

# Exposé

## Analyses et contrôles des matières premières pharmaceutiques

# Sommaire

## **Introduction**

## **I-contrôles des matières premières pharmaceutiques**

### **1- Référentiels de contrôle**

### **2-Recommandations de contrôle en industrie pharmaceutique**

## **II- Méthodes de contrôle et d'analyse**

### **1-Méthode spectroscopique**

#### **a-Spectroscopie radiofréquence**

#### **b-Spectroscopie infrarouge**

#### **c- Spectroscopie visible et ultraviolet**

#### **d-Spectroscopie d'absorption atomique**

#### **e-Photométrie de flamme**

### **2- Chromatographie**

### **3-Contrôles organoleptiques**

### **4-Perte à la dessiccation**

### **5-titrages potentiométriques**

### **6-analyses microbiologiques**

## **Conclusion**

# Introduction

Tout ce qui rentre et tout ce qui sort d'une industrie pharmaceutique est prélevé pour analyse. Ce travail de contrôle est énorme et impératif car le nombre de matières premières utilisées est considérable. Vérifier la conformité des matières premières achetées par rapport aux normes convenues avec le fournisseur, et la conformité des compositions vendues de façon à assurer aux clients la continuité d'un produit dans le temps.

On entend par matière première à usage pharmaceutique tous les composants des médicaments : les principes actifs, les excipients, et les éléments de mise en forme pharmaceutique, destinés à être utilisés chez l'homme ou chez l'animal

Les matières premières pharmaceutiques peuvent être classées de diverses façons :

## **1. D'après leur fonction :**

Principe actif, excipients, Articles de Conditionnement

## **2. D'après leur nature :**

Produits définis : substances chimiques caractérisées par leurs propriétés physiques et chimiques (Eau, aspirine, paracétamol)

Produits non-définis : obtenus par extraction à partir des plantes, d'animaux ou de microorganismes.

## **3. D'après leur origine :**

Origine biologique : substances extraites des êtres vivants (animaux, végétaux, microorganismes...)

Origine minérale : substances obtenues à partir des produits naturels (minéraux, produits fossilisés)

Origine synthétique : substances artificiellement élaborées par des réactions chimiques précises.

## **4. D'après leur état :**

Liquide, solide, pâteux

# **I-Contrôle des matières premières**

## **1- Référentiels de contrôle :**

- réglementation et législation en vigueur
- Pharmacopée Européenne ou autres méthodes normalisées
- dossiers d'enregistrement (AMM...)

## **2-Recommandations de contrôle en industrie pharmaceutique**

Le responsable de contrôle qualité doit porter une attention particulière à l'origine et à la qualité des matières premières et des articles de conditionnement. Il vérifie l'adéquation entre le produit commandé et le produit reçu par la mise en œuvre de réaction d'identification. Il procède ensuite à leur étiquetage de façon à éviter toute confusion et les stocke dans des conditions adaptées et les manipule en prenant les précautions appropriées.

## 2-a-Réception

Lors de la réception et avant acceptation, chaque contenant ou ensemble de contenants de matières doit être examiné visuellement afin de vérifier la conformité de l'étiquetage (y compris la correspondance entre le nom utilisé par le fournisseur et celui utilisé de manière interne, s'il est différent), l'intégrité des scellés, d'identifier les contenants endommagés et les éventuelles altérations ou contaminations du produit. Les matières doivent être maintenues sous quarantaine jusqu'à ce qu'elles aient été échantillonnées, examinées ou contrôlées si nécessaire, et libérées pour utilisation.

Avant de mélanger les matières réceptionnées avec les stocks existants (par exemple, les solvants ou les matières stockées en silos), elles doivent être correctement identifiées, contrôlées

Lorsque des livraisons en vrac sont effectuées dans des citernes non dédiées, l'absence de contamination croisée provenant des citernes doit être garantie. Cette assurance peut être donnée par l'un ou plusieurs des moyens suivants :

- un certificat de lavage ;
- le contrôle des impuretés à l'état de traces ;
- un audit du fournisseur.

Les réservoirs de stockage et leurs collecteurs associés, leurs lignes de remplissage et de soutirage, doivent être identifiés de manière appropriée.

Un code distinctif, un numéro de lot ou un numéro de réception doivent être attribués pour identifier chaque contenant, ou ensemble de contenants de matière. Ce numéro doit être utilisé lors de la mise à disposition de chaque lot. Un système doit être en place pour identifier le statut de chaque lot.



## **2-b-Echantillonnage et contrôle**

- Au moins un test d'identification doit être effectué sur chaque lot de matière, à l'exception des matières décrites au point

- Un certificat d'analyse du fournisseur peut être utilisé en remplacement des autres contrôles à effectuer, dès lors que le fabricant dispose d'un système d'évaluation des fournisseurs.

- L'approbation d'un fournisseur doit inclure une évaluation qui apporte la preuve (par exemple, par un historique de la qualité fournie) que le fabricant peut fournir régulièrement des matières conformes aux spécifications. Des analyses complètes doivent être réalisées sur au moins trois lots avant de réduire les contrôles internes. Toutefois, à minima, une analyse complète doit être réalisée à intervalles appropriés et comparée aux certificats d'analyse. La fiabilité des certificats d'analyse doit être vérifiée à intervalles réguliers

- Les adjuvants de procédé, les matières dangereuses ou hautement toxiques, les autres matières spéciales ou les matières transférées à une autre unité sous le contrôle de la société, n'ont pas besoin d'être contrôlées si un certificat d'analyse du fabricant est obtenu et démontre que la matière première est conforme aux spécifications établies. L'examen visuel des contenants, des étiquettes et l'enregistrement des numéros de lot doivent permettre d'établir l'identité de ces matières. L'absence de contrôles internes de ces matières doit être justifiée et documentée.

- Les échantillons doivent être représentatifs du lot de matière à partir duquel ils sont prélevés. Des méthodes d'échantillonnage doivent spécifier le nombre de contenants à échantillonner, quelle partie du contenant doit être échantillonnée ainsi que la quantité de

Le nombre de contenants à échantillonner et la taille de l'échantillon doivent être basés sur un plan d'échantillonnage prenant en considération la criticité de la matière, sa variabilité, l'historique qualité du fournisseur et la quantité nécessaire à l'analyse.

- L'échantillonnage doit être réalisé en des lieux définis et selon des procédures étudiées pour prévenir la contamination tant de la matière échantillonnée que celle des autres matières.

- Les contenants à partir desquels les échantillons sont prélevés doivent être soigneusement ouverts puis refermés. Ils doivent être marqués afin d'indiquer qu'un échantillon a été prélevé.

## **2-a-1-Contrôle des principe actifs:**

- **Principe actif d'origine végétale :**

Ils proviennent des différentes plante médicinal 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 micro-organismes,  
des pesticides, des métaux toxiques, de la radioactivité, des

- **les principes actifs chimiques :**

ce sont des principes actifs synthésés, 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 :

- Dosage du principe actif
- contrôles physico-chimiques
- activité biologique
- dosage de l'activité des composants

## **2-a-2-Contrôles d'Autres composants (excipients)**

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

- Caractéristique Physique-chimiques
- d'identification et pureté Biologiques/immunologiques
- Dosages et, évaluation des cas échéants)

## **2-a- 3- 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

## **2-b- Étiquetage**

L'étiquetage des matières premières doit être parfaitement lisible et précis. Après le contrôle qualité , Une référence portée sur l'étiquette doit permettre à tout moment de retrouver l'origine et la qualité de la matière première considérée ,

La date de réception des matières premières doit être mentionnée sur chaque récipient

Les numéros de lots spécifiques

## 2- c -Stockage

- Les matières doivent être manipulées et stockées de manière à éviter leur dégradation, leur contamination et la contamination croisée.
- Les matières conditionnées dans des fûts en fibre, en sacs ou en cartons, doivent être stockées hors sol et, le cas échéant, de manière suffisamment espacée pour permettre le nettoyage et l'inspection.
- Les matières doivent être stockées dans des conditions et pour une durée qui n'affectent pas défavorablement leur qualité et doivent normalement être gérées de telle sorte que le stock le plus ancien soit utilisé en premier.
- Certaines matières peuvent être stockées à l'extérieur dans des contenants adaptés, dès lors que les étiquettes d'identification restent lisibles et que les contenants sont nettoyés



# **II- Méthodes de contrôle et d'analyse**

# 1-Méthode spectroscopique

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.

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda}$$

E : énergie absorbée

h : constante de de Bohr

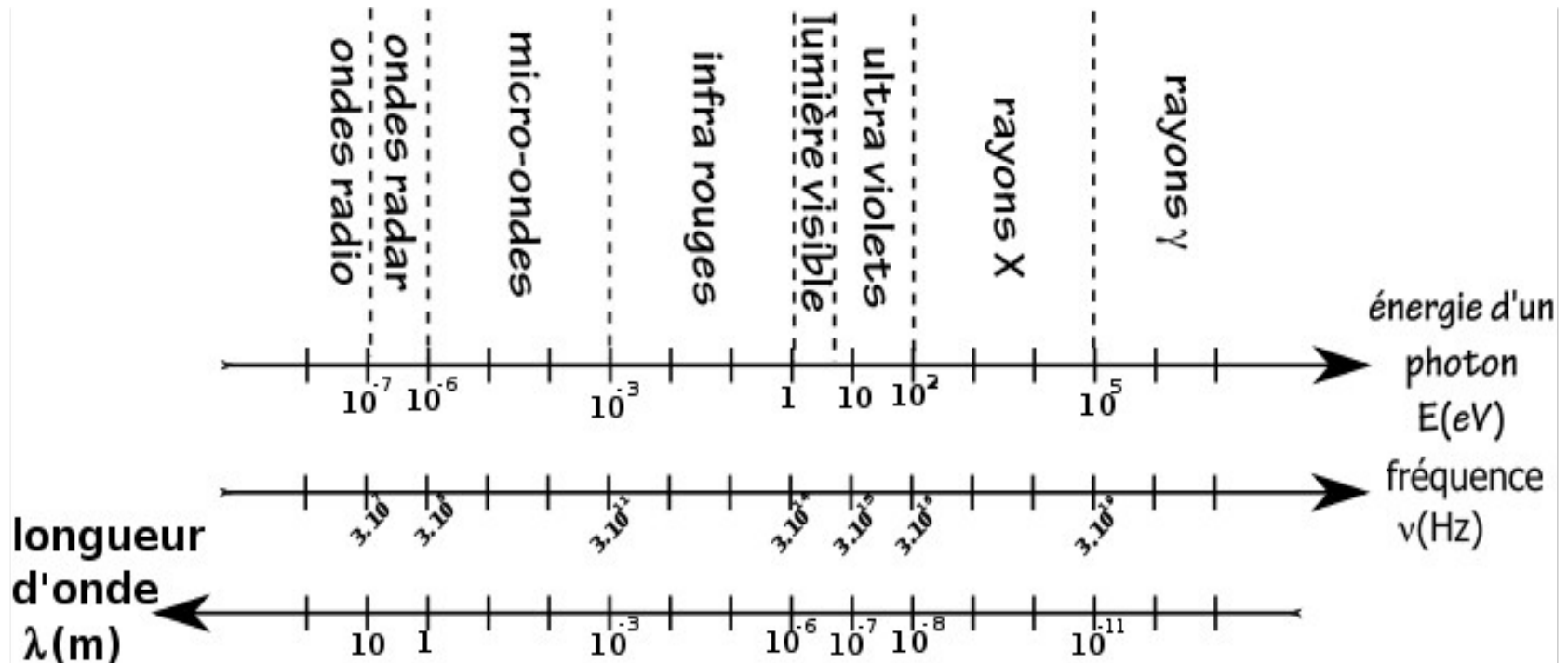
$\nu$  : fréquence de la radiation électromagnétique

c : Vitesse de la lumière

$\lambda$  :Longueur d'onde du faisceau

# Différents type de spectroscopie :

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



# **a-Spectroscopie radiofréquence: Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire**

La spectroscopie RMN est le nom donné à une technique qui exploite les propriétés magnétiques de certains noyaux atomiques . Placé dans un champ magnétique extérieur , ils prennent par rapport à celui-ci certaines orientations bien définies aux quelle correspondent des niveaux d'énergie distincts et sont dues à l'absorption de radiations électromagnétiques de longueurs d'ondes caractéristiques

## **b-Spectroscopie infrarouge**

La spectroscopie infrarouge (parfois désignée comme spectroscopie IR) est une classe de spectroscopie qui traite de la région infrarouge du spectre électromagnétique. Elle recouvre une large gamme de techniques, la plus commune étant un type de spectroscopie d'absorption. Comme pour toutes les techniques de spectroscopie, elle peut être employée pour l'identification de composés ou pour déterminer la composition d'un échantillon. La spectroscopie infrarouge exploite le fait que les molécules possèdent des fréquences spécifiques pour lesquelles elles tournent ou vibrent en correspondance avec des niveaux d'énergie discrets (modes vibratoires)

## **c- Spectroscopie visible et ultraviolet**

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 (200nm- 400 nm), du visible, et jusqu'au proche infrarouge (750 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

## **Application dans l'industrie pharmaceutique:**

- Identification (mise en évidence de l'identité de la matière) des substances actives, d'excipients et des matières premières chimiques
- Tests de dissolution, mesure de l'humidité, Contrôle des impuretés, mesure de la granulométrie, mesure des produits de synthèse
- Quantification des substances actives et les excipients
- Détermination d'indices chimique
- Détermination de la teneur en eau pour les matières premières d'origine végétales
- Détermination de la teneur en solvant pour les matières premières liquides

## **d-Spectroscopie d'absorption atomique( photométrie de flamme) :**

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



## 2-La chromatographie :

La chromatographie est une méthode séparative séquentielle reposant sur la distribution des composants de l'échantillon entre deux phase. L'une stationnaire et l'autre mobile. La phase stationnaire peut être un solide ou un gel. 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,3 grandes familles de chromatographie:

CPG: chromatographie en phase gazeuse

HPLC : chromatographie liquide haute performance

CCM : chromatographie sur couche mince.

# Application

- chromatographie sur couche mince : notamment pour l'identification des plantes
- chromatographie liquide haute performance : pour le dosage de principes actifs, la vérification de la pureté des composants, et stabilité
- chromatographie en phase gazeuse : dosage d'acides gras, chémotypes d'huiles essentielles...

## **3-Contrôles organoleptiques**

Caractère d'un critère d'un produit pouvant être apprécié par les sens humains (toucher, saveur, odorat) L'appréciation professionnelle d'un produit est appelée analyse sensorielle.

Le contrôle se fait pour les végétaux (feuilles, racines, fleurs)

## **4-Perte à la dessiccation**

Cette méthode consiste à calculer le taux d'humidité ou la teneur en eau du granulé à partir d'un dessiccateur Infrarouge ou dessiccateur halogène

# **5-titrages potentiométriques**

Consiste à réaliser une réaction en solution pour déterminer le titre (la concentration) de la solution inconnue. Il est alors envisageable, selon le cas, de mettre en œuvre une réaction acido-basique, d'oxydoréduction, de complexation, de précipitation. La plupart du temps ces réactions sont suivies par un titrage potentiométriques

Les mesures potentiométriques les plus courantes s'effectuent essentiellement en milieu liquide (matières premières liquides).

## **6-analyses**

### **microbiologiques**

# Conclusion

Les contrôles et les tests effectués sur les matières premières à usage pharmaceutique , nous permettent de délivrer aux ateliers de production, des matières premières sûres et conformes, afin d'élaborer un lot pharmaceutique quelque soit sa forme, mais ces contrôles ne sont pas suffisants pour la libération du produit fini, cependant d'autres contrôles seront nécessaires notamment, le contrôle des produits semis finis (au cour de la production) et les contrôles des produits finis tel que les tests physico- chimiques et pharmaco techniques des médicaments .

# Bibliographie

Livres:

-Initiation à la connaissance du médicament  
(Faculté de pharmacie de Clermont-Ferrand, 4ème édition  
Masson)

-Documentation support de stage Novonordisk  
BPF et BPL

-Site internet:

[www.Lachimie.com](http://www.Lachimie.com)

[www.techniques-ingenieur.fr](http://www.techniques-ingenieur.fr)

[www.lachimie.fr](http://www.lachimie.fr)

Wikipedia

<http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2007/07-08/a0080231.htm>

Merci  
de votre attention