

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Rabah BITAT –Constantine-
Faculté de Médecine Pr Bensmail
Département de Pharmacie

Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Intitulé du mémoire:

CONTRÔLE ANALYTIQUE DES IMPURETES DANS UNE SPECIALITE A BASE DE PARACETAMOL

Présenté par:

- Chaabna Noussaiba
- Chelghoum Imene
- Meghriche Yasmine

Encadré par:

- Dr Achour-Bouakkaz.B

D^r B. ACHOUR BOUAKKAZ
Maître assistant en Chimie
Analytique Pharmaceutique
CHU Constantine

Membres du jury :

- Dr Douaoui.A : Président
- Dr Rebai.I : Examinatrice
- Dr Achour-Bouakkaz.B : Encadreur

SESSION SEPTEMBRE 2016

SOMMAIRE :

REMERCIEMENTS.....	I
DEDICACE.....	III
SOMMAIRE.....	VI
LISTE DES FIGURES.....	VII
LISTE DES TABLEAUX.....	VIII
LISTE DES ANNEXES.....	X
ABREVIATIONS.....	XI
GLOSSAIRE.....	XIII
INTRODUCTION.....	O1

Première partie : Etude bibliographique

<u>Chapitre I : La qualité pharmaceutique</u>	O4
1) De la matière première au produit fini.....	O5
2) Notion de la qualité.....	O6
3) Les garants de la qualité.....	O6
3.1) Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).....	O6
3.2) Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL).....	O6
3.3) Contrôle qualité.....	O7
3.4) Assurance qualité.....	O7

Chapitre II : Les impuretés dans la matière première et le produit fini.....

<u>fini</u>	O8
1) Définition.....	O9
2) Sources des impuretés.....	O9
3) Classification.....	10
4) Les impuretés dans la matière première.....	12
5) Les impuretés dans le produit fini.....	13
6) Toxicité.....	13
7) Les impuretés et la fraude.....	14
8) Les impuretés et la qualité.....	15
9) Les impuretés et le dossier d'enregistrement.....	15

Chapitre III : Analyse et contrôle des impuretés dans l'industrie pharmaceutique.....

<u>pharmaceutique</u>	17
1) Définition de l'analyse chimique.....	18
2) La validation des méthodes analytiques.....	18
3) Analyse des impuretés.....	19
3.1) Essais de caractérisation générale.....	19
3.1.1) Aspect de la solution.....	19
3.1.2) Point de fusion.....	19
3.1.3) pH ou acidité/alcalinité.....	19
3.1.4) Pouvoir rotatoire.....	19
3.2) Méthodes d'analyse.....	20

3.2.1)	Impuretés organiques	20
3.2.1.1)	La chromatographie sur couche mince (CCM).....	20
3.2.1.2)	La chromatographie liquide (CL)	20
3.2.1.3)	La chromatographie gazeuse (CG).....	21
3.2.1.4)	L'électrophorèse capillaire (EC).....	21
3.2.1.5)	La spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RNM).....	21
3.2.1.6)	La Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (FTIR).....	22
3.2.2)	Impuretés Inorganiques.....	22
3.2.2.1)	Essai limite des métaux lourds	22
3.2.2.2)	Spectrométrie d'Absorption Atomique (SAA).....	22
3.2.2.3)	Spectrométrie d'Emission Optique Couplée à un Plasma Inductif (ICP-OES).....	22
3.2.2.4)	Spectrométrie de masse Couplée à un Plasma Inductif (ICP-MS).....	23
3.2.2.5)	Autres méthodes d'analyse des impuretés inorganiques.....	23
3.2.3)	Solvants résiduels.....	24
3.2.3.1)	La perte a la dessiccation.....	24
3.2.3.2)	La chromatographie en phase gazeuse (CG).....	24
3.2.3.3)	Méthode de Karl Fischer (cas de l'eau).....	25
3.2.3.4)	Autres méthodes d'analyse des solvants résiduels..	25
		26

Chapitre IV : Contexte réglementaire.....

1)	Conférence Internationale sur l'Harmonisation (ICH)	27
2)	Les pharmacopées.....	28
2.1)	Pharmacopée Européenne.....	28
2.1.1)	Substances pour usage pharmaceutique (2034)	28
2.1.2)	Chapitre 5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique.....	28
2.1.3)	Chapitre 5.4. Solvants résiduels.....	28
2.1.4)	Essais limites.....	28
2.2)	La Pharmacopée Américaine (USP).....	29
3)	Administration des Aliments et des Médicaments (FDA).....	29
4)	Document technique commun (CTD).....	30
5)	Source de réglementation en Algérie.....	30
5.1)	Laboratoire de Contrôle Qualité (LNCPP).....	31

Deuxième partie : Etude pratique

Introduction.....	33
1) Vue d'ensemble sur le terrain de stage.....	34
2) Présentation de l'analyte	34
2.1) Composition qualitative et quantitative.....	34
2.2) Forme pharmaceutique et présentation.....	35
2.3) Processus de fabrication.....	35
2.4) Classe pharmaco-thérapeutique	35
2.5) Indications thérapeutiques	35
2.6) Posologie et mode d'administration	35
2.7) Contre-indications.....	35
2.8) Mise en garde et précaution d'emploi.....	35
2.9) Interactions médicamenteuses nécessitant des précautions d'emploi.....	36
2.10) Grossesse et allaitement.....	36
2.11) Effets non souhaités et gênants	36

2.12)	Surdosage.....	36
2.13)	Propriétés pharmacologiques.....	37
2.13.1)	Propriétés pharmacodynamiques.....	37
2.13.2)	Propriétés pharmacocinétiques.....	37
2.14)	Conservation	38
2.15)	Fabricant/ détenteur de la Décision d'Enregistrement (D.E)	38
2.16)	D.E N°.....	38
3)	HPLC	38
4)	Matériels et méthodes.....	41
4.1)	Matériel et réactifs	41
4.2)	Méthode : "Essai limite des impuretés".....	42
4.2.1)	Préparation des solutions	42
4.2.1.1)	La phase mobile	42
4.2.1.2)	Solution (1)	45
4.2.1.3)	Solution (2)	45
4.2.1.4)	Solution (3)	46
4.2.1.5)	Solution (4)	46
4.2.2)	La Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC).....	47
4.2.2.1)	Conditions chromatographiques.....	47
4.2.2.2)	Manipulation.....	48
5)	Résultats	49
5.1)	Profil chromatographique obtenu après la 1 ^{ère} injection de phase mobile	49
5.2)	Profil chromatographique obtenu après injection de la solution (1).....	50
5.3)	Profil chromatographique obtenu après la 2 ^{ème} injection de la phase mob	51
5.4)	Profil chromatographique obtenu après injection de la solution (2).....	52
5.5)	Profil chromatographique obtenu après la 3 ^{ème} injection de la phase mob	53
5.6)	Profil chromatographique obtenu après injection de la solution (3).....	54
5.7)	Profil chromatographique obtenu après la 4 ^{ème} injection de la phase mob	55
5.8)	Profil chromatographique obtenu après injection de la solution (4).....	56
6)	Interprétation et discussion des résultats	57
6.1)	Analyse des résultats.....	58
6.2)	Interprétation des résultats.....	59
	Conclusion.....	62

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

ملخص:

وراء التآلق الأخير لصناعة الأدوية في الجزائر، مخفية جهود مختبر مراقبة الجودة. بواسطة اليقظة المستمرة للتحقق من امتثال مواد الخام والمنتجات، فإن هي ساهم يوميا في التزويد بالأدوية ذات النوعية الجيدة، الأمانة و الفعالة.

ولذلك فمن الإلزامية، توفير الدواء المتوافق مع محتوى شوائب مقبول للمريض وأنه لمن الضروري تسليط الضوء على هذا الشرط. هذه هي الدعوة لهذه الأطروحة.

يتم تقييم قبول أو عدم قبول محتوى الشوائب من خلال تحليل دواء جنيس : الباراسيتامول فيزيوفارم أقراص 1000 ملغ.

إنجاز هذا التحليل يتطلب معرفة تنبثق من دراسة مرجعية سابقة و التي تغطي مفهوم الجودة و الشوائب ، و أساليب الرقابة و التنظيم.

باستخدام تقنية الفصل اللوني السائل ذو الأداء العالي، يتم إجراء اختبارات حد للشوائب على المنتج النهائي: باراسيتامول فيزيوفارم 1000 ملغ في مختبر مراقبة الجودة بمختبرات فيزيوفارم.

و يركز التحليل على كشف و تحديد المحتوى من شائبتين: "مادتين ذات صلة" : 4-أمينوفينول و 4-كلور أستانيلايد.

واتضح في نهاية التحليل أن المنتج النهائي يتوافق ويلبي المعايير التي يحددها الملف التقني المشترك، حيث لا يشمل أي من هذه الشوائب.

وختامالهدها لأطروحة، مراقبة تحليلا للشوائب الضامن لوجوده وسلامته وفعالية الأدوية، لذلك هو أداة مثاب للحد من المخاطر التي تترتب ط بهذه الشوائب.

كلمات المفتاح:

الجودة - الشوائب - الفصل اللوني السائل ذو الأداء العالي - المواد ذات الصلة - ممارسات التصنيع الجيدة.

Abstract:

Behind the recent brilliance of the Algerian pharmaceutical industry are hidden the efforts of quality control laboratory.

By its continuous vigilance for compliance verification of raw materials and final products, it contributes daily to the supplying of good quality medicines, safe and effective.

It is therefore mandatory to provide the patient with a drug that complies with acceptable impurity content and it is essential to highlight this requirement.

This is the vocation of this thesis.

The acceptance or the unacceptance of the impurity content is assessed by analyzing a generic drug: Paracetamol Physiopharm tablets 1000 mg.

The completion of this analysis requires knowledge from a prior bibliographic study that treats: the notion of quality and impurities, methods of control and regulation.

Using HPLC, limit tests for impurities are carried out on the final product: Paracetamol 1000 mg Physiopharm tablets in the laboratory of the quality control of Physiopharm's laboratories.

The analysis focuses on the revelation and the determination of two related substances content: 4-aminophenol and 4-chloroacetanilide.

It turned out at the end of the analysis that the final product complies and meets standards defined by the CTD, through not including any of these impurities.

As a conclusion for this thesis, the analytical control of impurities is a guarantor to quality, safety and efficacy of medicines, so it is an optimal tool to minimize risks that are related to the former impurities.

Key-words:

Quality –impurities – HPLC – Good Manufacturing Practices – related substances.

Résumé :

Derrière la récente brillance de l'industrie pharmaceutique Algérienne se cache les efforts du laboratoire de contrôle qualité.

De par sa vigilance continue pour la vérification de la conformité des matières premières et des produits finis, il contribue quotidiennement à l'approvisionnement de médicaments de bonne qualité, sûres et efficaces.

Il est donc obligatoire de mettre à la disposition du patient un médicament conforme avec une teneur en impureté acceptable et il est essentiel de mettre en valeur cette obligation.

Telle est la vocation de ce mémoire.

L'acceptation ou non de la teneur en impuretés est évaluée en analysant un médicament générique : Paracétamol Physiopharm Cp 1000 mg.

La réalisation de cette analyse nécessitait des connaissances issues d'une étude bibliographique préalable traitant : la notion de la qualité et des impuretés, les méthodes de contrôle et la réglementation.

A l'aide d'une HPLC, des essais limites des impuretés sont réalisés sur le produit fini : Paracétamol Physiopharm Cp 1000 mg dans le laboratoire de contrôle de qualité de Physiopharm.

L'analyse s'intéresse à révéler et à déterminer la teneur en deux substances apparentées : 4-aminophénol et 4-chloracétanilide.

Il s'est avéré à la fin de l'analyse que le produit fini est conforme et répond aux normes définies par son CTD, en n'incluant aucune de ces impuretés.

Comme conclusion à ce mémoire, le contrôle analytique des impuretés est un garant de la qualité, l'innocuité et l'efficacité des médicaments, il est donc un moyen optimal de minimisation des risques qui en sont liés.

Mots-clés :

Qualité – impuretés – HPLC – Bonnes Pratiques de Fabrication - substances apparentées.