 1) Nouvelles entités préparées par synthèse chimique et non encore enregistrées
- 2) Ne s'applique pas aux nouvelles substances en cours d'études cliniques lors du développement
- 3) Ne sont pas couverts par ces seuils :

Les produits biologiques ou biotechnologiques, les produits radio pharmaceutiques, les produits à base de plantes et les produits bruts d'origine animale ou végétale

Tableau 2 : Seuil pour les différents types d'impuretés pour les PA (ICH Q3A R2)

Dose journalière Maximale	Seuil de déclaration	Seuil d'identification	Seuil de qualification
≤ 2 g/jour	0,05 %	0,10 % ou 1 mg/jour (la plus petite valeur)	0,15 % ou 1 mg/jour (la plus petite valeur)
>2 g/jour	0,03 %	0,05 %	0,05 %

❖ **III.5.2 Les impuretés inorganiques (catalyseurs):** [11]**Tableau 3 :** Exposition de classe et limites de concentration pour les catalyseurs métalliques individuels et les réactifs métalliques

Classification	Exposition oral		Exposition parentéral	
	EJA (ug/jour)	Concentration (ppm)	EJA (ug/jour)	Concentration (ppm)
Classe 1A : Pt, Pd	100	10	10	1
Classe 1B : Ir, Rh, Ru, Os	100	10	10	1
Classe 1C : Mo, Ni, Cr, V	300	30	30	3
Classe 2 : Cu, Mn	2500	250	250	25
Classe 3 : Fe, Zn	13000	13000	13000	130

❖ **III.5.3 Solvants résiduels :** [13]

Principes généraux de classification des solvants résiduels :

En premier lieu, ce chapitre détermine 3 classes de solvants, présentées ci-dessous, en fonction de leur toxicité et leurs risques sur la santé humaine.

✓ **III.5.3.1 Classe 1 : Solvants à éviter**

voir tableau 2 dans l'annexes II P : III

✓ **III.5.3.2 Classe 2 : Solvants dont l'utilisation est soumise à limitation**

Voir le tableau 3 dans l'annexes II P : IV

✓ **III.5.3.3 Classe 3 : Solvants à faible potentiel toxique**

Voir le tableau 4 dans l'annexes II P : V

Chaque solvant a une Exposition Journalière Admissible (EJA) qui lui est propre et qui reflète son niveau de toxicité. Ce terme d'EJA est la nouvelle expression consacrée par ce chapitre, qui correspond à la dose de solvants résiduels admissible du point de vue de l'usage pharmaceutique, ce qui permet d'éviter toute confusion entre les différentes valeurs de Dose Journalière Tolérable ou Dose Journalière Admissible pour une même substance, ces deux derniers termes étant utilisés respectivement par l'International Program of Chemical Safety d'une part, et par l'OMS et diverses autorités et instituts (nationaux et internationaux) de santé publique d'autre part.

Il existe un 4^o groupe de solvants : ceux pour lesquels les données toxicologiques font défaut et ne permettent pas de déterminer une EJA. Lorsque ceux-ci sont utilisés, les

fabricants doivent fournir les justifications relatives aux teneurs résiduelles de ces solvants dans les produits à usage pharmaceutique.

❖ III.5.4 Impuretés génotoxiques :

Les IPG, en raison de leur capacité à induire des mutations génétiques et réarrangements chromosomiques, peuvent être cancérigène pour l'homme. Les principes actifs sels de mesilates, tosilates et besilates. [13] [16] [31]

□ TTC (seuil toxicologique critique acceptable) : niveau de seuil d'exposition à des composés chimiques qui ne correspond pas à un risque de carcinogénéité ou d'autres effets toxiques.

□ TTC = 1,5 µg/jour : augmentation théorique du risque de cancer de < 1 sur 100 000 pour une exposition pendant toute la durée de vie (durée moyenne de TTT > 10 ans).

□ TTC > 1,5 µg/jour peuvent être justifiées dans certains cas : traitement de faible durée, espérance de vie inférieure à 5 ans,...etc.

Approche TTC n'est pas applicable pour groupe de substances mutagènes présentant une puissance cancérigène très élevée comprend les composés semblables aux aflatoxines, les composés nitrosés et les composés alkylés azoxyques.

Evaluation du potentiel génotoxique d'une IPG : essai mutation bactérienne (test d'Ames) et essai de lésions chromosomiques.

III.6 les études de stress ou études de dégradation forcées:[12]

Ces études ont pour but de mettre en évidence le profil de dégradation des substances observées il convient de rappeler que pour ce type d'étude, il faut d'abord chercher les éventuels changements de propriétés physiques (apparence, couleur de la solution...) avant de réaliser des analyses sur les produit de dégradation formés.

• III.6.1 Pour un PA :

Il s'agit de la première partie qui est développée dans le guide ICH Q1A. Cette étape est réalisée, une fois que le PA a satisfait aux études préclinique et clinique, et consiste à étudier son profil de dégradation. En effet la connaissance des principaux produits de dégradation du PA permet d'avoir une première idée sur la stabilité intrinsèque de ce PA mais aussi de mettre au point puis de valider les méthodes analytique pour rechercher ces produit de dégradation

Comme le préconise également le guide « stabilité » de l'OMS, il existe plusieurs types d'analyses qui peuvent être réalisées dans le cadre de ces études de dégradation.

✓ III.6.1.1 Etude physico-chimique :

Une des études les plus courantes consiste à soumettre le PA, à des conditions de températures et /ou d' humidité très fortes. Par exemple, voici les conditions proposées par l'ICH :

Tableau 4 : Tests de dégradation forcé pour les nouveaux PA

Stress	Conditions
Chaleur	Au-dessus de la condition accélérée ICH Et par incrémentation de 10°C en 10°C
Chaleur et humidité	Au minimum 75% d'humidité relative Et à la température retenue pour le stress chaleur
Oxydation	Analyse à différents pH (en solution ou en suspension)

Il est à noter que tous les tests sont réalisés à l'abri de la lumière. La réaction d'hydrolyse est généralement favorisée par certains facteurs tels que : la température, le solvant utilisé, un exemple est décrit par la SFSTP.

Dans celui-ci, les conditions typiques à adopter sont les suivantes :
pH basique : NaOH : 0,1 à 1M dans un contenant étanche et inerte, à température ambiante et à l'abri de la lumière, pH acide: 0,1 à 1M dans un contenant étanche et inerte, à température ambiante et à l'abri de la lumière, il est aussi possible de réaliser ces tests dans des conditions encore plus drastiques, pour cela, la solution utilisée doit être à une concentration de 1M et d'analyse doit être réalisée pendant dix jours à une température de 60°C.

✓ III.6.1.2 Etude de photosensibilité :

Enfin un des tests les plus importants réalisés lors de ces études est celui de la photosensibilité, il est d'ailleurs spécifiquement détaillé dans le guide ICH Q1B, dans celui-ci, plusieurs méthodes sont décrites afin de vérifier l'impact de la lumière sur le PA à étudier mais dans tous les cas, une source lumineuse conforme à la norme D65 étant la norme internationalement reconnue et définie dans la norme 10977(1993) de l'internationalement organisation for standardisation(ISO), les source lumineuses utilisée doivent émettre un rayonnement aux environs de 320nm , à défaut, des filtres peuvent être utilisée, ensuite des analyse physico-chimiques sont réalisées

A la suite de ces études en conditions forcées, il convient de réaliser une étude de confirmation qui est comparative, pour cela, les échantillons exposés doivent recevoir au moins l'équivalent de 1,2 millions de lux heures et une énergie dans le proche ultra-violet(UV) d'au moins 200 Watts par heure et par m

Afin de s'assurer du bon fonctionnement des lampes fluorescentes dans le proche ultra-violet, il existe plusieurs méthodes de vérification, qui sont décrites dans l'annexe du guide ICH Q1B, Elles sont basées sur l'actinométrie chimique de la quinine,

Ensuite, le second point abordé décrit les conditions à respecter pour sélectionner les lots qui vont être utilisés, Le test doit être réalisé pour trois lots, ceux-ci doivent au minimum être

des lots pilotes, c'est-à-dire des lots dont la taille représente 10% d'un lot commercial, ils doivent également avoir été produits selon le même procédé de production (même équipement, même voie de synthèse...).

Enfin le conditionnement utilisé doit être le même que celui qui sera utilisé en routine pour la distribution et le stockage.

- **III.6.2 Pour un PF :**

Ce sont principalement les études de photosensibilité qui sont réalisées pour le PF avec les autres études de l'humidité et la lumière. En effet, si des études physico-chimique étaient réalisées, le profil de dégradation du PF serait très proche de celui obtenu avec le PA, car la plupart des impuretés de dégradation viendraient du PA. il est nécessaire de réaliser des études physico-chimiques supplémentaires.

Dans le cadre de ces études, la photosensibilité est, dans un premier temps, testée sur le PF seul, puis sur le PF dans son conditionnement primaire et enfin dans son emballage finale. L'objectif est de démontrer que le PF est correctement protégé contre l'exposition à la lumière en effectuant des études comparatives. Classiquement cette étude est réalisée sur un seul lot, mais deux autres lots de PF peuvent être analysés si les résultats obtenus sont équivoques

Néanmoins, en fonction du PF concerné, il est possible d'adapter les études de dégradation forcée. Ainsi, pour un aérosol dont le contenu est inclus dans une cartouche en aluminium à l'abri de la lumière, les étapes de photosensibilité ne sont pas nécessaires car elles ne présentent pas d'intérêt.

A contrario il faut parfois réaliser des études additionnelles .C'est par exemple le cas pour des spécialités telle que des liquides de perfusion ou bien des crèmes pour application cutanée. En effet, celle-ci ne sont pas seulement exposées à la lumière comme peut l'être un comprimé à travers un blister mais il existe un contact prolongé avec la peau qui peut entrainer des brûlures si la crème est sensible à la lumière.

IV.1 Selon la pharmacopée européenne :

Chapitre 5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique :

Ce chapitre n'existe dans la Pharmacopée Européenne que depuis l'édition 5.0.

Auparavant, il existait des prescriptions de contrôle des impuretés, cependant celles-ci ne faisaient pas l'objet d'une monographie générale. Ces prescriptions apportent des compléments d'information concernant l'essai des « Substances apparentées » exigé dans la plupart des monographies spécifiques. Une aide à l'interprétation des résultats en termes d'impuretés est également développée dans ce chapitre en complément de la monographie spécifique de la substance active considérée. Cette aide se présente aussi bien sous la forme d'un « arbre de décision relatif à l'interprétation des critères généraux d'acceptation pour les « autres » impuretés dans les monographies », que sous la forme d'un glossaire rassemblant les termes appropriés pour définir les diverses catégories de ces « autres impuretés », tels que « autres impuretés décelables », « impureté non spécifiée », « impureté potentielle », etc...

Ce texte souligne également la nécessité, si besoin, d'identifier et de qualifier une impureté détectée ne faisant pas partie des impuretés spécifiées dans la monographie spécifique. De même, si aucun essai de substances apparentées n'est présent dans la monographie considérée, l'utilisateur doit s'assurer que le contrôle des impuretés organiques est satisfaisant, et le cas échéant, développer une méthode d'analyse pertinente tout en demandant une révision de la monographie mise en cause.

De la même façon, lors d'un essai de substances apparentées, s'il apparaît une impureté non spécifiée ou non décrite dans la monographie spécifique de la substance active, il convient tout de même de la déclarer, l'identifier ou la qualifier, en fonction de sa concentration et des limites décrites dans le tableau suivant. [22]

Tableau 5 : Déclaration, identification et qualification des impuretés organiques dans les substances actives

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 pour cent	Soit > 0,10 pour cent soit > 1,0 mg par jour, en prenant le plus petit des deux	Soit > 0,15 pour cent soit > 1,0 mg par jour, en prenant le plus petit des deux
Usage humain ou usage humain et vétérinaire	> 2 g/jour	> 0,03 pour cent	> 0,05 pour cent	> 0,05 pour cent
Usage vétérinaire uniquement	Non applicable	> 0,10 pour cent	> 0,20 pour cent	> 0,50 pour cent

IV.2 Selon ICH :

IV.2.1 Critères de Qualification et de Contrôle des Impuretés :

Le demandeur doit présenter un résumé des impuretés et de celles potentiellement les plus susceptibles d'apparaître, même théoriquement, pendant la synthèse, la purification et l'entreposage de la substance médicamenteuse.

Cette liste des impuretés doit être établie d'après une appréciation scientifique solide des réactions chimiques de la synthèse, des impuretés présentes dans les matières premières et qui pourraient influencer sur le profil des impuretés de la substance médicamenteuse, et des produits de dégradation éventuels. Cette évaluation peut se limiter aux impuretés que l'on peut raisonnablement s'attendre à voir apparaître, compte tenu des réactions chimiques et des conditions opérationnelles.

De plus, le demandeur doit donner un résumé des études de laboratoire effectuées pour détecter les impuretés dans la substance médicamenteuse. Ce résumé inclus les résultats de tests réalisés sur des lots fabriqués pendant le développement et sur des lots fabriqués selon le procédé commercial envisagé, ainsi que les résultats de stabilité accélérée (voir le document d'orientation de l'ICH Q1A sur la stabilité) ayant servi à déceler les impuretés éventuelles susceptibles d'apparaître pendant l'entreposage. Le profil des impuretés des lots de la substance médicamenteuse destinés à être commercialisés doit être comparé à celui des lots utilisés pour le développement du produit et toute différence doit être expliquée.

Dans ces études il est important de noter les impuretés et établir leur structure qui présentes dans la substance médicamenteuse à un taux supérieur au seuil d'identification dans les lots fabriqués selon le procédé commercial envisagé fourni à l'annexe <1a> (p. ex. calculé à l'aide du facteur de réponse de la substance médicamenteuse) doivent être décrites. Il en va de même pour les produits de dégradation mis en évidence dans les études de stabilité effectuées dans les conditions d'entreposage recommandées si leur niveau excède le niveau (>) d'identification. Lorsqu'il est impossible de caractériser une impureté, il faut joindre à la demande un résumé des essais en laboratoire prouvant que les tentatives effectuées ont été infructueuses. Si des essais ont été réalisés pour caractériser des impuretés présentes à un taux inférieur au seuil d'identification, il est bon d'en faire état.

De façon générale, il n'est pas nécessaire d'identifier les impuretés dont le taux apparent est inférieur ou égal au seuil de caractérisation. Il faut toutefois mettre au point des méthodes d'analyse appropriées pour détecter et mesurer les impuretés éventuelles que l'on croit douées d'une forte action, produisant un effet toxique ou pharmacologique à un taux inférieur ou égal au seuil d'identification. Dans tous les cas, les impuretés doivent être qualifiées de la façon décrite plus loin. Voir tableau 7.

La présentation doit comprendre des données prouvant que les méthodes d'analyse ont été validées et permettent la détection et l'analyse quantitative des impuretés (voir les documents d'orientation de l'ICH Q2A et Q2B sur la validation des analyses). Des facteurs techniques comme la capacité de fabrication et les méthodes de contrôle peuvent faire partie de la

justification pour le choix de seuils alternatifs appuyés par l'expérience de fabrication selon le procédé proposé par la fabrication à l'échelle commerciale. L'expression du seuil quantitativement à la deuxième décimale (voir annexe <1a>) ne reflète pas nécessairement la précision de méthode d'analyse utilisée dans le contrôle régulier de la qualité. Par conséquent, le recours à des techniques moins sensibles (p. ex. chromatographie en couche mince) est parfois acceptable lorsqu'elles sont justifiées et validées de la manière appropriée. Les différences entre les méthodes d'analyse utilisées au cours du développement du produit et celles proposées pour l'analyse du produit commercial doivent être expliquées dans la présentation.

Le seuil de détection de la méthode d'analyse doit être inférieur ou égale au seuil de déclaration.

Les impuretés organiques peuvent être dosées à l'aide de différentes techniques, incluant celles qui comparent le résultat analytique d'une impureté à celui d'un standard de référence approprié ou au résultat obtenu pour la substance médicamenteuse elle-même. Les standards de référence utilisés dans les analyses destinées au contrôle des impuretés doivent être évalués et caractérisés en fonction de leur utilisation projetée. Il est permis d'utiliser la substance médicamenteuse à titre de standard pour estimer la teneur en impuretés. Même dans les cas où les facteurs de réponse de la substance médicamenteuse et de l'impureté en cause ne sont pas rapprochés, cette méthode peut quand même être acceptable à condition qu'un facteur de correction soit appliqué ou que le taux d'impuretés soit surestimé. Les critères d'acceptabilité et les méthodes d'analyse utilisées pour estimer la teneur en impuretés connues ou inconnues peuvent être fondées sur des postulats d'analyse (p. ex. une réponse semblable du détecteur) les postulats doivent être exposés dans la présentation

IV.2.2 Qualification des Impuretés :

On appelle qualification le processus d'obtention et d'évaluation des données prouvant l'innocuité biologique d'une impureté donnée ou du profil donné d'une impureté au(x) taux spécifié(s). Le demandeur doit justifier l'établissement des critères d'acceptation d'une l'impureté en incluant sur des données d'innocuité. La concentration de toute impureté présente dans une substance médicamenteuse qui a été correctement évaluée au cours d'études sur l'innocuité ou d'essais cliniques serait considérée comme qualifiée. Les impuretés qui sont aussi des métabolites importants soit chez l'animal et (ou) l'être humain sont généralement considérées comme qualifiées. Un taux d'une impureté qualifiée supérieur à celui que l'on trouve dans une substance médicamenteuse peut également se justifier par l'analyse des quantités réelles d'impuretés contenu dans le matériel utilisé au cours d'études d'innocuité antérieures. [13]

V.1 Introduction :

Si le but d'un médicament est de guérir une pathologie ou de la prévenir, on sait également que toute molécule pharmaceutique, réellement active, peut présenter intrinsèquement une certaine toxicité. Tout doit donc être fait pour éviter d'introduire d'autres sources de toxicité comme celle qui pourrait provenir des impuretés issues du principe actif, des excipients ou de la fabrication du produit pharmaceutique final ou forme galénique (comprimés, gélules, solutions buvables et injectables, etc.).

Les impuretés présentes dans les substances médicamenteuses sont traitées sous deux angles différents :

- ***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*** : Une fois la quantité de l'impureté est connue il est indispensable d'établir la relation quantité-innocuité en se basant premièrement sur la réglementation en vigueur et sur l'analyse toxicologique. [33]

V.3 Les essais des impuretés : [33]

Cette monographie se compose par des essais quantitatifs, pour déterminer avec précision la pureté de la substance examinée et des essais semi-quantitatifs pour but de déterminer des limites d'impuretés.

Les essais des impuretés permettent une évaluation exacte de la teneur en impuretés d'une substance (les impuretés organiques, les impuretés inorganiques et les solvants résiduels).

Les techniques analytiques utilisées pour l'essai des impuretés organiques sont :

- La chromatographie sur couche mince.
- La chromatographie en phase gazeuse.
- HPLC.

Pour l'identification et contrôle des solvants résiduels, il est préconisé d'opérer par chromatographie en phase gazeuse.

Tandis que plusieurs techniques analytiques permettant l'identification et la quantification des impuretés inorganiques seront préconisées.

- Spectrométrie d'absorption atomique
- ICP



Figure 5 : Schéma des essais des impuretés

V.3 Evolution des techniques analytiques au cours des éditions de la Pharmacopée Européenne :

V.3.1 Passage CCM à HPLC ou CPG :

Une révision très fréquente a porté sur une baisse d'utilisation de la CCM dans les essais de Substances apparentées au profit de la CPG ou la CLHP.

L'ajout de cette nouvelle méthode a entraîné une baisse du seuil d'impureté et l'ajout de toutes les impuretés spécifiées connues à l'heure actuelle ainsi que leurs limites correspondantes.

On a comme un exemple, le chlorhydrate de méthadone qui a vu son essai de substances apparentées initialement fait par CCM remplacé par de la CPG

Cette mise à jour a permis non seulement de modifier la méthode d'analyse des substances apparentées, mais également d'introduire toutes les impuretés spécifiées de la méthadone connues à ce jour. Une limite d'impuretés totales a également été introduite à cette occasion.

Dans le même esprit, le paracétamol a subi une révision la sortie de l'*addendum* 4.4 de la Pharmacopée Européenne

Durant celle-ci, non seulement la CCM des substances apparentées a été remplacée par une CLHP, mais de plus, l'essai spécifique de recherche du 4-aminophénol, précédemment réalisé grâce à une seconde CCM, a été intégré à cette même méthode de CLHP.

V.3.2 Conservation ou ajout d'une CCM :

Malgré la tendance générale à remplacer CCM par HPLC ou CPG, celle-ci n'est pas abandonnée pour autant. Notamment, quand d'autres méthodes alternatives ne peuvent être utilisées ou mises en place facilement, ou simplement quand aucune autre méthode n'existe. La mise à jour de la monographie du midazolam lors de l'édition 6.0 de la Pharmacopée Européenne présente de nombreuses impuretés spécifiées supplémentaires. Aussi, l'essai des substances apparentées, mettant en œuvre une CLHP, permet la détection de toutes ces nouvelles impuretés. Cependant, cette nouvelle méthode ne permet pas de détecter l'impureté C. Le Conseil de l'Europe a donc maintenu la technique CCM pour la recherche de cette impureté.

Cet exemple démontre que la méthode CCM reste efficace et nécessaire selon les applications recherchées, même si les préférences actuelles du Conseil de l'Europe sont de remplacer la CCM par la CPG ou la CLHP.

V.3.3 Modification des limites d'impuretés :

Certaines modifications appliquées lors des évolutions de la Pharmacopée Européenne n'influent pas sur les analyses elles-mêmes, mais plutôt sur le rendu des résultats. C'est le cas de la modification des limites autorisées.

Cet ajustement est le plus souvent une baisse des limites autorisées, afin de diminuer les éventuels risques liés aux produits de dégradation.

Le fait de la toxicité potentielle du chloroacétanilide, la monographie du paracétamol définit une limite de cette impureté cinq fois inférieure à celle prescrite précédemment (0,005 pour cent à 10 ppm).

L'ajout d'impuretés spécifiées dans les monographies spécifiques a entraîné l'adjonction extrêmement fréquente d'une rubrique « somme des impuretés », afin de limiter la quantité totale d'impuretés. L'utilisation de méthodes quantitatives telles que la CLHP et la CPG permettent l'application en routine de ces nouvelles normes beaucoup plus facilement qu'avec des méthodes réalisées par CCM. [33]

V.4 Les méthodes d'analyses :

V.4.1 La chromatographie :

Historiquement, la chromatographie est le principal outil d'analyse de l'industrie pharmaceutique. Les techniques de chromatographie couplées à la spectrométrie de masse sont de plus en plus prisées par les laboratoires pharmaceutiques du fait d'une orientation accrue des recherches vers des substances biochimiques et biologiques pour l'élaboration de nouveaux médicaments.

Une technologie adaptée à chaque étape de votre activité...



Figure 6 : Photo du la chromatographie

La chromatographie est une méthode séparative séquentielle reposant sur la distribution des composants de l'échantillon entre deux phases.

L'une stationnaire et l'autre mobile. La phase stationnaire peut être un solide ou un gel ou liquide. Elle peut être contenue dans une colonne, étalée en couche, déposée sous forme de film. La phase mobile peut être gazeuse ou liquide. La séparation peut reposer sur des phénomènes tels que l'absorption, la distribution, l'échange d'ions, etc.

Il existe trois grandes familles de chromatographie

CPG : chromatographie en phase gazeuse

HPLC : chromatographie liquide haute performance

CCM : chromatographie sur couche mince.

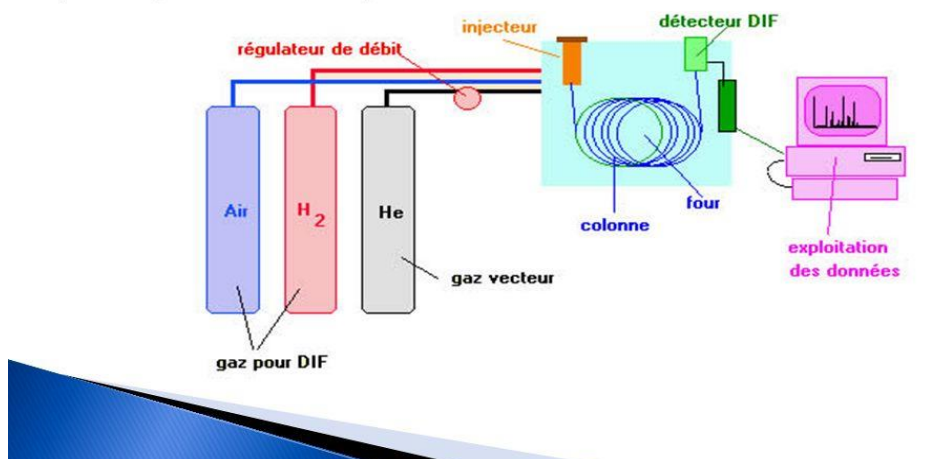
V.4.1.1 Chromatographie en phase gazeuse (GC – GC/MS) :

Le principe de la chromatographie en phase gazeuse est au-dessous en l'annexe schéma 1
La chromatographie en phase gazeuse est utilisée principalement pour le contrôle qualité des matières premières et produits finis (identification et quantification des impuretés) ainsi que le contrôle de certains gaz à usage médical (protoxyde d'azote, ...). Par exemple la chromatographie en phase gazeuse avec injection automatique d'espace de tête permet la vérification de la présence de solvant résiduel dans les principes actifs.

Couplé à la spectrométrie de masse (GC/MS) elle combine une technique séparative et une technique d'identification et de quantification de trace capable de repérer de très faibles quantités d'impuretés. Elle est utilisée pour les analyses de toxicologie, de screening pharmacologique ou de biodisponibilité (recherche de principe actif dans le sang, les urines ou autres tissus).

Schéma d'un appareil de CPG

Le chromatographe est équipé d'un **injecteur diviseur**, d'une **colonne capillaire** et d'un **détecteur à ionisation de flamme**. Les données sont traitées par un **système informatique**.



La figure 7 : Schéma d'un appareil de CPG

V.4.1.2 Chromatographie sur couche mince :



Figure 8: Photo de l'appareille CCM

Historiquement la chromatographie sur couche mince (CCM) est la première technique à avoir été employée dans le domaine pharmaceutique pour le contrôle de la pureté des matières premières et des produits de synthèse. La figure VI présente le schéma du principe de CCM

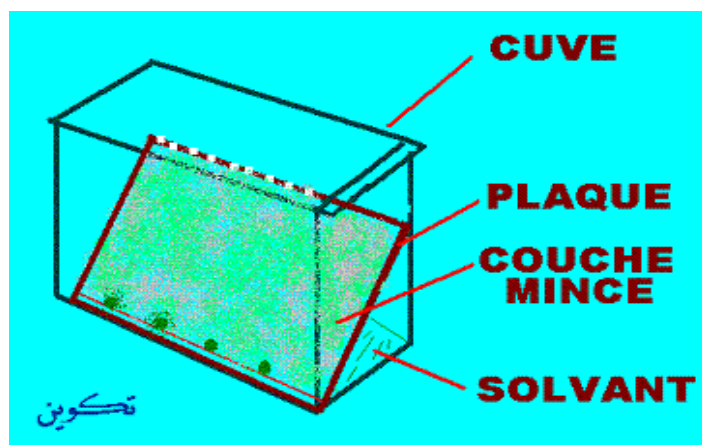


Figure 9 : Présente le schéma de CCM

V.4.1.3 Chromatographie en phase liquide (HPLC) :



Figure 10 : Photo de HPLC

L'HPLC est utilisée dans tous les secteurs de l'industrie pharmaceutique (R&D, contrôle qualité, validation du nettoyage).

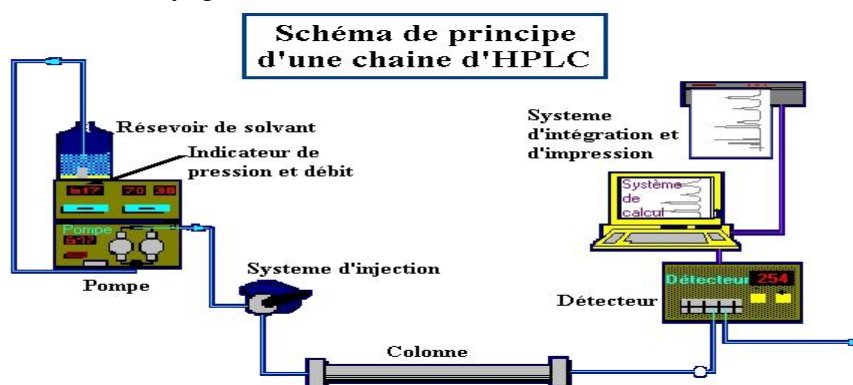


Figure 11: Schéma de principe d'une chaîne d'HPLC

V.4.2 Ana lyses Inorganiques :

Dans le processus de production certains éléments inorganiques entrent dans la composition même des médicaments (Li, Mg...), alors que d'autres ne doivent pas dépasser un certain seuil de concentration pour assurer leur innocuité. L'analyse élémentaire tient de ce fait un rôle important en matière de dosage et de mélange pour aboutir à libération rapide d'un lot. L'équipement adapté à votre application dépendra de différents critères tels que la limite de détection, la vitesse d'analyse ou la quantité d'échantillon disponible.

Fort d'une gamme complète de solutions d'analyses inorganiques, HTDS est en mesure de vous proposer une solution adaptée à votre application pharmaceutique depuis le spectromètre d'absorption atomique flamme jusqu'à l'ICP-MS.

Une technologie adaptée à chaque étape de votre activité...

V.4.2.1 Absorption Atomique (AA) (photométrie de flamme) :



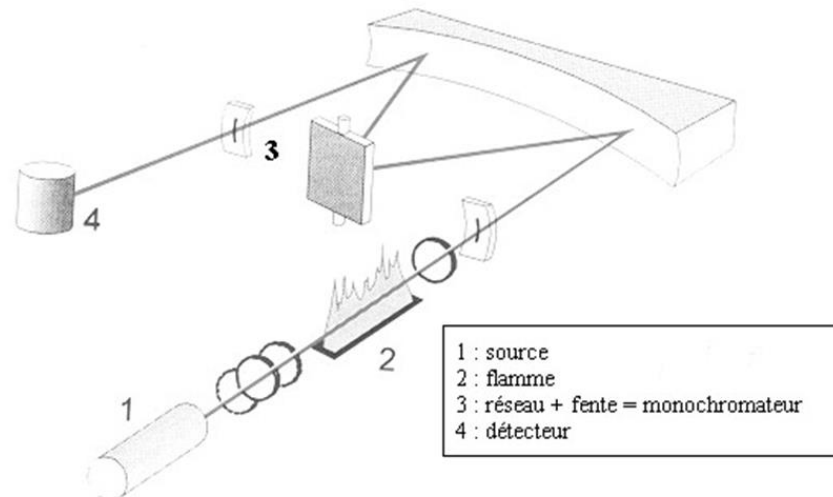
Figure 12 : Photo de AA

Un faisceau lumineux traverse une flamme dans laquelle les atomes sont excités. Or il reste dans la flamme une forte proportion d'atomes à l'état fondamental qui vont absorber la lumière du faisceau lumineux à des longueurs d'ondes caractéristiques de l'élément. On détermine la concentration en mesurant l'absorption de lumière par les atomes restés à l'état fondamental.

○ **Application :**

- Déterminer et vérifier la concentration des liquides
- Dosage des métaux lourds, et les ions Na, K, Li, Ba et Ca, Dissout

La SAA permet l'analyse des éléments individuels à teneur élevée ou basse selon la technologie utilisée (Flamme ou Four). En analyse pharmaceutique la SAA mode flamme est fréquemment utilisé pour le dosage de divers éléments, notamment des métaux lourds ou par exemple le dosage du plomb dans le sucre. Les analyses par SAA en mode four permettront la détection d'éléments à des concentrations extrêmement faibles.



Spectrophotomètre d'absorption atomique

Figure 13 : Schéma du spectrophotomètre d'absorption atomique

V.4.2.2 ICP Optique :

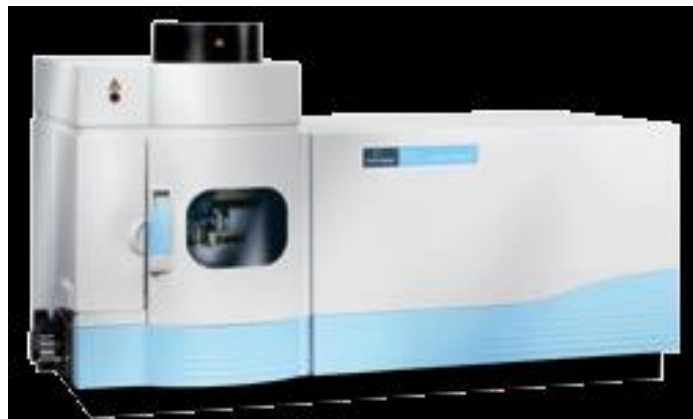


Figure14: Photo d'ICP Optique

Si les limites de détection atteintes sont meilleures avec la technologie SAA four graphite, l'analyse ICP permettra surtout de répondre à des cadences analytiques élevées (nombreux échantillons et nombreux éléments par échantillons) sur tout type de matrice.

Une série d'innovations vous garantit une prise en main facile : stabilisation dynamique de la longueur d'onde, maintenance simplifiée, grand choix de raies, ... De même, grâce à la double visée, vos analyses sont efficaces sur une large gamme de concentration.

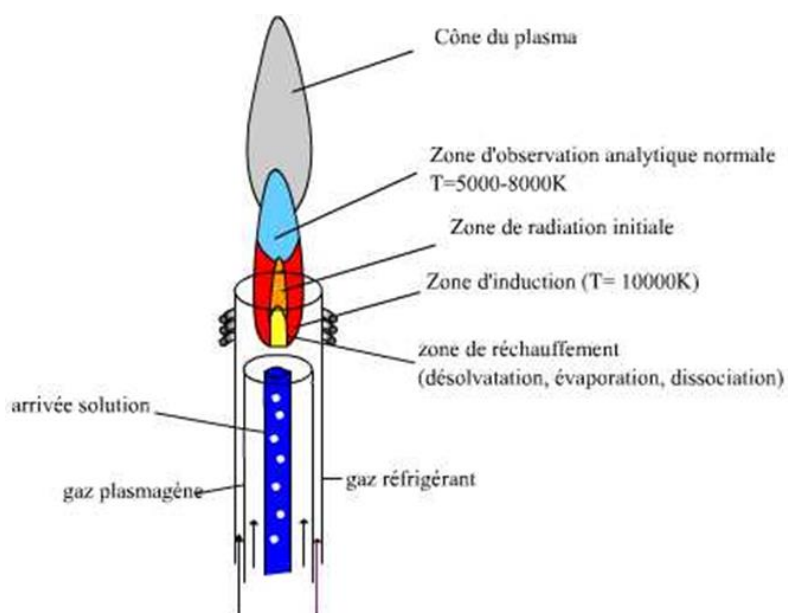


Figure 15 : Schéma de principe du ICP optique.

V.4.2.3 ICP-MS :



Figure 16 : Photo d'ICP-MS

L'ICP-MS permet la détection des teneurs les plus basses pour la détermination d'éléments souvent inférieurs au ppt. Tout comme les ICP optiques, elle permet des cadences analytiques élevées, quel que soit le nombre d'échantillons.

L'ICP-MS est une solution idéale aussi bien pour des analyses complètes que pour la recherche de traces ou ultra-traces, notamment pour mesurer les métaux traces dans les produits pharmaceutiques et les matières premières. Pour des médicaments très onéreux, tels que les protéines et les peptides, des limites de détection inférieures à 1 ppm peuvent être obtenues avec des échantillons de 10mg seulement.

V.4.3 La spectroscopie :

V.4.3.1 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.

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.

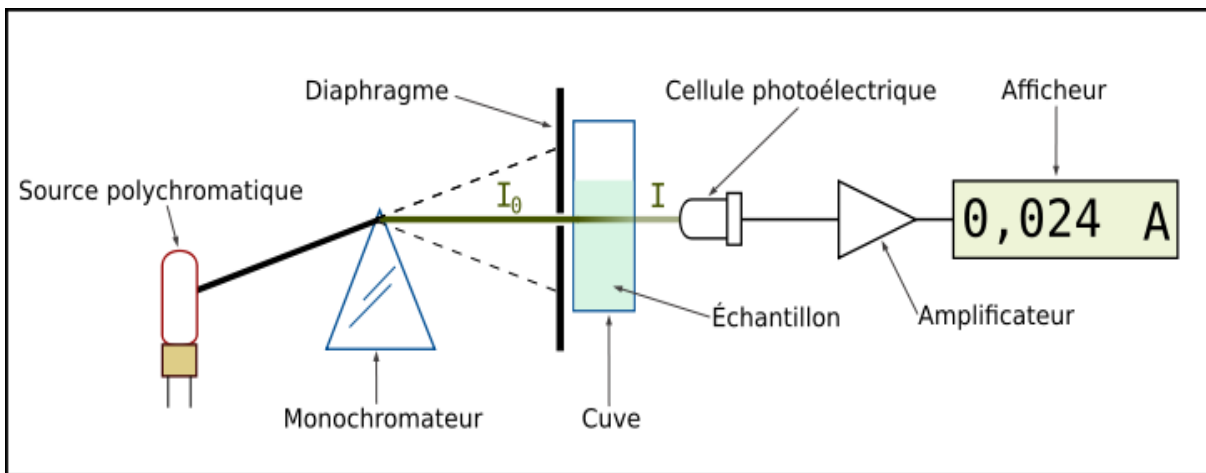


Figure 17 : Schéma de principe du spectrophotomètre

La spectroscopie est l'étude des interactions d'un rayonnement électromagnétique avec la matière

Des paquets d'énergie apportés par des ondes électromagnétique frappe l'échantillon et sont absorbées. La quantité d'énergie absorbée dépend de la longueur d'onde du faisceau incident, suivant la valeur de la fréquence de la radiation électromagnétique. Différentes transissions peuvent se produire entre les divers état d'énergie propre aux molécules de l'échantillon.

V.4.3.2 Différents type de spectroscopie :

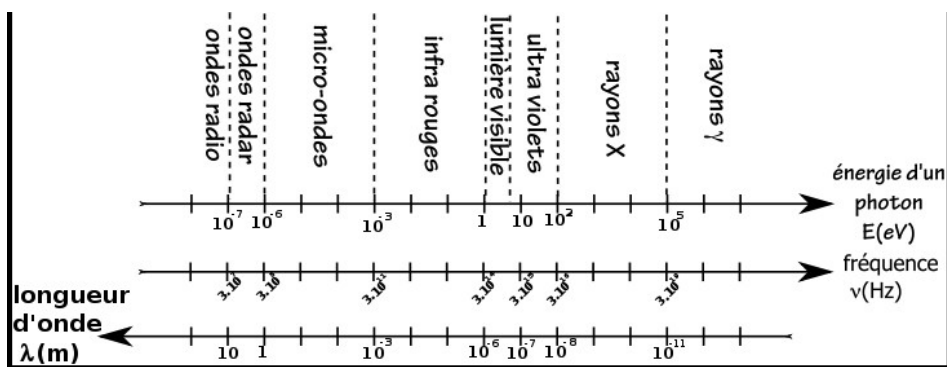


Figure 18 : Classification des ondes électromagnétiques en fonction de leur longueur d'onde, de leur fréquence ou de l'énergie des photons

V.4.3.3 Spectroscopie visible et ultraviolet UV Vis :



Figure 19 : Photo de spectroscopie visible et UV

La spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet visible est une technique de spectroscopie mettant en jeu les photons dont les longueurs d'onde sont dans le domaine des ultraviolet (100nm– 400 nm), du visible(400nm -800nm), et jusqu'au proche infrarouge (800 nm -1 400 nm).

Soumises à un rayonnement dans cette gamme de longueurs d'onde, les molécules subissent une transition électronique.

La spectroscopie ultraviolet-visible est une méthode utilisée en routine pour l'étude quantitative des solutions de métaux de transition et des composés organiques fortement conjugués.

Notre gamme permet de répondre aux besoins de tous laboratoires : pour une simple mesure de DO, un dosage, un spectre, une cinétique ou pour des applications plus précises comme le point de fusion ADN, cinétique enzymatique, dosage de pureté, et aussi pour les laboratoires soumis à des impératifs de validation ou de qualification (IQOQ) tels que les laboratoires pharmaceutiques.

I. Introduction :

Nous avons réalisé notre partie pratique au niveau de saidal d'Harrache Mohammedia qui a été créée en avril 1982 à la suite de la restructuration de la Pharmacie Centrale Algérienne (PCA) et a bénéficié. [41]



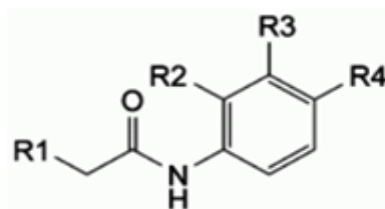
SAIDAL a pour mission de développer, de produire et de commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain.

On a choisit le paracétamol qui est devenu un des analgésiques et des antipyrétiques les plus utilisés chez l'homme. Plus de 160 spécialités pharmaceutiques commercialisées sont à base de paracétamol. Il est présent notamment dans le «Doliprane®», l'«Efferalgan®» ou encore le «Paralgan® » qui sont les spécialités les plus vendues en officine. Son efficacité, sa bonne tolérance, son profil pharmacocinétique, son coût et son acceptabilité en font le médicament de première intention dans le traitement de la douleur d'intensité légère à modérée. Il est généralement disponible en comprimés de 500 mg, et également disponible sous forme soluble (sachets, comprimés effervescents). Il est même décliné sous forme des préparations liquides pour les jeunes enfants.

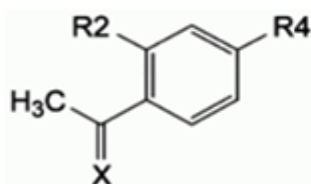
Néanmoins, la stabilité du paracétamol a été peu étudiée dans la littérature. En effet, le paracétamol est instable en solution aqueuse et reste très sensible à l'humidité, ce qui représente un inconvénient majeur lors de sa production en industrie. Ainsi, lors de la dégradation du paracétamol, il se produit du 4-aminophénol et de 4'-chloroacétanilide qui sont tous deux connus pour leur effet cytotoxique. Cette dégradation est accentuée par une température élevée et l'exposition du paracétamol à la lumière.

Notre travail consiste en la détermination du profil d'impuretés dans le produit Paralgan fabriqué par le groupe SAIDAL afin de s'assurer de l'innocuité

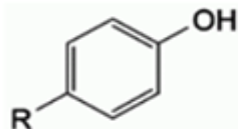
Les impuretés éventuellement existantes dans le paracétamol sont :



- A. $R_1 = R_3 = R_4 = H, R_2 = OH$: *N*-(2-hydroxyphényl)acétamide,
 B. $R_1 = CH_3, R_2 = R_3 = H, R_4 = OH$: *N*-(4-hydroxyphényl)propanamide,
 C. $R_1 = R_2 = H, R_3 = Cl, R_4 = OH$: *N*-(3-chloro-4-hydroxyphényl)acétamide,
 D. $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$: *N*-phénylacétamide,
 H. $R_1 = R_2 = R_3 = H, R_4 = O-CO-CH_3$: acétate de 4-(acétylamino)phényle,
 J. $R_1 = R_2 = R_3 = H, R_4 = Cl$: *N*-(4-chlorophényl)acétamide (chloroacétanilide),



- E. $X = O, R_2 = H, R_4 = OH$: 1-(4-hydroxyphényl)éthanone,
 G. $X = N-OH, R_2 = H, R_4 = OH$: 1-(4-hydroxyphényl)éthanone-oxime,
 I. $X = O, R_2 = OH, R_4 = H$: 1-(2-hydroxyphényl)éthanone,



- F. $R = NO_2$: 4-nitrophénol,
 K. $R = NH_2$: 4-aminophénol.

Une attention particulière est accordée au 4- aminophénol et 4'-cloroacétanilide

Tous d'abord 4-aminophénol est une impureté très dangereuse absorbé par les voies respiratoires, la peau et les voies digestives. On a des effets aigus qui présenté par Irritation possible: peau, yeux; méthémoglobinémie. Et des effets chroniques présentent par une atteinte du système nerveux central. 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 néphrotiques

Le 4-cloroacétanilide a pour effets d'irritation possible des tissus affectés. C'est la cause de lésion oculaire grave (irritation oculaire) ; corrosion cutanée (irritation cutanée et une toxicité spécifique pour certains organes cibles

II. Généralité :

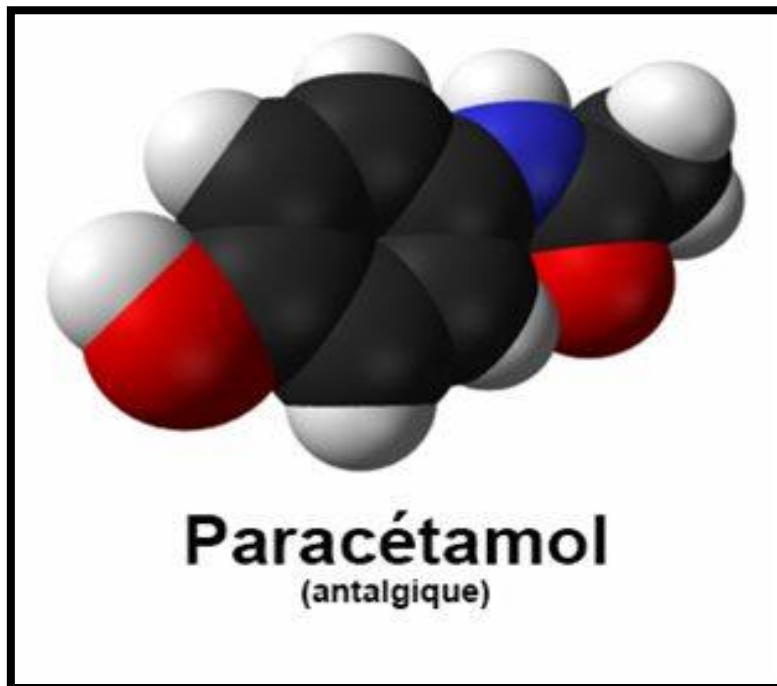


Figure 20 : La structure atomique du paracétamol

II.1 Définition :

C'est un analgésique en vente libre sans ordonnance. Sa classe thérapeutique est: Antalgique antipyrétique ou Analgésique. Le paracétamol, aussi appelé acétaminophène, est la substance active de nombreuses spécialités médicamenteuses de la classe des antalgiques antipyrétiques.

Le paracétamol est le médicament le plus prescrit en France: les trois médicaments les plus prescrits (noms commerciaux: Doliprane ; Paralgan, Efferalgan) sont tous à base de paracétamol. [36]



II.2 Structure:

Le paracétamol a été synthétisé pour la première fois par Morse, en réduisant du para-nitrophénol à l'aide de l'étain en milieu acétique : c'est le N-acétyl-para-nitrophénol. Chimiquement, il s'agit de l'hydroxy-1-acétamido-4-benzène (abrégéNAPAP). [20]

Il fait partie de la classe chimique des acétanilides.

Formule brute: C₈H₉NO₂

Masse molaire : 151,17 g/mol.

Densité: 1,263

Température de fusion: 169°C

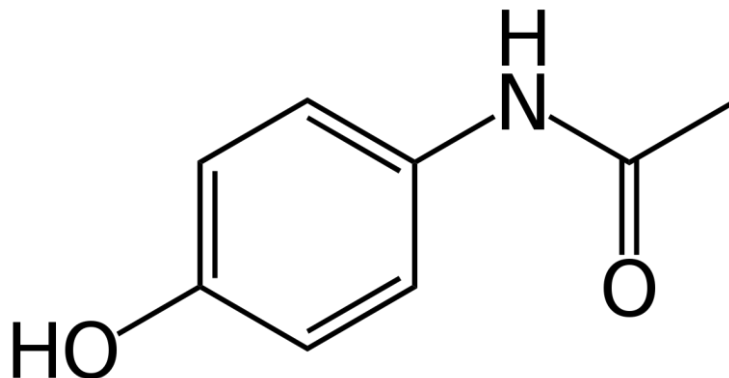


Figure 21: Formule chimique de paracétamol

II.3 Propriétés biologiques :

- Antipyrétique (combat la fièvre) et antalgique (combat la douleur). [6] [7]
- Action sur le SNC [10]
 - Inhibe de cyclo-oxygénases(Cox) [30]
Diminution de la production de prostaglandines processus de douleur et fièvre)
 - Sur les neurones sérotoninergiques [5] [26]
Inhibe des voies de la douleur
 - Par l'intermédiaire des endorphines

II.4 Conditions de conservation :

A conserver à une température ne dépassant pas 25° C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne pas mettre au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A usage unique seulement. Le produit doit être utilisé immédiatement après ouverture. Toute solution non-utilisée doit être jetée.

Après dilution dans du glucose 5 % ou du chlorure de sodium 0,9 %, la stabilité physicochimique a été démontrée pendant 1 heure à 25°C. La solution diluée doit être utilisée dans l'heure qui suit sa préparation, incluant le temps de perfusion.

II.5 Posologie :

II.5.1 Dose thérapeutique :

Selon la pharmacopée de différents pays [21]

Adulte : 500-1000 mg/prise ; 4h entre chaque prise ; 4g/j max

Enfant : 50mg/kg/j en 4 ou 6 en France, il est recommandé une posologie de 20 à 30 mg/kg/jour ; la Pharmacopée britannique autorise une dose de 65 mg/kg/jour. La pharmacopée des Etats Unis et de la République Fédérale d'Allemagne préconisent aussi des posologies plus importantes que celles figurant dans la pharmacopée française Xème édition.

Tableau 6 : Posologies moyennes du paracétamol en fonction de l'âge. [28]

Age	Posologie par prise	Dose maximale par jour
Enfants		
3 mois-1ans	60 mg	240 mg
1an-6 ans	60 à 120 mg	240 à 480 mg
6 ans – 12 ans	240 mg	960 mg
Adultes	500 à 1000 mg	3000 à 4000 mg

II.5.2 Dose toxique :

En une prise

Adulte : 8g, 150 mg/kg

Enfant : 100-150 mg/kg

Et leurs symptômes sont: Vomissements et nausées puis stabilisation puis coma et mort. [19]

II.6 Mécanisme d'action :

Le point essentiel est que le métabolisme du paracétamol dépend de la dose administrée.

A dose «thérapeutique» (1 3 g/jour), plus de 85% du paracétamol administré sera gluco- ou sulfo-conjugué, générant ainsi des métabolites hydrosolubles excrétés dans les urines (**Figure**

22). Une fraction minime (5-8%) sera métabolisée via le cytochrome P-450 (surtout l'isoforme CYP-2E1, accessoirement les isoformes CYP-1A2 et CYP-3A4) en un intermédiaire électrophile hautement réactif et toxique : le N-acétyl p-benzoquinone-imine (NAPQI). Celui-ci, produit en quantité infime à dose thérapeutique, est cependant conjugué au glutathion hépatique donnant lieu à des conjugués de mercaptate, avant élimination dans l'urine.

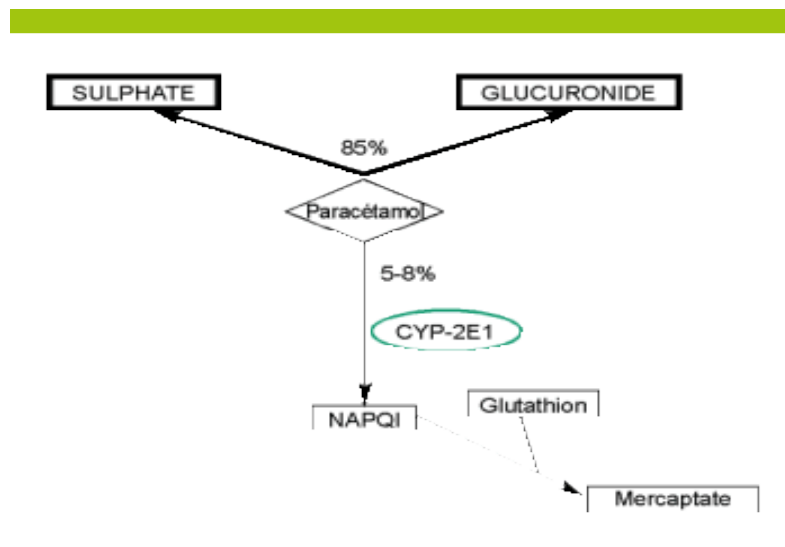


Figure 22 : Métabolisme du paracétamol à dose thérapeutique

À dose «supra-thérapeutique» (**Figure 23**), il se produit une saturation des voies de glucuronidation et de sulfation, de telle sorte qu'une fraction beaucoup plus importante de paracétamol est dérivée vers la voie du cytochrome P-450, donnant lieu à une production accrue de dérivé toxique NAPQI. La concentration de ce métabolite actif dépasse alors les capacités de prise en charge par le glutathion. Le NAPQI, hautement réactif, forme des liaisons covalentes avec le groupe cystéine des protéines hépatocytaires, donnant lieu à des lésions oxydatives et à une nécrose centro-lobulaire (nécrose de zone 3 du lobule hépatique). [25]

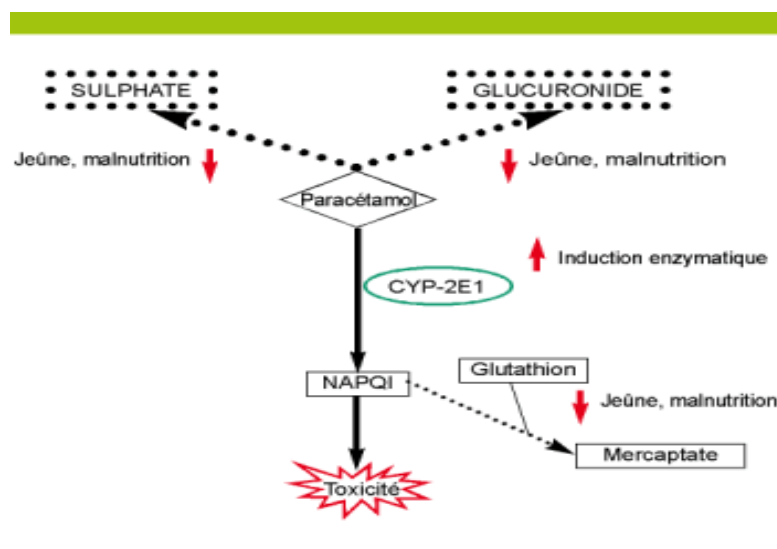


Figure 23 : Métabolisme du paracétamol à dose supra-thérapeutique

II.7 Toxicité :

Le surdosage en paracétamol entraîne une atteinte hépatique sévère et parfois une nécrose tubulaire (toxicité rénal) [25].

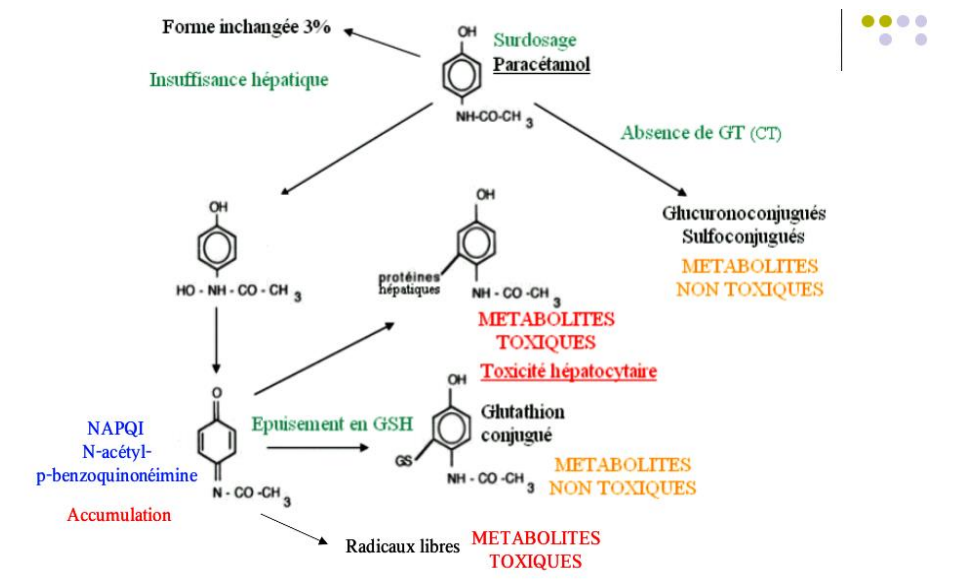


Figure 24 : Hépto-toxicité

Et parfois le surdosage entraîne une cancérogène et tératogène et des lésions oculaire Dans les conditions normales d'utilisation le paracétamol est un produit bien toléré

III. Dosage de 4-aminophénol et 4'-chloroacétanilide du Paralgan 1000 mg :

III.1 Matériel et méthode :

III.1.1 Matériel :

III.1.1.1 PARALGAN® 1000 MG :

DCI Paracétamol

Dosage 1000 mg

Formes et préparations: **Comprimé**

Classe pharmaco-thérapeutique : Antalgique.



III.1.1.2 Réactifs :

- Méthanol grade HPLC.
- Solution d'hydroxyde de à 40% (tetrabutylammonium).
- Phosphate dissodique R (Na_2HPO_4).
- Phosphate sodique R-Eau distillée R (NaH_2PO_4).

III.1.1.3 Matérielle et Verrerie :

- Becher
- Fiole jaugée
- Eprouvette graduée
- Agitateur magnétique
- Pipette
- Mortier et pilon
- Pissette (eau distillé)

III.1.1.4 Appareillage :

- Chromatographe en phase liquide à haute performance Waters, équipé d'un détecteur PDA



- Colonne Zorbax Rx C8 ou équivalent (250mm, 5 μ m, 4,6 mm)
- Bain ultrason
- Balance de précision analytique
- Agitateur magnétique
- Dispositif de filtration sous vide

III.1.1.5 Condition opératoires :

Phase mobile : 250 volume de méthanol contenant 1,15g de la solution d'hydroxyde de tetrabutylammonium à 40% et 375 volumes de phosphate dissodique à 0,05M et 375 volumes de solution de phosphate sodique 0,05M

- Débit ; 1,5ml /min
- Température de la colonne : 35°C
- Longueur d'onde : 245nm
- Volume d'injection : 20 μ l
- Temps d'analyse : 12fois le temps de rétention du pic principal (correspondant au paracétamol) obtenu avec la solution(1)

III.1.1.6 Conformité du système :

Le teste n'est valide que si dans le chromatogramme obtenu avec la solution(3), le facteur de résolution entre les deux pics principaux est supérieur ou égal à 4,0%

III.1.2 Méthode :

La méthode est décrite la pharmacopée britannique BP 2017

III.1.2.1 Préparation de la phase mobile :

1) Préparations des solutions du Na₂HPO₄ et NaH₂PO₄ :

- Les quantités utilisées pour la préparation des solutions de NaH_2PO_4 et Na_2HPO_4 :

a) NaH_2PO_4

NaH_2PO_4 (156,01g) \longrightarrow 1L \longrightarrow 1PM
7,8005g \longrightarrow 1L \longrightarrow 0,05PM

On a pesé 7.8005 g de NaH_2PO_4

b) Na_2HPO_4

Na_2HPO_4 (177,99 g) \longrightarrow 1L \longrightarrow 1PM
8,8995 g \longrightarrow 1L \longrightarrow 0,05PM

On a pesé 8.8995 g de Na_2HPO_4

- Dans un bicher de 1L, on introduire 7,8005 g de NaH_2PO_4 , sous agitation.
- Dans un bicher de 1L, on introduire 8,8995 g de Na_2HPO_4 , sous agitation.

2) Préparation du THB :

- On a pesé 1,15g de la solution d'hydroxyde de tetrabutylammonium et mélanger ce dernière avec 250ml de méthanol, sous agitation.

3) On prélève 375ml de NaH_2PO_4 et 375ml de Na_2HPO_4 et 250ml de la solution de méthanol dans une fiole de 1L, sous agitation :



Figure 25 : La phase mobile après une filtration

III.1.2.2 Préparation des solutions :

Les solutions doivent être préparées immédiatement avant l'emploi, protégé à l'abri de la lumière

III.1.2.2.1 Préparation de la solution(1) :

-Dans une fiole de 10ml, dissoudre une quantité de poudre de PARALGAN*, correspondant à 0,2g de paracétamol dans 8ml de phase mobile, en utilisant un bain ultrason

-Compléter à 10ml avec la phase mobile

-Bien agiter et filtrer

Il faut connaître le poids réelle de paralgon correspondant à 0.2 g qui dissout en 8 ml de phase mobile donc :

On Broie 5 à 10 comprimés de paralgon puis les pesé.

On obtient 5.4834g ; ce résultat pour 5 camps de paralgon ; on calcule la moyenne

$$Pt = 5.4834g \quad \longrightarrow \quad Pm = 1.09668g$$

Donc

$$1g \text{ PA} \quad \longrightarrow \quad Pm = 1.09668 \text{ g}$$

$$0.2g \text{ PA} \quad \longrightarrow \quad x$$

$$x = 0.2194 \text{ g}$$

On a pesé 0.2194g du paralgon broyé puis on dissout dans 8 ml de phase mobil

Après on le met pour 10 minutes dans le bain ultrason et complète à 10 ml avec la phase mobile sous l'agitation.

III.1.2.2.2 Préparation de solution(2) :

- On fait une filtration par seringue de la solution (1)
- Dans une fiole de 20ml, introduire 1ml de la solution (1)
- Compléter au volume avec la phase mobile
- Dans une fiole de 20ml, introduire 1ml de la solution obtenue
- Compléter au volume avec la phase mobile

R : On fait une filtration par seringue de la solution (1) pour les dilutions suivantes

- **La dilution N1** : 1ml de (S1) et compléter avec la phase mobile.
- **La dilution N02** : 1ml de S2(1) et compléter avec la phase mobile.

III.1.2.2.3 Préparation de la solution(3) :

- Introduire 20mg de 4-aminophénol dans une fiole de 100ml (solution A).
- Introduire 20mg de paracétamol dans une fiole de 100ml (solution B).
- Introduire 1ml de chaque solution dans une fiole de 10ml et compléter au volume avec la phase mobile.
- (la solution ainsi obtenue à une concentration de 0,002%(m /v) en 4-aminophénol et en paracétamol).
-

III.1.2.2.4 Préparation de la solution(4) :

- Dans une fiole de 100ml, dissoudre une prise d'essai exactement pesée de 20mg en 4'-chloroacétanilide avec du méthanol (la concentration ainsi obtenue est de 0,02% en 4'-chloroacétanilide).
- Introduire 1ml de cette solution dans une fiole de 100ml et compléter au volume avec la phase mobile .
- Introduire 1ml de la solution ainsi obtenue dans une fiole de 10ml et compléter au volume avec la phase mobile (la concentration ainsi obtenue est de 0,00002% en 4'-chloroacétanilide).

IV.2 Discussions :

○ Limite :

Tableau 7 : Les limites des impuretés du paralgon

TESTS	NORME
substance apparentée par HPLC 4-aminophénol	Dans le chromatogramme obtenu avec solution (1) : La surface du pic correspondant au 4-aminophénol n'est pas plus importante que la surface du pic obtenu avec la solution (3) (0,1%)
4'-chloroacetanilide	La surface du pic correspondant au 4'-chloroacétanilide n'est pas plus importante que la surface du pic principal dans la solution(4) (10ppm)
Toute autre impureté	aucune autre impureté ne présente une surface plus importante que celle du pic principal obtenu avec la solution(2) (0,25%)

Selon :

• Le système de Conformité:

Le teste n'est valide que si dans le chromatogramme obtenu avec la solution(3), le facteur de résolution entre les deux pics principaux est supérieur ou égal à 4,0%

Calcule de la résolution :

$$RS = \frac{1.18 * (t_{R2} - t_{R1})}{W_{h1} + W_{h2}} \quad \Rightarrow \quad RS = 4,76 > 4$$

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

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

Dans le chromatogramme obtenu avec la solution (1) :✓ **Pour le 4-aminophénol :**❖ **Selon la pharmacopée britannique :**

La surface du pic correspondant au 4-aminophénol Dans la solution (1) est égale **2341** qui n'est pas plus importante que la surface du pic obtenu avec la solution (3) qui est égale **514007**. Donc on dit que le 4-aminophénol est répond aux normes de la pharmacopée britannique.

- La solution (1) contient 0,2g de paracétamol dans 10ml de la phase mobile

$$C_{sol(1)} = 0,2/10 = 0,02\text{g/ml} = 20\mu\text{g/ml}$$

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

$$\text{Donc : } C_{sol(3)} = 0,002/100\text{ml} = 2\text{mg}/100\text{ml} = 0.02\mu\text{g/ml}$$

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

$$0,02\mu\text{g/ml} \longrightarrow X \longrightarrow X = (0,02 \cdot 100) / 20 = 0,1\%$$

$$514007 \longrightarrow 0,1\%$$

$$2341 \longrightarrow X \longrightarrow X = (2341 \cdot 0,1) / 514007 = 0,00045\%$$

❖ **selon ICH :**

Tableaux : Déclaration, identification et qualification des impuretés organiques dans les substances actives

Utilisation	Dose maximale Journalière	Seuil de déclaration	Seuil d'identification	Seuil de qualification
Usage humain ou usage humain et vétérinaire	≤ 2 g/jour	$> 0,05$ pour cent	Soit $> 0,10$ pour cent soit $> 1,0$ mg par jour, en prenant le plus petit des deux	Soit $> 0,15$ pour cent soit $> 1,0$ mg par jour, en prenant le plus petit des deux
Usage humain ou usage humain et vétérinaire	> 2 g/jour	$> 0,03$ pour cent	$> 0,05$ pour cent	$> 0,05$ pour cent
Usage vétérinaire uniquement	Non applicable	$> 0,10$ pour cent	$> 0,20$ pour cent	$> 0,50$ pour cent

On déduit que La valeur de 4-aminophénol correspondant à **(0,00045%)** qui est inferieur a seuil de déclaration (0.03%). et à Seuil d'identification **(0,05%)** et à Seuil de qualification **(0,05%)**. Donc on dit que le 4-aminophénol est répond aux normes de **ICH**.

✓ **Pour le 4'-chloroacétanilide :**

❖ **Selon la pharmacopée britannique :**

La surface du pic correspondant au 4'-chloroacétanilide dans l'échantillon(0) est plus faible que la surface du pic principal dans la solution(4) qui est égale à 12931. Donc on dit que le 4'-chloroacétanilide est répond aux normes de **la pharmacopée britannique**.

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

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

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

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

$$0,0002\mu\text{g/ml} \longrightarrow X \longrightarrow X = (0,0002 * 1000)/20 = 0,001\% \implies 10\text{ppm}$$

❖ **selon ICH :**

On déduit que La valeur de 4-chloroacétanilide correspondant à **(0%)** qui est inferieur a seuil de déclaration (0.03%). et à Seuil d'identification **(0,05%)** et à Seuil de qualification **(0,05%)** . Donc on dit que le 4'-chloroacétanilide est répond aux normes de **ICH** .

✓ **Pour toute autre impureté :**

❖ **Selon la pharmacopée britannique :** aucune autre impureté ne présente une surface plus importante que celle du pic principal obtenu avec la solution(2) qui est égale à 3640211. Donc on dit que les autre impuretés sont répond aux normes de **la pharmacopée britannique**.

- les autres impuretés détecté qui sont :
 - impureté inconnue (1) de 4,8763 a une surface de 3850 qui et largement inférieure à la surface du pic principale (3640211).
 - Impureté inconnue (2) de 7,902 une surface de 4842 qui largement inférieure à une surface du pic principale (3640211).
 - Impureté inconnue (3) de 10,797 une surface de 3274 qui largement inférieure à une surface du pic principale (3640211).
 - Impureté inconnue (4) de une 14,281 SURFACE DE 3920 qui largement inférieure à une surface du pic principale (3640211).

- On a $C_{sol(1)} = 20\mu\text{g/ml}$
Pour la solution(2) on réalise 2 dilutions chacune a 1/20 pour avoir une concentration :

$$C_{sol(2)} = 20\mu\text{g/ml} * 1/20 * 1/20 = 0,05\mu\text{g/ml}$$

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

$$0,05\mu\text{g/ml} \longrightarrow X \longrightarrow X = (0,05 * 100) / 20 = 0,25\%$$

NB : Dans notre travail on intéresse à détailler un peu le 4-aminophénol comme impureté de paracétamol, cela est pour confirmer qu'on peut les séparer car leur temps de rétention est égale 2.58 qui est proche au TR du paracétamol qui est égal 3.26 Par contre le temps de rétention 4'-chloroacétanilide est égal 20.37 qui très loin à celle de paracétamol

CONCLUSION

La plus grande rigueur a toujours été apportée à la fabrication des médicaments. En effet, ceux-ci doivent avoir une qualité définie en termes de sécurité d'emploi et de protection de la santé publique. Cette qualité est assurée par le respect des procédures de contrôles présentées dans le dossier d'AMM déposé en vue de la commercialisation du médicament.

Le dosage des impuretés présente une grande importance dans le control qualité pour garantir l'efficacité, et la sécurité du médicament,

Notre travail a porté sur le dosage des impuretés du paracétamol par HPLC.

Dans cette étude on utilise le HPLC pour doser le 4-aminophénol et 4'-chloroacétanilide. Ce dosage a conclu à un résultat conforme aux normes en vigueur.

Toute fois l'analyse a porté seulement sur 4-aminophénol et 4'-chloroacétanilide et puisque on ne trouve que ce qu'on cherche en chimie analytique, il est difficile de statuer sur la présence ou l'absence d'autres impuretés issues d'un procédé de synthèse différent ou d'une voie de dégradation différente.

A cet effet nous recommandons l'analyse du DMF afin de détecter d'éventuelles nouvelles impuretés qui émanent d'un procédé de synthèse différent, de réaliser une étude de dégradation forcée puis trouver la méthode analytique adéquate dans ce cas pour le dosage.

Les ouvrages :

- [1]. Albert L.- Coeur A.- Lespagnol C. et Lesieur D.1974, Chimie des médicaments, Tome 1, Edition Maloine, Paris, pp : 234-324-403.
- [2]. Anonyme 1997: Pharmacie, Documentation juridique 2ème Edition, Alger, pp : 258.
- [3]. Anonyme 1998: Assurance de qualité des produits pharmaceutiques, volume1.Genève :OMS, pp : 1-2
- [4]. Article L.5111-1 du Code de la Santé Publique, en France
- [5]. Bonnefont J., Alloui A. and Chapuy E. Orally administered paracetamol does not act locally in the rat formalin test: evidence for a supraspinal, serotonin-dependent antinociceptive mechanism. *Anesthesiology*, 2003, 99, pp. 976-978.
- [6]. Bonnefont J., Courade J.P., Allaoui A. and Eschalier A. Mécanismes de l'action anti nociceptive du paracétamol. *Drugs*, 2003, 63 (2), pp. 1-4.
- [7]. Brodie B.B. and Axelrod J. The fate of acetanilide in man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1948, 94 (1), pp. 29–38.
- [8]. Control qualité des matières première actives dans le cadre d'obtention des AMM
- [9]. Direction des laboratoires et des Contrôles. Agence f control de qualité des médicaments française de sécurité sanitaire des produits de santé , Pr. Pierre-Antoine BONNET. Directeur scientifique Site Montpellier-Vendarguesat
- [10]. Flinn F.B. and Brodie B.B. The effect on the pain threshold of N -acetyl p -aminophenol, a product derived in the body from acetanilide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1948, 94 (1), pp. 76–77.
- [11]. Guideline on the specification limits for residues of metal catalyts 2007 (Doc. Ref. CPMPS/WP/QWP/4446/00corr.)
- [12]. Ellie C,Breton D,Brezillon C, BuretD, Camarade M,CastelF, et al.Etudes de degradation forcé au cours du développement pharmaceutique. *STP Pharma Prat.* 17(2) :89-99
- [13]. ICH
- [14]. ICH Q10
- [15]. Le Hir, 2001, Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments, 7^{ème} Edition, Masson, Paris, pp : 120-269.
- [16]. Lignes directrices EMA
- [17]. Loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé
- [18]. Marcel (G.- A.) et Garnier M. 1987, Le médicament de l'an 2000, Edition, Masson, Paris, pp : 5-33.

- [19]. Martindale, the complete drug reference ,35 th ed.pharmaceutical Press 2007
- [20]. Paracétamol. Pharmacopée Européenne. 5ème ed. 2004.
- [21]. Paracétamol Sandoz 500 mg, gélule. Résumé des caractéristiques du produit, 2006.
- [22]. Pharmacopée européenne
- [23]. Pharmacopée européenne, 4ème Edition, Strasbourg, Cedex France, Conseil de l'Europe, pp : 54890-57204-62584-65431.
- [24]. PR Daniel Marzin-congrès de SFT,25 et 26 octobre 2007 ;(les impuretés génotoxiques dans les médicaments)
- [25]. Rev Prescrire 2007 ; 27 (290 ;suppl. Interactions) ;84
- [26]. Roca-Vinardell A., Ortega-Alvaro A., Gibert-Rahola J. and Micó J. The role of 5-HT1A/B autoreceptors in the ant nociceptive effect of systemic administration of acetaminophen. *Anesthesiology*, 2003, 98(3), pp. 741- 747.
- [27]. Santé Canada Impuretés dans les substances et Ébauche ligne directrice à l'intention de l'industrie produits médicamenteux existants Ébauche date : 2005/09/06 5
- [28]. Schneider F., Hasselmann M. and Kummerlen C. Le paracétamol : produit analgésique, antipyrétique sans action anti-inflammatoire. *La revue du praticien- Médecine générale*, 1989, 54, pp. 9-13.
- [29]. Scriban R. 1999 ? *Biotechnologie Tec & Doc*. 5èmeEdition, Paris, pp : 927.
- [30]. Talbert M.- Willoquet G. et Labayle D. 2001, *Guide pharmaco*, Edition Lamare, France,pp : 25-44
- [31]. USFDA guidance
- [32]. Vadeville P. 1983, *Gestion et contrôle de la qualité*, Association Française de normalisation, Edition Masson, Paris, pp : 134.

Mémoires :

[33]. Evolution des connaissances et des méthode analytiques de contrôle-thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie contrôle-thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie présentée et soutenue publiquement le 1er Juillet 2011 Par Edouard PONT.

[34]. Mémoire de fin d'études pour l'obtention du Diplôme de Master en Pharmacie Industrielle. Soutenu le 08 octobre 2014 par (MIRI Faïza)

Sites d'internet :

[35]. HARMON R.C., KININGHAM K.K., VALENTOVIC M.A. Pyruvate reduces 4-aminophénol in vitro toxicity. [En ligne]. Disponible sur www.sciencedirect.com. (Page consulté le 26 mars 2011).

- [36]. [Http://sante.lefigaro.fr/sante/traitement/analgesiques-paracetamol/definition](http://sante.lefigaro.fr/sante/traitement/analgesiques-paracetamol/definition).
- [37]. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. Saturnisme : Quelles stratégies de dépistage chez l'enfant. [En ligne]. Disponible sur <http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/expertises-collectives>. (Page consultée le 30 mars 2011).
- [38]. MIQUEL G. Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques. Rapport sur les effets des métaux lourds sur l'environnement et la santé. [En ligne]. Disponible sur <http://www.senat.fr/rap/100-261/100-2611.pdf> (Page consultée le 27 mars 2011).
- [39]. PENNAFORTE S. La contrefaçon des médicaments. [En ligne]. Thèse d'état de docteur en pharmacie. Paris : Université de Paris V, 1999. 127 p. Disponible sur <http://www.chmp.org/pennaforte1.pdf>. (Page consultée le 1er novembre 2010)
- [40]. PICOT A. Congrès ADNO (29 Novembre 2003, Paris). Intoxication de l'organisme par les métaux lourds et autres toxiques : le mercure, le plomb et le cadmium, trois métaux traces toxiques. 14 p. [En ligne]. Disponible sur http://www.amiesfrance.info/docs/donnees_scientifiques/Intox_organisme_métaux_lourds.pdf. (Page consultée le 27 mars 2011).
- [41]. Site internet de saidal : www.saidalgroup.dz.
- [42]. Science Lab. Material Safety Data Sheet para-aminophenol. Janvier 2010. 1 p. [En ligne]. Disponible sur www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9922896. (Page consultée le 24 février 2011).

ANNEXE I: LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Arbre décisionnel pour l'identification et la qualification des impuretés pour les PA (ICH Q3A R2) (Octobre 2006)

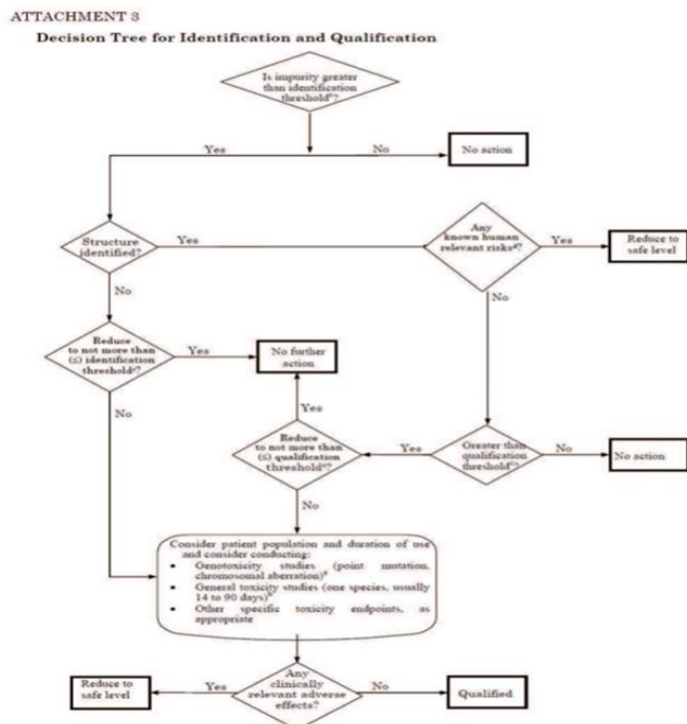


Figure 2 : Les différents seuils des différents types d'impuretés pour les PF (ICH Q3B R2) en fonction de la dose maximale journalière :

Attachment 1: Thresholds for Degradation Products in New Drug Products Reporting Thresholds

Maximum Daily Dose ¹	Threshold ^{2,3}
≤ 1 g	0.1%
> 1 g	0.05%

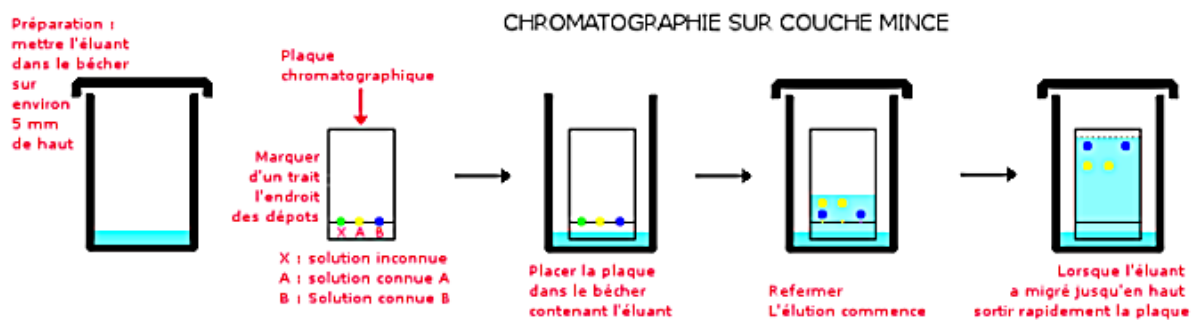
Identification Thresholds

Maximum Daily Dose ¹	Threshold ^{2,3}
< 1 mg	1.0% or 5 µg TDI, whichever is lower
1 mg - 10 mg	0.5% or 20 µg TDI, whichever is lower
>10 mg - 2 g	0.2% or 2 mg TDI, whichever is lower
> 2 g	0.10%

Qualification Thresholds

Maximum Daily Dose ¹	Threshold ^{2,3}
< 10 mg	1.0% or 50 µg TDI, whichever is lower
10 mg - 100 mg	0.5% or 200 µg TDI, whichever is lower
>100 mg - 2 g	0.2% or 3 mg TDI, whichever is lower
> 2 g	0.15%

Figure 3 : Schéma de CCM



ANNEXES II : LISTES DES TABLEAUX:

Tableau 1 : Classification des impuretés en fonction du potentiel mutagène et mesures de contrôle à prendre :

Catégorie	Définition	Mesure de contrôle proposée (détails aux sections 7 et 8)
1	Substances mutagènes et cancérogènes connues	Contrôler à la limite acceptable propre au composé ou en deçà
2	Substances mutagènes connues dont le potentiel cancérogène est inconnu (résultats positifs pour la mutagénicité bactérienne*, aucune donnée sur la cancérogénicité chez les rongeurs)	Contrôler aux limites acceptables (SPT approprié) ou en deçà
3	Structure préoccupante, non liée à la structure de la substance médicamenteuse; aucune donnée sur la mutagénicité	Contrôler aux limites acceptables (SPT approprié) ou en deçà, ou effectuer un essai de mutagénicité bactérienne : Si l'impureté n'est pas mutagène = catégorie 5 Si l'impureté est mutagène = catégorie 2
4	Structure préoccupante, avec une alerte identique dans la substance médicamenteuse ou les composés liés à la substance médicamenteuse (p. ex., produits intermédiaires) qui ont été testés et ne sont pas mutagènes	Traiter comme une impureté non mutagène
5	Aucune alerte structurelle, ou structure préoccupante avec des données suffisantes pour démontrer la non-mutagénicité ou la non-cancérogénicité	Traiter comme une impureté non mutagène

Tableau 2 : Solvants de classe 1 dans les produits à usage pharmaceutique solvant à éviter)

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

Tableau 3 : Solvants de classe 2 dans les produits à usage pharmaceutique

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
Pyridine	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

Tableau 4 : Solvants de classe 3 devant être limités par les BPF ou par d'autres exigences de qualité

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

ANNEXES III : MATERIELS ET VERRERIE UTILISES

III.1 Matériels :



-Bain marie-



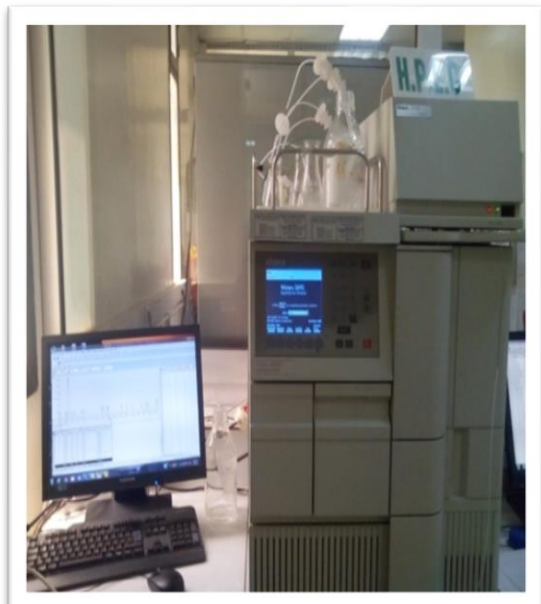
-Balance de précision-



Agitateur magnétique



mortier et pilon



-HPLC-



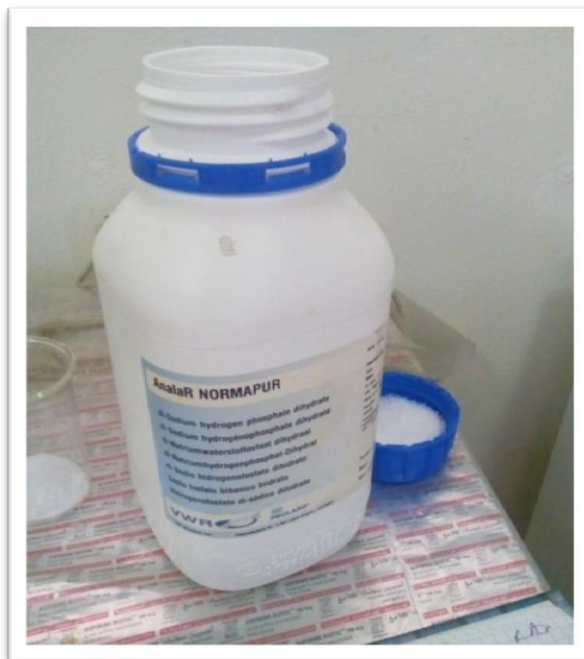
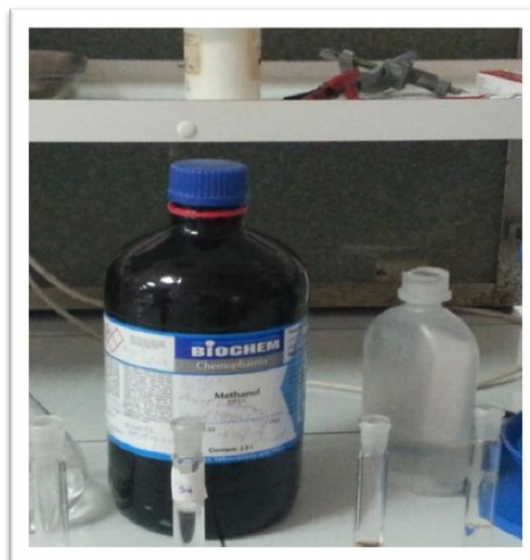
- bain ultrason-



-Seringue pour filtration-

III.2 Verrerie :



ANNEXEIV : Réactifs utilisés :**-Phosphate sodique R-****-Phosphate dissodique R-****-Solution d'hydroxyde de à 40-****- méthanol grade HPLC-**

Résumé :

La sécurité et l'efficacité du médicament constituent le principal objectif en industrie pharmaceutique.

La détermination du profil des impuretés reflète à la fois la qualité de la substance active et du produit fini.

Le 4-aminophénol et le chloroacétanilide sont les principales impuretés recherchés dans le cas du paracétamol par la méthode HPLC.

Dans notre travail le taux de ces 2 impuretés dans le produit fini paracétamol était dans les limites autorisées par la pharmacopée européenne et l'ICH.

Les mots clés : Impureté, industrie pharmaceutique, méthode d'analyse, HPLC, Paracétamol, Dosage, contrôle, Qualité

Abstract:

The safety and efficacy of the drug are the main objective in the pharmaceutical industry.

The determination of the impurity profile reflects both the quality of the active substance and the finished product.

4-Aminophenol and 4'-chloroacetanilide are the main impurities sought in the case of paracetamol by the HPLC method.

In our work the level of these 2 impurities in the finished product paracetamol was within the limits allowed by the European Pharmacopoeia and ICH.

Key words: Impurities, the pharmaceutical industry, method of analysis, HPLC, Paracetamol, control, Quality

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I

MEDICAMENT

CHAPITRE II

CONTROLE

QUALITE

CHAPITRE III

LES IMPURETES

CHAPITRE IV

ASPECT

REGLEMENTAIRE

CHAPITRE V

***MÉTODES
D'ANALYSES***

PARTIE PRATIQUE

INTRODUCTION

GENERALITE

*DOSAGE DES
IMPURETES*

*RESULTAS ET
DISCUSSION*

CONCLUSION

REFERENCE

ANNEXES

BENSAID Kaouther

Adresse mail.

Abdouamir980@gmail.com

TOUBRINET Somia

Adresse mail.

Dr.soumia70@gmail.com

Résumé :

La sécurité et l'efficacité du médicament constituent le principal objectif en industrie pharmaceutique.

La détermination du profil des impuretés reflète à la fois la qualité de la substance active et du produit fini.

Le 4-aminophénol et le chloroacétanilide sont les principales impuretés recherchés dans le cas du paracétamol par la méthode HPLC.

Dans notre travail le taux de ces impuretés dans le produit fini paracétamol était dans les limites autorisées par la pharmacopée européenne et l'ICH.

Les mots clés : Impureté, industrie pharmaceutique, méthode d'analyse, HPLC, Paracétamol, Dosage, contrôle, Qualité

Abstract:

The safety and efficacy of the drug are the main objective in the pharmaceutical industry.

The determination of the impurity profile reflects both the quality of the active substance and the finished product.

4-Aminophenol and 4'-chloroacetanilide are the main impurities sought in the case of paracetamol by the HPLC method.

In our work the level of these impurities in the finished product paracetamol was within the limits allowed by the European Pharmacopoeia and ICH.

Key words: Impurities, the pharmaceutical industry, method of analysis, HPLC, Paracetamol, control, Quality

التلخيص:

سلامة وفعالية الدواء هي الهدف الرئيسي في صناعة المستحضرات الصيدلانية.

ويعكس تحديد المظهر الجانبي للنقاء نوعية للمادة الفعالة والمنتج النهائي.

أمينوفينول و كلوروستانيليد هي الشوائب الرئيسية في حالة الباراسيتامول التي يسعى للبحث عنها بواسطة طريقة

HPLC .

في عملنا كان مستوى هذه الشوائب في الباراسيتامول المنتج النهائي ضمن الحدود المسموح بها من قبل

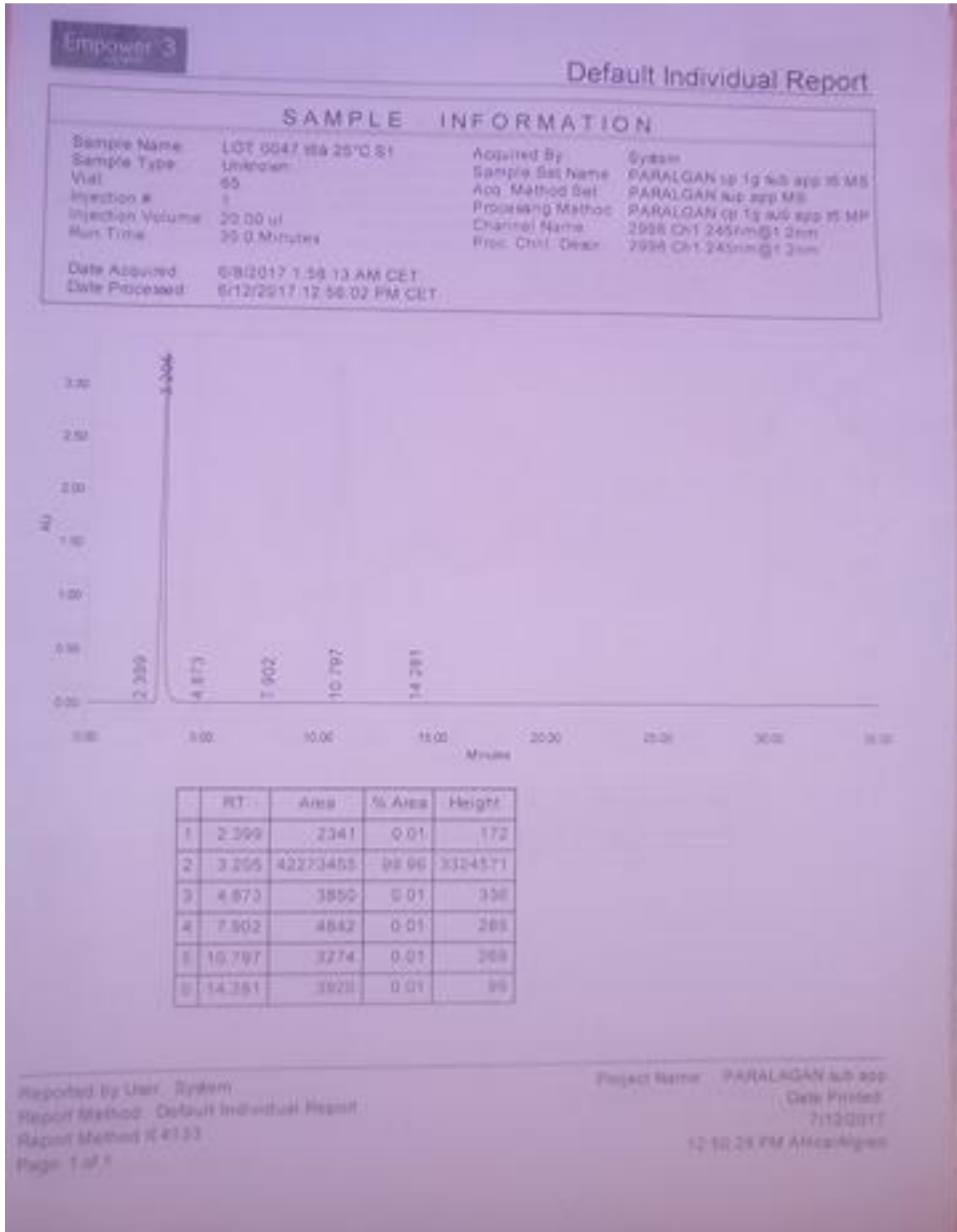
دستور الأدوية الأوروبي وICH.

الكلمات المفتاحية : الشوائب, مصنع الأدوية, طرق المعايرة, باراسيتامول, متابعة, المعايرة, النوعية, HPLC,

IV. Résultats et discussions :

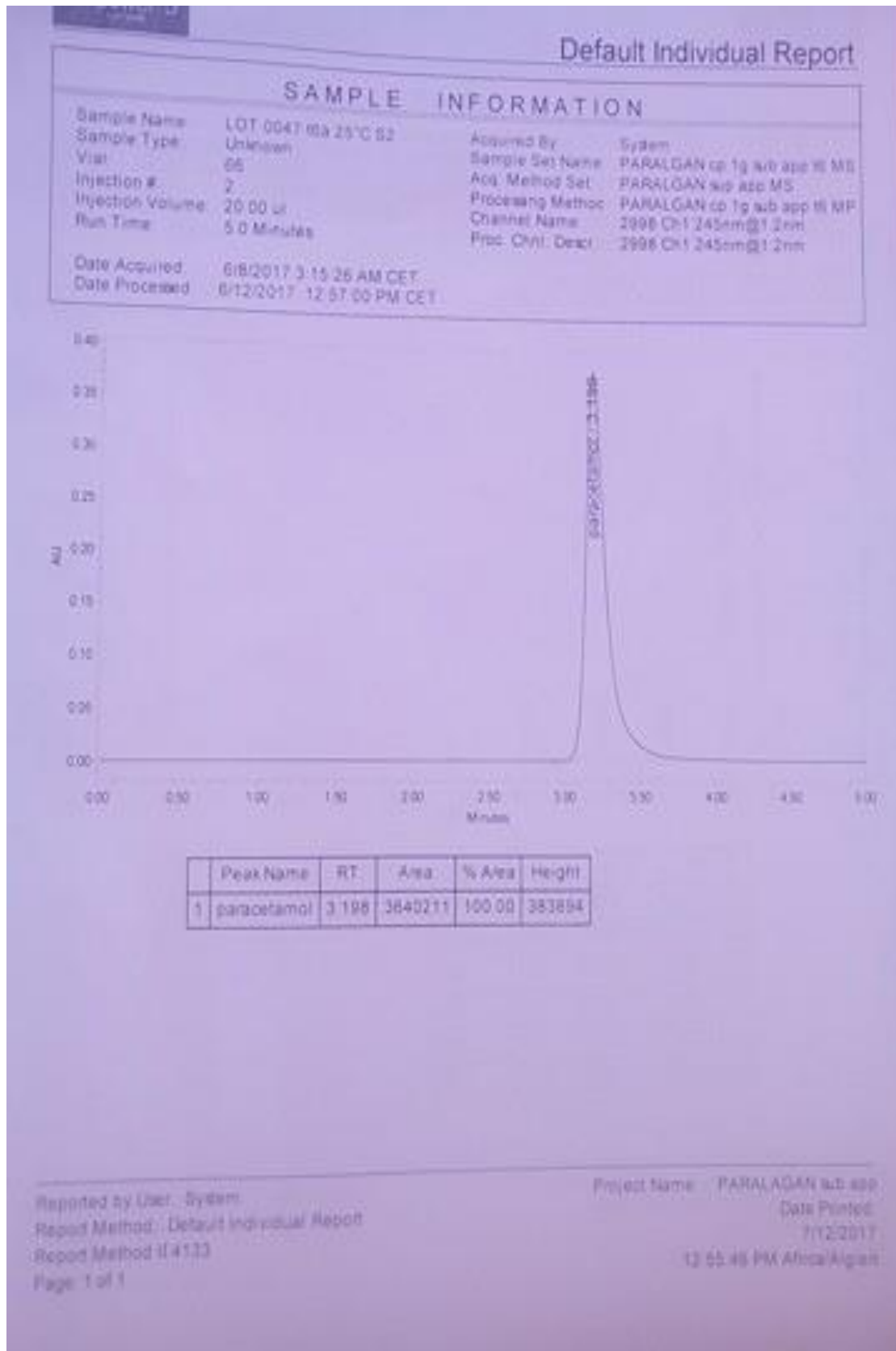
IV.1 Résultats :

IV.1.1 Solution (1) :



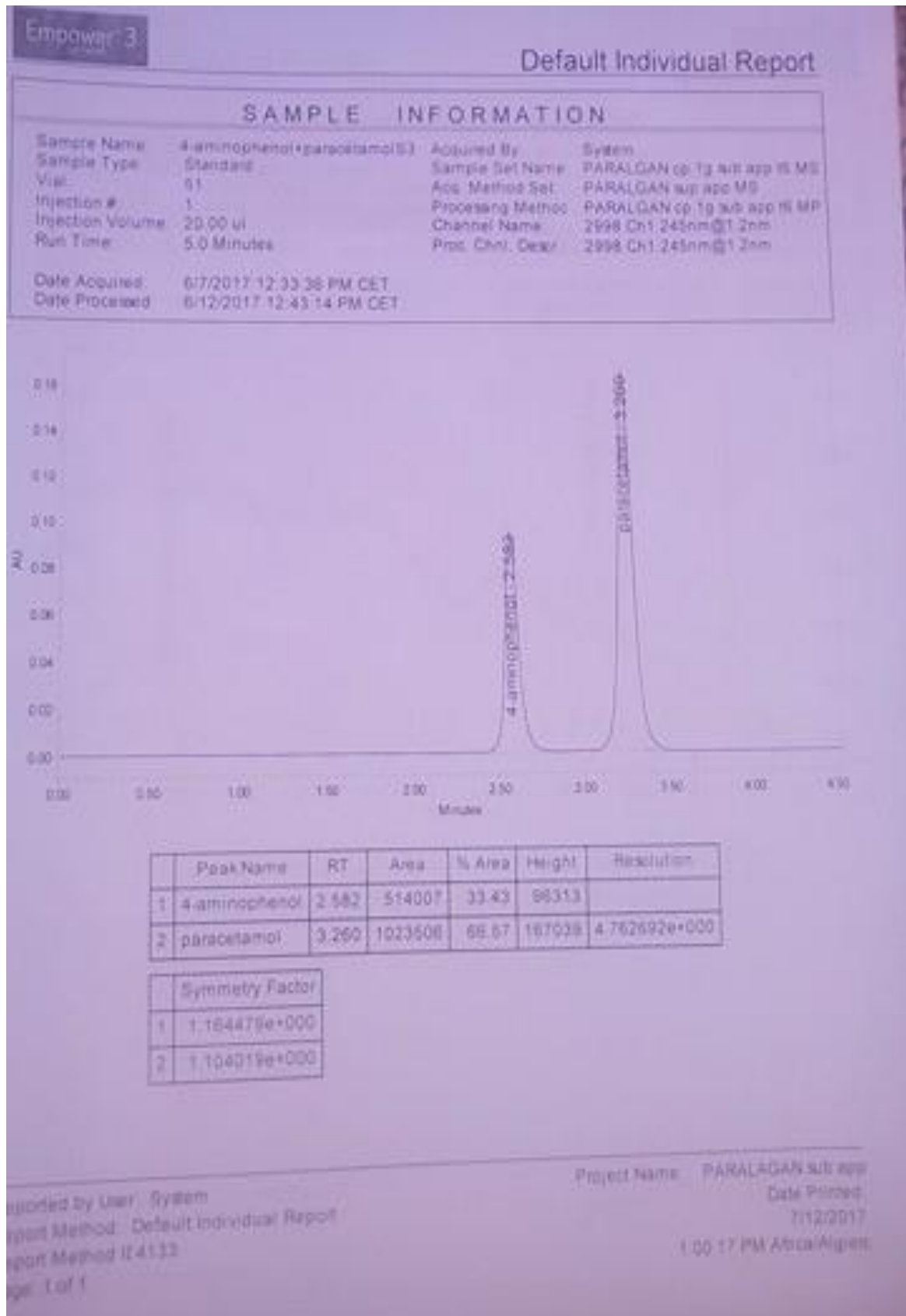
Chromatogramme obtenue par la S(1)

IV.1.2 Solution (2) :



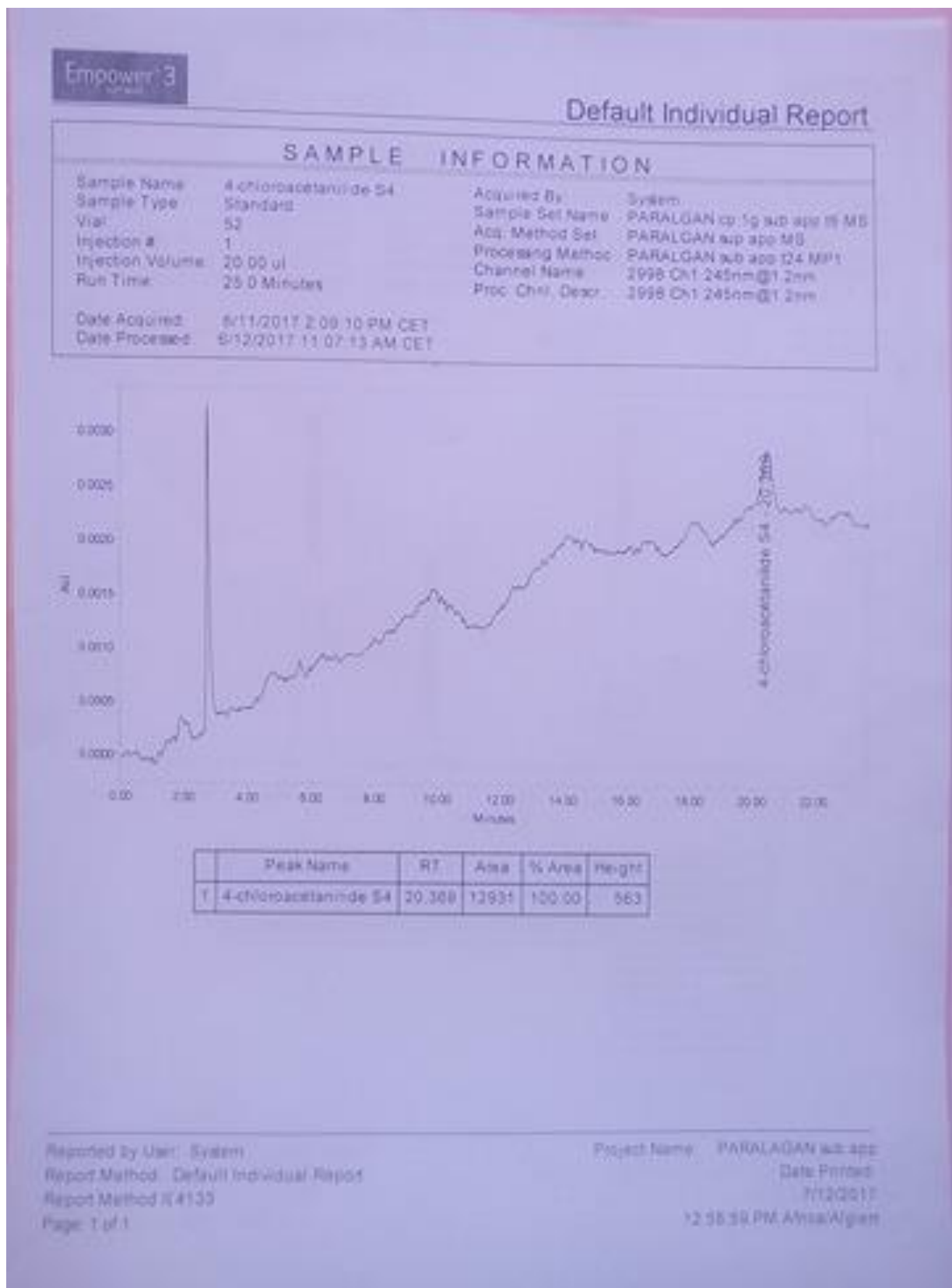
Chromatogramme obtenue par la S(2)

IV.1.3 Solution (3) :



Chromatogramme obtenue par la S(3)

IV.1.3 Solution (4) :



Chromatogramme obtenue par la S(4)