



UNIVERSITE HASSAN II-MOHAMMEDIA
FACULTE DES SCIENCES BEN M'SIK CASABLANCA



Thèse

Présentée à la Faculté des sciences Ben M'Sik

Pour obtenir le diplôme de

DOCTORAT

Spécialité : Chimie analytique industrielle

Option : Chimométrie et Contrôle qualité



Par

Mr Bouchaib IHSSANE

**Chimométrie et Contrôle qualité de substances actives dans
Les formes pharmaceutiques
Mise au point et Validation analytique des méthodes développées**

Soutenue le Samedi 27 mars 2010 à 10 h devant le Jury composé de :

A. BENNAMARA	: Professeur à la Faculté des Sciences Ben M'Sik Casablanca	Président
M. CHARROUF	: Professeur à la Faculté des Sciences Ben M'Sik Casablanca	Encadrant
H. B. LAZREK	: Professeur à la Faculté des Sciences Semlalia Marrakech	Rapporteur
V. COBUT	: Professeur à l'Université de Cergy pontoise-France	Rapporteur
A. ABOURRICHE	: Professeur à la Faculté des Sciences Ben M'Sik Casablanca	Co-encadrant
M. TALBI	: Professeur à la Faculté des Sciences Ben M'Sik Casablanca	Rapporteur
T. SAFFAJ	: Professeur à l'Université Sidi Mohamed Ben Abdallah-Fès	Examineur
S. BAKKAS	: Professeur à la Faculté des Sciences d'El Jadida	Examineur

Résumé

Le présent mémoire expose de nouvelles méthodes spectrophotométriques et chromatographiques pour le contrôle qualité de l'acétazolamide et le paracétamol à l'état pur et dans les formes pharmaceutiques.

Dans un premier temps, nos méthodes ont fait l'objet d'une optimisation par l'application de la méthodologie des plans d'expériences. En effet, deux types de plan ont été utilisés : le plan factoriel complet et la méthode de Box-Behnken.

Cette approche chimiométrique, nous a permis de définir les conditions optimales de chaque procédure.

Par la suite, nos techniques ont fait l'objet de la validation analytique selon les recommandations de L'ICH et la SFSTP.

Les résultats ont montré que lesdites méthodes sont linéaires, spécifiques, fidèles, justes et robustes dans le domaine d'application étudié. La nouvelle approche basée sur la notion de l'erreur totale et le profil d'exactitude confirme ces résultats. De même, nous avons calculé à partir des profils d'exactitude obtenus pour nos procédures, l'incertitude associée à chaque niveau de concentration évaluée.

Par ailleurs, les méthodes développées ont été appliquées avec succès pour le dosage de l'acétazolamide et du paracétamol dans les préparations pharmaceutiques commerciales, démontrant ainsi leur applicabilité dans le contrôle routinier de ces deux molécules.

Mots clés : Contrôle qualité, plan d'expérience, validation analytique, profil d'exactitude, HPLC, spectrophotométrie UV-Visible, acétazolamide, paracétamol, formes pharmaceutiques.

V-Démarche de la validation basée sur l'approche statistique classique	37
V.1-Spécificité	37
V.2-Linéarité	38
V.3-Justesse	43
V.4-Fidélité	44
V.5-Robustesse	47
V.6-Limite de quantification	48
VI-Validation basée sur le profil d'exactitude et la notion de l'erreur totale	50
VI.1-Plan d'expériences de la nouvelle stratégie de validation	53
VI.2-Analyse de la fonction de réponse et sélection du modèle de régression	53
VI.3-Justesse et Fidélité	54
VI.4-Erreur totale et profil d'exactitude	55
VI.5-Calcul de l'intervalle de tolérance	57
VI.6-Linéarité	59
VI.7-Limite de quantification	60
VI.8-Estimation de l'incertitude de la méthode	61
VII-Conclusion	62

Partie 2 : Développement de nouvelles méthodes de dosage de l'acétazolamide et du paracétamol

<u>Chapitre III- Dosage de l'acétazolamide dans les formes pharmaceutiques</u>	63
I-Introduction	63
II-Dosage colorimétrique de l'acétazolamide	65
II.1-Principe et mécanisme réactionnel	65
II.2-Développement de la méthode colorimétrique	66
II.2.1-Objectif de l'étude	67
II.2.2-Etude univariée et sélection des facteurs	67
II.2.3-Modélisation et plan d'expériences	69
II.2.4-Validité du modèle mathématique	71
II.2.5-Optimisation	72
II.3-Validité de la loi de Beer-Lambert	74
II.4-Validation de la méthode de dosage colorimétrique	76
II.4.1-Introduction	76
II.4.2-Validation basée sur l'approche statistique classique	76
II.4.2.1- Etude de la linéarité	76
II.4.2.2- Etude de la fidélité	80
II.4.2.3-Etude de la justesse	82

Sommaire

II.4.2.4-Limite de quantification	83
II.4.2.5-Etude de la robustesse	84
II.4.3-Validation basée sur l'approche de profil d'exactitude	84
II.4.3.1-Standards de calibration	84
II.4.3.2-Standards de validation	85
II.4.3.3-Spécificité	85
II.4.3.4-Analyse de la fonction de réponse et sélection du modèle de régression	86
II.4.3.5-Justesse	87
II.4.3.6-Fidélité	87
II.4.3.7-Exactitude	88
II.4.3.8-Linéarité	88
II.4.3.9-Limite de quantification	89
II.4.3.10-Incertitude de la méthode	90
II.5-Analyse de l'acétazolamide dans les formes pharmaceutiques commerciales	91
II.6-Conclusion	91
III-Dosage chromatographique de l'acetazolamide	92
III.1-Conformité du système	92
III.2- Développement de la méthode chromatographique	92
III.3- Validité de domaine de la linéarité de la concentration de l'acétazolamide	104
III.4- Validation de la méthode de dosage chromatographique	105
III.4.1- Introduction	105
III.4.2-Validation par l'approche statistique classique	105
III.4.3-Validation par l'approche de profil d'exactitude	109
III.5-Analyse dans les formes pharmaceutiques commerciales	116
III.6-Conclusion	
Chapitre IV- Dosage du paracétamol dans les formes pharmaceutiques	119
I-Introduction	120
II-Dosage colorimétrique du Paracetamol	121
II.1-Principe et mécanisme réactionnel	121
II.2-Développement de la méthode colorimétrique	123
II.3-Validité de la loi de Beer-Lambert	131
II.4-Validation de la méthode de dosage colorimétrique du Paracetamol	132
II.4.1-Introduction	132
II.4.2-Validation basée sur l'approche statistique classique	132
II.4.3-Validation par l'approche de profil d'exactitude	136
II.5-Analyse dans les formes pharmaceutiques commerciales	142
II-6-Conclusion	142

Sommaire

III-Dosage chromatographique du Paracetamol et de la caféine	143
III.1-Conformité du système	143
III.2-Développement de la méthode chromatographique	143
III.3-Validité du domaine de linéarité de la concentration du paracétamol	155
III.4-Validation de la méthode de dosage chromatographique	156
III.4.1-Introduction	156
III.4.2-Validation basée sur l'approche statistique classique	156
III.4.3-Validation par l'approche de profil d'exactitude	159
III.5-Analyse dans les formes pharmaceutiques commerciales	167
III.6- Conclusion	168
<u>Chapitre V- Etude comparative entre les méthodes spectrométrique et chromatographique</u>	171
Partie expérimentale	172
Références bibliographiques	175
Conclusion générale	186
Annexe 1 : Qualification des équipements utilisés pour le développement des méthodes	
Annexe 2 : Profils d'exactitude construits à partir de différents modèle de régression	
Annexe 3 : Liste des publications	
Résumé	