



Licence Sciences & Techniques (LST)

GENIE CHIMIQUE

PROJET DE FIN D'ETUDES

Etudes physico-chimique de la matière première
« CROSPVIDONE »

Présenté par :

RAHALI Youssra

Encadré par :

Mme ZOUBIR Samira (SOTHEMA-BOUSKOURA)

Pr. EL ASSRI Mohammed (FST-FES)

Soutenu le 05 juillet 2021 devant le jury composé de :

Pr. OUAZZANI CHAHDI Fouad

Pr. BOULAHNA Ahmed

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2020/2021

FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUES FES-SAISS

B.P.2202- Route d'Imouzzer- FES

Ligne Directe : 212(0)5 35 61 16 86 – standard : 212(0)5 35 60 82 14

Site web : <http://www.fst-usmba.ac.ma>

DEDICACE

Je dédie ce travail à ma famille, elle qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Particulièrement à *ma très chère mère*, aucune dédicace ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous, vos sacrifices innombrables et votre dévouement firent pour moi un encouragement. Vous êtes et vous restez pour moi ma référence, la lumière qui illumine mon chemin.

A *mon très cher père*, rien ne pourrait suffire pour exprimer mes sentiments envers un être très cher. Ce travail est le résultat de l'esprit de sacrifice dont vous avez fait preuve, de l'encouragement et le soutien que vous ne cessez de manifester.

A *mes frères et à ma chère sœur LOUBNA*, aucune expression ne pourrait traduire tout l'amour que je porte à votre égard. Je vous remercie pour vos encouragements durant tout mon parcours.

A *mes oncles et mes tantes*, votre soutien a été précieux pour moi. Le mérite de ce travail vous revient pour m'avoir soutenu pendant toutes ces longues années d'études.

A *mes chères cousines*, pour tous ces moments passés ensemble, je vous remercie pour le soutien que vous m'avez apporté quand j'en avais le plus besoin.

A *ma chère nièce ABIR*, et *mon cher neveu ZAID*. Je vous adore

A la mémoire de *ma grande mère*, puisse Dieu vous avoir en sainte miséricorde et que ce travail soit une prière pour votre âme.

Du fond du cœur

Merci !

REMERCIEMENTS

Sans l'aide de plusieurs personnes, ce rapport n'aurait pas vu le jour. Je tiens à travers ces mots, à exprimer toute ma gratitude à toutes les personnes qui y ont concouru de près ou de loin.

Mes remerciements vont tout d'abord à mon encadrante Mme ZOUBIR Samira, responsable du laboratoire du contrôle qualité, et à Mme JADLI Fatiha, superviseure matière première au sein de SOTHEMA, pour avoir accepté de m'encadrer, et pour leurs conseils avisés et leurs aides.

Mes vifs remerciements s'adressent à Mme HABTI Soukaina et Mme ZIRAR Najat, pour leur soutien, leur accueil, leur écoute, leur confiance et leur aide tout au long de ce projet.

Je souhaiterais remercier tout particulièrement mon encadrant universitaire Pr EL ASRI Mohammed enseignant-chercheur à FST-FES, pour son encadrement de qualité, son soutien et son apport enrichissant et judicieux. Ainsi qu'au membre du jury, par sa présence à la soutenance de mon projet.

Mes sincères remerciements s'adressent également à tout le corps professoral de FST FES pour les efforts qu'il déploie en vue de nous orienter et enrichir notre formation.

Liste des abréviations

Abréviation	Signification
SOTHEMA	Société Thérapeutique Marocaine
MP	Matière Première
PF	Produit Fini
UV-Vis	Ultraviolet-Visible
IR	Infrarouge
CLHP	Chromatographie liquide Haute Performance
SCR	Substance Chimique de Référence
PH. EUR10.0	Pharmacopée Européenne édition 10

Liste des figures

FIGURE 1 : Procédure de contrôles des MP.....	12
FIGURE 2 : Schéma de principe d'une chaîne d'CLHP.....	15
FIGURE 3 : Montage de distillation.....	26
FIGURE 4 : L'allure d'IR de CROSPVIDONE.....	28
FIGURE 5 : Chromatogramme de la solution témoin (a)	30
FIGURE 6 : Chromatogramme d'impureté(a) dans l'essai.....	31

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : Position des bandes et tolérances associées acceptables.....	17
TABLEAU 2 : Présentation du CROSPVIDONE	20
TABLEAU 3 : Conditions chromatographiques	23
TABLEAU 4 : Aspect du CROSPVIDONE	27
TABLEAU 5 : Solubilité du CROSPVIDONE	27
TABLEAU 6 : Résultats de réaction colorée	28
TABLEAU 7 : Résultats d'identification du CROSPVIDONE par résidu du tamisage.....	28
TABLEAU 8 : Résultats de peroxydes dans UV-Vis	29
TABLEAU 9 : Résultats de substances hydrosolubles	29
TABLEAU 10 : Résultats perte à la dessiccation	29
TABLEAU 11 : Résultats de cendres sulfurique	30
TABLEAU 12 : Résultats du chromatogramme du témoin (a).....	31
TABLEAU 13 : Résultats du chromatogramme de l'essai.....	32
TABLEAU 14 : Résultats du Dosage.....	32

Sommaire

DEDICACE.....	2
REMERCIEMENTS	3
LISTE DES ABREVIATIONS.....	4
LISTE DES FIGURES	5
LISTE DES TABLEAUX.....	5
INTRODUCTION.....	7
<u>Partie théorique : Généralités sur la matière première pharmaceutique</u>	
I. Présentation de SOTHEMA.....	9
II. Matières premières pharmaceutiques.....	11
III. Procédure de contrôles des matières premières.....	11
IV. Instrumentations.....	14
<u>Partie pratique : Contrôles physico-chimiques de CROSPVIDONE</u>	
I. Contrôles physico-chimiques.....	20
II. Résultats et discussion.....	27
Conclusion.....	33
Bibliographie.....	34
Table de matières.....	35
Table des annexes.....	39

Introduction

L'industrie pharmaceutique est confrontée à deux enjeux majeurs : le développement de nouveaux médicaments ainsi que leur production dans des conditions qui assurent l'efficacité et la qualité du produit fini. Pour la garantir, l'industrie pharmaceutique doit porter une attention toute particulière à la matière première. Cette opération doit être réalisée judicieusement. En effet Tous les composants de médicament, qu'ils soient substances actives ou excipients, sont administrés aux utilisateurs. Leur qualité est déterminante pour assurer la sécurité et l'efficacité du médicament.

Le contrôle de qualité des matières premières doit suivre des procédures bien définies, qui doivent répondre au principe de bonnes pratiques de fabrication en vue d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant à leur autorisation de fabrication et de mise sur le marché

Ces contrôles incluent la vérification de l'identité, de la pureté et de la teneur et se font suivant les directives de la pharmacopée ou du fabricant.

L'objectif de ce travail est de vérifier la conformité de la matière première «CROSPVIDONE » par une étude physico-chimique réalisé au sein du laboratoire de SOTHEMA

La première partie de ce travail répondra aux questions suivantes

Qu'est-ce qu'une matière première ?

Quelles sont les différentes étapes de la réception jusqu'à la libération des matières premières ?

Quelles sont les instruments utilisés dans notre étude ?

La seconde partie qui est expérimentale, abordera la méthodologie et présentera l'analyse physico-chimique dans le cas d'un excipient « CROSPVIDONE »



Partie Théorique

Généralités sur la matière première pharmaceutique

I. Présentation de SOTHEMA

1. Historique

L'aventure SOTHEMA démarre en 1976, avec pour principale activité la fabrication d'un dentifrice et d'un bain de bouche. Parallèlement, l'entreprise s'attache à développer des partenariats avec plus d'une trentaine de laboratoires internationaux reconnus au niveau mondial. Grâce à ces partenariats, l'entreprise a été parvenue à placer des médicaments pionniers au Maroc et s'est forgé un positionnement de spécialiste dans plusieurs activités. Ces médicaments sont devenus des marques phares dans les officines du Royaume. Ces dernières années, SOTHEMA a orienté son développement vers l'international. Une partie non négligeable de sa production est destinée à l'exportation. Elle compte également, dans sa dynamique d'internationalisation, sur l'ouverture des filiales dans des pays à fort potentiel de développement. Une première filiale, WEST AFRIC PHARMA, a vu le jour au Sénégal en 2004 sa production est destinée aux pays de la zone CFA et de l'Afrique de l'ouest.

1976 : Date de création de SOTHEMA

1981 : Lancement du premier site de production

1983 : Début de production de l'insuline et des solutions injectables

1990 : Début du façonnage

1998 : Lancement de l'unité pénicilline

2000 : Lancement de l'unité céphalosporines

2004 : Ouverture de l'unité West Afrique Pharma au Sénégal

2005 : Introduction en Bourse

2009 : Lancement des unités des blocs stériles

2010 : Acquisition du site Novartis Maroc

2. Chiffres clés de l'entreprise :

45 ans d'expérience

35 Laboratoires commettants internationaux

5 unités de production

1000 collaborateurs dont 100 cadres

300 produits commercialisés

60 millions d'unités produites par an

100 millions d'euros de chiffres d'affaires par an

9% de parts de marché

3. Sites de production :

➤ Unité des blocs stériles :

Sur une surface de 11000 m² couverts, l'unité des blocs stériles est la première usine au Maroc dédiée aux injectables. Avec ses lignes de productions spécialisées et automatisées, l'unité offre une capacité de production pouvant atteindre jusqu'à 60 millions d'unités par an. Grâce à cette unité, SOTHEMA est capable de répondre à d'importants besoins de sous-traitance industrielle.

➤ Unité principale :

Polyvalente, cette unité convient à la fabrication de toutes les formes galéniques non antibiotiques. Elle comporte un département formes sèches (comprimés, effervescents, gélules et sachets), un département liquide (sirop, ampoules buvables, solutions externes) et un département pâteux (pommades et suppositoires).

➤ Unité Céphalosporine :

SOTHEMA est le premier laboratoire au Maroc ayant ouvert une unité spécialisée dans les céphalosporines. Cette unité est composée d'un bloc formes sèches pour la fabrication des comprimés, des poudres pour solutions buvables et des gélules ainsi que d'un bloc pour les injectables en poudre.

➤ Unité Solutés Massifs :

Cette unité est dédiée à la fabrication des sérums en poches souples NACL et Glucose. SOTHEMA est le premier laboratoire pharmaceutique au Maroc fabriquant les sérums en poches souples pour perfusion.

➤ Unité pénicillines :

Cette unité est dédiée à la fabrication des comprimés, des granulés, des gélules et des antibiotiques bêta-lactamines.

4. Laboratoire analyse pharmaceutique

Laboratoire de contrôle de qualité joue un rôle fondamental dans l'entreprise pharmaceutique accompagnant la production du début jusqu'à la fin de la fabrication du médicament. Il est constitué de trois unités :

➤ **Unité de recherche et développement** : Validation des méthodes et des procédés analytiques

➤ **Unité de contrôle physico-chimique** : Sa mission est de réaliser des contrôles physico-chimiques des MP (vérifie si elle est valable pour l'utilisation dans la

production), et des PF (la dose du principe actif est la même indiquée sur le produit fini) et des produits en cours,

- **Unité de microbiologique** : assure une bonne qualité hygiénique des MP et des PF

II. Matières premières pharmaceutique

Des substances destinées à être utilisés pour la fabrication d'un médicament sous formes de :

Substance(s) active(s)

Excipient(s)

1. Principe actif

Un composant actif d'un médicament, en très faible proportion dans le médicament par rapport aux excipients exerce une action pharmacologique, immunologique ou métabolique en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques, ou d'établir un diagnostic médical. Il a un rôle **thérapeutique** comme : antibiotique, anti-inflammatoire, antidiabétique...

2. Excipient

C'est tout composant autre que le principe actif présent dans le médicament. Il dispose d'une seule propriété qui est **L'inertie** c'est-à-dire un manque d'activité et de réaction, il est dépourvu d'effet thérapeutique. Son rôle est :

- Améliorer l'efficacité du principe actif
- Faciliter son administration c.-à-d. présenter le médicament sous une forme adaptée pour la voie d'administration souhaité (solutions injectables, buvables, comprimé, suppositoire...),
- Modifier le goût et l'odeur du médicament comme des aromatisants, des colorants qui font mieux accepter le médicament par le malade
- Améliorer la conservation du médicament

Exemples : Les excipients liquides (alcool éthylique), les dérivés du sucre, les glycérides, l'amidon, arôme citron

III. Procédure de contrôle des Matières premières

Le contrôle de la MP de sa réception jusqu'à sa libération se fait suivant des fiches techniques établies à partir de la pharmacopée européenne ou des spécifications du fournisseur

1. Pharmacopées

Des recueils réglementaires régulièrement mis à jour et destinés aux professionnels de santé utilisateurs de MP ou en charge de préparation pharmaceutique, et aux laboratoires chargés des contrôles de qualité et service d'évaluation des médicaments

Ils définissent les critères de pureté des MP ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments et aussi les méthodes d'analyse à utiliser pour assurer le contrôle.

Les pharmacopées sont constituées de plusieurs monographies.

2. Monographies

Sont un ensemble de spécifications définissant des caractéristiques qualitatives et quantitatives des MP ou PF. On distingue :

- les monographies générales, décrivant de manière générale les contrôles à réaliser
- les monographies spécifiques, décrivant les contrôles spécifiques à réaliser pour une substance ou un produit pharmaceutique donné(e)

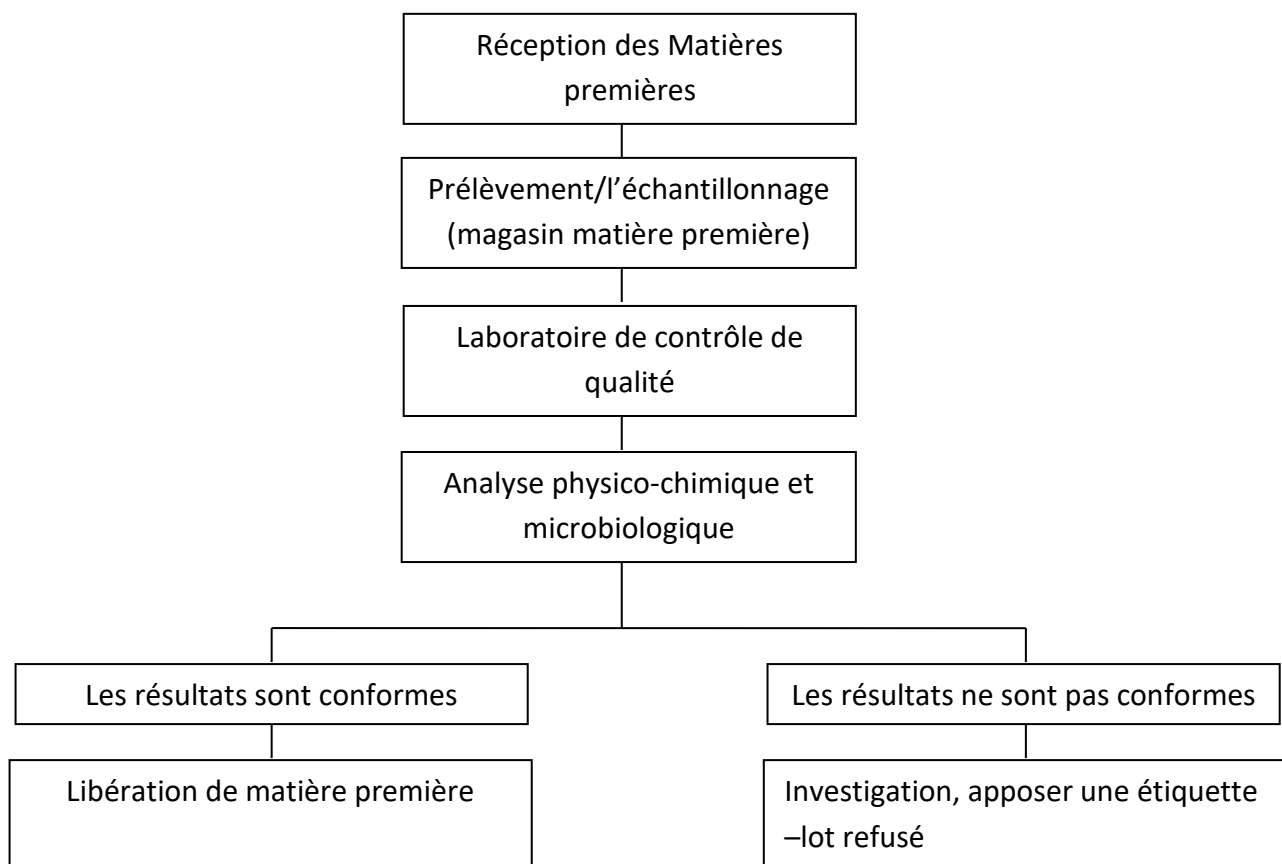


Figure 1 : procédure de contrôle des Matières premières

3. Réception des matières premières

Tous les produits réceptionnés doivent être vérifiés (l'intégrité des récipients, leur fermeture, la correspondance entre la commande, le bon de livraison et l'étiquette du fournisseur) pour

s'assurer que la livraison correspond bien à la commande si c'est conforme on passe au prélèvement.

Oppose sur chaque contenant deux étiquettes

- Une étiquette rouge : comportant les désignations
 - Ne pas utiliser
 - Non prélevé
 - Non contrôlé
- Une autre étiquette
 - Le nom utilisé dans l'établissement et le numéro de code interne
 - La référence, à une monographie de la pharmacopée
 - Le nom du fournisseur

4. L'échantillonnage

Une opération importante au cours de laquelle seule une petite fraction de lot est prélevée. Cette évaluation doit se faire selon une méthode appropriée, car un échantillon mal prélevé risque de donner des renseignements faux, on doit tenir compte du fait que la substance peut être ou non considérée comme uniforme. Cette technique s'applique à toutes les réceptions de MP en vue de constituer les échantillons moyens pour l'analyse physicochimique. L'identification se fait sur chaque échantillon individuel.

Affecter un N° de contrôle à chaque MP

Selon le besoin, les MP sont planifiées pour passer au contrôle

5. Laboratoire de contrôle de qualité

Contrôler les paramètres physico-chimiques et/ou microbiologiques

Avant d'entamer le contrôle, le technicien se réfère à la monographie de la matière première en question

a. Caractères Organoleptiques

On qualifie d'organoleptique tout ce qui est susceptible d'exciter un récepteur sensoriel. Ainsi l'apparence (exemple : blanc ou blanc-jaune), l'odeur et le goût dans les cas des arômes, la texture (poudre cristalline ou paillettes)

b. Identification

Confirmer l'identité de la substance. Il y'a des substances actives ou des excipients possédant des structures voisines, pour permettre de les distinguer les uns des autres, les tests doivent être suffisants

c. Essai :

Limiter les impuretés dans les substances chimiques en usage pharmaceutique

Le responsable labo MP note la conclusion de l'étude des résultats

d. Dosage :

Contrôle de la teneur en substance dans la MP

- Si le résultat est conforme, il édite les étiquettes vertes « accepté »
- Si le résultat n'est pas conforme, investigation, apposer une étiquette rouge « lot refusé »

Afin d'effectuer ces contrôles on aurait besoin d'utiliser plusieurs appareils

IV. Instrumentations

1. Chromatographie Liquide à Haute Performance

a. Définition

Une des techniques les plus utilisées dans les laboratoires d'analyse chimiques. Elle est qualitative et quantitative qui permet l'identification, la séparation et le dosage de composés chimiques dans un mélange liquide, même à l'état de traces (concentrations infimes de l'ordre de parties par millier)

b. Principe

La chromatographie liquide est une technique de séparation chromatographique reposant sur la distribution différentielle des espèces entre deux phases non miscibles, une phase stationnaire contenue dans une colonne et une phase mobile liquide qui traverse, par percolation cette phase stationnaire

La chromatographie liquide est principalement fondée sur les mécanismes d'adsorption, de distribution de masse, d'échange d'ions, d'exclusion ou d'interaction stéréochimique

Cette dernière requiert une instrumentation caractérisée par sa capacité à supporter des pressions plus élevées (pouvant typiquement atteindre 100 MPA), de faibles volumes extra-colonne pour diminuer l'élargissement des pics, un système de mélange optimisé en mode gradient et une fréquence d'acquisition accrue des signaux transmis par le système de détection

c. Appareillage

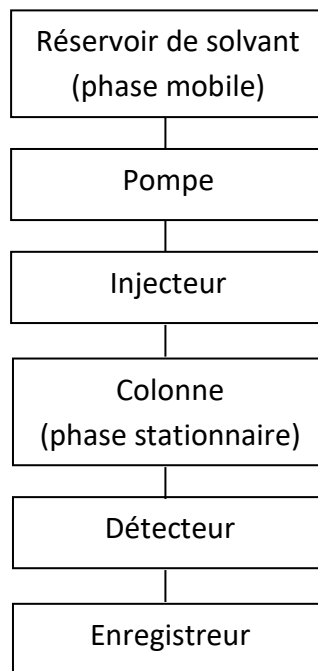


Figure 2 : schéma de principe d'une chaîne d'CLHP

i. Réservoir de solvant

On trouve une bouteille en verre dans lequel plonge un tube avec une extrémité filtrante

ii. Systèmes de pompage

Doivent fournir la phase mobile à un débit contrôlé et à une pression élevée. Ces systèmes pilotés par microprocesseur sont capables de délivrer avec exactitude une phase mobile de composition constante (élution isocratique) ou variable (gradient d'élution), selon un programme défini

iii. Injecteurs

La solution à examiner est introduite dans la phase mobile circulante en tête de colonne, ou à proximité de celle-ci, à l'aide d'un système d'injection conçu pour fonctionner à pression élevée. Les injections peuvent être à boucle fixe ou à volume variable, à fonctionnement manuel ou pilotés par un échantillonneur automatique

iv. Colonne

De longueur et de diamètre intérieur variables, remplie par un support apte à séparer les substances dans un intervalle approprié de grandeurs moléculaires elle peut être précédée d'une pré-colonne, courte, remplie de la même phase stationnaire, ce qui sert à retenir certaines impuretés, et aussi elle augmente la durée de vie de la colonne principale en préservant ses performances

➤ **Phase stationnaire normale :**

Constituée de gel de silice, ce matériau est très polaire, il faut donc utiliser un éluant apolaire

Lors de séparation les produits polaires sont retenus dans la colonne, et les produits apolaires sortent en tête

➤ Phase stationnaire inverse

Est majoritairement composée de silice greffée, cette phase est apolaire est nécessite donc un éluant polaire (le plus souvent des mélanges de méthanol ou d'acétonitrile avec de l'eau), dans ce cas les composés polaires qui seront élués en premier

v. Détecteur

Suit en continu l'apparition des solutés, En utilisant des détecteurs choisis selon la nature et les propriétés des solutés. Le détecteur le plus utilisé en CLHP est un spectrophotomètre d'absorption UV-visible relié à la sortie de colonne

2. Infrarouge

a. Définition

Les bandes d'absorption observées dans les spectres IR sont caractéristiques des groupements fonctionnels constitutifs de la substance considérée, d'où l'utilisation très répandue de la spectroscopie IR pour l'identification et l'analyse structurale. La spectroscopie IR permet cependant aussi des applications quantitatives, qui nécessitent d'établir une relation mathématique entre l'intensité du rayonnement absorbé par l'échantillon et la concentration du composant considéré dans l'échantillon

b. Principe

La spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge, ou spectroscopie infrarouge, repose sur l'interaction entre rayonnement infrarouge et matière : le rayonnement IR affecte l'énergie vibrationnelle des molécules et entraîne des vibrations intramoléculaires et intermoléculaires à des fréquences propres, d'où l'obtention d'un spectre d'absorption présentant des bandes caractéristiques des groupements fonctionnels en présence.

c. Equipement

- Une source lumineuse polychromatique appropriée
- Un interféromètre
- Un dispositif de présentation de l'échantillon (porte-échantillon, par exemple)
- Un détecteur
- Un logiciel approprié assurant le pilotage de l'instrument ainsi que l'évaluation spectrale et le traitement des données

d. Contrôle des performances de l'équipement

L'exactitude de l'échelle de nombre d'ondes et la résolution spectrale sont des paramètres critiques et doivent être vérifiées. Les contrôles décrits ci-après peuvent être utilisés pour la vérification des performances de l'instrument et pour la qualification. Ils peuvent également servir d'essais de conformité du système.

Le contrôle de ces paramètres est effectué au moyen de matériaux de référence appropriés, dont le choix et la présentation sont fonction du mode de mesure utilisé

Echelle de nombre d'ondes

Cette vérification est typiquement effectuée au moyen d'un film de polystyrène présentant des bandes d'absorption dans l'IR aux nombres d'ondes indiqués dans le tableau

Position des bandes (cm ⁻¹) (Transmission)	Tolérance (cm ⁻¹)
906,6	±1
1028,3	±1
1601,2	±1
3060,0	±1

Tableau 1 : position des bandes et tolérances associées acceptables obtenus avec le film de polystyrène utilisé pour vérifier l'exactitude en nombre d'ondes

i. Résolution spectrale

La vérification de la résolution spectrale est typiquement effectuée au moyen d'un film de polystyrène d'environ 35µm d'épaisseur

Critère d'acceptation : la différence d'absorbance entre le minimum d'absorption de 2870 cm⁻¹ et le maximum d'absorption de 2849,5 cm⁻¹ est supérieure à 0,33. La différence d'absorbance entre le minimum d'absorption de 1589 cm⁻¹ et le maximum d'absorption de 1589 cm⁻¹ est supérieure à 0.08

3. L'ultraviolet et le visible

a. Définition

La spectroscopie UV-Vis est traditionnellement utilisée dans les laboratoires. Elle est basée sur la propriété des molécules d'absorber des radiations lumineuses de longueur d'onde déterminée, pour l'analyse quantitative et qualitative des échantillons liquides

b. Principe

La spectroscopie dans l'ultraviolet et le visible (UV-Vis) repose sur la propriété que possèdent les atomes, molécules et ions d'absorber la lumière à certaines longueurs d'onde du spectre ultraviolet (environ 180-400 nm) et visible (environ 400-800 nm). Cette absorption

s'accompagne de modifications énergétiques qui se traduisent par des transitions électroniques temporaires, c'est-à-dire le passage d'électrons à un état excité de niveau l'énergie supérieur. Dans les molécules et les ions moléculaires, chaque niveau d'énergie comporte plusieurs sous-niveaux vibrationnels et rotationnels, ce qui permet un très grand nombre de transitions énergétiquement proches, en général impossible à séparer, et explique que l'on observe des bandes (et non des raies) d'absorption. Ces bandes sont caractéristiques des groupements fonctionnels et liaisons présents dans une molécule

Les mesures de spectroscopie dans l'UV-Vis consistent à exposer un échantillon à un rayonnement lumineux et à mesurer l'atténuation et/ou la diffusion de la lumière émergente (transmise ou réfléchi), à une longueur d'onde unique ou sur un intervalle de longueur d'onde spécifié

c. Equipement

Les spectrophotomètres utilisés pour les mesures dans le domaine UV-Vis comprennent typiquement :

- une source lumineuse appropriée avec une lampe pour la région UV, et une autre pour la région du visible, ou lampe xénon pour couvrir la totalité du domaine UV-Vis comportent souvent deux sources)
- un monochromateur (pour sélectionner une seule longueur d'onde spécifique)
- lentilles ou miroirs, qui acheminent la lumière au sein de l'instrument
- un dispositif de présentation ou d'examen de l'échantillon, qui peut être, par exemple une cuve à échantillon traditionnelle, une sonde à fibre optique ou une cellule de transmission immergée (à fenêtre transparente au rayonnement UV-Vis, en quartz qui n'absorbe pas ou peu les rayonnements UV Visible émis par la lampe)
- des systèmes informatisés appropriés de traitement et d'évaluation des données.



Partie pratique
Contrôles physico-chimiques de
CROSPROVIDONE

I. Contrôles physico-chimiques de CROSPVIDONE

➤ Présentation d'excipient

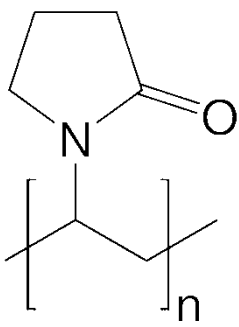
Structure chimique	
Identification	
Nom	CROSPVIDONE ou POLYVINYLPOLYPYRROLIDONE
Nomenclature chimique	1-éthénylpyrrolidine-2-one
Numéro CAS	9003-39-8
Propriété	
Formule chimique	$(C_6H_9NO)_n$
Poids moléculaire	111,1
Point de fusion	150 à 180°C

Tableau 2 : présentation de CROSPVIDONE

CROSPVIDONE est utilisée comme agent désintégrant dans les formulations de comprimés et comme stabilisant pour les substances actives sensible à l'humidité, on le trouve dans les médicaments de l'hypertension, cardiaque, antibiotique, vitamine...

1. Caractères organoleptiques

a. Aspect

Le contrôle visuel de l'excipient est réalisé pour vérifier l'aspect du CROSPVIDONE

b. Solubilité

La solubilité a été testée dans différents solvants

L'éthanol 96%, le chlorure de méthylène, et l'eau

2. Identification

Plusieurs méthodes d'identification recommandées par la PH. EUR10.0, dont le but de démontrer la présence réelle du CROSPVIDONE dans l'échantillon :

a. Infrarouge

i. But

Confirmer l'identité de la substance par la vérification de l'identité des substances organiques en utilisant une substance de référence ou d'un spectre de référence

ii. Méthode

- Contrôle la performance de l'équipement
- Broyez la substance à examiner. Mélangez-la avec une quantité appropriée de bromure de potassium R ou chlorure de potassium R pulvérisé. Un mélange de quelques milligrammes (ex 1-2 mg) de la substance à examiner avec quelques centaines de milligrammes (ex 300-400 mg) d'halogénures suffit en générale pour la préparation d'une pastille de 10-15 mm de diamètre et l'obtention d'un spectre d'intensité appropriée.
- Broyez soigneusement le mélange, étalez-le uniformément dans une matrice adaptée et appliquez une pression appropriée. Une force de compaction d'environ 800 MPa convient généralement pour la préparation d'une pastille

b. Réaction colorée

Mettez en suspension 1g de CROSPOVIDONE dans 10 ml d'eau R

Ajoutez 0.1 ml d'iode 0.05 M et agitez pendant 30 s.

Ajoutez 1 ml de solution d'amidon R et agitez

c. Formation suspension

A 10 ml d'eau R, ajoutez 0,1 g de CROSPOVIDONE, puis agitez

Il se forme une suspension et il ne peut être obtenu de solution limpide en 15 minutes

d. Résidu de tamisage

i. But

Pour savoir quel type de CROSPOVIDONE A ou B selon la taille des particules

ii. Méthode

Les tamis analytiques doivent être propre et secs. À cet effet laver les tamis à l'eau chaude et laissez sécher jusqu'au lendemain dans une armoire de séchage à 105°C

Placez 20 g de CROSPOVIDONE dans une fiole conique de 1000 ml

Ajoutez 500 ml d'eau R et agitez la suspension pendant 30 min

Versez la suspension à travers un tamis analytique de 63 µm d'ouverture, préalablement taré, et rincez le tamis avec de l'eau R jusqu'à ce que le filtrat soit limpide. Séchez le tamis et le résidu d'échantillon à 105°C pendant 5h dans une armoire de séchage, sans circulation d'air. Refroidissez dans un dessiccateur pendant 30 min et pesez

Calculez le résidu de tamisage (fraction des particules d'échantillon de diamètre supérieur à 63 µm), en pour cent

À partir de l'expression suivante : $\frac{m_1 - m_3}{m_2} * 100$

m_1 : masse du tamis et du résidu d'échantillon après 5 h de séchage, en grammes

m_2 : masse initiale de l'échantillon, en grammes

m_3 : masse du tamis, en grammes

3. Essais

a. Peroxyde

i. But

Mesurez l'absorbance de la solution à 405 nm à l'aide d'UV-Vis, déterminer la teneur de peroxyde dans la CROSPVIDONE

ii. Méthode

Mettez en suspension 2,0 g de CROSPVIDONE dans un bécher de 50 ml d'eau R.

A 25 ml de suspension, ajoutez 2 ml de réactif au trichlorure de titan-acide sulfurique R. laissez reposer pendant 30 min, puis filtrer

Mesurez l'absorbance (par UV) du filtrat à 405 nm en utilisant un mélange de 25 ml d'une suspension de CROSPVIDONE à 40g/l préalablement filtrée et de 2 ml d'une solution d'acide sulfurique R à 13 pour cent V/V comme liquide de compensation

L'absorbance est au maximum de 0.35

Type A : au maximum 400 ppm, exprimés en H₂O₂

b. Substances hydrosolubles

i. But

Déterminer la teneur des particules qui peuvent se dissoudre dans l'eau

ii. Méthode

Placez 25.0g de CROSPVIDONE dans un bécher de 400 ml, ajoutez 200 ml d'eau R et agitez pendant 1 h à l'aide d'un agitateur magnétique

Introduisez la suspension dans une fiole jaugée de 250 ml, en rinçant le bécher avec de l'eau R et complétez au volume avec le même solvant

Laissez la partie insoluble décanter et filtrez environ 100 ml du surnageant presque limpide sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0.45 µm) surmontée d'une autre membrane filtrante (diamètre nominal des pores 3µm)

Agitez le liquide au-dessus de la membrane filtrante pendant toute la durée de la filtration, manuellement ou à l'aide d'un agitateur mécanique

Transférez 50 ml du filtrat limpide dans un bécher de 100 ml tarée
 Evaporez à siccité et desséchez le résidu du 105-110 °C pendant 3 h
 La masse du résidu et au maximum de 75 mg

$$H \% = \frac{mf - m_i \cdot V_1}{pe \cdot V_2} * 100$$

Avec M_f : Masse du bécher et le résidu de substances hydrosolubles en g

M_i : Masse du bécher

V₁ : Volume de suspension

V₂ : Volume de filtrat limpide

c. Impureté A

i. But

Identifier et qualifier l'impureté A dans la CROSPVIDONE

ii. Méthode

Colonne (phase inverse)	l= 0.025m, Ø=4mm Gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R (5µm)
Température de colonne	40°C
Détection	Spectromètre à 235 nm
Débit	1 ml/min
Volume injecté	50 µl
Température de l'échantillon	2°-8°C
Temps d'analyse	30min

Tableau 3 : Conditions chromatographiques

➤ Phase mobile

Acétonitrile pour chromatographie R, eau pour chromatographie R (10 ; 90 V/V)

➤ Solution à examiner

Mettez en suspension 1.250 g de CROSPVIDONE dans 50,0 ml de méthanol R et maintenez sous agitation pendant 60 min

Laissez décanter et filtrez sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,2 µm) à injecter 2 fois

➤ Solution témoin

Dissolvez 50 mg de 1-vinylpyrrolidin-2-one R (impureté A) dans du méthanol R et complétez à 100.00 ml avec le même solvant.

Prélevez 1,0 ml de solution et complétez à 100,0 ml avec du méthanol R
Prélevez 5ml de cette solution et complétez à 100 ml avec la phase mobile
A injecter 6 fois

d. Perte à la dessiccation

i. But

C'est la perte de masse mesurée après dessiccation dans des conditions spécifiques (2.2.32 Ph Eur10.0), mesure teneur en eau mais aussi les autres substances volatiles par vaporisation

ii. Méthode

Il est recommandé de réaliser les essais dans des conditions environnementales (humidité, par exemple) ayant un impact minimal sur les résultats de mesure.

Pesez un vase à peser vide, préalablement desséché pendant au moins 30 min dans 105°C (selon la monographie), puis pesez le même vase contenant la quantité prescrite de substance à examiner 0.500 g de CROSPVIDONE. Procédez à la dessiccation pendant la durée prescrite est 3 heures. La dessiccation est effectuée à la température prescrite ± 2 °C.

A l'étuve à la température spécifiée : la dessiccation est effectuée à l'étuve, à pression atmosphérique et à la température prescrite à la monographie est de 105°C.

Après dessiccation à l'étuve, laissez le vase à peser et l'échantillon refroidir à température ambiante dans un dessiccateur, puis pesez le vase contenant l'échantillon desséché.

La perte à la dessiccation est la différence entre la masse de l'échantillon avant dessiccation et la masse d'échantillon après dessiccation ; elle est exprimée en pourcentage.

$$H\% = 100 - \frac{M_f - M_i}{pe} * 100$$

Avec M_F : la masse finale en g

M_i : la masse initiale en g

PE : prise d'essai en g

H : teneur en eau

Norme : au maximum 5 %

e. Cendres sulfurique

i. But

Détermination de la teneur en matières minérales

ii. Méthode

Chauffe un creuset approprié (de silice, 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 puis pesez. Dans le creuset, introduisez 1g de CROSPVIDONE puis pesez.

Humectez la substance à examiner avec un peu d'acide sulfurique R (généralement 1 ml), et chauffez doucement à une température aussi faible que possible jusqu'à carbonisation complète de l'échantillon. Après refroidissement, humectez le résidu avec un peu d'acide sulfurique. Chauffez doucement jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement de fumées blanches, puis calcinez à $600 \pm 50^\circ\text{C}$ jusqu'à incinération complète du résidu. Laissez refroidir le creuset dans un dessiccateur, puis pesez à nouveau et calculez le pourcentage de résidu

$$\text{Cendre sulfurique \%} = \frac{M_f - M_i}{pe} * 100$$

Avec mf : la masse finale en g

m_i : la masse initiale en g

pe : prise d'essai en g

Norme : au maximum 0.1 %

Si la quantité du résidu obtenue dépasse la limite indiquée, répétez l'addition d'acide sulfurique R, puis la calcination comme précédemment pendant des périodes de 30 min jusqu'à ce que 2 pesées ne diffèrent pas de plus de 0.5 mg ou que le pourcentage de résidu soit conforme à la limite prescrite.

La quantité de substance utilisée pour l'essai (habituellement 1-2 g) est choisie de façon à obtenir, la limite prescrite, un résidu (habituellement de l'ordre de 1 mg) qui peut être pesé avec une exactitude suffisante. (2.4.14 Ph Eur10.0)

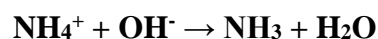
4. Dosage titrimétrie d'azote (substance desséchée)

a. Principe

Détermination du taux d'azote dans le **CROSPVIDONE** selon la méthode de **KJELDAHL**

1^{ère} étape : la minéralisation se fait dans un milieu acide (acide sulfurique) dont le but de transformer la matière organique azotée à NH_4^+ (sel d'ammonium) à l'aide d'un catalyseur (sulfate de cuivre et du sulfate de potassium)

2^{ème} étape : la distillation se fait par l'ajout de soude en excès pour transformer l'ammonium à l'ammoniac selon l'équation suivante :



3^{ème} étape : le dosage où l'ammoniac est recueilli dans de l'acide borique H_3BO_3 en solution qui doit être en excès par rapport à l'ammoniac et qui est ensuite neutralisé par une solution étalonnée d'acide fort en présence d'un indicateur coloré, ce dosage se fait selon l'équation suivante :



b. Méthode

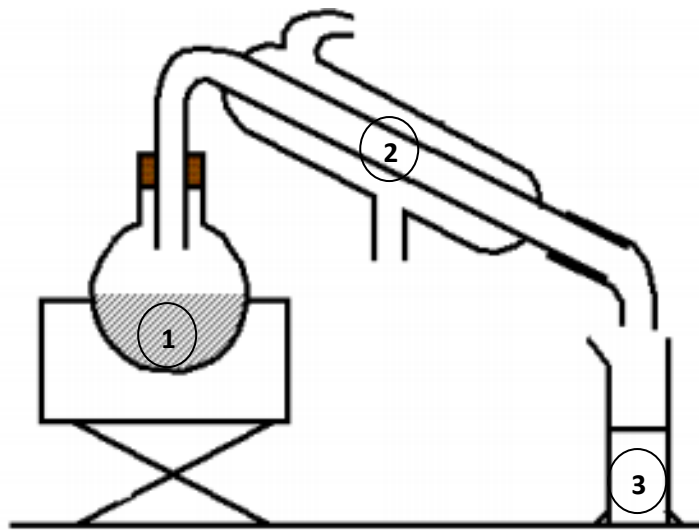


Figure3 : montage de distillation

➤ Dans un matras à minéralisation,

Introduisez 0,100 g de CROSPVIDONE, ajoutez 5g d'un mélange de 1g de sulfate de cuivre R, de 1g de dioxyde de titane R et de 33 g de sulfate dipotassique R, ainsi que 3 billes de verre.

Ajoutez 7 ml d'acide sulfurique R en le faisant couler le long des parois du matras

Chauffez progressivement jusqu'à ce que la solution vire au vert-jaune limpide, et que la paroi interne de la fiole soit exempte de matière carbonisée puis continuez à chauffer pendant 45 min

Ajoutez 30 ml de solution concentré d'hydroxyde de sodium R

➤ Connectez la fiole à l'appareil de distillation préalablement nettoyé par un passage de vapeur

➤ Dans la fiole d'absorption

Ajoutez avec précaution 30 ml d'une solution d'acide borique R à 40 g/L

Ajoutez 0.15 ml de solution de vert de bromorésol-rouge de méthyle R

Recueillez 80-100 ml de distillat

Titrez le distillat par l'acide sulfurique 0.025 M jusqu'à ce que la couleur de la solution passe du vert au violet-rouge-gris-pâle en passant par le bleu-gris pâle

Effectuez un essai à blanc et appliquez les corrections nécessaires

Calculez la teneur d'azote

$$\text{Teneur \%} = \frac{V_{\text{éq}}}{P_e} * C * \frac{100}{100 - TH} * 100$$

Avec $V_{\text{éq}}$: Volume équivalent de l'acide sulfurique

P_e : Prise d'essai en mg

C : 1ml d'acide sulfurique 0,025 M correspond à 0,700 mg de N

TH : teneur en humidité (valeur de perte à la dessiccation)

II. Résultats et discussion

1. Caractères

a. Aspect

Résultats	Normes	Conformité
Poudre, blanc-jaune, hygroscopique	Poudre ou paillettes, blanches ou blanc-jaune, hygroscopique	Conforme

Tableau 4 : Aspect du CROSPVIDONE

b. Solubilité

Test	Résultats	Normes et conformité
Solubilité dans : L'eau, l'éthanol 96% et chlorure de méthylène	Pratiquement insoluble dans tous les solvants	Conforme

Tableau 5 : solubilité du CROSPVIDONE

2. Identification

Le CROSPVIDONE a été identifié par quatre tests pour confirmer sa conformité par rapport aux normes de la PH. EUR10.0

a. Par IR

- Résultats de Contrôle des performances de l'équipement voir **annexe 2**
- Spectre de CROSPVIDONE

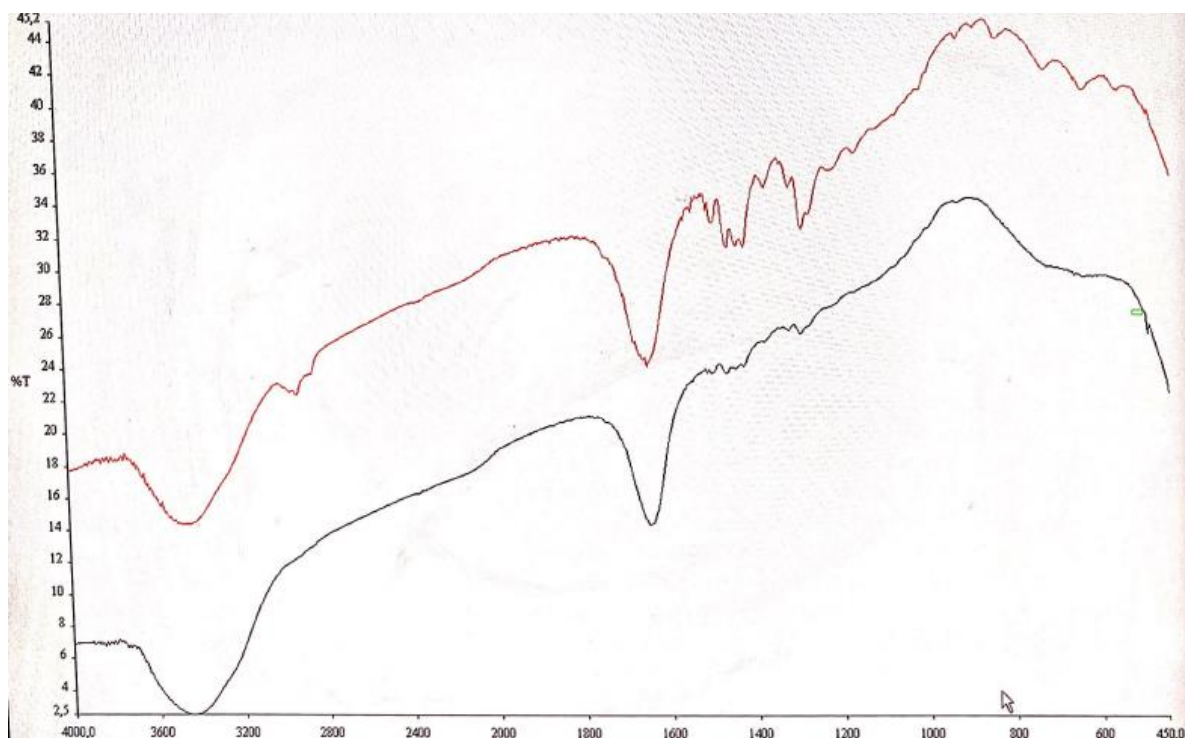


Figure 4 : L'allure d'IR de CROSPVIDONE

On remarque que les deux spectres, pure et SCR sont superposables, alors le résultat est positif

Le spectre montre en particulier

-présence d'une vibration d'élongation

b. Réaction colorée

Résultats	Normes	Conformité
Coloration jaune	Absence de coloration bleue dans les 30 s	Conforme

Tableau 6 : Résultats de réaction colorée

L'amidon met en évidence la présence d'iode par une coloration bleue

L'absence de cette coloration explique que l'iode a réagi avec le CROSPVIDONE, comme il est connu le CROSPVIDONE peut être utilisé avec l'iode sous forme d'un complexe chimique qui est employée dans la Pharmacopée comme des antiseptiques

c. Les tamis analytiques

Résultats	Norme	Conformité
$R\% = \frac{376,6-359,5}{20,0925} * 100$ $= 85,1 \%$	> 15%	Conforme Type A

Tableau 7 : résultat d'identification du CROSPVIDONE par résidu de tamisage

En ajoutant de l'eau, on élimine les substances solubles dans ce solvant pour être sûr qu'on a dans le tamis que le CROSPVIDONE (insoluble dans l'eau), et on vaporise de l'eau pour avoir la valeur exacte

3. Essais

a. Peroxyde

Test	Résultats	Norme	Conformité
Spectrométrie d'absorption dans l'UV-Vis	A = 0.1864	L'absorbance est au maximum de 0,35	Conforme

Tableau 8 : Résultats de peroxyde dans UV-Vis

b. Substances hydrosolubles

Résultats	Norme	Conformité
$H\% = \frac{(57,9320 - 57,9309) * 250}{0,5140 * 50} * 100$ $= 0,02 \%$	$\leq 1,5 \%$	Conforme

Tableau 9 : Résultats de substances hydrosolubles

A l'aide de ces différentes étapes de filtration :

- un papier de filtration
- une membrane filtrante de diamètre nominal des pores 0,45 μm
- une membrane filtrante de diamètre nominal des pores 3 μm

On récupère que les substances solubles dans l'eau qui reste dans le filtrat

La valeur 0,02 % c'est des autres matières (des impuretés) hors le CROSPVIDONE

c. Perte à la dessiccation

Résultats	Norme	Conformité
$P\% = \frac{(105,7430 + 0,5140) - 106,2532}{0,5140} * 100$ $= 0.7 \%$	$< 5 \%$	Conforme

Tableau 10 : Perte à la dessiccation du CROSPVIDONE

Il est important de déterminer ce paramètre avec précision pour garantir la qualité des produits pharmaceutiques car la teneur en humidité a des conséquences sur la durée de conservation, la fonctionnalité et la qualité d'un produit.

d. Cendres sulfuriques

Résultats	Norme	Conformité
$C_S \% = \frac{43,7283 - 43,7272}{1,1094} * 100$ =0,099%	≤ 0,1 %	Conforme

Tableau 11 : Résultats de cendres sulfurique

Ce sont des impuretés inorganiques font références aux éléments tels que les catalyseurs chimiques de réaction

La présence de ses éléments est systématiquement vérifiée car ils sont très couramment utilisés au cours des synthèses et représentent un danger pour la santé publique

e. Impureté A

Conformité de système

- **Répétabilité** : au maximum de 2,0 pour cent pour l'écart type relatif déterminé sur 6 injections de la solution témoin (a)
- **Temps de rétention** : CROSPVIDONE = environ 8 min

Calculer de la teneur pour cent :

Utilisez la concentration de l'impureté A dans la solution témoin (a)

Limite : au maximum 10 ppm

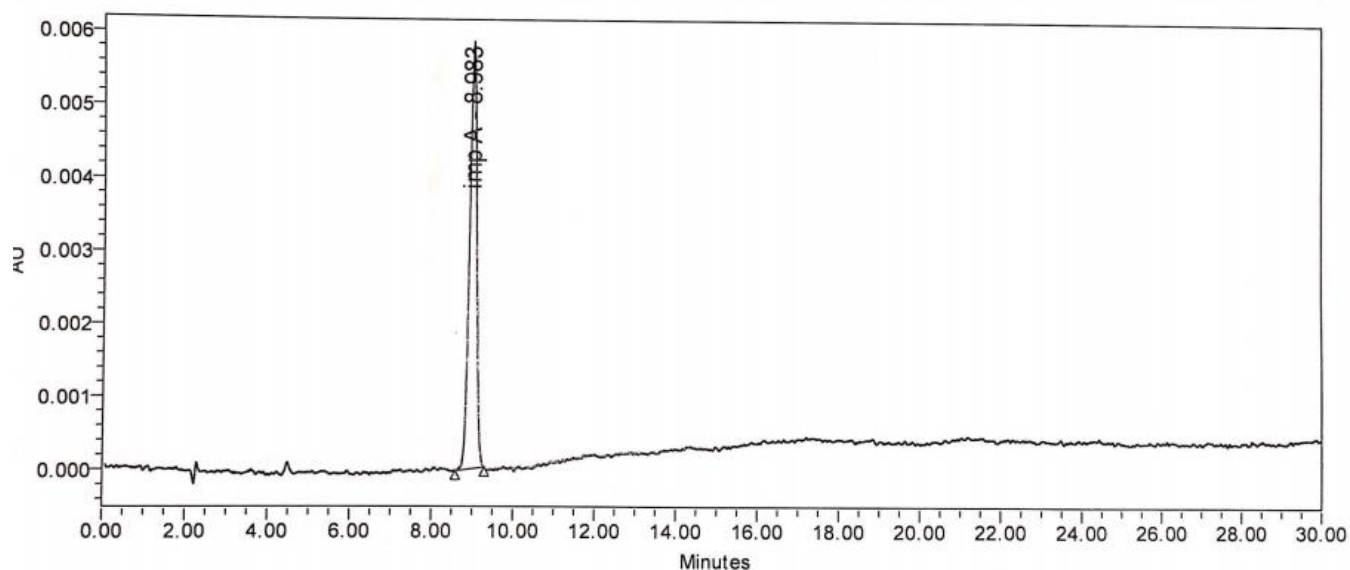


Figure 5 : chromatogramme de la solution témoin (a)

L'allure présente le temps de rétention en fonction de l'absorbance

Ce chromatogramme nous montre qu'un seul pique qui apparait dans le temps de rétention 8min983 qui correspond à l'impureté A

Témoin (a)	
Aire Injection 1	71242
Aire Injection 2	70498
Aire Injection 3	71315
Aire Injection 4	70920
Aire Injection 5	71274
Aire Injection 6	70970
Moyenne	71037
Ecart type	311
RSD	0,44

Tableau 12 : résultats du chromatogramme du témoin(a)

$$\text{Avec RSD} = \frac{\text{ecart type}}{\text{moyenne}} * 100$$

$$\text{RSD} = 0,44 \leq 2 \text{ donc notre système est conforme}$$

La répétition des injections nous permet d'assurer que notre injecteur est précis par les valeurs approximatives de l'aire des pics

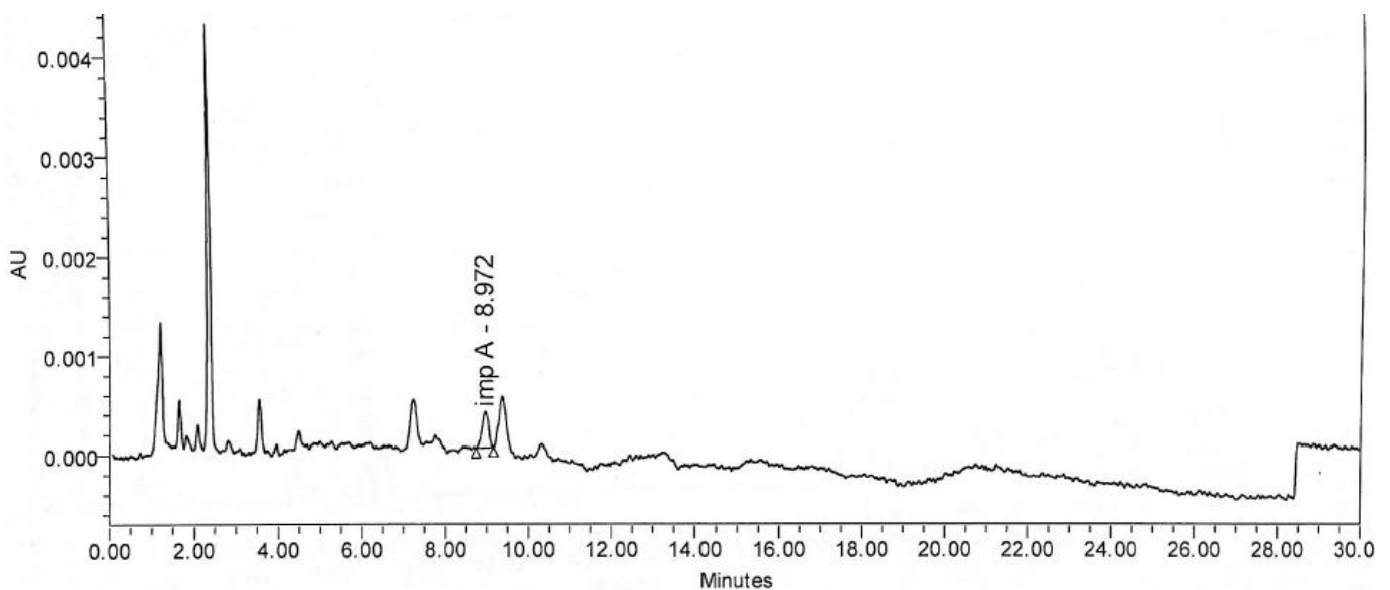


Figure 6 : chromatogramme impureté A dans l'essai

L'allure présente le temps de rétention en fonction de l'absorbance

Ce chromatogramme nous montre les différents pics présents dans l'essai

Les premiers pics représentent les composés polaires soient de la phase mobile, ou du blanc

Dans les approximatives de $t_r = 2$ min le pic représente l'excipient CROSPVIDONE

Au temps de rétention de 8min972 le pic est identique au celui de témoin donc ce pic correspond à l'impureté A

Essai	
Aire Injection 1	3983
Aire Injection 2	4428
Moyenne	3983
Activité en ppm	0,55

Tableau 13 : résultats du chromatogramme de l'essai

$$\text{Avec Activité en ppm} = \frac{\text{moyenne essai}}{\text{moyenne témoin}} * \frac{2,5}{\text{prise d'essai}}$$

Norme ≤ 10 ppm on a Activité en ppm = **0,55 ppm ≤ 10 ppm**

Donc elle est **conforme**

4. Dosage

Test	Résultats	Norme	Conformité
Teneur de N	$T \% = \frac{16,5}{103,1} * 0,7 * \frac{100}{100 - 0,7} * 100$ $= 11,28\%$	11%-12,8%	Conforme

Tableau 14 : Résultats du dosage

Conclusion

Notre étude a eu pour l'objectif d'évaluer la quantité de MP « CROSPVIDONE » par une étude physico-chimique à travers :

- Caractères organoleptiques
- Identification
- Essais
- Dosage

Lorsque toutes les déterminantes du protocole analytique sont similaires aux normes données dans la PH.EUR 10.0 et le certificat de fournisseur, les résultats sont considérés comme conforme

La MP « CROSPVIDONE » est de bonne qualité physico-chimique, donc elle passe de statut

« Quarantaine » c'est-à-dire à l'attente de contrôle au statut « accepté » c'est-à-dire prête à l'utilisation dans la production

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Document interne de SOTHEMA : procédure interne de prélèvement de MP édition10.0
- [2] Document interne de SOTHEMA : procédure interne de libération
- [3] Document interne de SOTHEMA : Technique de contrôle et spécifications MP CROSPROVISIONE MP0036 édition 10.0
- [4] Document interne de SOTHEMA : procédure interne de contrôle des MP au laboratoire
- [5] Document interne de SOTHEMA : réception des échantillons MP au laboratoire
- [6] Pharmacopée EUR 10.0 méthodes physiques et physico-chimiques/spectrométrie d'absorption dans l'IR 2.2.24
- [7] Pharmacopée EUR 10.0 méthodes physiques et physico-chimiques/ spectrométrie d'absorption dans l'UV et le visible 2.2.25
- [8] Pharmacopée EUR 10.0 méthodes physiques et physico-chimiques/chromatographie liquide 2.2.29
- [9] Thèse évaluation du processus de réception et de libération des matières premières dans une unité de production pharmaceutique en cote d'ivoire le 18 juillet 2018 par N'GOUANDI JEAN TANO
- [10] Thèse contrôle qualité physico-chimique application aux matières premières «EXPANDOL 500 et 1000 mg» 2017/2018 par BOUCHAREB Amina
- [12] les laboratoires pharmaceutique SOTHEMA-copyright2016/sothema.com ; /site-de-production
- [13] les laboratoires pharmaceutique SOTHEMA-copyright2016/sothema.com ; /activités

TABLE DE MATIERE

DEDICACE.....	2
REMERCIEMENTS	3
LISTE DES ABREVIATIONS.....	4
LISTE DES FIGURES	5
LISTE DES TABLEAUX.....	5
INTRODUCTION.....	7
<u>Partie théorique : Généralités sur la matière première pharmaceutique</u>	
I.Présentation de SOTHEMA.....	9
1. Historique	9
2. Chiffres clés de l'entreprise	9
3. Sites de production	10
II.Matières premières pharmaceutique.....	11
1. Principe actif.....	11
2. Excipient.....	11
III.Procédure de contrôle des Matières premières.....	11
1. Pharmacopées.....	12
2. Monographies.....	12
3. Réception des matières.....	12
4. L'échantillonnage.....	13
5. Laboratoire de contrôle de qualité.....	13
a. Caractères Organoleptiques.....	13
b. Identification.....	13
c. Essai.....	14
d. Dosage.....	14
IV.Instrumentations.....	14
4. Chromatographie Liquide à Haute Performance.....	14
a. Définition.....	14
b. Principe.....	14

c. Appareillage.....	14
i. Réservoir de solvant.....	15
ii. Injecteurs.....	15
iii.Colonne	15
iv.Détecteur	16
5. Infrarouge.....	16
a. Définition.....	16
b. Principe	16
c. Equipement.....	16
d. Contrôle des performances de l'équipement.....	16
i.Résolution spectrale.....	17
6. L'ultraviolet et le visible.....	17
a. Définition.....	17
b. Principe.....	17
c. Equipement.....	18
<u>Partie pratique : Contrôles physico-chimiques de CROSPVIDONE</u>	
I. Contrôles physico-chimique de CROSPVIDONE	20
1. Caractères organoleptiques	20
a. Aspect	20
b. Solubilité	20
2. Identification	20
a. Infrarouge	21
i.But.....	21
ii.Méthode.....	21
b. Réaction colorée.....	21
c. Formation suspension.....	21
d. Résidu de tamisage.....	21
i.But.....	21
ii.Méthode.....	21
3. Essais.....	22
a. Peroxyde.....	22
i.But.....	22

ii.Méthode.....	22
b. Substances hydrosolubles.....	22
i.But.....	22
ii.Méthode.....	22
c. Impureté A	23
i.But.....	23
ii.Méthode.....	23
d. Perte à la dessiccation.....	24
i.But.....	24
ii. Méthode.....	24
e. Cendres sulfurique	24
i.But.....	24
ii.Méthode.....	24
4. Dosage titrimétrie d'azote (substance desséchée)	25
a. Principe.....	25
b. Méthode.....	26
II. Résultats et discussion.....	27
1. Caractères.....	27
a. Aspect.....	27
b. Solubilité	27
2. Identification	27
a. Par IR.....	27
b. Réaction colorée.....	28
c. Les tamis analytiques.....	28
3. Essais.....	29
a. Peroxyde.....	29
b. Substances hydrosolubles.....	29
c. Perte à la dessiccation.....	29
d. Cendres sulfuriques.....	29
e. Impureté A.....	30
4. Dosage.....	32
Conclusion.....	33
Bibliographie.....	34

Table de matière.....	35
Table des annexes.....	39
Annexe 1 : Résultats de Contrôle des performances de l'équipement	39-40

Table des annexes

Annexe 1 : Résultats de Contrôle des performances de l'équipement

Position des bandes et tolérances associées acceptables obtenus avec le film de polystyrène utilisé pour vérifier l'exactitude en nombre d'ondes

