

## AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE EN COTUTELLE

**Madame Ines KORBI**

Candidate au Doctorat de Chimie analytique,  
de l'Université de Pau et des Pays de l'Adour  
En cotutelle avec l'Université de Carthage, Sidi bousaid (TUNISIE)

Soutiendra publiquement sa thèse intitulée :  
*Stratégies analytiques pour la détermination des impuretés élémentaires et du dioxyde de titane dans des produits pharmaceutiques par des techniques basées sur l'ICP-MS*

Dirigée par Monsieur OLIVIER DONARD et Madame Houyem ABDERRAZAK

le 10 octobre 2025 à 10h00

Lieu : IPREM, technopôle Helioparc, 2 Av. du Président Pierre Angot, 64053 Pau Cedex 9

Salle : Amphithéâtre 1

### Composition du jury :

M. Olivier DONARD, Directeur de recherche émérite	Université de Pau et des Pays de l'Adour	Directeur de thèse
Mme Houyem ABDERRAZAK, Maître de conférences	Institut National des Sciences Appliquées et de Technologie - INSAT	Co-directrice de thèse
M. Petru JITARU, Directeur de recherche	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail - ANSES	Rapporteur
Mme Rim DRIOUICH CHAOUACHI, Maître de conférences HDR	Université de la Manouba	Rapporteuse
M. Fabien POINTURIER, Directeur de recherche	Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives	Examineur
Mme Donia GHEDIRA-HELLARA, Professeur	Université de Monastir	Examinatrice
Mme Latifa BERGAOUI, Professeur	Institut National des Sciences Appliquées et de Technologie - INSAT	Examinatrice
Mme Fabienne SÉBY, Directeur de recherche	Ultra Traces Analyses Aquitaine - UT2A	Examinatrice

**Mots-clés :** Norme ICH Q3D, Préparation des échantillons, Produits pharmaceutiques, ICP-MS, sp-ICP-MS, LA-ICP-MS

**Résumé :**

Le contrôle des impuretés élémentaires dans les produits pharmaceutiques représente un volet fondamental de la sécurité médicamenteuse, renforcé par la mise en œuvre de directives internationales telles que celles du Conseil International d'Harmonisation (ICH) et de la Pharmacopée des États-Unis (chapitres <232>/<233>). Cette thèse s'attache à examiner les défis analytiques liés à la quantification et à la caractérisation précises de 24 impuretés élémentaires ainsi que du dioxyde de titane ( $\text{TiO}_2$ ) dans des formulations pharmaceutiques. Trois techniques complémentaires fondées sur l'ICP-MS, ICP-MS, LA-ICP-MS et spICP-MS ont été développées, optimisées et appliquées afin d'étudier à la fois les concentrations élémentaires et les formes particulières de  $\text{TiO}_2$  dans des médicaments solides oraux. Une méthode sensible et fiable par ICP-MS a d'abord été élaborée en utilisant des plans d'expériences pour optimiser l'étape de préparation des échantillons. La quantification des éléments par addition standard combinée à la dilution isotopique a été évaluée, et il a été démontré que ces approches permettent de corriger efficacement les effets de matrice et d'assurer une mesure robuste dans différentes formulations pharmaceutiques. L'application à dix médicaments commerciaux a confirmé la large applicabilité de cette méthode, et une étude complémentaire a permis d'identifier les sources potentielles de certaines impuretés élémentaires détectées. Une approche directe en phase solide par ablation laser couplée à l'ICP-MS (LA-ICP-MS) a ensuite été mise en place pour quantifier et cartographier la distribution spatiale des impuretés élémentaires et du titane dans des comprimés enrobés et non enrobés. Des étalons à matrice adaptée ont été préparés afin d'assurer la fiabilité de la calibration, et une normalisation au  $^{13}\text{C}$  a été utilisée pour améliorer la correction du signal et la résolution spatiale. Enfin, une méthode par ICP-MS en mode particule unique (spICP-MS) a été développée et validée pour la caractérisation des particules de  $\text{TiO}_2$  dans les produits pharmaceutiques. L'optimisation des conditions de dispersion des particules a permis de quantifier la fraction nanométrique et de déterminer les distributions de taille. L'application à plusieurs formulations commerciales a mis en évidence une variabilité notable du contenu entre échantillons, et la présence de  $\text{TiO}_2$  sous forme nanoparticulaire (taille < 100 nm) a été observée dans l'ensemble des échantillons étudiés, avec une proportion comprise entre 4 % et 25 %. Dans leur globalité, ces travaux soulignent l'importance d'intégrer des stratégies de calibration avancées et de recourir à plusieurs approches analytiques afin de répondre aux exigences réglementaires et toxicologiques croissantes concernant les impuretés élémentaires et les nanomatériaux dans les médicaments. Ils contribuent au développement de méthodologies fiables pour l'analyse de routine et apportent un éclairage sur la dimension particulière d'excipients tels que le  $\text{TiO}_2$ , anticipant ainsi les évolutions réglementaires futures.