



Licence Es-Sciences et Techniques (LST)

TECHNIQUES D'ANALYSE ET CONTROLE DE QUALITE (TACQ)

PROJET DE FIN D'ETUDES

**CONTROLE DE QUALITE D'UNE MATIERE PREMIERE
DESTINEE A LA
FABRICATION D'UN MEDICAMENT**

Présenté par :

◆ BOUSSIF Mariyem

Encadré par :

◆ Pr. CHAKROUNE Said

◆ Mme. ELHAZZAT Nisrine

Soutenu Le 07 Juin 2016 devant le jury composé de:

- Pr. BOUKIR Abdellatif
- Pr. MISBAHI Houria
- Pr. CHAKROUNE Said

Stage effectué à POLYMEDIC

Année Universitaire 2015 / 2016

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَمَنْ يَتَّقِ اللَّهَ يَجْعَلْ لَهُ مَخْرَجًا
وَيَرْزُقْهُ مِنْ حَيْثُ لَا يَحْتَسِبُ
وَمَنْ يَتَوَكَّلْ عَلَى اللَّهِ فَهُوَ حَسْبُهُ
إِنَّ اللَّهَ بَالِغُ أَمْرِهِ قَدْ جَعَلَ اللَّهُ
لِكُلِّ شَيْءٍ قَدْرًا



Dédicaces

A mes très chers parents, Abdelali et Malika

Deux formidables parents dignes de considération, qui ont fait preuve d'altruisme et d'abnégation inédite, qui ont toujours été là pour moi,

« Vous avez tout sacrifié pour votre enfant n'épargnant ni santé ni efforts. Vous m'avez donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Je suis redevable d'une éducation dont je suis fière ».

A mes chères sœurs, Zineb et Nïama

Deux magnifiques petites sœurs. Qu'elles trouvent dans ce modeste travail l'expression de ma grande considération.

A mon très cher mari, Younes

Un mari merveilleux et exceptionnel qui a toujours cru en moi et en l'aboutissement de mes efforts, je lui offre spécialement cette publication qui, sans le soutien spirituel qu'il ne cesse de me prodiguer, n'aurait jamais vu le jour.

A mes amis, d'hier et d'aujourd'hui, Dounia, Hajar, Imane, Sanae, Ghizlan...

Je vous remercie pour toutes ces années d'amitié et complicité.

Je dédie également ce travail à toute ma famille, à mes collègues et à tous ceux qui me sont proche par le cœur et l'esprit.



Remerciements

De prime abord, je voudrai profiter de l'opportunité qui m'est présentée ici pour exprimer mes sincères remerciements à **M.CHAKROUNE**, qui m'a encadré tout au long de ce travail, pour sa disponibilité, ses conseils judicieux, ses critiques constructives, ainsi que son grand soutien pour pouvoir mener à terme ce travail..

Je tiens à remercier également, **Mme ELHAZZAT**, mon encadrant industriel POLYMEDIC, Responsable du Laboratoire Contrôle de Qualité, qui s'est toujours montré coopérative et prévenante par ses conseils et recommandations pour contribuer à la bonne marche de ce projet mémoire de fin d'études.

Je présente l'expression de ma profonde et sincère gratitude à **Pr.BOUKIR et Pr.MISBAHI** d'avoir acceptés de juger ce travail.

Je suis également sensible à l'honneur que m'a fait **M.OUASSIF et Mlle FERNANI** , équipe de matière première, pour m'avoir bien accueilli, pour l'appui et le soutien qu'il m'ont apporté durant ce projet.

Je remercie également toute l'équipe industrielle pour leur esprit d'équipe et en particulier **Mme.LOUDY, M.MOSLIH , Mlle BAHAOUI, M.REZAIKI, M.GAARA, M.ERROCHDY, etc...**

Je adresse mes sincères remerciements à tous les intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé mes réflexions pour mener à bien ce projet.

Je ne saurai terminer ces remerciements sans un mot de gratitude à l'égard de l'ensemble des professeurs d'encadrement du cycle licence au sein de la FST Fès.



Terminologie

AC : Article de Conditionnement

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AQ : Assurance Qualité

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CQ : Contrôle de Qualité

PF : Produit Fini

PSF : Produit Semi Fini

SCR : Substance Chimique de Référence

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : FORMES GALENIQUES FABRIQUEES PAR POLYMEDIC.....	4
TABLEAU 2 : CONDITIONS CHROMATOGRAPHIQUES D'ANALYSE PAR HPLC DES PHASES MOBILES.....	17
TABLEAU 3-A : RESULTATS DE CONFORMITE DU SYSTEME (SOLUTION TEMOIN B) DES SUBSTANCES APPARENTEES.....	19
TABLEAU 3-B : RESULTATS DU CHROMATOGRAMME DE LA SOLUTION TEMOIN (A) DES SUBSTANCES APPARENTEES.....	19
TABLEAU 3-C : RESULTATS DE LA SOLUTION ESSAI DES SUBSTANCES APPARENTEES.....	20
TABLEAU 4-A : RESULTATS DU CHROMATOGRAMME DE LA SOLUTION (B) DU DOSAGE DE L'OLANZAPINE	22
TABLEAU 4-B : RESULTATS DU CHROMATOGRAMME DE LA SOLUTION TEMOIN (A) DU DOSAGE DE L'OLANZAPINE	23
TABLEAU 4-C : RESULTATS DE LA SOLUTION ESSAI LORS DU DOSAGE DE L'OLANZAPINE ...	23

Liste des figures

FIGURE 1 : LES PRINCIPALES ETAPES DE LA PRODUCTION.....	5
FIGURE 2 : STRUCTURE CHIMIQUE DE L'OLANZAPINE.....	11
FIGURE 3 : HPLC CHROMASTER.....	12
FIGURE 4 : FONCTIONNEMENT SCHEMATIQUE D'UNE CHROMATOGRAPHIE HPLC.....	13
FIGURE 5 : SPECTRUM BX PERKIN ELMER.....	14
FIGURE 6 : TIRATEUR KARL FISHER TITRINO PLUS.....	14
FIGURE 7 : SPECTRE IR DE L'OLANZAPINE.....	16
FIGURE 8-A : CHROMATOGRAMME DU BLANC (MELANGE DE SOLVANTS) DES SUBSTANCES APPARENTEES.....	18
FIGURE 8-B : CHROMATOGRAMME DE LA SOLUTION TEMOIN (B) DES SUBSTANCES APPARENTEES.....	18
FIGURE 8-C : CHROMATOGRAMME DE LA SOLUTION TEMOIN (A) DES SUBSTANCES APPARENTEES.....	19
FIGURE 8-D : CHROMATOGRAMME DE LA SOLUTION ESSAI DES SUBSTANCES APPARENTEES.....	20
FIGURE 9-A : CHROMATOGRAMME DU BLANC DU DOSAGE DE L'OLANZAPINE.....	22
FIGURE 9-B : CHROMATOGRAMME DE LA SOLUTION TEMOIN(B) DU DOSAGE DE L'OLANZAPINE.....	22
FIGURE 9-C : CHROMATOGRAMME DE LA SOLUTION TEMOIN(A) DU DOSAGE DE L'OLANZAPINE.....	23
FIGURE 9-D : CHROMATOGRAMME DE LA SOLUTION ESSAI LORS DU DOSAGE DE L'OLANZAPINE.....	23
FIGURE 10 : LES ELEMENTS CHIMIQUES CONNUS COMME METAL.....	25

Table des matières

INTRODUCTION GENERALE :

PRESENTATION

I. Présentation de la société POLYMEDIC :	4
II. Formes galéniques fabriquées par POLYMEDIC :	4
III. Cycle de production des médicaments :	4
IV. Laboratoire de contrôle de qualité dans POLYMEDIC :	6

Chapitre I : Présentation de la matière première contrôlée et l'instrumentation utilisée

Partie A: Généralités

I. Médicament :	8
II. Contrôle Qualité (CQ) :	8
III. Assurance qualité :	9
IV. Définitions :	10

Partie B : Matière première contrôlée et l'instrumentation utilisée

I. Principe actif : OLANZAPINE.....	11
I.1.Structure chimique et nomenclature scientifique :	11
I.2.Classification :	11
I.3.Propriétés pharmacocinétiques :	11
II. Instrumentation :	12
II.1.Chromatographie liquide à haute performance (HPLC).....	12
II.2.Spectroscopie d'absorption dans l'infrarouge (IR) :	13
II.3.Titrateur Karl fischer :	14

Chapitre II : CONTROLE DE QUALITE DE LA MATIERE ANALYSEE (OLANZAPINE)

I. Contrôle organoleptique :	16
II. Identification :	16

III. Substances apparentées et dosage de l'OLANZAPINE :	17
III.1.Substances apparentées :	17
III.1.1.Protocole d'analyse par HPLC :	17
III.1.2.Procédé et conformité du système :	18
III.1.3.Résultats et interprétations :	18
III.2.Dosage :	21
III.2.1.Protocole d'analyse et conformité du système:	21
III.2.2. Résultats et interprétations:	22
IV. Métaux lourds :	24
IV.1.Définition :	24
IV.2.Toxicité des métaux lourds :	25
IV.3.Toxicité chronique ou aigue :	25
IV.4.Principe de la méthode « Test des métaux lourds » :	26
IV.5.Recherche des métaux lourds dans l'OLANZAPINE :	26
V. Cendres sulfuriques :	27
VI. Teneur en eau :	27

INTRODUCTION GENERALE

L'industrie pharmaceutique marocaine constitue depuis plus de cinquante ans l'un des piliers de l'économie marocaine. Ces dernières années, le secteur a connu un développement soutenu avec un niveau de performance et de savoir-faire reconnus par l'organisation mondiale de la santé.

Aussi le médicament n'est pas un produit banal. Le consommer n'est pas un but mais un moyen pour rétablir ou maintenir un état de santé affecté par la maladie ou le vieillissement. De ce fait, sa production est constamment soumise à des contrôles de qualité afin de garantir la sécurité et la satisfaction des consommateurs. La production du médicament au Maroc connaît quatre niveaux de contrôle :

- ✚ Par le Laboratoire National de Contrôle du Médicament (LNCM), qui dépend de la Direction du Médicament et de la Pharmacie et qui soumet l'octroi de l'AMM (Autorisation de Mise en Marché) à de multiples conditions de contrôle.
- ✚ Par le laboratoire, directement sur chacun des lots fabriqués.
- ✚ Par le ministère de la santé qui peut à tout moment procéder à un contrôle par l'inspection de la pharmacie.
- ✚ Par le convoyeur de licence qui a de nombreuses exigences.

Objectif du stage :

Le stage au sein de l'entreprise POLYMEDIC m'a permis d'acquérir des connaissances pratiques ainsi qu'une connaissance approfondie du secteur d'activité de l'entreprise d'accueil sans oublier bien entendu de développer mes compétences.

Durant la période du stage, de nombreuses tâches m'ont été confiées, la plus importante était de faire un contrôle physico-chimique des matières premières pour :

- ✓ Evaluer la qualité de la matière ;
- ✓ Vérifier la sécurité de la matière avant la production ;
- ✓ Identifier et doser la matière première

PRESENTATION

I. Présentation de la société POLYMEDIC :

L'histoire de cette entreprise a suivi celle des grands laboratoires dans leur propre stratégie d'implantation au MAROC.

L'entreprise porte le nom POLYMEDIC depuis le 27 avril 2001 suite à la reprise de la filiale RHONE POULENC RORER au MAROC par un groupe d'associés.

Le site de production POLYMEDIC fabrique et distribue des formes pharmaceutiques, plus de 32 produits propres à POLYMEDIC.

Le site veille aussi à :

- Sous-traiter d'autres produits à des tiers selon des contrats de façonnage (Sanofi-Aventis, pharma, I pharma)
- Commercialiser des produits négoces pour Bayer Schering pharma, Cooper France, ...
- Fabriquer et distribuer des produits sous licence : Cooper France, Leo Pharma ...

II. Formes galéniques fabriquées par POLYMEDIC :

Les formes galéniques fabriquées au sein de la société POLYMEDIC se présentent comme suivant :

[Tableau 1 : formes galéniques fabriquées par Polymédic](#)

Formes sèches	Comprimés, gélules
Formes liquides	Sirops, ampoules buvables et solutions externes.
Formes pâteuses	Pommades, crèmes, gel

III. Cycle de production des médicaments :

Les procédés de fabrication répondent à des charges bien précises, formalisées spécifiques à chaque produit, et disponibles sur les lieux de travail.

La stricte application des procédures est garantie par des enregistrements sur les dossiers de lot (traçabilité) et contrôlée à divers niveaux.

III.1. Les principales étapes de la production :

La chaîne de fabrication des médicaments au sein de POLYMEDIC suit le processus ci-après

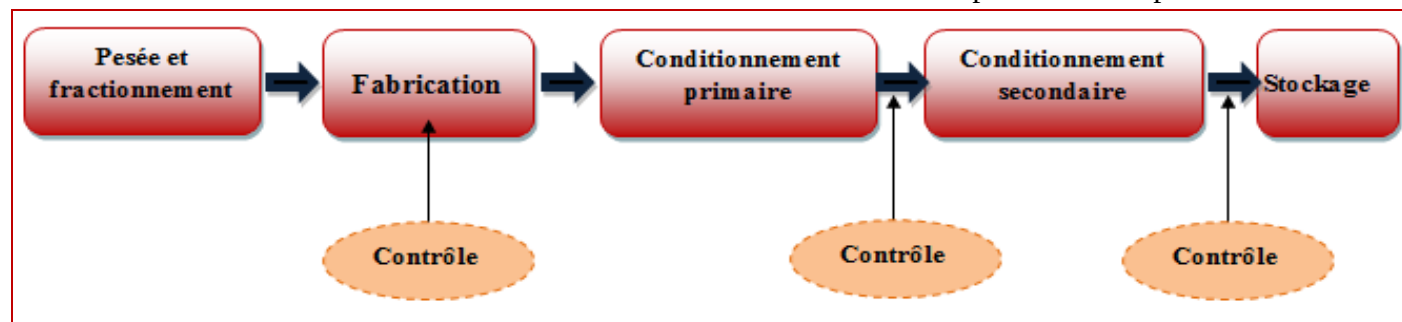


Figure 1 : Les principales étapes de la production

III.2. Circuit des matières :

Au sein de l'établissement pharmaceutique, les matières reçues connaissent un circuit depuis leur arrivée jusqu'à leur libération :

⚡ Prévisions et commande :

Cette étape commence par l'expression des besoins, ensuite par une définition spécifique des achats, suivie par le contact des fournisseurs et l'édition des demandes d'achats puis l'établissement des bons de commande et finalement la relance des fournisseurs.

⚡ Réception :

Elle se passe au niveau du magasin MP/AC, la marchandise est alors mise en quarantaine avant de subir le contrôle.

Le magasin MP/AC comprend des zones de quarantaine pour les MP et les AC (la quarantaine est une zone de stockage dans laquelle les produits attendent l'acceptation après son contrôle qualité).

La mise en quarantaine est toujours précédée d'une vérification documentaire et d'une vérification qualitative et quantitative du produit.

⚡ Laboratoire de contrôle :

Il intervient au début, réalise les contrôles sur la MP/AC et donne son approbation si les résultats sont conformes aux normes prédéfinies. La marchandise passe alors du statut « quarantaine » au statut « conforme ».

⚡ Centrale de pesée :

Elle communique par un SAS avec le magasin MP/AC, c'est le lieu où se fait la pesée des matières premières dans l'ordre de fabrication.

⚡ Production (zone de fabrication) :

Les matières ainsi pesées passent dans les locaux de la production, une vérification de la pesée est alors réalisée et la fabrication du lot peut alors commencer après nettoyage préalable des locaux et équipements.

Laboratoire de contrôle :

Il intervient aussi au cours de la fabrication pour le contrôle des produits PSO (produits semi-oeuvrés).

Production (zone de conditionnement) :

Le conditionnement primaire et secondaire peut démarrer après conformité du produit par le laboratoire de contrôle.

Magasin PF :

L'ensemble du lot est bloqué dans un magasin où des prélèvements d'échantillons sont réalisés par le laboratoire de contrôle : une partie est destinée au contrôle du produit fini et une autre est conservée en échantillothèque.

Libération :

Elle peut être considérée comme le dernier maillon de chaîne de la vie d'un médicament au niveau de l'industrie pharmaceutique, c'est une étape critique qui engage la responsabilité du pharmacien responsable, elle peut donc aboutir soit à une décision d'acceptation du produit fabriqué ou importé, soit bien au contraire à une décision de refus ou de retrait.

L'assurance qualité :

L'Assurance Qualité apporte une garantie supplémentaire de bonnes pratiques de fabrication en validant les moyens de production à tous les niveaux : personnel, locaux, machine, matières et procédés.

IV. Laboratoire de contrôle de qualité dans POLYMEDIC :

Il se divise en deux laboratoires majeurs :

Laboratoire de contrôle physico-chimique :

Comprend 5 salles :

- Salle de contrôle chimique ;
- Salle d'HPLC ;
- Salle de spectroscopie ;
- Salle de pesée.

Laboratoire de contrôle microbiologique :

Comprend :

- Salle de réception des échantillons pour le contrôle ;
- Salle d'ensemencement et culture ;
- Salle de lecture

Salle des réactifs

Chapitre N°1

Présentation de la matière première
contrôlée et l'instrumentation utilisée



Partie A : Généralités

I. Médicaments :

○ Définition :

Toute substance ou composition possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

○ Composition :

Le médicament contient :

- **Un principe actif** : Substance douée de propriétés pharmacologiques et à la base de l'effet thérapeutique.
- **Des excipients** : sans action pharmacologique destiné à faciliter la fabrication, l'administration et la conservation du médicament (liants, lubrifiants, délitants, colorants, édulcorants, conservateurs,...).

○ Qualité des médicaments :

Le système de gestion de la qualité des médicaments est basé sur deux principes :

- Le contrôle de la qualité.
- L'assurance de la qualité.

Ces deux principes sont à appliquer à tous les stades depuis l'achat des intrants pharmaceutiques jusqu'à la distribution du PF.

II. Contrôle Qualité (CQ) :

Action de contrôle qui permet de vérifier que les caractéristiques d'un produit sont conformes aux spécifications définies préalablement dans le dossier d'enregistrement du médicament.

Pour garantir la qualité irréprochable du médicament, les équipes industrielles effectuent de nombreux contrôles qui portent sur les matières premières, les produits semi finis, les produits finis ou encore les articles de conditionnement :

❖ Contrôle de la Matière Première :

Les prélèvements sont effectués par un membre de LC selon une procédure bien définie qui détermine : la quantité à prélever, mode de prélèvement, récipients à utiliser et mode d'étiquetage. Toutes les précautions nécessaires doivent être prises pour éviter les contaminations croisées en cours de prélèvements.

Le contrôle se fait selon la monographie de chaque produit, on suit comme référence la pharmacopée européenne. Il consiste à vérifier les paramètres tels que (pH, solubilité, impuretés et produit de dégradation...).

❖ Contrôle des Articles de Conditionnement :

Comme pour MP, les AC doivent subir un prélèvement selon une procédure d'échantillonnage validée qui précise le nombre à prélever et les niveaux d'acceptabilités et de refus.

Le contrôle se fait aussi bien pour les AC primaires (flacons, tubes, blisters...) que pour les AC secondaires (étuis, notices...).

Les paramètres contrôlés sont : propreté, dimensions, qualité des matières (papier, verre, plastique...), texte, impression, grammage, centrage, collage...

❖ Contrôle en Cours de Fabrication :

Le prélèvement se fait dès la réception d'une fiche de demande de contrôle selon les normes décrites. Ce contrôle est spécifique de chaque forme galénique. Mais, en général, les paramètres contrôlés sont : Aspect, poids moyen, uniformité du poids, dureté, friabilité, humidité résiduelle, écoulement, granulométrie, homogénéité, densité, pH, étanchéité...

❖ Contrôle du Produit Semi Fini et du Produit Fini :

Dès l'entrée du lot de PF au magasin de stockage, des prélèvements d'échantillons sont effectués, une partie est destinée au contrôle et une autre est conservée dans l'échantillothèque durant le temps de validité du produit augmenté d'un an.

Le contrôle de chaque PF se réalise selon son dossier technique. Il consiste à vérifier, la plupart du temps, les paramètres tels que (dissolution, désagrégation, uniformité du poids, dureté, friabilité, poids moyen...), à travers différents tests HPLC (Chromatographie Liquide Haute Performance), UV(Ultra-violet), ou encore Spectroscopie IR (infra-rouge).

III. Assurance qualité :

L'Assurance Qualité :

- ✓ Apporte une garantie supplémentaire de bonnes pratiques de fabrication en validant les moyens de production à tous les niveaux : personnel, locaux, machine, matières et procédés.
- ✓ Accepte ou rejette des matières premières, articles de conditionnement, produits semi-finis, produits finis fabriqués, façonnés et importés pour la libération par le pharmacien responsable.
- ✓ Assure la mise en place du système de gestion de la documentation conformément aux BPF et aux spécifications interne et clients.
- ✓ Approuve les dossiers maîtres de fabrication, de conditionnement et de contrôle conformément aux dossiers d'AMM et aux spécifications des clients donneurs d'ordre.
- ✓ S'assure que les spécifications techniques de contrôle sont conformes aux dossiers d'AMM et aux spécifications des donneurs d'ordre.
- ✓ Approuve les fournisseurs extérieurs.
- ✓ Valide les programmes d'auto-inspections.
- ✓ Assure l'amélioration continue.
- ✓ Assure le traitement et le suivi des anomalies, des retours, et des réclamations, etc.

IV. Définitions :

⚔ Pharmacopée européenne (PH.EUR) :

Institution du Conseil de l'Europe qui a pour but l'élaboration d'une pharmacopée commune c'est-à-dire un ouvrage réglementaire destiné à être utilisé par les professionnels de la santé dont elle définit les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments et des méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer le contrôle.

⚔ Substance Chimique de Référence (SCR) :

Substance ou mélange de substances destinées à être utilisés selon les indications d'une monographie. Les SCR sont des étalons primaires.

⚔ Les impuretés :

Par définition, les impuretés sont des substances étrangères qui existent, même en faibles quantités, dans une autre substance ou un mélange étudié et qui l'altèrent.

La présence des impuretés dans les substances médicamenteuses n'altère pas seulement la stabilité du médicament mais peut aussi avoir une toxicité.

Les impuretés dans les substances médicamenteuses, les excipients et les produits finis sont classés selon les catégories suivantes :

- Les impuretés organiques qui sont dues à la dégradation de la substance active ou proviennent de la synthèse. On parle donc des impuretés de synthèse et de dégradation.
- Les solvants résiduels ou encore les impuretés organique volatiles.
- Les impuretés inorganiques qui comportent les métaux lourds, la cendre sulfurique et l'eau.

Partie B : Matière première contrôlée et instrumentation utilisée

I. Principe actif : OLANZAPINE

I.1. Structure chimique et nomenclature scientifique :

La structure chimique de l'OLANZAPINE est présentée sur la figure 2.

Formule brute : $C_{17}H_{20}N_4S$

Masse molaire : 312,433g/mol

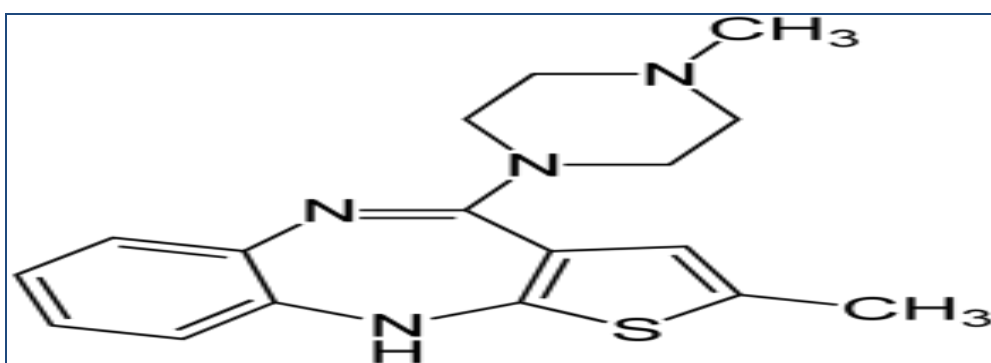


Figure 2 : Structure chimique de l'OLANZAPINE

Selon l'UICPA la nomenclature scientifique de l'OLANZAPINE est :

2-méthyl-4-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-10H-thiéno [2,3-b][1,5] benzodiazépine

I.2. Classification :

L'OLANZAPINE fut le deuxième antipsychotique atypique à obtenir l'autorisation par la FOOD and Drug Administration (FDA) américaine et est devenu un des antipsychotiques atypiques les plus communément utilisés. L'OLANZAPINE est un neuroleptique particulièrement puissant aux importantes propriétés sédatives, anxiolytiques.

I.3. Propriétés pharmacocinétiques :

L'OLANZAPINE présente une cinétique linéaire. Son élimination a une demi-vie de 21 à 54 heures, soit en moyenne 37 heures et demie ou un peu plus qu'une journée complète [deux heures de plus que trente-six heures (36h + 1h30min en moyenne toujours)]. Les concentrations en plasma au repos sont atteintes en environ une semaine. L'OLANZAPINE subit le métabolisme de premier ordre et la disponibilité organique n'est pas affectée par la prise alimentaire.

L'OLANZAPINE a une affinité importante pour les récepteurs de dopamine et de sérotonine. Elle présente également une forte affinité pour les récepteurs d'histamine et les récepteurs alpha-adrénergiques, ce qui explique ses effets anxiolytiques et sédatifs. Enfin, elle présente une affinité plus faible pour les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine.

II. Instrumentation :

II.1. Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

La chromatographie permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification.



Figure 3 : HPLC CHROMASTER

→ Principe :

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique.

La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique.

Le mélange à analyser est injecté puis transporté à travers le système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. En sortie de la colonne, grâce à un détecteur approprié, les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme.

→ Appareillage :

L'appareillage se compose d'un système de pompe, d'un injecteur, d'une colonne chromatographique (éventuellement thermostatée), d'un détecteur et d'un système d'acquisition des données (ou d'un intégrateur ou enregistreur).

La phase mobile, délivrée à partir d'un ou plusieurs réservoirs, circule à travers la colonne, généralement à débit constant, puis passe à travers le détecteur.

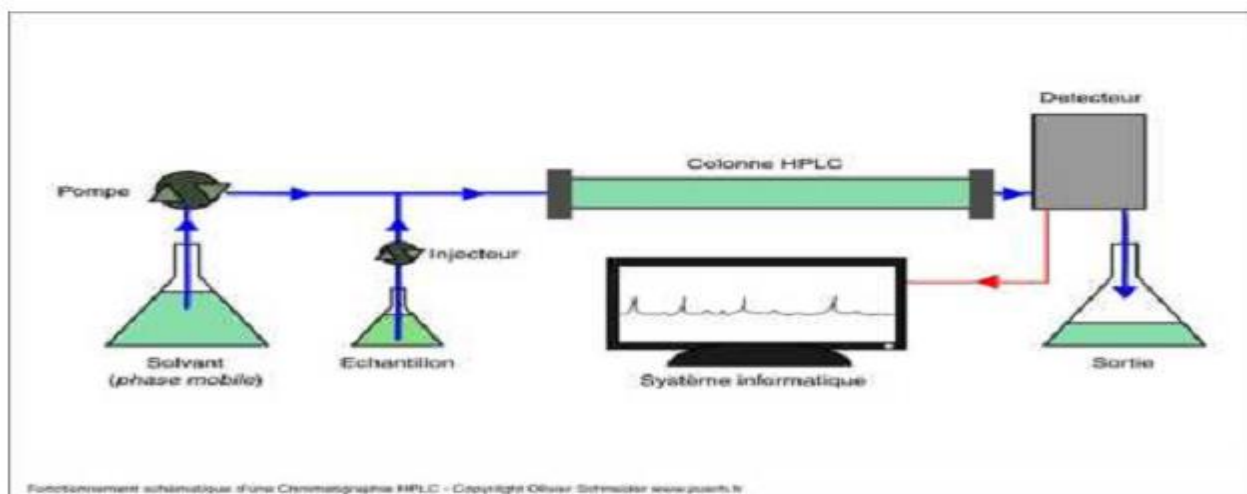


Figure 4 : fonctionnement schématique d'une chromatographie HPLC

- Système de pompe :

Les systèmes de pompage pour chromatographie liquide doivent fournir la phase mobile à un débit constant. Il convient de limiter autant que possible les fluctuations de la pression. Les pompes pour CL peuvent être équipées d'un dispositif de purge qui permet de chasser les bulles d'air emprisonnées.

- Injecteur :

La solution à examiner est introduite dans la phase mobile circulant en tête de colonne, ou à proximité de celle-ci, à l'aide d'un système d'injection conçu pour fonctionner à pression élevée.

- Colonne :

Une colonne spécifique pour le produit à analyser, en inox, de quelques centimètres de longueur et remplie d'une phase stationnaire généralement en silice.

- Détecteur :

Les détecteurs les plus utilisés sont les spectrophotomètres à barrette de diode (détecteur UV/Vis). La détection peut également reposer sur la fluorimétrie, la réfractométrie différentielle, des méthodes électrochimiques, la spectrométrie de masse, la dispersion de la lumière, la radioactivité et d'autres méthodes particulières.

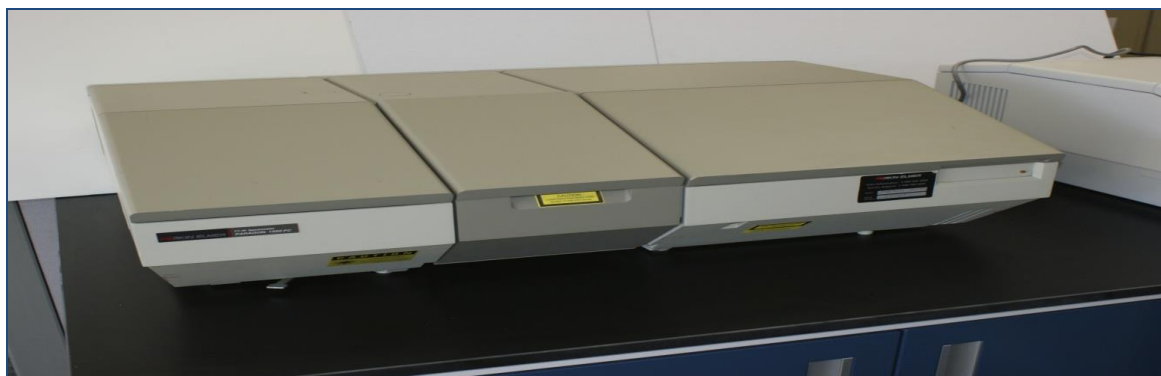
II.2.Spectroscopie d'absorption dans l'infrarouge (IR) :

La spectroscopie infrarouge est l'un des outils les plus utilisés pour la caractérisation et l'identification des molécules organiques.

La spectroscopie infrarouge IR est une méthode de caractérisation rapide et sensible à la plupart des molécules existantes.

○ Principe :

La spectroscopie infrarouge est la mesure de la diminution de l'intensité du rayonnement qui traverse un échantillon en fonction de la longueur d'onde. Le rayonnement infrarouge dispense suffisamment d'énergie pour stimuler les vibrations moléculaires à des niveaux d'énergie supérieurs.



[Figure 5 : SPECTRUM BX PERKIN ELMER](#)

La spectroscopie infrarouge, opérée par le SPECTRUM (voir figure 5), s'utilise principalement pour l'analyse qualitative d'une molécule en mettant en évidence la présence des liaisons entre les atomes (fonctions et groupements). La majorité des applications se situe entre 2,5 et 15 μm soit en nombre d'ondes de 4000 cm^{-1} à 670 cm^{-1} (IR moyen).

II.3. Titrateur Karl Fischer :

La détermination de la teneur en eau constitue une des principales analyses effectuées pour de nombreuses matières premières et produits finis.



[Figure 6 : Tirateur KARL FISHER TITRINO PLUS](#)

Le titrateur volumétrique Karl Fisher, représenté sur la figure ci-dessus, de par sa conception et son algorithme de titrage, permet d'obtenir, rapidement, un résultat fiable ainsi que des indications claires sur la qualité de l'échantillon.

Tous les contrôles réalisés se font suivant la Pharmacopée européenne.

Chapitre N°2

CONTROLE DE QUALITE DE LA MATIERE
ANALYSEE (OLANZAPINE)



I. Contrôle organoleptique :

Le contrôle de qualité de l'OLANZAPINE a été effectué sur un seul contenant.

Aspect :

Poudre cristalline jaune

➔ Contrôle visuel satisfaisant.

Solubilité :

Pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éthanol à 96%

➔ Contrôle de solubilité satisfaisant.

II. Identification :

L'identification de l'OLANZAPINE, se fait par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge IR en la comparant avec l'OLANZAPINE SCR.

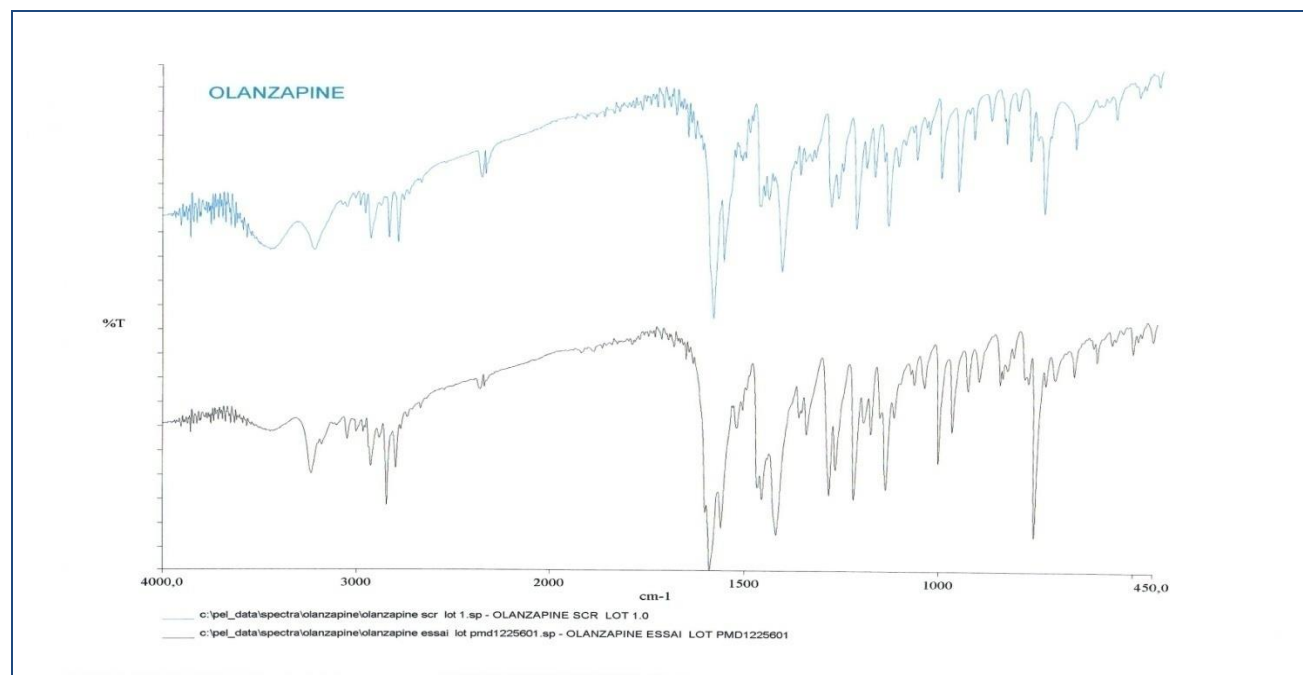


Figure 7 : Spectre IR de l'OLANZAPINE

Interprétation :

On remarque que les deux spectres de l'OLANZAPINE et l'OLANZAPINE SCR sont identiques l'un par rapport à l'autre, le résultat est alors positif.

Le spectre IR montre, en particulier :

- ⚡ La présence d'une vibration d'élongation caractéristique $\nu_{C=C}$ aromatique vers 1560 cm^{-1}
- ⚡ La présence d'une vibration d'élongation ν_{C-H} du groupement $-CH_3-$ vers 2843 cm^{-1}
- ⚡ La présence d'une vibration d'élongation ν_{C-H} du groupement aromatique C-H vers 3051 cm^{-1}
- ⚡ La présence d'une vibration d'élongation ν_{N-H} du groupement amine secondaire vers 3235 cm^{-1}

III. Substances apparentées et dosage de l'OLANZAPINE :

Les substances apparentées ainsi que le dosage de l'OLANZAPINE sont opérés selon la pharmacopée européenne édition en vigueur, par la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC).

III.1.Substances apparentées :

- *Solution A* : dissoudre 13 g de dodécylsulfate de sodium dans environ 1450 ml d'eau, ajouter 5ml d'acide phosphorique et ajuster à pH 2,5 en ajoutant lentement de la solution concentrée d'hydroxyde de sodium. Si un précipité se forme, il doit être redissout avant l'ajustement final du pH. Compléter à 1500 ml avec de l'eau.
- *Mélange de solvant* : mélanger 4 volumes d'acétonitrile avec 6 volumes d'une solution d'édétate de sodium à 37 mg/l dans la solution A.
- *Solution à examiner* : dissoudre 10 mg d'OLANZAPINE dans le mélange de solvants et compléter à 25 ml avec le mélange de solvants.
- *Solution témoin (a)* : prélever 1 ml de la solution à examiner et compléter à 100 ml avec le mélange de solvants. Prélever 1 ml de cette solution et compléter à 10 ml avec le mélange de solvants.
- *Solution témoin (b)* : dissoudre 4 mg d'OLANZAPINE pour conformité du système SCR (contenant les impuretés B,C et D) dans 10ml du mélange de solvants.

III.1.1.Protocole d'analyse par HPLC :

Conditions chromatographiques :

⚡Colonne :

Dimensions : $l = 0,25\text{ m}$, $\varnothing = 4,6\text{ mm}$,

Phase stationnaire : gel de silice octylsilé pour chromatographie R ($5\text{ }\mu\text{m}$),

Température : $35\text{ }^{\circ}\text{C}$

⚡Phase mobile :

Phase mobile A : acétonitrile, solution A (48 :52 V/V)

Phase mobile B : solution A, acétonitrile (30 :70 V/V)

Tableau 2 : Conditions chromatographiques d'analyse par HPLC des phases mobiles

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent V/V)	Phase mobile B (pour cent V/V)
0-10	100	0
10-20	$100 \rightarrow 0$	$0 \rightarrow 100$
20-25	0	100

- ❏ Débit : 1,5 ml/min
- ❏ Détection : Spectrophotométrie à 220 nm
- ❏ Injection : 20 μ L

III.1.2. Procédé et conformité du système :

- ❏ Injecter le mélange de solvants comme blanc ;
- ❏ La solution témoin (a) pour le calcul des impuretés ;
- ❏ La solution témoin (b) pour la conformité du système ;
- ❏ Injecter 20 μ L de solution à examiner.

Solution témoin (b)

- ❏ Résolution : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté D et à l'OLANZAPINE

III.1.3. Résultats et interprétations :

Les résultats obtenus sont illustrés sur les figures 8-a ; 8-b ; 8-c et 8-d.

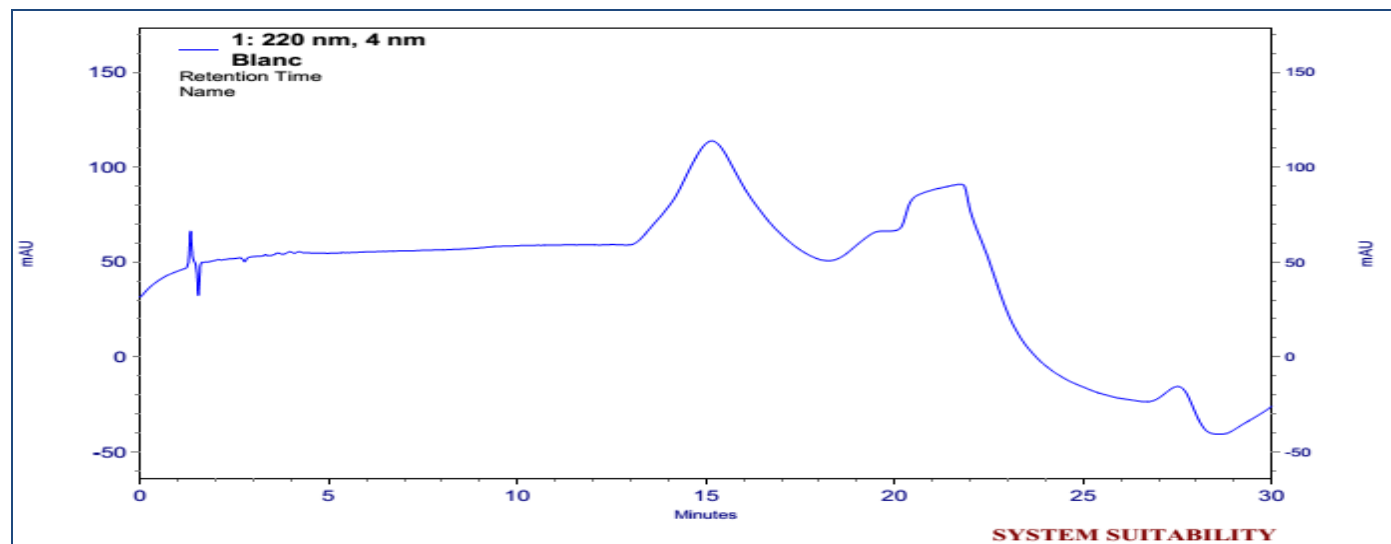


Tableau 3-a : résultats de conformité du système (solution témoin b) des substances apparentées

Nom du composant	Tr(min)	Surface	Résolution
OLANZAPINE	12,85	69582020	1,6
Impureté D	12,27	1131857	

➔ Le chromatogramme de la solution témoin (b) montre tous les pics existants dans la substance chimique de référence (SCR) et qu'on peut trouver dans l'essai d'OLANZAPINE, et nous permet de savoir le temps de rétention de chaque pic, le chromatogramme permet aussi de tester la conformité du système par le calcul de la résolution entre le pic de l'impureté D et celui de l'OLANZAPINE et qui est de 1,6 ce qui respecte la norme (≥ 2)

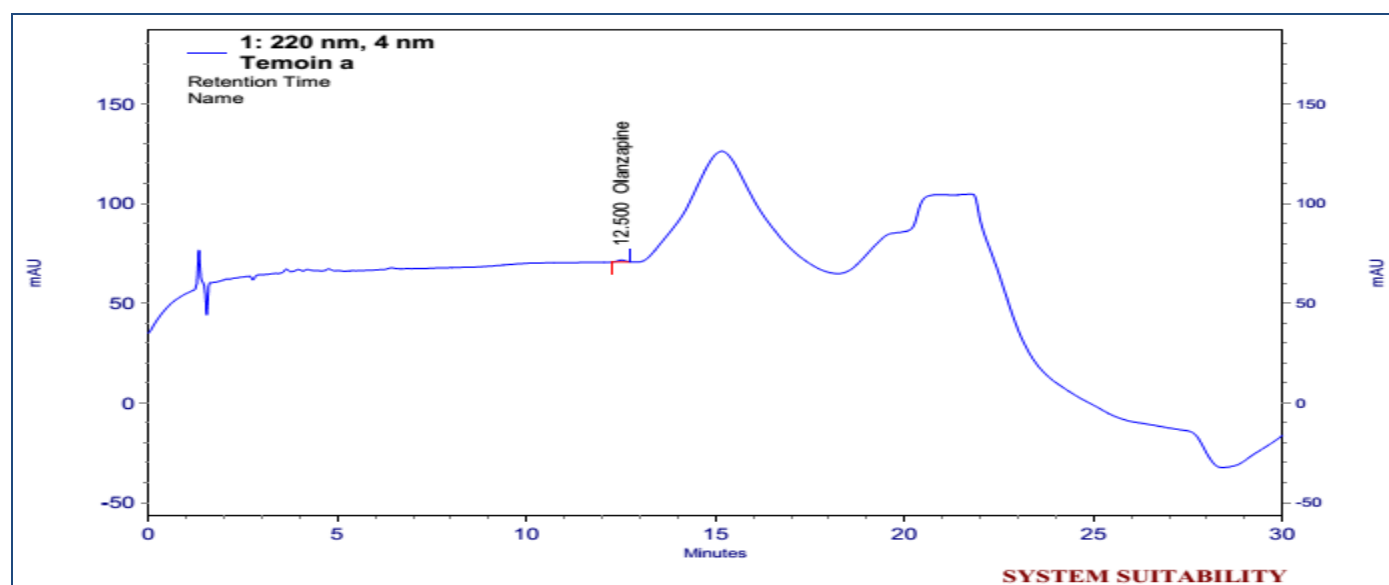


Figure 8-c : chromatogramme de la solution témoin (a) des substances apparentées

Tableau 3-b : résultats du chromatogramme de la solution témoin (a) des substances apparentées

Nom du composant	TR	Surface
OLANZAPINE	12,50	57192

➔ Le témoin (a) montre un pic de l'OLANZAPINE de très faible intensité car le témoin (a) est la plus petite dilution possible de l'essai et qui nous permet de prendre ou non en considération les impuretés inconnues trouvées dans l'essai.

➔ **Détermination de la limite d'exclusion :**

La limite d'exclusion est la limite en dessous de laquelle on ne tient pas compte des pics pour le calcul, elle est égale à 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a)

$$L_E = 57192 \times 0,5$$

$$L_E = 28596$$

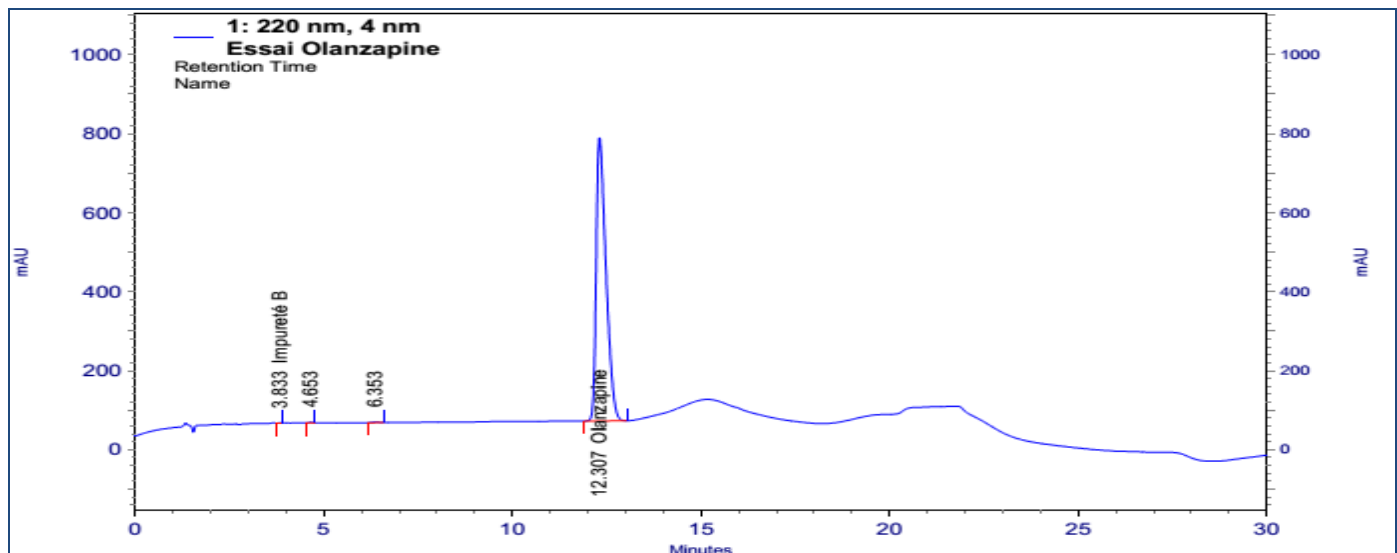


Figure 8-d : chromatogramme de la solution essai des substances apparentées

Tableau 3-c : résultats de la solution essai des substances apparentées

Nom du composant	TR	Surface
Impureté B	3,83	10312
Impureté inconnu 1	4,65	34327
Impureté inconnu 2	6,30	35245
OLANZAPINE	12,307	52058065

➔ Le chromatogramme montre la sortie du pic principal vers 12,307 min, temps proche à celui de l'OLANZAPINE SCR (12,85 min), on note également la présence de l'impureté B (3,83) proche également à celle montrée par SCR, on remarque aussi la présence de deux impuretés inconnues.

Remarque : On remarque que les aires des composants non reconnus sont supérieures à la limite d'exclusion. Par conséquent, il faut calculer le pourcentage des impuretés présentes dans la solution à examiner.

➔ Calcul des impuretés inconnues :

Normes : pour chaque impureté au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent).

La formule qui permet de calculer les impuretés est la suivante :

$$\% \text{Imp} = \frac{Se}{St}$$

St : surface témoin de l'OLANZAPINE

Se : surface d'essai de l'impureté inconnue

$$\% \text{ imp1} = \frac{34327 \times 0,1}{57192}$$

$$\% \text{ imp2} = \frac{35245 \times 0,1}{57192}$$

$$\% \text{ Imp1} = 0,060\%$$

$$\% \text{ Imp2} = 0,062\%$$

➔ **Calcul de l'impureté B :**

Norme : pour chaque impureté B, C ou D, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent)

Facteur de correction : pour le calcul de la teneur, multiplier la surface du pic de l'impureté B par 0,4

$$\% \text{ impB} = \frac{10312 \times 0,15 \times 0,4}{57192 \times 1,5}$$

$$\% \text{ ImpB} = 0,0072 \%$$

III.2. Dosage :

Pour le dosage on doit préparer les solutions suivantes :

- Solution à examiner : dissolvez 50,0 mg d'OLANZAPINE dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.
- Solution témoin (a) : dissolvez 50,0 mg d'OLANZAPINE SCR dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.
- Solution témoin (b) : dissolvez 10 mg d'OLANZAPINE et 1 mg d'impureté A d'OLANZAPINE SCR dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile

III.2.1. Protocole d'analyse et conformité du système:

▣ **Colonne :**

Dimensions : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,

Phase stationnaire : gel de silice octylsilé pour chromatographie R (5 µm),

Température : 35 °C

▣ **Phase mobile** : Mélangez 1 volume d'acétonitrile R et 1 volume d'une solution de phosphate monosodiquemonohydraté R à 6,9 g/L ajustée à pH 2,5 avec de l'acide phosphorique R, et contenant 12 g/L de dodécylsulfate de sodium.

▣ **Débit** : 1,5 ml/min

▣ **Détection** : Spectrophotométrie à 260 nm

▣ **Injection** : 20 µL

▣ **Enregistrement** : 1,2 fois le temps de rétention de l'OLANZAPINE.

▣ **Résolution** : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A et à l'OLANZAPINE.

III.2.2. Résultats et interprétations:

Les résultats obtenus sont illustrés sur les figures 9-a ; 9-b ; 9-c et 9-d.

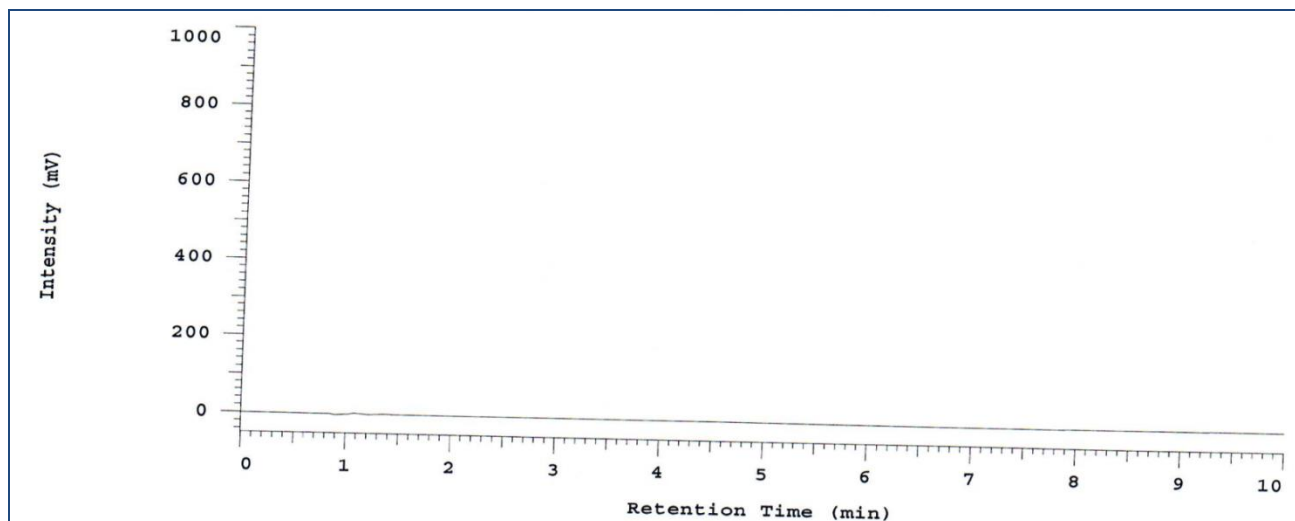


Figure 9-a : chromatogramme du blanc du dosage de l'OLANZAPINE

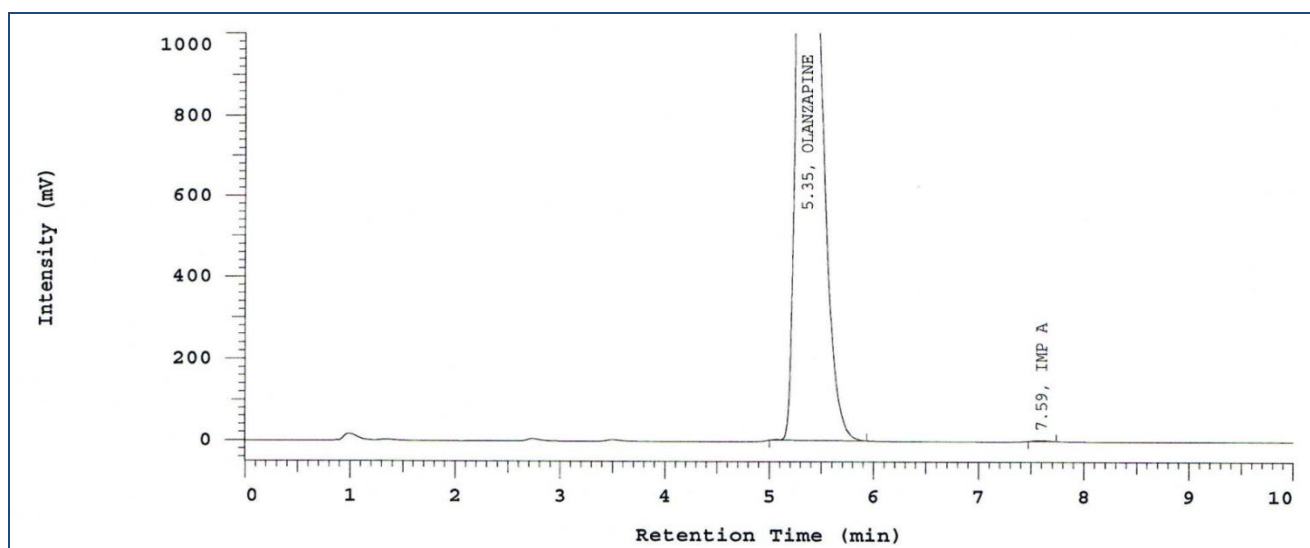


Figure 9-b : chromatogramme de la solution témoin(b) du dosage de l'OLANZAPINE

Tableau 4-a : résultats du chromatogramme de la solution (b) du dosage de l'OLANZAPINE

Nom du composant	T _R	Surface	Résolution
OLANZAPINE	5.35	28896371	3.4
Impureté A	7.59	20469	

➔ Selon la pharmacopée européenne le témoin (b) sert pour s'assurer de la conformité du système en calculant la résolution entre le pic principal et celui de l'impureté A (R=3,4), valeur conforme à la norme (≥ 2).

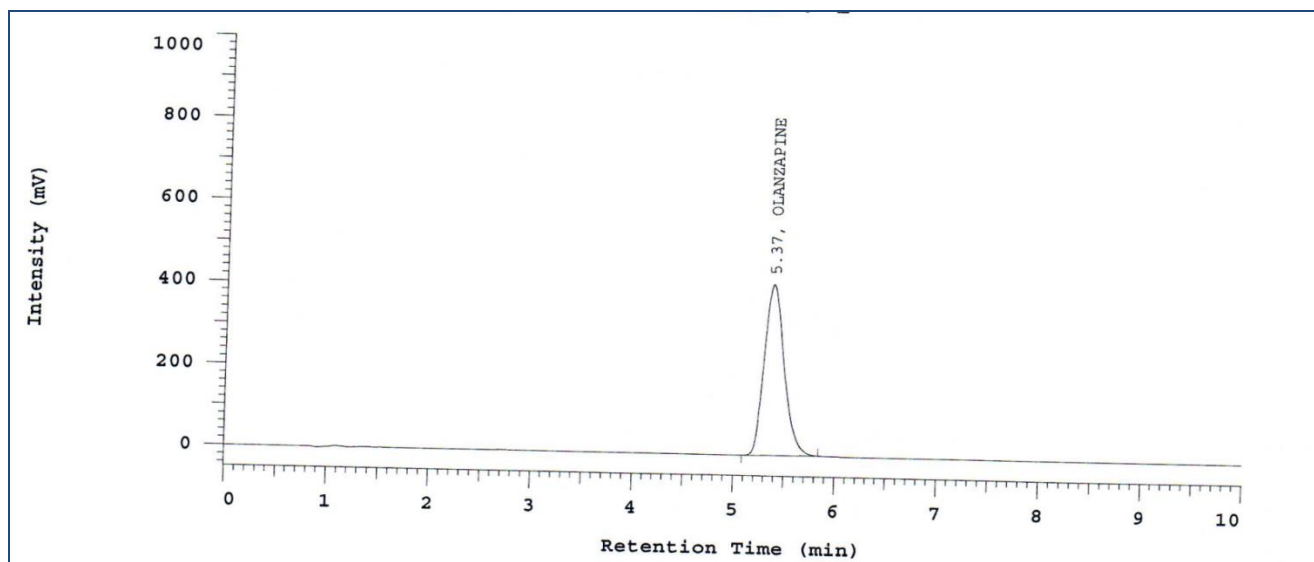


Figure 9-c : chromatogramme de la solution témoin(a) du dosage de l'OLANZAPINE

Tableau 4-b : Résultats du chromatogramme de la solution témoin (a) du dosage de l'OLANZAPINE

Nom du composant	T _R (min)	Surface
OLANZAPINE	5.37	5739324

➔ Le chromatogramme montre un pic de l'OLANZAPINE SCR vers 5,37 min avec une surface de 579324, dont le titre est donné par le fournisseur, et qui sert de référence pour le calcul de la teneur de l'essai.

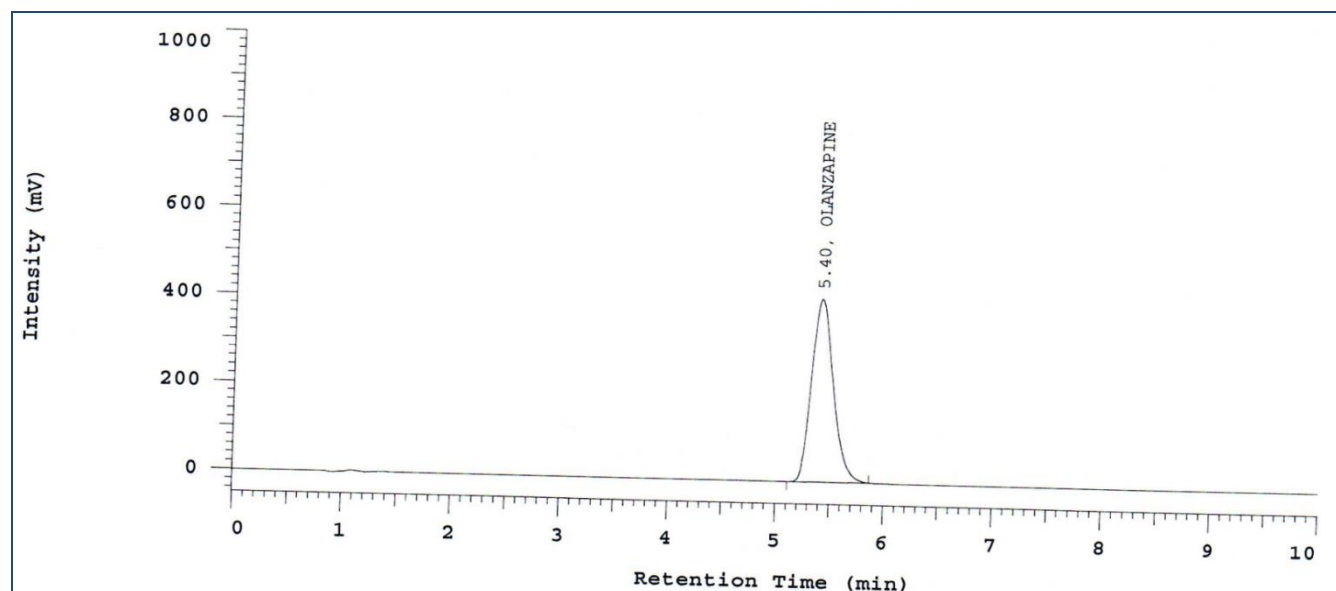


Figure 9-d : chromatogramme de la solution essai lors du dosage de l'OLANZAPINE

Tableau 7 : résultats de la solution essai lors du dosage de l'OLANZAPINE

Nom du composant	T _R	Surface
OLANZAPINE	5,40	5834766

- ➔ Le chromatogramme de la solution essai de l'OLANZAPINE fait apparaître un pic à 5,40 min avec une surface de 5834766, permettant le calcul de sa teneur dans l'essai.
- ➔ **Détermination de la teneur en OLANZAPINE** : Norme : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).
Le calcul de la teneur en $C_{17}H_{20}N_4S$ se fait en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin(a) et en tenant compte de la teneur déclarée de l'OLANZAPINE SCR.

Ce calcul se fait en utilisant la formule suivante selon la pharmacopée européenne

$$T_{\text{olanz}} = \frac{Se}{St} \times \frac{Pt}{Pe} \times T_R \times \frac{100}{100 - Te}$$

T : teneur en OLANZAPINE

Se : surface d'essai de l'OLANZAPINE

St : surface du témoin de l'OLANZAPINE

Pe : prise d'essai de l'OLANZAPINE dans la solution à examiner

Pt : prise témoin de l'OLANZAPINE dans la solution témoin (a)

Te : teneur en eau de l'OLANZAPINE (déjà calculée)

T_R : titre donné par le fournisseur

T_e : teneur en eau

$$T_{\text{olanz}} = \frac{5834766}{5739324} \times \frac{50,04}{50,1} \times 99,8 \times \frac{100}{100 - 0,25}$$

$$T_{\text{olanz}} = 101,6\%$$

- ➔ la teneur en OLANZAPINE obtenue est conforme à la norme donnée par la pharmacopée européenne

IV. Métaux lourds :

IV.1.Définition :

Un métal est une matière naturelle, le plus souvent, son origine est un minerai, il possède des caractéristiques particulières :

- Il est doté d'un éclat particulier.
- C'est un bon conducteur de chaleur et d'électricité.
- Il possède des caractéristiques de dureté et de malléabilité.
- En contact avec les acides donne un sel, et en contact avec l'oxygène donne un oxyde excepté les métaux nobles.
- Il se combine ainsi aisément avec d'autres éléments pour former des alliages utilisables dans l'industrie.
- Il se transporte, change de forme chimique mais ne se détruit pas.

En chimie, dans le classement périodique on distingue trois familles essentielles :

- Les métaux qui constituent la plupart des éléments chimiques.
- Les métalloïdes.
- Les non métaux

En effet, les métaux lourds ne sont pas tous des métaux, de plus les métaux ne sont pas tous classés dans les métaux lourds.

Tableau périodique des éléments

La plupart
des éléments
chimiques sont des
métaux

métaux

non - métaux

1 H																	2 He						
3 Li	4 Be																	5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne
11 Na	12 Mg																	13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar
19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr						
37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe						
55 Cs	56 Ba	57 La	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn						
87 Fr	88 Ra	89 Ac																					
			58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu							
			90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr							

Figure 10 : les éléments chimiques connus comme métal

* : Un métalloïde est un élément qui combine certaines caractéristiques du métal et d'autres caractéristiques opposées, l'absence de conductivité électrique par exemple. L'arsenic est un métalloïde

** : Le cercle indique les éléments cités comme toxiques pour l'homme et l'environnement dans divers documents.

IV.2.Toxicité des métaux lourds :

Aujourd'hui les métaux lourds sont présents dans notre alimentation quotidienne. Il devient très difficile d'éviter l'exposition à ces éléments si répandus dans notre environnement. Il est connu que les métaux à des concentrations bien définies sont des oligo-éléments indispensables à la vie comme le fer, le cuivre, le nickel, le chrome... d'une manière générale, l'empoisonnement par les métaux lourds se traduit par le phénomène de la bioaccumulation. Par définition, le dit phénomène est le processus d'assimilation et de concentration des métaux lourds dans l'organisme.

La bioaccumulation est un processus par lequel un organisme vivant absorbe une substance à une vitesse plus grande que celle avec laquelle il la rejette $V(\text{entrée}) > V(\text{sorties})$.

IV.3.Toxicité chronique ou aigüe :

En règle générale, la toxicité aigüe est généralement rare. Par contre la toxicité chronique peut avoir lieu en donnant des syndromes ambigus comme : le mal de tête, la fatigue, pâleur, vertige, manque de concentration, troubles digestifs, constipation, etc.

Souvent ces syndromes sont mal diagnostiqués et entraînent une maladie chronique parfois silencieuse.

D'une manière résumée on peut citer les principaux dangers des métaux lourds sur la santé dans les points suivants :

- Ils remplacent ou substituent les minéraux essentiels dans le corps et perturbent le fonctionnement des biomolécules.

- Ils ont un effet antibiotique, ce qui augmente la résistance des bactéries.
- Ils changent notre code génétique.
- Ils produisent des radicaux libres.
- Ils neutralisent les acides aminés utilisés pour la détoxification.
- Ils causent des allergies.
- Ils endommagent les cellules nerveuses.
- Ils causent des problèmes neuro-dégénératifs.
- Ils causent des lésions organiques et la maladie cancéreuse.

Lorsque les substances médicamenteuses, les excipients et les produits finis contiennent un métal issu d'un réactif ou un catalyseur utilisé durant la synthèse, la teneur de ce métal doit être recherchée. Les normes de chaque métal résiduel doivent prendre en considération sa classe ou sa toxicité.

IV.4.Principe de la méthode « Test des métaux lourds » :

La méthode de dosage des métaux lourds se base sur la formation d'un précipité M-S « métal-sulfite » caractérisé par une coloration spécifique à chaque métal. Cette réaction de précipitation se fait à pH de 3,5 en présence de Thioacétamide. L'essai consiste à comparer la coloration développée pour la substance à examiner et le témoin de plomb d'une concentration bien définie.

Le test des métaux lourds cité dans la pharmacopée européenne se base sur la précipitation simultanée des ions métalliques présents dans la substance analysée. Cette précipitation se fait via une réaction entre les ions M et H₂S. le gaz H₂S est produit dans la solution par l'hydrolyse de Thioacétamide.



Avec : CH_3CSNH_2 est la Thioacétamide

Et, sitôt formé, le gaz H₂S ne se dégage pas mais il réagit avec les solutions du métal selon cette équation :



IV.5.Recherche des métaux lourds dans l'OLANZAPINE :

Norme : au maximum 10 ppm.

Mélange de solvants : eau R, acétone R (10 : 90 V/V).

Solution à examiner : dissolvez 1,0 g d'OLANZAPINE dans 60 ml du mélange de solvants.

Solution témoin : prélevez 1 ml de solution à 10 ppm de plomb (Pb) et complétez à 60 ml avec le mélange de solvants.

Solution à blanc : 60 ml du mélange de solvants.

A chaque solution, ajoutez 2 ml de solution tampon pH 3,5. Mélangez. Ajoutez 1.2 ml de réactif au Thioacétamide puis mélangez immédiatement et laissez reposer pendant 2 min. filtrez les solutions sur

une membrane filtrante appropriée. Comparez les taches obtenues sur les filtres avec les différentes solutions.

Conformité du système : comparée avec la solution à blanc, la tache obtenue avec la solution témoin présente une coloration noir brun.

Résultat : la coloration noir brun de la tache obtenue avec la solution à examiner n'est pas plus intense que celle de la tache obtenue avec la solution témoin.

V. Cendres sulfuriques :

Chauffez un creuset approprié (de silice, de platine, de porcelaine ou de quartz, par exemple) à 600 ± 50 °C pendant 30 min. laissez refroidir dans un dessiccateur sur du gel de silice ou autre desséchant approprié puis pesez. Dans le creuset, introduisez la prise d'essai puis pesez. Humectez la substance à examiner avec un peu d'acide sulfurique R (généralement 1 ml) . Chauffez doucement jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement de fumées blanches, puis calcinez à 600 ± 50 °C jusqu'à incinération complète du résidu. Veillez à ce qu'il n'y ait aucune émission de flammes lors du procédé. Laissez refroidir le creuset dans un dessiccateur sur du gel de silice ou autre desséchant approprié, puis pesez à nouveau

Calcul du pourcentage du résidu :

$$\% \text{ Cs} = \frac{T_f - T_i}{P_e} \times 100$$

T_f : tare final

T_i : tare initial

P_e : prise d'essai

$$\begin{aligned} \% \text{ Cs} &= \frac{20,0502 - 20,050}{1,0097} \times 100 \\ &= 0,02\% \end{aligned}$$

VI. Teneur en eau :

En utilisant un titrateur Karl Fischer, on détermine la teneur en eau sur une pesée de 0.250 g d'OLANZAPINE on trouve :

$$T_e = 0,25 \%$$

Notre résultat est donc conforme comparé à la norme qui est 1.0 pour cent au maximum.

CONCLUSION GENERALE

Mon stage de fin d'études de licence en Techniques d'Analyses et Contrôle de Qualité (TACQ) effectué à la société POLYMEDIC m'a permis de mettre en pratique mes connaissances théorique acquises durant ma formation, de plus je me suis confrontée aux difficultés réelles du monde de travail.

Après mon intégration dans l'équipe du travail, j'ai eu l'occasion de réaliser plusieurs tâches qui ont constitué une mission de stage globale.

En outre, tous les contrôles physico-chimiques effectués sur la matière première OLANZAPINE ont montré une conformité aux normes exigées par la Pharmacopée européenne :

- La spectroscopie d'absorption par infrarouge est un exemple parfait d'essai qualitatif. C'est une technique qui permet l'identification par comparaison avec un spectre de référence SCR. Elle fournit des informations complètes comme preuve de l'identité du principe actif.
- Le dosage des substances apparentées fait par HPLC a pour objectif de contrôler la présence d'impuretés indésirables toxiques ou non dans la solution à examiner.
- Le dosage des principes actifs a pour but de déterminer avec précision la teneur exacte, exprimée en pourcentage en utilisant la technique HPLC de manière quantitative.
- L'essai des métaux lourds permet de s'assurer de l'absence des métaux lourds dans la substance analysée en comparant sa coloration avec une solution témoin qui en contient.
- Le test des cendres sulfuriques nous permet de savoir le pourcentage des minéraux dans la matière analysée.

Les tests effectués sur la matière première contrôlée sont conformes aux normes, on peut donc dire que la matière est susceptible d'être utilisée dans la fabrication du médicament.

BIBLIOGRAPHIE

[1] : Procédures internes des bonnes pratiques de fabrication

[2] : Les procédures internes de production et du laboratoire de contrôle

[3] : Pharmacopée européenne

