

Introduction à la formulation pharmaceutique : Contrôle de qualité : Méthodes analytiques simples

Dr. Farshid Sadeghipour
Ecole de Pharmacie Genève - Lausanne

Contrôle de qualité

- **Contrôle de l'environnement de travail**
 - Paramètre physiques
 - Paramètres microbiologiques
- **Contrôle des composants**
 - Qualité des MP
 - Contrôle de leur identité
- **Contrôle des emballages**
 - Contenants
 - Etiquetage
- **Contrôle du produit fini**
 - Contrôles physiques et chimiques
 - Contrôles microbiologique et de l'apyrogénicité

Contrôle de l'environnement de travail

- **Contrôle de l'environnement nécessaire pour les « Zones à environnement contrôlé - ZAC » ou salles blanches :**
 - Industrie pharmaceutique
 - Fabrication en série en milieu hospitalier ou des spécialités de comptoir ou formules officinales (contrôle de la charge – niveau de contamination – bactérienne)
 - Fabrication de médicaments stériles (aseptiquement ou avec stérilisation finale)
 - Fabrication de certains produits cosmétiques ou aliments en grande quantités

Contrôle de l'environnement de travail

■ Paramètre physiques

- Vitesse de l'air à la sortie des filtres HEPA spécialement les zones ou hottes à flux laminaire d'air (HFLA)
- Mesure de la température (également pour une zone de production et/ou stockage des matières premières et des produits finis (médicaments fabriqués ou spécialités pharmaceutiques)
- Différences de pressions entre les différentes zones classées
- Taux de contamination particulaire (particules non-viables) dans le ZAC
- Conformité aux normes PIC/S

Contrôle de l'environnement de travail

■ Paramètres microbiologiques

- Contrôle de la contamination de l'air (aéro-biocontamination) des ZAC et de l'air des HFLA pendant le travail
- Contrôle de la contamination des surfaces (sols murs, ...)
- Contrôle de la contamination de la place de travail (particulièrement lors des fabrications aseptiques de produits stériles)
- Conformité aux normes BPF PIC/S

Contrôle des composants

■ Qualité des matières premières

- Vérification de la qualité pharmaceutique (conformité à la Pharmacopée) ou d'une pureté contrôlée de la MP procurée (produit non-Pharma.)
- Maîtrise de la pureté chimique d'un emballage au cours du temps
- Contrôle de l'intégrité de l'emballage et de son étiquetage correct
- Contrôle de la date limite et établissement d'une date de péremption

Contrôle des composants

- **Qualité des matières premières**
 - Réception et quarantaine
 - Vérification du certificat d'analyse (CoA)
 - Contrôle de l'identité si CoA complet ou source Pharmaceutique
 - Contrôle complet si absence de CoA
 - Etiquetage :
 - Date de réception
 - Référence de contrôle
 - Inscription au registre des MP
 - Date de péremption ou de réanalyse
 - Mise en stock des MP (Libération de la Quarant.)
 - Utilisation : FIFO First In First Out

Contrôle des emballages

- Vérification visuelle des défauts sérieux, différences avec la marchandise attendue
 - Défauts de marketing
 - Défauts esthétiques majeurs
- Vérification de la résistance hydrolytique de la verrerie utilisée (certificat d'analyse et de conformité)
- Vérification des dimensions critiques :
 - Diamètre du col (goulet) du flacon
 - Diamètre et profondeur d'un bouchon ou une capsule
 - Vérification de l'efficacité du joint d'un bouchon
- Vérification de l'étanchéité finale d'un emballage complet

***Avoir une procédure de vérification
et des critères d'acceptation bien établies***

Contrôle des emballages

- **Etiquetage**
 - **L' étiquette est ce qui reste comme information au patient :**
 - S'assurer de l'adéquation et de l'adaptation de l'étiquette
 - Vérifier chaque fois la lisibilité et la justesse de l'information présente sur l'étiquette
 - Vérifier la correspondance de l'information de l'étiquette avec l'ordonnance :
 - Si nécessaire double contrôle
 - Nom du patient
 - Composition du médicament
 - Date de péremption
 - Correspondance du N° de lot
 - Conformité des informations avec l'ordonnancier

Contrôle du produit fini (PF)

- **Contrôles microbiologique et de l'apyrogénicité**
 - **Médicaments stériles fabriqués par « lot » petit ou grand :**
 - La préparation magistrale n'est pas concernée
 - **Test de stérilité (selon Pharmacopée ou méthode équivalente)**
 - **Test de LAL (selon Pharmacopée ou méthode équivalente)**

Contrôle du produit fini

- **Etapes de l'analyse**
 - **Choix de la méthode**
 - **Echantillonnage**
 - **Préparation de l'échantillon à analyser**
 - **Extraction du PA, élimination des interférences**
 - Directement par solvants organiques (plantes, semi-solides et solides)
 - Extraction acide-base
 - Précipitation
 - Séparation d'espèces inorganiques par *distillation*
 - **Analyse de l'échantillon (qualitative ou quantitative)**

Contrôle du produit fini

- **Contrôles Physiques**
 - **Caractéristiques organoleptiques**
 - Apparence
 - Couleur
 - Clarté
 - Odeur
 - Pas le goût !!
 - **pH de la forme finale ou de sa solution**
 - **Refractométrie**
 - **Pouvoir rotatoire (Polarimétrie)**

Contrôle du produit fini

■ Contrôles Physiques

- Densité relative d'un liquide ou d'une solution concentrée
- Viscosité
- Méthodes à la flamme (Absorption atomique, Emission de flamme et Fluorescence atomique)
 - Test à la flamme simple (même allumettes)
- Point de fusion, Point d'ébullition
- Fluorescence native à des longueurs d'onde précises
- Méthodes spectrophotométriques :
 - UV, IR, RMN, SM, RX, RXF, (Colorimétrie)
- Test d'uniformité de poids Ph. (Gélules, comprimés,)

Contrôle du produit fini

■ Contrôles Chimiques

- Méthodes titrimétriques
- Reconnaissance de classes de PA par réactifs :
 - Marquis (formaline/H₂SO₄) : Alcaloïdes (Morphine en violet), Ninhydrine (Acides aminés), Forrest's FPN (sol. aq. FeCl₃, HNO₃, HClO₄) : Phénothiazine, CUSO₄ alcalin : sulfonamides, Mandelin (vanadate), Vitali (HNO₃ fumant)
- Méthodes séparatives
 - Chromatographies : LC, CCM, CP, GC

Analyse de MP ou PF : différences

■ Matière premières

- Substance pure
- Pas d'interférence
- Contrôle de différenciation
- Pas d'analyse Quantitative

■ Produit fini

- Matrice complexe
- Présence de multiples interférents (excipients et adjuvants)
- Analyse quantitative : teneur en PA

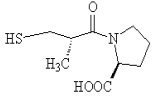
CHOIX ANALYTIQUES DIFFERENTS

Introduction à la formulation pharmaceutique
Contrôle de Qualité

Analyses simplifiées
Exemples de Matières premières

■ **Captopril**

- **Description :**
 - Poudre cristalline blanche ou presque blanche, odeur faible caractéristique
- **Réaction chimiques :**
 - **Test 1**
 - Dissolvez dans HCl 0.1 M VS
 - Ajoutez de l'iode TS
 - La coloration de l'iode disparaît imm apparaît un trouble blanc dans la solution
 - **Test 2**
 - Dissolvez dans l'eau
 - Ajoutez Acétate de Pb 8% TS
 - Il se forme un précipité blanc



Introduction à la formulation pharmaceutique
Contrôle de Qualité

Analyses simplifiées
Exemples de Matières premières

■ **MgSO₄**

- **Description :**
 - Cristaux incolores brillants ou poudre cristalline blanche; inodore; efflorescent (s.f. heptahydraté) à l'air chaud et sec
- **Réaction chimiques :**
 - **Test 1**
 - Dissolvez dans l'eau
 - Ajoutez de l'ammoniaque 10% TS,
 - Il se forme un précipité blanc qui se dissout avec du NH₄Cl 10%.
 - Ajoutez du Na₂HPO₄ 10% et il se reforme un précipité blanc.
 - **Test 2**
 - Dissolvez dans l'eau
 - Ajoutez 3 gouttes de Jaune titan TS + 2 ml de NaOH 8% TS
 - Il y a une coloration rose distincte
 - **Test 3**
 - Dissolvez dans l'eau
 - Ajoutez du HCl 7% TS et BaCl₂ 5% TS
 - Il y a une coloration rose distincte
 - Il se forme un précipité blanc

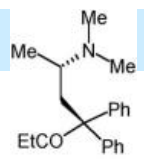
Introduction à la formulation pharmaceutique
Contrôle de Qualité

Analyses simplifiées
Exemples de Matières premières

■ **Goudron de houille**

- **Description :**
 - Liquide visqueux brun-noir ou noir; odeur forte caractéristique rappelant la naphthalène. Il durcit lorsqu'il est exposé à l'air.
- **Réaction chimiques :**
 - **Test 1**
 - Agitez une goutte dans de l'EtOH 75% et filtrer.
 - Le filtrat est jaune et présente une fluorescence vert-bleuâtre
 - **Test 2**
 - Agiter 1 g dans 10 ml d'eau vigoureusement pendant 10 min.
 - Le filtrat est neutre ou légèrement acide au papier pH (contrairement au goudron de bois) et dégage une odeur de naphthalène
 - Ajouter qlq gttes de brome au filtrat et apparaît un trouble jaune (phénols)

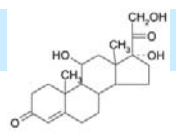
Analyses simplifiées Exemples de Matières premières



■ Méthadone HCl Ph. Eur.

- **Description :**
 - Poudre cristalline blanche, soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'éther
- **Réaction chimiques :**
 - Dans un verre de montre placer 10 mg de substance et ajouter 2 gouttes de réactif de Mandellin. Il se produit une coloration bleue verte.

Analyses simplifiées Exemples de Produits finis



■ HYDROCORTISONE, POMMADE

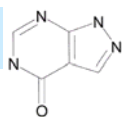
- **Description.**
 - La pommade contient généralement 10 à 25 mg d'hydrocortisone dans 1,0 g d'une base pour pommade appropriée.
- **Préparation de l'échantillon**
 - Prélevez et pesez une quantité équivalente à 20 mg d'hydrocortisone, ajoutez 10 ml d'éthanol 750 g/l TS et chauffez au bain-marie pendant 5 minutes en agitant fréquemment. Refroidissez pour solidifier la base, filtrez et utilisez le filtrat comme solution d'essai après l'avoir divisé en 4 parties égales.

Analyses simplifiées Exemples de Produits finis

■ HYDROCORTISONE, POMMADE

- **Réaction chimiques :**
 - **Test 1 :**
 - Évaporez à sec au bain-marie 1 volume de solution d'essai. Ajoutez environ 2 ml d'acide sulfurique 1760 g/l TS et laissez reposer 5 minutes; il apparaît une coloration jaune avec une fluorescence verdâtre. Versez très prudemment la solution dans 10 ml d'eau; la solution vire au jaune-brunâtre mais la fluorescence persiste (certains excipients peuvent interférer avec la réaction et la solution peut pâlir jusqu'à devenir presque incolore).
 - **Test 2 :**
 - Évaporez à sec au bain-marie 1 volume de solution d'essai. Ajoutez environ 1 ml d'acide phosphorique -1440 g/l TS et chauffez avec précaution; la solution, d'abord incolore, vire au jaune et présente une fluorescence légèrement verdâtre.
 - **Test 3 :**
 - Évaporez 2 volumes de solution d'essai à environ 2 ml au bain-marie et ajoutez un volume égal de tartrate cupro-potassique TS; il se forme un précipité rouge-orangé.

Analyses simplifiées Exemples de Produits finis



■ ALLOPURINOL, COMPRIMÉS

- **Description.**
 - ☞ Un comprimé contient généralement 100 mg d'Allopurinol
- **Préparation de l'échantillon**
 - ☞ Pesez 1 comprimé et calculez la quantité équivalente à 0,030 g d'allopurinol.
 - ☞ Broyez les comprimés, pesez la quantité de poudre calculée ci-dessus, triturez-la avec 10 ml d'hydroxyde de sodium 0,1 M et filtrez. Acidifiez le filtrat avec de l'acide acétique 60 g/l TS, filtrez, lavez le précipité avec 3 ml d'éthanol anhydre R et laissez sécher à l'air pendant 5 minutes. Séchez ensuite à 105°C pendant 3 heures et utilisez le produit desséché comme substance d'essai après l'avoir divisé en 6 parties égales.

Analyses simplifiées Exemples de Produits finis

■ ALLOPURINOL, COMPRIMÉS

- **Réaction chimiques :**
 - ☞ **Test 1 :**
 - Dissolvez 1 partie de la substance d'essai dans 5 ml d'hydroxyde de sodium -80 mg/l TS, ajoutez 1 ml d'iodure potassico-mercurique alcalin TS, portez à ébullition et laissez reposer; il se forme un précipité jaune floconneux.
 - ☞ **Test 2 :**
 - Dissolvez 4 parties de la substance d'essai dans un mélange de 2 ml d'hydroxyde de sodium 80 g/l TS et de 2 ml d'eau. Ajoutez 3 ml d'acide citrique 90 g/l TS et agitez vigoureusement; il se forme un précipité blanc.
 - ☞ **Test 3 :**
 - Dissolvez 1 partie de la substance d'essai dans 25 ml d'eau en chauffant, refroidissez et filtrez. A 5 ml du filtrat (conservez le reste pour l'épreuve 4), ajoutez 1 ml d'ammoniaque 100 g/l TS et 1 ml de nitrate d'argent 40 g/l TS; il se forme un précipité blanc.
 - ☞ **Test 4 :**
 - A 5 ml du filtrat obtenu dans l'épreuve 3, ajoutez 0,5 ml de sulfate de cuivre(II) 160 g/l TS; il se forme un précipité bleu.
