



République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère De L'enseignement Supérieur
Et De La Recherche Scientifique
Université Saad Dahleb - BLIDA 1 –



Faculté de médecine
Département de pharmacie
Mémoire de fin d'études
Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie
Session :Juillet 2023.

*Place de la spectroscopie d'absorption atomique dans
l'analyse des impuretés élémentaires pour le contrôle qualité
des matières premières à usage pharmaceutiques*

Présenté par :

- BENRABIA Badra
- SBARadia

Encadré par :

- **Promotrice** : Dr BOUHAMIDI. Sara, Maitre assistante en chimie analytique.
- **Co-promotrice** : Dr. BOUKHADRA. Rachida, assistante en chimie thérapeutique.

Devant le jury :

- **Président** : Pr GHARBI. Aziz, Professeur en chimie analytique.
- **Examinatrice** : Dr ZOUANI. Amina, Maitre assistante en toxicologie.
- **Examinatrice** : Dr BOUCHAKHCHOUKH. Amina, Maitre assistante en chimie minérale.

Remerciements

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

*On tient à remercier, très sincèrement, notre promotrice **Dr BOUHAMIDI Sara** maitre-assistante en chimie analytique pour son aide, sa disponibilité, ses conseils constructifs, ses encouragements, durant notre préparation de ce mémoire. On a eu l'honneur et la chance de bénéficier de ces connaissances et compétences, de ses précieux conseils.*

*On remercie la Co-promotrice **Dr BOUKHADRA Rachida** maitre assistante en chimie thérapeutique pour sa gentillesse, son soutien, ses encouragements et pour les efforts qu'elle a fournis pour la réalisation de ce travail on apprécie vraiment ce que vous avez fait.*

*Nous tenons à exprimer notre sincère gratitude au **Professeur. GHARBI. Aziz** pour sa précieuse contribution à notre travail.*

*On remercie l'ensemble **Dr ZOUANI. Amina, Dr BOUCHEKHCHOUKH. Amina,** pour avoir accepté de juger ce travail.*

On adresse également des remerciements à tous les enseignants de notre cursus universitaire qui ont contribué à notre formation.

De peur d'en avoir oublié, on remercie tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de ce parcours universitaire.

Merci à tous

Dédicace :

*Je tiens tout d'abord à remercier **ALLAH** le Tout-Puissant, pour m'avoir accordé la santé, la volonté, le courage et la patience nécessaires pour accomplir humblement ce travail. Je reconnais sa bienveillance et sa guidance qui ont été des éléments fondamentaux tout au long de mon parcours.*

A mes parents :

***Ali et Lila Mazounia** aucune déclaration ne peut véritablement exprimer le respect profond et la gratitude immense que je ressens envers vous, pour l'amour indéfectible et la confiance absolue que vous m'avez témoignés, ainsi que pour les nombreux sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation. Votre soutien inconditionnel a été le pilier essentiel de ma réussite, et je suis pleinement consciente que sans vous, rien de tout cela n'aurait été possible. J'espère pouvoir vous rendre fiers par ce modeste travail et je prie Allah le Tout-Puissant de vous accorder une bonne santé et une longue vie.*

Je vous aime infiniment...

A ma sœur bien-aimée : Assia

Ma sœur, ma moitié et ma meilleure amie, tu as toujours été là pour moi, ta détermination, ta générosité et ton amour inconditionnel ont été des sources d'inspiration inestimables. Tu as été ma confidente, ma complice tout au long de ce chapitre de ma vie. Je suis honorée de t'avoir comme sœur et je suis sincèrement reconnaissante pour tout ce que tu as apporté à ma réussite.

Chaque jour qui passe, ta présence me manque énormément...

Je vous aime ...

A mon frère bien-aimé : Nour el-Islem

En toi, j'ai trouvé bien plus qu'un frère, j'ai trouvé un soutien inconditionnel. Peu importe la situation, tu es toujours là pour moi, prêt à m'épauler, à me guider et à me donner la force nécessaire. Merci d'être cet allié inestimable dans ma vie. Notre lien fraternel est un trésor précieux que je chérirai toujours.

Je vous aime ...

A ma meilleure amie : Badra

Je souhaite prendre un instant pour te dire à quel point tu comptes pour moi. Notre amitié a été un véritable don dans ma vie, et je ressens une immense gratitude de t'avoir à mes côtés. Les moments que nous avons partagés ensemble sont précieux et resteront à jamais gravés dans mon cœur. Tu es toujours là pour moi, prête à m'écouter, à me soutenir et à me comprendre, peu importe les circonstances. Nous avons traversé tant d'épreuves et de joies ensemble, et chaque expérience a renforcé notre amitié. Qu'il s'agisse de rires partagés, de larmes séchées ou de défis surmontés main dans la main.

Je prie pour que ce lien dure éternellement et résiste à l'épreuve du temps. Puisse cette amitié déchaîner la plus grande joie et le plus grand bonheur qui reste à vivre.

Je vous aime ...

*A mes chères amies que j'apprécie et que j'aime, **Amina et Warda**, dont la place dans mon cœur est irremplaçable.*

*A mes oncles et mes tantes et toute la famille **MAZOUNI**, en particulier **Khaled**. Je suis reconnaissante d'avoir une famille aussi aimante et attentionnée, je vous exprime ma sincère gratitude pour tout ce que vous avez fait pour moi.*

*Je voudrais rendre hommage à ma grand-mère **Ghania**, qu'Allah ait son âme, car personne n'a jamais pu combler le vide qu'elle a laissé.*

*A tous mes amis qui ont partagé avec moi les moments de joie et de vulnérabilité tout au long de ma carrière universitaire, en particulier **Meriem, Hadjer et Khadija**.*

En fin je tiens à remercier toute personne qui m'a aidé et m'encouragé de près ou de loin durant mon cursus.

Merci pour tout.

Dédicace :

Ma vie extérieure et intérieure dépend du travail de mes contemporains et de celui de mes ancêtres, je dois m'efforcer de leurs fournir la même proportion de ce que j'ai reçu et que je reçois encore... (ALBERTEINSTEIN)

Je dédie ce modeste travail :

*A celle qui a veillé pour que j'arrive là où je suis, celle qui m'a encouragé durant toute ma vie et elle m'a donné l'espoir de poursuivre ce chemin jusqu'au bout
...Maman*

*A ma bougie de vie qui se brule pour éclaircir mon chemin, qui ne m'a rien refusé pour que je réussisse, mon cher **père**, pour qui l'honneur d'être sa fille me suffit*

*A mon seul et unique frère **Amir** qui n'a jamais cessé de me soutenir et m'encourager tu représentes le monde pour moi*

*A mes rayons du soleil **Nour el lehoudaDouaa** et **Lina** extrêmement chanceuse d'avoir des sœurs aussi douces et aimantes vous êtes mon plus beau trésor*

*A mes **grands-parents** qui m'ont toujours aimé et comblé par leurs bénédictions, que dieu le tout puissant les garde pour moi*

Je vous remercie pour tout l'amour que vous me portez depuis mon enfance. Je vous aime comme jamais

*A mes amies : **Wided, Meriem et Hajder** vous êtes si chères pour moi. Je vous aime*

*A l'amie de l'aventure **Radia** qui m'a encouragé à travailler, qui a su m'écouter me plaindre sans s'ennuyer, qu'était prêt à m'aider dans tout ce que je fais qui m'a accompagné dans une promenade de 6 ans merci de m'offrir le support dont j'ai besoin quand ça ne va pas merci d'être ma copine du cœur j'ai vraiment la chance de t'avoir je serai toujours la rien que pour toi tu es l'un des plus beaux cadeaux que la vie m'a offert je t'aime comme jamais.*

*A la mémoire de **Malak***

A tous ceux qui me sont trop chers et que j'ai omis de citer et à tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin à l'élaboration de ce travail

Badra

Table des matières

Liste des tableaux	v
Liste des figures	vi
Liste des abréviations.....	viii
Glossaire.....	xi
Introduction générale.....	1
Chapitre I : Matière première à usage pharmaceutique	
I.1 Définition de la matière première à usage pharmaceutique.....	3
I.2 Classification.....	3
I.2.1 D'après leur fonction.....	3
I.2.2 D'après leur nature.....	4
I.2.3 D'après leur origine.....	4
I.2.4 D'après leur état.....	6
I.3 Cadre réglementaire.....	6
I.3.1 Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).....	6
I.3.2 Pharmacopées.....	8
I.3.3 Conseil International d'harmonisation ICH	9
I.3.4 Code de la Santé Publique français (CSP)	10
I.3.5 Autorités réglementaires.....	11
I.4 Circuit de la matière première dans l'industrie pharmaceutique.....	13
I.4.1 Réception	13
I.4.2 Quarantaine	15
I.4.3 Echantillonnage	15
I.4.4 Contrôle qualité	16
I.4.5 Libération	18
I.4.6 Stockage	19

Chapitre II : Impuretés élémentaires

II.1 Impuretés dans les produits de santé	20
II.1.1 Scandale de l'héparine	20
II.1.2 Définition des impuretés	21
II.1.3 Différents types d'impuretés dans les produits de santé :.....	21
II.1.3.1 Impuretés organiques	21
II.1.3.2 Solvants résiduels	22
II.1.3.3 Impuretés inorganiques	23
II.2 Impureté élémentaire	23
II.3 guideline relative aux impuretés élémentaires ICH Q3D.....	25
II.3.1 International Council for Harmonisation ICH	25
II.3.2 Implémentation de ICH Q3D	30
II.3.2.1 En Europe	30
II.3.2.2 Aux US	32
II.3.2.3 Au Japon	32
II.3.3 Avantages apportés par l'ICHQ3D	33
II.4 Sources et détection des impuretés élémentaires	34
II.5 Classification des impuretés élémentaires	37
II.5.1 Classe 1	37
II.5.2 Classe 2.....	37
II.5.2.1 Classe 2A	37
II.5.2.2 Classe 2B	38
II.5.3 Classe 3	38
II.5.4 Autres	39
II.5.5 Impuretés Élémentaires à considérer lors de l'analyse de risque	39
II.6 Toxicité	41

II.6.1 Toxicité des impuretés élémentaires	41
--	----

Chapitre III : Différentes techniques d'analyse instrumentale des impuretés élémentaires

III.1 Voltampérométrie à redissolution (Stripping voltammetry) SV	48
III.2 Spectrométrie de fluorescence X (XRFS)	51
III.3 Spectrométrie d'absorption atomique.....	53
III.4 Spectrométrie d'émission atomique	53
III.5 Méthodes plasmiques spectrométriques	55
III.5.1 Spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif	57
III.5.2 Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif	58

Chapitre IV : Spectroscopie d'absorption atomique appliquée aux impuretés élémentaires

IV.1 Effet de la température sur un élément -Expérience de Kirchhoff et Bunsen	61
IV.2 Principe général	63
IV.3 Appareillage	64
IV.3.1 Source de rayonnement	64
IV.3.1.1 Lampes à cathode creuses (HCL)	65
IV.3.1.2 Lampes à décharge sans électrode (EDL)	67
IV.3.2 Système de nébulisation	68
IV.3.2.1 Nébuliseurs pneumatiques	69
IV.3.2.2 Nébuliseurs par ultra-son	69
IV.3.2.3 Nébuliseur idéal	70
IV.3.3 Dispositifs thermiques pour l'obtention des gaz atomiques	70
IV.3.3.1 Rôle de l'atomiseurs	70
IV.3.3.2 Atomisation par nébulisation dans une flamme	71
IV.3.3.3 Atomisation électrothermique(graphite furnace)	73
IV.3.3.4 Générateur d'hydrure et vapeurs froides	75

IV.3.3.4.1 Technique de génération d'hydrures	75
IV.3.3.4.2 Technique de vapeur froide	76
IV.3.4 Monochromateurs	76
IV.3.5 Détecteur	76
IV.4 Perturbation et correction des interférences en spectroscopie d'absorption atomique...77	
IV.4.1 Perturbations en SAA	77
IV.4.1.1 Interférences physiques	78
IV.4.1.2 Interférences spectrales	79
IV.4.1.3 Interférences chimiques	79
IV.4.2 Corrections des perturbations	79
IV.4.2.1 Correction des interférences physiques	80
IV.4.2.2 Correction des interférences spectrales	80
IV.4.2.3 Correction des interférences chimiques	80
IV.5 Préparation de l'échantillon	80
IV.6 Détermination des impuretés élémentaires dans les matières premières pharmaceutiques par SAA	82
IV.6.1 Méthode d'analyse par SAA de la Pharmacopée Européenne	82
IV.6.1.1 Choix des conditions opératoires	82
IV.6.1.2 Mode opératoire	83
IV.6.1.3 Validation de la méthode	84
Chapitre V : Place de la SAA dans la détermination des impuretés élémentaires	86
Conclusion générale.....	112
Références bibliographiques.....	I
Annexes.....	XII

Liste des tableaux

Tableau (1) : Éléments à prendre en compte dans l'évaluation des risques.....	40
Tableau (2) : Liste des matières premières à usage pharmaceutique analysées par la SAA selon la Ph Eur pour la recherche des IEs et les éléments classés comme autres. 87	
Tableau (3) : Liste des MPUPs analysées par ICP AES et ICP MS pour le dosage des impuretés élémentaires selon la Ph. Eur.....	101

Liste des figures

Figure 1 : Schéma de processus de réception et de libération de la matière première dans l'industrie pharmaceutique.....	13
Figure 2 : Le tableau périodique des éléments et les 24 impuretés élémentaires selon les recommandations de l'ICH Q3D.....	25
Figure 3 : Sources potentielles d'impuretés élémentaires au cours du processus de fabrication des médicaments et produits pharmaceutiques.....	36
Figure 4 : Classification des impuretés élémentaires selon les recommandations de l'ICH Q3D.	39
Figure 5 : un aperçu sur un appareil électrochimique.....	49
Figure 6 : un programme linéaire du potentiel de l'électrode de travail. Exemple d'électrode et analyse de quatre métaux présents dans un échantillon d'eau de mer par polarographie impulsionnelle différentielle.....	50
Figure 7 : Schéma de principe de l'émission atomique.....	54
Figure 8 : Source plasma à ICP	56
Figure 9 : Les éléments de base d'ICP-AES. Schéma Des éléments de base d'ICP-AES. - Bing images.....	57
Figure 10 : Structure de l'ICP-MS.	59
Figure 11 : Schéma représentatif de l'expérience du « renversement des raies » de Kirchhoff.....	62
Figure 12 : Quelques niveaux excités de l'atome de sodium Représentation simplifiée des niveaux d'énergie de l'atome de sodium. Origine des différentes radiations émises, compte tenu des règles de sélection. Valeurs indiquées en nm.....	63
Figure 13 : les éléments de base d'un spectromètre d'absorption atomique.....	64
Figure 14 : Schéma représentatif des constituants d'une HCL.....	65
Figure 15 : principe de fonctionnement d'une lampe a cathode creuse.....	66
Figure 16 : Schéma représentatif des constituants d'une EDL.....	67
Figure 17 : Un nébuliseur.....	68
Figure 18 : composition d'un nébuliseur.....	69
Figure 19 : le processus d'atomisation dans FAAS.....	72
Figure 20 : schéma d'un atomiseur de ETAAS.....	73
Figure 21 : courbe de programmation de la température en fonction du temps.....	74

Figure 22 : Fonctionnement du monochromateur.....	76
Figure 23 : Fonctionnement d'un photomultiplicateur.....	77
Figure 24 : influence des propriétés physiques des solutions sur la nébulisation.....	78
Figure 25 : Arbre de décision concernant les impuretés élémentaires : préparation de l'échantillon.....	82
Figure 26 : Représentation graphique des taux d'utilisation de la SAAF et de l'ETAAS selon la pharmacopée européenne pour le dosage des impuretés élémentaires dans les matières premières.....	99
Figure 27 : Représentation graphique des taux d'utilisation de la SAA, de l'ICP-AES et de l'ICP-MS selon la pharmacopée européenne pour la détection des impuretés élémentaires dans les matières premières.....	102
Figure 28 : Représentation graphique des coûts d'investissement initial des principales méthodes instrumentales.....	103
Figure 29 : Cout d'investissement en fonction des performances des méthodes analytiques instrumentales utilisées pour le dosage des impuretés élémentaires	104
Figure 30 : Plages typiques des limites de détection pour chacune des techniques FAAS, ETAAS, ICP-OES et ICP-MS.	108

Liste des abréviations

- **AAS** : Atomic Absorption Spectroscopy.
- **ADN** : Acide Désoxyribonucléique.
- **AES** : Atomic Emission Spectroscopy
- **AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
- **Ag** : Argent.
- **AMM** : Autorisation de mise sur le Marché.
- **ANPP** : Agence nationale des produits pharmaceutiques.
- **ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé.
- **As** : Arsenic.
- **ASV** : Anodic stripping voltammetry.
- **Au** : Or.
- **Ba** : Baryum.
- **BIO** : Biotechnology Innovation Organization.
- **BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication.
- **CSP** : Code de la sante publique.
- **CBER** : Center for Biological Evaluation and Research.
- **Cd** : Cadmium.
- **CDER** : Center for Drug Evaluation and Research.
- **CE** : Commission Européenne.
- **CHMP** : Comitte for Medicinal Products for Human Use.
- **CIRC** : Centre international de recherche sur le cancer.
- **CRM** : matériel de référence certifié.
- **Co** : Cobalt.
- **Cr** : Chrome.
- **CTD** : Common Technical Document.
- **Cu** : Cuivre.
- **DEQM** : Direction européenne de la qualité du médicament et soin de santé.
- **EEE** : Espace économique européen.

- **EFPIA:** European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations.
- **EJA :** exposition journalière admissible.
- **EMA :** European Medicines Agency (en français, Agence Européenne d'Évaluation du Médicament).
- **ET-AAS:** Electro thermal Atomic Emission Spectroscopy
- **FDA :** Food and Drug Administration (en français, Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux).
- **JPMA :** Japan Pharmaceutical Manufacturers Association.
- **HCL :** Hollow Cathode Lamps, lampes à cathode creuses.
- **Hg :** Mercure.
- **IARC:** International Agency for Research on Cancer.
- **ICH :** International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (en français, Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain).
- **ICP :** Inductively coupled plasma/ Induction couplée au plasma.
- **ICP-AES:** Inductively coupled plasma- Atomic Emission Spectroscopy
- **ICP- MS:** Inductively coupled plasma/ mass Spectrometry.
- **IGBA:** International Generic and Biosimilar Medicines Association.
- **INRS :** Institut National de Recherche et de Sécurité.
- **Ir :** Iridium.
- **ISO :** International Organization for Standardization en Français
Organisation internationale de normalization.
- **Li :** Lithium.
- **MHLW: Ministry** of Health, Labour and Welfare, Japan.
- **Mo :** Molybdène.
- **MPUP :** Matière première à usage pharmaceutique.
- **Ni :** Nickel.
- **OAP :** œdème aigu pulmonaire.
- **OMS :** Organisation Mondiale de la Santé.
- **OES :** Optic emission Spectroscopy.
- **Os :** Osmium.

-
- **PAT** :ProcessAnalyticalTechnology.
 - **Pb** : Plomb.
 - **Pd** : Palladium.
 - **PDE** : Permitted Daily Exposure.
 - **Ph. Eur** : PharmacopeiaEuropean
 - **PhRMA**: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America.
 - **PPB** : part per billion.
 - **PPM** : Partie par million (10⁻⁶).
 - **Pt** :Platinum.
 - **Rh** : Rhodium.
 - **RF**:Radiofrequency.
 - **RM** :RawMaterial
 - **Ru** :Ruthenium
 - **SAA** : spectrométrie d'absorption atomique.
 - **SAAF** : spectrométrie d'absorption atomique flamme.
 - **Sb** : Antimoine.
 - **SDD** : Silicon Drift Detector.
 - **Se** : Sélénium.
 - **Sn** : Etain.
 - **SV** : Stripping voltammetry.
 - **Tl** : Thallium.
 - **UE** : **Union** européenne.
 - **USP** : United States Pharmacopeia.
 - **V** : Vanadium.
 - **WHO** : World HealthOrganization.
 - **WSMI**: World Self-Medication Industry.

Glossaire

- **Article de conditionnement** : Tout matériel destiné à protéger l'intermédiaire ou la substance active pendant le stockage ou le transport.
- **Apoptose** : Mort cellulaire programmée (suicide cellulaire)
- **Arc électrique** : L'arc électrique ou voltaïque est une conduction gazeuse autonome dans laquelle la plupart des porteurs de charge sont des électrons produits par émission électronique primaire.
- **Assurance qualité (AQ)** : L'ensemble de toutes les dispositions prises avec les objectifs de s'assurer que toutes les substances actives sont de la qualité requise pour leur usage prévu, et que des systèmes qualité sont maintenus.
- **Cancérogène** : élément peut provoquer ou favoriser le cancer.
- **Carcinogène** : élément peut causer le cancer
- **Certificat d'analyse** : Liste des méthodes analytiques appliquées à un échantillon en particulier, avec les résultats obtenus, et les critères d'acceptation. Il indique si, oui ou non, l'échantillon répond bien à la spécification.
- **Contamination** : Introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire, ou d'une substance active, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport.
- **Contamination croisée** : Contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit.
- **Cytotoxique** : la propriété d'un élément à être toxique pour les cellules
- **Date de péremption** : Date apposée sur le contenant ou l'étiquette d'une substance active, spécifiant la durée pendant laquelle la substance active est supposée rester à l'intérieur des spécifications établies pour sa durée de vie si elle est stockée dans des conditions définies, et après laquelle elle ne doit plus être utilisée.
- **Dépression (suppression)** : Perturbation où l'absorbance relative est diminuée.
- **Dynode** : Électrode d'un tube électronique ou d'un photomultiplicateur, dont le rôle

essentiel est de fournir une émission secondaire.

- **Enthalpie** : Fonction d'état caractérisant un fluide homogène, ayant pour expression $H = U + pV$, où U est l'énergie interne, p la pression et V le volume. (Lors d'une transformation à pression constante, la quantité de chaleur reçue par le système est égale à sa variation d'enthalpie.)
- **État fondamental** : État quantique où l'énergie est la plus basse en opposition à l'état excité.
- **Exactitude** : L'exactitude permet de déterminer à quel point les mesures sont proches de la valeur attendue ou de référence.
- **Exaltation (enhancement)** : Perturbation où l'absorbance relative est augmentée.
- **Immunotoxicité** : Tout **effet indésirable pour le système immunitaire** qui résulte d'une exposition à des substances toxiques
- **Fabrication** : Toutes les opérations de réception des matières, de production, de conditionnement, de reconditionnement, d'étiquetage, de ré étiquetage, de contrôle de la qualité, de libération, de stockage et de distribution des substances actives ainsi que les contrôles associés.
- **Isomère** : deux molécules possèdent la même formule brute mais ont des formules développées ou stéréochimiques différentes.
- **Longueurs d'onde** : une grandeur physique qui permet d'étudier les phénomènes périodiques.
- **Limite de Quantification** : correspond à la plus petite concentration de la substance pouvant être quantifiée avec une incertitude acceptable, dans les conditions expérimentales décrites de la méthode.
- **Linéarité** : capacité d'une méthode d'analyse, à l'intérieur d'un certain intervalle, à fournir une réponse instrumentale ou des résultats proportionnels à la quantité en analyte à doser dans l'échantillon pour laboratoire.
- **Léthargie** : Sommeil pathologique profond avec relâchement musculaire total.
- **Lot** : Quantité spécifiée de matière produite par un procédé ou une série de procédés, de telle sorte qu'elle soit homogène à l'intérieur de limites spécifiées. En cas de production continue, un lot peut correspondre à une fraction définie de

la production. La taille du lot peut être définie soit par une quantité fixée, soit par la quantité produite pendant un intervalle de temps fixé.

- **Manie** : Psychose aiguë caractérisée par des troubles de l'humeur, une agitation extrême et une pensée désordonnée.
- **Mutagène** : tout élément capable de provoquer une mutation au sein d'un génome.
- **Numéro de lot** : Combinaison unique de chiffres, de lettres et / ou de symboles qui identifie un lot et à partir de laquelle la traçabilité de la production et de la distribution peut être établie.
- **Neuropathie** : c'est l'atteinte d'un ou plusieurs nerf(s) du système nerveux périphérique
- **Neurotoxicité** : la capacité d'une substance à induire des effets néfastes sur le système nerveux
- **Répétabilité** : Consiste à analyser un même échantillon par un même opérateur, un même lot de réactifs, un même instrument et un même étalonnage, le tout dans un délai le plus court possible.
- **OAP (œdème aigu pulmonaire)** : c'est une accumulation de liquide dans les alvéoles pulmonaires
- **Opothérapie** : Traitement par des extraits de tissus, d'organes et surtout de glandes hormonales.
- **Photons** : Quanton spécifique de la lumière, véhicule des interactions électromagnétiques.
- **Piézoélectrique** : La Piézoélectricité est une caractéristique qui consiste, pour un corps, à être capable de se polariser électriquement ou d'être déformé par un champ électrique. Ce phénomène a lieu grâce à une contrainte mécanique.
- **Procédure** : Description documentée des opérations à réaliser, des précautions à prendre et des mesures à appliquer, directement ou indirectement liées à la fabrication d'un intermédiaire ou d'une substance active.
- **Production** : Toutes les opérations mises en œuvre dans la préparation d'une substance active, depuis la réception des matières, en passant par le procédé et jusqu'au conditionnement de la substance active.
- **Protéinurie** : c'est la présence de protéines dans l'urine

- **Pureté** : c'est la propreté d'une substance chimique de ne pas contenir (ou de contenir à l'état de trace) de corps ou des éléments étrangers
- **Qualification** : Action de prouver et de documenter qu'un équipement ou ses systèmes auxiliaires sont installés convenablement, travaillent correctement et conduisent réellement aux résultats attendus. La qualification fait partie de la validation, mais les étapes de qualification à elles seules ne constituent pas une validation de procédé.
- **Quarantaine** : Statut des matières isolées physiquement ou par d'autres moyens efficaces en attendant une décision ultérieure d'acceptation ou de rejet.
- **Spécification** : Liste de contrôles, de références à des méthodes analytiques et de critères d'acceptation appropriés, qui sont des limites numériques, des fourchettes, ou d'autres critères pour le contrôle décrit. Elle établit un ensemble de critères auxquels une matière doit se conformer pour être considérée comme acceptable pour son utilisation prévue. "La conformité aux spécifications" signifie que la matière, lorsqu'elle est contrôlée conformément aux méthodes analytiques répertoriées est conforme aux critères d'acceptation répertoriés.
- **Solvant** : Liquide organique ou inorganique utilisé comme support pour la préparation de solutions ou de suspensions dans la fabrication d'un intermédiaire ou d'une substance active.
- **Spectre** : Ensemble des radiations monochromatiques résultant de la décomposition d'une lumière ou, plus généralement, d'un rayonnement complexe ; ensemble des radiations émises, absorbées, diffusées, etc., par un élément, une espèce chimique, dans des conditions déterminées.
- **Spectroscopie** : Étude des spectres des rayonnements électromagnétiques émis ou absorbés par une substance.
- **Solubilité** : est la capacité d'une substance à se dissoudre dans une autre substance
- **Tératogénéicité** : propriété d'un élément capable de provoquer des malformations ou des troubles de développement dans la descendance d'organisme vivant
- **Transitions** : Changement d'état d'un système quantique (atome ou molécule).
[Les transitions radiatives, stimulées ou spontanées, s'accompagnent de l'émission ou de l'absorption de photons, et correspondent donc à des raies du

spectre d'émission ou d'absorption du système considéré.]

- **Validation** : Programme documenté qui apporte un haut degré d'assurance qu'un procédé spécifique, une méthode ou un système, fournira de manière régulière un résultat conforme à des critères d'acceptation prédéterminés.

INTRODUCTION :

Le contrôle qualité des matières premières est d'une importance capitale dans l'industrie pharmaceutique, car il impacte directement la qualité et l'efficacité des produits finis, tout en garantissant la sécurité des consommateurs.

Bien que des mesures de contrôle strictes soient mises en place, il demeure toujours une possibilité de présence d'impuretés dans les matières premières. Ces impuretés d'après l'ICH (International Council for Harmonisation), peuvent être classées en trois catégories :

les impuretés organiques, les solvants résiduels et les impuretés inorganiques (impuretés élémentaires).

Les impuretés élémentaires (IE) sont des éléments chimiques, de la classe des métaux lourds et métalloïdes, elles peuvent provenir de plusieurs sources. Comme ces impuretés peuvent altérer l'efficacité du produit fini et augmenter ses effets indésirables ce qui présentent un danger réel pour la santé humaine, leur concentration dans le produit pharmaceutique doit être contrôlée afin qu'elle reste dans des limites acceptables.

Depuis plus de 100 ans, les méthodes analytiques utilisées pour la détermination des niveaux des impuretés élémentaires dans les produits pharmaceutiques étaient toutes basées sur une réaction de précipitation. L'information obtenue de ces essais, est non spécifique et n'est que qualitative. Face à ce manque de spécificité, de sensibilité et à l'absence de données quantitatives, ces « essais limites des métaux lourds » ont été abandonnés au profit des méthodes analytiques instrumentales parmi ces méthodes on cite la spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif (ICP-AES), spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS), la spectrométrie d'absorption atomique.

La spectroscopie d'absorption atomique depuis son avènement comme technique d'analyse incontournable pour les dosages des espèces métalliques, n'a cessé d'évoluer dans le sens de l'accroissement de sa sensibilité, sa fiabilité et sa reproductibilité.

C'est pourquoi, nous avons choisi de traiter le thème place de la SAA dans le contrôle qualité des matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) plus particulièrement dans l'analyse des impuretés élémentaires.

L'objectif principal étant de déterminer les principales méthodes utilisées pour l'analyse des impuretés élémentaires d'une part et leur classification selon l'importance d'utilisation d'autre part en insistant particulièrement sur la place de la spectrométrie d'absorption atomique parmi les autres méthodes spectroscopiques instrumentales.

Pour mener cette analyse, nous nous sommes référés à la pharmacopée Européenne (Ph.Eur) 10e édition 2019, qui répertorie environ 3000 matières premières à usage pharmaceutique classées par ordre alphabétique.

Pour répondre à nos objectifs, nous avons structuré notre mémoire comme suit :

Le premier chapitre : se concentrera sur la matière première à usage pharmaceutique, en incluant sa classification, sa réglementation et son circuit dans l'industrie pharmaceutique. Nous mettrons en évidence l'importance de la qualité des matières premières dans la fabrication de médicaments.

Le deuxième chapitre : abordera les impuretés élémentaires, en explorant leur classification, leurs sources et les directives de l'ICH, en mettant l'accent sur l'ICH Q3D et la toxicité des 24 éléments décrits dans cette directive.

Le troisième chapitre : explorera les différentes techniques d'analyse instrumentale utilisées pour détecter les impuretés élémentaires. Des méthodes telles que la Spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif (ICP-AES) et la Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS), ainsi que d'autres techniques spectroscopiques, seront discutées en détail.

Le quatrième chapitre : traitera la spectroscopie d'absorption atomique (SAA) et son application dans la détection des impuretés élémentaires. Nous présenterons les principes fondamentaux de la SAA, ainsi que les instruments utilisés dans cette technique. Une attention particulière sera accordée à la méthode d'analyse par SAA de la Pharmacopée Européenne, qui fournit des lignes directrices pour la détermination des impuretés élémentaires dans les matières premières pharmaceutiques.

Dans le cinquième chapitre : nous nous sommes intéressées à l'étude de la place de la SAA dans la détermination des impuretés élémentaires conformément de la Pharmacopée Européenne 10e édition :

Dans un premier temps, nous avons répertorié les MPUPs analysées par la SAA pour

la recherche des IEs :les 24 éléments et les impuretés classés comme autres, selon les indications de la Ph.Eur. Ensuite, nous avons fait un recensement des MPUPs pour lesquelles la Ph.Eur recommande la recherche des IEs par deux autres techniques autre que la SAA à savoir l'ICP AES et l'ICP MS. Les résultats de notre recherche bibliographiques ont été présentés dans des tableaux et discutés. En organisant les informations de cette manière, nous espérons fournir une analyse cohérente et logique des méthodes de détermination des IE et de leur classification selon leur utilisation, en mettant en évidence l'importance de la Spectrométrie d'Absorption Atomique (SAA) dans ce contexte.

Chapitre I :

Matière première à usage pharmaceutique



I. Matière première à usage pharmaceutique

Les matières premières pharmaceutiques sont des substances chimiques utilisées dans la fabrication de médicaments. Elles peuvent être utilisées comme ingrédients actifs pour fournir l'effet thérapeutique, ou également comme excipients pour aider à la formulation et à la production du médicament. Les matières premières sont soumises à une réglementation stricte pour garantir leur qualité, leur pureté et leur sécurité. Leur approvisionnement et leur gestion sont cruciaux pour garantir la disponibilité des médicaments de qualité pour les patients.

I.1 Définition de la matière première à usage pharmaceutique

a. Usage pharmaceutique

L'usage pharmaceutique est présumé pour des substances cédées à :

- Un établissement pharmaceutique.
- Une pharmacie à usage intérieur.
- Une officine de pharmacie.
- Un médecin, un vétérinaire ou une personne autorisée pour la préparation des autovaccins ou des médicaments à usage vétérinaire. **(1)**

b. Matières premières à usage pharmaceutique

• **Suivant le code de la santé public Français**

On entend par matières premières à usage pharmaceutique tous les composants des médicaments au sens de l'article L.5111-1, c'est-à-dire :

- La ou les substances actives.
- Le ou les excipients.
- Les éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être utilisés chez l'homme ou chez l'animal ou à leur être administrés. **(1)**

- **Suivant les bonnes pratiques de fabrication** : la matière première « Toute substance utilisée dans la fabrication d'un médicament, à l'exclusion des articles de conditionnement » **(2)**

I.2 Classification

Les matières premières pharmaceutiques peuvent être classées de diverses façons :

I.2.1 D'après leur fonction

- **Principe actif** : Il s'agit de la substance présente dans le médicament qui lui confère ses propriétés thérapeutiques ou préventives. **(3)**

- **Excipient** : Tout composant, autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au principe actif, ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit tel que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication. **(4)**

Selon CSP Français : C'est un composant du médicament qui ne lui confère pas ses propriétés thérapeutiques ou préventives, mais qui peut jouer un rôle notamment dans l'absorption (assimilation) et la stabilité du médicament et conditionnant son aspect, sa couleur, son goût. **(5)**

1.2.2 D'après leur nature

Nous distinguons deux types de produits :

- **Produits à caractéristiques définies** : Ce sont des substances chimiques caractérisées par leurs propriétés physiques et chimiques bien définies. Exemples : l'eau, l'Aspirine, le Paracétamol, et l'Amoxicilline etc...
- **Produits à caractéristiques non-définies** :

Ce sont des produits obtenus par extraction à partir de plantes, d'animaux ou de microorganismes.

Ils sont caractérisés par leur origine géographique et leur mode d'extraction. Par exemple nous avons l'opium, l'huile de foie de morue etc...

L'opium est du latex séché obtenu par incision des capsides du pavot (*Papaver somniferum album*) ayant une composition différente selon le pays de culture de la plante. **(6)**

1.2.3 D'après leur origine

- **Origine Animale**

Actuellement, l'opothérapie se limite principalement à l'utilisation d'extraits de foie ou de thyroïde. Toutefois, les organes d'animaux jouent un rôle important dans la préparation d'hormones telles que l'insuline, les hormones hypophysaires, ainsi que dans la production d'un anticoagulant (héparine), et d'enzymes telles que la pepsine, l' α -chymotrypsine, la trypsine et l'hyaluronidase ..., qui sont couramment utilisées en thérapie. De plus, les sels biliaires sont des précurseurs dans la synthèse des hormones sexuelles et corticosurréaliennes, et les huiles de foie de poisson constituent une source de vitamines A et D, entre autres.

➤ **Origine végétale**

Ils ont été, et demeurent encore, la source principale des médicaments naturels.

Les plantes médicinales servent en outre de matière première pour l'extraction de principes actifs par les méthodes de la chimie extractive. La plupart des alcaloïdes (morphine, ergotamine, quinine, ajmaline, réserpine...), des hétérosides (digitaline, digoxine, rutine...), des antibiotiques (pénicilline, streptomycine, tétracyclines, céphalosporines...) sont extraits des végétaux. Même lorsque la synthèse de ces substances est possible, elle est souvent plus complexe et plus coûteuse que l'extraction du produit naturel. On envisage aussi la production de principes actifs par culture in vitro de tissus végétaux et de cellules.

Les plantes fournissent également des précurseurs pour la préparation hémisynthétique de médicaments dérivés des alcaloïdes de l'ergot, d'antibiotiques naturels, etc...

➤ **Origine minérale**

Divers éléments simples ou leurs sels tels que le soufre, l'arsenic, les iodures, les phosphates, les sels de fer, de calcium, de magnésium, le charbon, le talc..., anciennement utilisés comme remèdes, font toujours partie de l'arsenal thérapeutique. (7)

➤ **Origine micro-organisme**

Certains médicaments sont produits à partir de micro-organismes tels que les bactéries, les virus et les champignons.

Voici quelques exemples de micro-organismes :

- Les levures.
- Les bactéries.
- Les virus Parmi les produits élaborés par les microorganismes cultivés.

(8)

➤ **Origine synthétique**

Ce sont des substances artificiellement élaborées par des réactions chimiques précises. Nous avons deux types :

- **Matière première héli-synthétiques** : Ce sont des matières premières obtenues par synthèse partielle. L'héli-synthèse est une modification d'un

produit existant pour améliorer ses performances thérapeutiques par :

- Augmentation de l'absorption par l'organisme
- Diminution des effets secondaires néfastes
- Modification de la lipophile pour favoriser le passage transmembranaire

Exemple : Les pénicillines ont toutes un noyau beta-lactames. On effectue des modifications chimiques autour de ce noyau, donnant des pénicillines plus efficaces (phénoxy méthylpénicilline).

- **Matière première synthétiques** : ce sont des matières premières obtenues par synthèse totale. Le produit synthétisé ne contient que la partie active de la molécule modèle.

Exemple : antispasmodique de synthèse analogue de l'atropine ayant une action sélective et moins d'effets secondaires (L'hyoscyamine). (6)

➤ **Origine biotechnologique**

Les micro-organismes sont cultivés pour la production de molécules identiques à celles produites par l'homme.

1. Identification du gène humain codant par la protéine X.
2. Reproduction du fragment d'ADN.
3. Introduction du fragment d'ADN dans la bactérie.
4. Culture : clones synthétisant la protéine X.
5. Insuline (diabétiques).
6. Facteur VIII de coagulation (hémophiles).
7. Hormone de croissance (nanisme).
8. Interféron, régulateur de la réponse inflammatoire et immunitaire (traitement des leucémies, cancers, hépatites chronique d'origine virale). (8)

I.2.4 D'après leur état

Liquide, solide, pâteux ... (9)

I.3 Cadre réglementaire

La réglementation des matières premières à usage pharmaceutique vise à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments. Cette réglementation peut varier selon les pays et les régions du monde, mais elle est généralement basée sur des normes internationales telles que les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et les normes de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Les fabricants de

matières premières pharmaceutiques doivent se conformer à ces normes pour assurer la qualité des utilisés dans la fabrication de médicaments. Les autorités réglementaires effectuent des inspections et des audits pour s'assurer que les fabricants respectent ces normes.

I.3.1 Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

L'OMS définit les bonnes pratiques de fabrication (BPF) comme suit : « un des éléments de l'assurance de la qualité, elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ».

Les BPF sont structurées en quatre parties accompagnées de dix-neuf lignes directrices en annexes :

Partie I : Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain

Cette partie se décline en neuf chapitres :

- Chapitre 1 : Système qualité pharmaceutique
- Chapitre 2 : Personnel
- Chapitre 3 : Locaux et matériel
- Chapitre 4 : Documentation
- Chapitre 5 : Production
- Chapitre 6 : Contrôle de la qualité
- Chapitre 7 : Activités externalisées
- Chapitre 8 : Réclamations, défauts qualité et rappels de médicaments
- Chapitre 9 : Auto-inspection

Partie II : Bonnes Pratiques de Fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments. Cette partie se base sur les travaux d'harmonisation de l'ICH Q7

Partie III : Documents relatifs aux Bonnes Pratiques de Fabrication

Partie IV : guide des bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante.

Les annexes et lignes directrices particulières, applicables aux 4 parties, viennent compléter et renforcer le guide.

Les réglementations relatives à la matière première à usage pharmaceutique selon les BPF comprennent les exigences suivantes :

Gestion de la qualité : Les fabricants doivent mettre en place un système de gestion de la qualité solide, comprenant des procédures documentées, des enregistrements précis et des systèmes de contrôle de la qualité pour assurer la traçabilité et la conformité des substances actives.

Personnel compétent : Les employés impliqués dans la fabrication, le contrôle de qualité et la gestion des substances actives doivent être qualifiés, formés et compétents pour effectuer leurs tâches spécifiques de manière appropriée.

Installations et équipements : Les installations de production des substances actives doivent être conçues, entretenues et exploitées conformément aux normes de qualité et de sécurité. Les équipements utilisés doivent être qualifiés et adéquats pour la production, le stockage et la manipulation des substances actives.

Système de documentation : Les fabricants doivent maintenir une documentation complète et précise tout au long du processus de fabrication des substances actives. Cela comprend des procédures opérationnelles normalisées (PON), des enregistrements des opérations et des résultats des tests, ainsi que des rapports de validation.

Validation des processus : Les procédés de fabrication des substances actives doivent être validés pour s'assurer qu'ils sont capables de produire des substances de qualité constante et conforme aux spécifications.

Contrôle de la qualité : Des méthodes de contrôle de la qualité doivent être établies pour analyser et évaluer les substances actives, en s'assurant qu'elles répondent aux spécifications définies.

Stockage et distribution : Les substances actives doivent être stockées et distribuées conformément aux conditions appropriées pour garantir leur stabilité, leur intégrité et leur sécurité pendant leur transport et leur stockage. **(10) (11)**

1.3.2 Pharmacopée

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit notamment :

1. Les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) voire leur contenant,
2. Les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle.

L'ensemble des critères, permettant d'assurer une qualité optimale des matières premières pharmaceutiques ou des formes pharmaceutiques, est regroupé et publié sous forme de monographies spécifiques ou générales. Ces textes font autorité pour toute substance ou forme galénique figurant dans la pharmacopée qui constitue un référentiel scientifique régulièrement mis à jour.

Selon l'état qui publie la pharmacopée il existe plusieurs éditions : Pharmacopée Américaine (USP), Pharmacopée Japonaise (JP), la Pharmacopée Britannique ainsi que la Pharmacopée Européenne ... **(12)**

- Pharmacopée européenne

La Pharmacopée européenne est un ouvrage réglementaire destiné à être utilisé par les professionnels de la santé et constitue un outil unique dans le domaine de la qualité et du contrôle des médicaments en Europe. Les normes de la Pharmacopée européenne s'appliquent réglementairement à l'ensemble des états membres signataires de la Convention (35 états). La dernière édition en vigueur est complétée, pour certains états, par des Pharmacopées nationales. **(13)**

I.3.3 Conseil International d'harmonisation ICH

En 1990, un Conseil International d'Harmonisation (ICH) est créé pour harmoniser la réglementation des produits pharmaceutiques entre l'Europe, les États-Unis et le Japon.

Ils ont rédigé un certain nombre de lignes directrices qui concernent les matières premières à usage pharmaceutique et les produits finis ...etc. Dont ils visent à garantir qu'ils répondent aux exigences de qualité de sécurité et d'efficacité qu'ils sont censés posséder. **(14)**

Nous aborderons l'ICH en détail plus loin dans le chapitre 2 « impuretés élémentaires

»

Les normes relatives aux matières premières sont les suivantes :

ICH Q10 : Système qualité pharmaceutique :

Les BPF, la ligne directrice ICH Q7, ainsi que les normes ISO dédiées au système de gestion de la qualité constituent le fondement de l'ICH Q10. L'ICH Q10 constitue un modèle harmonisé et global d'un système qualité pharmaceutique applicable tout au long du cycle de vie d'un produit. Il est destiné à être utilisé conjointement avec les exigences BPF régionales

L'objectif principal est :

D'établir, d'implémenter et de maintenir un système capable d'assurer la mise à disposition de matière première de qualité appropriée pour satisfaire aux besoins des preneurs.

De développer et d'utiliser des systèmes efficaces de monitoring et de contrôle de la performance du procédé et de la qualité des produits et des MPUPs, offrant ainsi l'assurance du maintien de la pertinence et des capacités des processus. La gestion des risques qualité peut être utile pour déterminer les systèmes de contrôle et de monitoring.01

D'identifier et de mettre en œuvre les améliorations appropriées sur le procédé et la qualité du produit, de réduire la variabilité, de renforcer les innovations et le système qualité pharmaceutique, et ce afin d'augmenter la capacité à satisfaire constamment les besoins de qualité. (15)

Par ailleurs, l'ICH Q9 (Gestion du risque Qualité) et l'ICH Q10 (Système Qualité Pharmaceutique) Sont intégrées dans la partie III des BPF

ICH Q11 : Mise au point et fabrication de substances pharmaceutiques (entités chimiques et entités biotechnologiques ou biologiques) :

La présente ligne directrice décrit les approches visant à mettre au point et à comprendre le processus de fabrication de la substance

Elle aborde des aspects de mise au point et de fabrication ayant trait à la substance pharmaceutique, notamment la présence de mesures destinées à réduire les impuretés. En outre, la ligne directrice Q11 de l'ICH fournit d'autres éclaircissements sur les principes et concepts décrits dans les lignes directrices de l'ICH concernant le développement pharmaceutique. (16)

I.3.4 Code de la Santé Publique (CSP)

Le CSP français a été créé en 1953 pour codifier des centaines de textes sur la santé publique en France. Il contient toutes les lois relatives aux droits et devoirs en termes de santé, avec par exemple le droit des personnes, le droit des professions de santé, le droit des produits de santé, le droit des établissements et services de santé. De plus, il contient aussi le code de déontologie médicale que doivent respecter les professionnels de santé français. (17)

Selon Article L5138-3 : Les matières premières à usage pharmaceutique répondent aux spécifications de la pharmacopée quand elles existent. Les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments à usage humain sont

fabriquées et distribuées conformément à des bonnes pratiques dont les principes sont définis par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Pour la fabrication de médicaments à usage humain, les établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article L. 5124-1, les pharmacies à usage intérieur, les pharmacies d'officine ainsi que les médecins :

1. Vérifient la qualité et l'authenticité des matières premières qu'ils utilisent.
2. Veillent à n'utiliser que des substances actives fabriquées et distribuées, y compris lorsqu'elles sont importées, conformément aux bonnes pratiques de fabrication et de distribution mentionnées au premier alinéa.

Les établissements pharmaceutiques qui fabriquent des médicaments destinés à un usage humain, conformément à l'article L. 5124-1, respectent cette obligation en effectuant des audits sur les sites de production et de distribution des substances actives. Ces audits peuvent être réalisés par les établissements eux-mêmes ou par le biais d'un organisme tiers avec lequel ils ont conclu un contrat écrit.

De plus, ces établissements utilisent des excipients appropriés pour lesquels ils déterminent les bonnes pratiques de fabrication adéquates. Cette détermination se base sur une évaluation formelle des risques, en accord avec les directives de la Commission européenne. L'évaluation des risques prend en compte les exigences des autres systèmes de qualité pertinents, ainsi que l'origine et l'utilisation prévue de ces excipients, en tenant compte des cas antérieurs de défaut de qualité. **(17)**

I.3.5 Autorités réglementaires

- Food and Drug Administration (FDA)

Food and Drug Administration (FDA) Food and Drug Administration « Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux » est la plus ancienne agence de protection du consommateur au sein du gouvernement fédéral américain.

Créé en 1906, Elle est chargée de protéger la santé publique en assurant la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, des produits biologiques et des matériels médicaux, et en assurant la sécurité de l'approvisionnement alimentaire et des produits cosmétiques. **(18)**

La FDA exige que tous les matières premières reçus et utilisés dans la production de médicaments, y compris les ingrédients pharmaceutiques actifs, soient soumis à une qualification rigoureuse afin de garantir leur source, leur identité,

leur pureté, leur Activité physico-chimique ou biologique, de plus, elles doivent respecter les normes de sécurité et de stabilité avant d'être utilisées dans la production. **(19) (20)**

-European Medicines Agency (EMA)

L'Agence européenne des médicaments (EMA) contribue à protéger et à promouvoir la santé humaine et animale en évaluant et en contrôlant les médicaments au sein de l'Union européenne (UE) et de l'Espace économique européen (EEE).

Créée en 1995, L'Agence a pour mission principale d'autoriser et de contrôler les médicaments dans l'UE. Les entreprises lui soumettent leur demande d'autorisation de mise sur le marché, qui est délivrée par la Commission européenne. Si elles obtiennent cette autorisation, elles peuvent commercialiser le médicament concerné dans l'ensemble de l'UE et de l'EEE. Compte tenu de la vaste portée de la procédure centralisée, l'EMA autorise les médicaments les plus innovants mis sur le marché européen. **(21)**

La Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé (DEQM), créée par l'EMA en 2007, participe à un programme pilote international d'inspection des substances actives à usage pharmaceutique. Ce programme vise à optimiser les ressources d'inspection grâce à l'échange d'informations et à la réalisation d'inspections conjointes entre différentes autorités réglementaires. Son objectif est d'améliorer la surveillance et le contrôle de la qualité des substances actives utilisées dans les médicaments à l'échelle mondiale. **(22)**

-Agence nationale des produits pharmaceutiques (l'ANPP)

- **Définition de l'ANPP**

Par la **loi n°18-11 du 2 juillet 2018** relative à la santé, en son **article 223** :

« L'agence est un établissement public à gestion spécifique doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière, placé sous la tutelle du ministère de la santé »**(23)**

C'est une agence chargée de médicament et de l'application du cadre réglementaire pharmaceutique en Algérie il a été décidé de la créer en 2008, mais, pour diverses raisons, elle n'a été installée qu'en 2019 et opérationnelle dernièrement. Grâce à cette agence, le médicament et ces composants seront gérés d'une manière scientifique, transparente et tous les dysfonctionnements devraient disparaître, tout en se tournant résolument vers la satisfaction des besoins nationaux et vers

l'exportation. (24)

- **Missions de l'ANPP**

L'Agence nationale des produits pharmaceutiques (ANPP) est chargée de plusieurs missions visant à organiser, à gérer et à réguler les produits pharmaceutiques et les matières premières en premier lieu et qui sont :

- L'enregistrement des produits pharmaceutiques, la délivrance de la décision d'enregistrement et son renouvellement ou le cas échéant sa suspension, son retrait, sa cession et son transfert, après avis de la commission d'enregistrement des produits pharmaceutiques.
- Le contrôle des produits pharmaceutiques des dispositifs médicaux et la tenue des substances actives, des excipients, étalons et produits de référence à l'échelle nationale.
- Le contrôle spécifique des substances et médicaments ayant des propriétés stupéfiantes et/ou psychotropes.
- Le contrôle de la qualité et l'expertise des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux.
- La contribution à l'élaboration des stratégies de développement du secteur pharmaceutique.
- Contribuer à la définition des règles de bonnes pratiques de fabrication, de stockage, de distribution et de dispensation des produits pharmaceutiques et des matières premières.
- Effectuer des missions d'audits et d'inspections sur sites réalisées par des inspecteurs relevant de l'agence et portant notamment sur le contrôle de l'application des règles de bonnes pratiques pharmaceutiques et les normes des dispositifs médicaux, conformément à la législation et à la réglementation en vigueur.
- Procéder à l'évaluation scientifique des bénéfices, des risques et de la valeur thérapeutique des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux ainsi

qu'à leur évaluation médico-économique.

- Contribuer à l'établissement des nomenclatures des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux et à leur actualisation.
- Contribuer à l'élaboration de la liste des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux essentiels.
- Émettre un avis sur les normes, les règles de bonne pratique, les procédures et les méthodes applicables aux études cliniques portant sur les produits pharmaceutiques et les dispositifs médicaux... etc. (23) (24)

I.4 Circuit de la matière première dans l'industrie pharmaceutique

Le circuit de la matière première fait partie des bonnes pratiques de fabrication ; il concerne la réception l'échantillonnage, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées sont réellement effectuées et que les matières premières, ne sont pas libérées pour l'utilisation, sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante.

Le flux de la MPUP dans une unité de production peut être schématisé comme suit **Figure (01)** :



Figure(01) : Schéma de processus de réception et de libération de la matière première dans l'industrie pharmaceutique.

I.4.1 Réception

Lors de la réception et avant acceptation, chaque contenant ou ensemble de contenants de matières doit être examiné visuellement afin de vérifier la conformité de l'étiquetage (y compris la correspondance entre le nom utilisé par le fournisseur et celui utilisé de manière interne, s'il est différent). L'intégrité des scellés, des emballages ou des récipients doit être contrôlée.

Les contenants endommagés et les éventuelles altérations ou contaminations du produit doivent être identifiés.

Lorsqu'un étiquetage supplémentaire est apposé sur les récipients, l'information d'origine doit être gardée.

La réception de chaque matière première doit faire l'objet d'une procédure écrite et chaque livraison doit être enregistrée.

- Les enregistrements de réception doivent comporter :
 - Le nom du produit inscrit sur le bon de livraison et sur les récipients le nom donné au produit dans l'entreprise, s'il est différent de « (a) » et/ou son code.
 - Le nom du fournisseur et si possible le nom du fabricant.
 - Le numéro de lot ou de référence attribué par son fabricant.
 - La quantité totale et le nombre de récipients reçus.
 - Le numéro de lot attribué au produit après sa réception.
 - Toute autre observation pertinente (par exemple sur l'état des récipients).
 - Le certificat d'analyse comportant les résultats numériques et qualitatifs obtenus, daté, signé et valide selon les spécifications
- Les spécifications des matières premières comportent, en fonction des cas :
 - Leur description.
 - La dénomination du fournisseur et si possible la dénomination du fabricant d'origine.
 - La référence à une monographie de la pharmacopée, quand elle existe.
 - Des instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ou les références des procédures correspondantes.
 - Les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ; les conditions et les précautions éventuelles de stockage, ainsi que l'existence de fiches de données de sécurité (Directive n° 2001/58/CE du 27 juillet 2001) et l'appartenance à une liste de substances vénéneuses.
 - La durée maximale de stockage avant recontrôle (en l'absence de date de péremption indiquée en clair sur le conditionnement par le fabricant ou par le fournisseur).
- La matière première est conservée dans son conditionnement primaire d'origine, sous réserve qu'il soit approprié.

- Les récipients reçus endommagés ou touchés par tout autre incident visible qui pourrait porter atteinte à la qualité d'un produit sont détectés et stockés dans une zone spécifique, en vue d'une destruction ou d'un refus.
- Les matières premières reçoivent un numéro de lot dès la réception pour identifier chaque contenant, ou ensemble de contenants de matière.
- Les matières doivent être maintenues sous quarantaine jusqu'à ce qu'elles aient été échantillonnées, examinées ou contrôlées si nécessaire, et libérées pour utilisation. **(25) (26)**

I.4.2 Quarantaine

La quarantaine pharmaceutique est définie comme la situation des matières premières, isolées physiquement ou par d'autres moyens efficaces dans l'attente d'une décision sur leur libération ou leur refus. A ce niveau, sont à craindre les confusions et les altérations et aussi au cours des prélèvements les souillures et les contaminations croisées. Toutes les manutentions des produits à l'occasion de la quarantaine doivent être effectuées conformément à des procédures ou instructions écrites et si nécessaires enregistrées. Outre les indications portées sur l'étiquette il est souvent utile d'utiliser des couleurs pour indiquer le statut du produit :

- Produit en quarantaine avec une étiquette jaune.
- Produit libéré avec une étiquette verte.
- Produit refusé avec une étiquette rouge. **(25) (26) (27)**

I.4.3 Echantillonnage

C'est une opération importante au cours de laquelle on ne prélève qu'une petite partie d'un lot, elle est basée sur une procédure statistique appropriée, destinée à obtenir un échantillon représentatif de la MPUP dans un but particulier, soit pour l'acceptation ou pour un refus d'un lot évidemment après les contrôles qualitatifs et quantitatifs nécessaires.

Le prélèvement d'échantillons doit être effectué selon des procédures écrites et approuvées précisant :

- Les méthodes d'échantillonnage.
- Le matériel à utiliser.
- La quantité d'échantillons à prélever.
- Les instructions pour toute sous-division de l'échantillon.
- Le type et la nature du récipient à utiliser pour le prélèvement.
- L'identification des contenants prélevés.

- Toute précaution particulière à observer, spécialement lors de l'échantillonnage de produits stériles ou dangereux.
- Les conditions de stockage.
- Les instructions de nettoyage et de stockage du matériel de prélèvement
- Les méthodes d'échantillonnage doivent spécifier : le nombre de contenants à échantillonner, quelle partie du contenant doit être échantillonnée ainsi que la quantité de matière à prélever dans chaque contenant. Le nombre de contenants à échantillonner et la taille de l'échantillon doivent être basés sur un plan d'échantillonnage prenant en considération la criticité de la matière, sa variabilité, l'historique qualité du fournisseur et la quantité nécessaire à l'analyse.
- Les contenants à partir desquels les échantillons sont prélevés doivent être soigneusement ouverts puis refermés. Ils doivent être marqués afin d'indiquer qu'un échantillon a été prélevé. **(25) (26) (28)**

Un échantillonnage correct constitue donc un élément essentiel d'un système d'assurance de la qualité

1.4.4 Contrôle qualité

Chaque titulaire d'une autorisation de fabrication doit se doter d'un département de contrôle de la qualité. Ce département doit être indépendant des autres et placé sous l'autorité d'une personne possédant des qualifications et une expérience appropriée et disposant d'un ou plusieurs laboratoires de contrôle. Des moyens suffisants doivent être disponibles afin de garantir la mise en œuvre efficace et fiable de toutes les dispositions prises par le contrôle de la qualité. **(29)**

Les contrôles de qualité des matières premières incluent les tests ci-après qui se font suivant les directives de la pharmacopée ou du fabricant :

➤ **Méthode d'identification :**

- Examen des caractères organoleptiques : aspect, couleur, saveur, solubilité (très soluble, peu soluble...).
- Détermination d'une constante physique ou chimique : point de fusion, pouvoir rotatoire, indice de réfraction, pH.
- Méthode physicochimique : méthodes spectrale (UV-visible, spectroscopie, IR) méthodes chromatographique (CCM, HPLC, CPG).

➤ **La pureté :** pour assurer que la matière n'est pas contaminée (résidus de synthèse purification insuffisante, produits de dégradation, mauvaise conservation), ils

utilisent comme méthodes : CCM, Spectrophotométrie UV. Visible, essai limite des métaux lourds).

➤ **Méthode de dosage** : des méthodes électrochimiques (ampérométrie...), des méthodes spectrales (SAA, SEA, UV-visible...), des méthodes de séparations (chromatographiques...), volumétrie (milieu aqueux et non aqueux). **(30)**

➤ **La teneur en eau.**

- Le laboratoire demande au fournisseur un certificat d'analyse daté et validé fourni par le fabricant/fournisseur de matières premières. Il doit être signé par une personne désignée qualifiée et expérimentée. La signature garantit que chaque lot a été contrôlé conformément aux spécifications approuvées du produit. **(31)**
(32)

- Ce certificat peut être utilisé et qualifié comme suffisant pour remplacer les autres contrôles à effectuer, si tous les risques sont dûment pris en compte et que des mesures sont prises pour éliminer les risques ou les limiter à un niveau acceptable et le fabricant dispose d'un système d'évaluation des fournisseurs. **(32)**
(33)

- En l'absence d'un tel document, le laboratoire s'assure par des contrôles appropriés de la conformité de la matière première à la monographie générale « Substances pour usage pharmaceutique » et à sa monographie spécifique si elle existe.

- En cas de non-conformité, le laboratoire retourne la matière première au fournisseur.

- En cas de doute sur la qualité, un contrôle adapté est effectué avant la mise en œuvre de la matière première.

- Au cas où il subsiste un doute sur la stabilité de la matière première, le laboratoire effectue également des contrôles adaptés avant de réaliser la fabrication du médicament.

- Les contrôles dont les résultats font l'objet de comptes rendus datés et signés, sont de différents types, notamment :

- Des contrôles physico-chimiques (en considérant la source de la MP et ses conditions d'échantillonnage).
- Des contrôles microbiologiques mentionnés par la pharmacopée pour les formes stériles et lorsque cela est nécessaire pour la recherche des espèces pathogènes (entérobactéries et certaines autres bactéries gram-négatives)

Salmonelles *Pseudomonas aeruginosa*...) en utilisant des milieux adaptés.

- Les contrôles mentionnés dans les monographies de la pharmacopée (en considérant la source de la MP et ses conditions d'échantillonnage). **(30)**
- Des contrôles de laboratoire appropriés doivent être réalisés sur chaque lot des substances actives, pour déterminer leur conformité aux spécifications.
- Les enregistrements des analyses comprennent au moins les données suivantes :
 - Le nom du produit, le cas échéant, son dosage.
 - Le numéro de lot et le nom du fabricant ou/et du fournisseur
 - Les références aux spécifications correspondantes et aux procédures écrites de contrôle.
 - Les références des réactifs utilisés.
 - Les résultats datés et signés des analyses, y compris les observations et les calculs, ainsi que les références à tout certificat d'analyse externe.
 - Les dates des contrôles.
 - L'identification des opérateurs.
 - Une décision d'acceptation ou de refus datée et signée.
 - Les initiales des personnes qui ont vérifié les analyses et les calculs.
 - La référence des matériaux utilisés.
- Les adjuvants de procédé, les matières dangereuses ou hautement toxiques, les autres matières spéciales ou les matières transférées à une autre unité sous le contrôle de la société, n'ont pas besoin d'être contrôlées si un certificat d'analyse du fabricant est obtenu et démontre que la matière première est conforme aux spécifications établies. L'absence de contrôles internes de ces matières doit être justifiée et documentée. **(34)**

1.4.5 Libération

C'est une décision claire d'acceptation ou de refus des matières premières prise par l'unité de qualité. **(35)**

Avant de libérer une matière première, les responsables du contrôle de la qualité garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués et que les matières premières et les articles de conditionnement ne sont pas libérés en vue de leur utilisation, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. **(29)**

Seules peuvent être utilisées en fabrication, les matières premières libérées par le service du contrôle de la qualité et en cours de validité, les matières libérées

sont les matières premières qui répondent aux spécifications. **(35)**

En l'absence de date de péremption indiquée en clair sur le conditionnement par le fabricant, toute matière première est ré-analysée selon sa périodicité de recontrôle, précisée dans ses spécifications, et au minimum, tous les cinq ans. Un échantillon de chaque lot de matières premières est conservé dans une échantillonnière dans les conditions prévues par les BPF. **(11)**

1.4.6 Stockage

Les MPUP acceptées conformément à la réglementation en vigueur et à leurs spécifications propres, doivent être manipulées et stockées de manière à éviter leur dégradation, leur contamination et la contamination croisée.

- Les matières conditionnées dans des fûts en fibre, en sacs ou en cartons doivent être stockées hors sol et le cas échéant, de manière suffisamment espacée pour permettre le nettoyage et l'inspection. L'espace entre les articles stockés dans le magasin doit être de 2 mètre.
- Certaines matières peuvent être stockées à l'extérieur dans des contenants adaptés, dès que les étiquettes d'identification restent lisibles et que les contenants sont nettoyés de façon appropriée avant leur ouverture et leur utilisation.
- Elles doivent être stockées dans des conditions et pour une durée qui n'affectent pas défavorablement leur qualité et doivent normalement être gérées selon les règles « premier entré / premier sorti » et « premier à périmer / premier à sortir ».
- Les produits volatils cytotoxiques, les autres matières dangereuses volatiles, et les produits inflammables sont stockés selon la réglementation en vigueur, les produits chimiques incompatibles sont stockés et éliminés séparément.
- Les matières refusées doivent être identifiées et gérées avec un système de quarantaine conçu pour éviter toute utilisation non autorisée en fabrication. Elles doivent être identifiées et conservées dans un endroit dédié avant d'être retournées au fournisseur ou détruites par des organismes habilités selon les textes en vigueur relatifs à l'élimination des déchets. **(10) (36)**

Chapitre II :

Impuretés élémentaires

II. Impuretés élémentaires

La maîtrise des impuretés élémentaires est devenue un enjeu important dans la caractérisation des produits pharmaceutiques au vu de leurs impacts sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments

Les impuretés élémentaires sont des éléments chimiques, de la classe des métaux lourds et métalloïdes, ajoutés intentionnellement ou non dans le procédé de fabrication des médicaments et qui peuvent se retrouver dans le produit fini à des quantités supérieures au seuil de contrôle. Elles peuvent causer des réactions toxiques ou allergiques chez les patients, ou encore altérer l'efficacité du médicament. Par conséquent, leur présence dans les médicaments doit être contrôlée de manière rigoureuse.

Les agences de réglementation comme la FDA et l'EMA fixent des limites pour ces impuretés, et les fabricants de médicaments doivent les surveiller et les contrôler pour garantir que leurs produits respectent ces limites et sont sûrs pour les patients.

Les directives telles que la guideline ICH Q3D fournissent des orientations sur la manière de classer et de contrôler ces impuretés, ce qui peut aider les fabricants à s'assurer que leurs produits sont conformes aux normes de réglementation en vigueur.

II.1 Impuretés dans les produits de santé

II.1.1 Scandale de l'héparine

Certains fournisseurs peuvent avoir recours à des subterfuges afin d'obtenir un produit moins coûteux à la production, ou au pire pour pallier une pénurie d'un des constituants du produit. Et c'est exactement ce qui s'est survenu en novembre 2007 lorsque La FDA, l'agence américaine des médicaments avait commencé à recevoir des rapports de réactions allergiques à l'héparine commercialisée par Baxter, obtenues à partir d'héparines contaminées. Ce scandale a été à l'origine de la mort de 130 personnes (dont plus de 80 aux Etats-Unis).

En effet, pour faire face à la demande croissante d'héparine, certains sites avaient utilisé du sulfate de chondroïtine dans leurs héparines sodiques. Cette substance contaminante (qui est un glycosaminoglycane de structure proche de l'héparine est retrouvée dans la constitution de 10 lots de produits finis de l'héparine et de 2 lots de matières premières, tous correspondant à une production d'origine

chinoise.

Après cette affaire, l'efficacité de l'assurance de qualité, particulièrement celle des contrôles analytiques avant la fabrication, a été clairement remise en question.

La Pharmacopée Européenne a mis en place des monographies spécifiques visant à contrôler tous les aspects d'une substance, afin de pouvoir en affirmer sa qualité pour une utilisation ultérieure dans des produits à usage humain. Ces monographies mettent en place des essais de plus en plus exigeants, menés à l'aide de techniques de plus en plus précises, dans le but d'avoir une connaissance de plus en plus approfondie des matières contrôlées

Il est urgent que le strict respect de la chaîne pharmaceutique soit constamment assuré pour éviter qu'à l'avenir ce type de drame puisse se reproduire.

(37) (38)

II.1.2 Définition des impuretés

Selon l'ICH, une impureté dans une substance médicamenteuse est définie comme « Tout constituant du produit qui n'est pas la substance médicamenteuse ou l'excipient dans le produit fini. » **(39)**

En réalité, il n'existe pas de composés chimiques totalement purs à 100 %, car il y a toujours une légère contamination. En effet, à mesure que les limites de détection en chimie analytique diminuent, le nombre d'impuretés détectées a tendance à augmenter. Ces impuretés proviennent de différentes sources, telles que les matières premières utilisées, les réactifs employés, les méthodes et processus de fabrication, les réactions chimiques impliquées, la contamination atmosphérique, les produits intermédiaires, les défauts dans le processus, les risques associés, les conditions de stockage inadéquates, la dégradation pendant le stockage, ainsi que la substitution accidentelle ou délibérée par des matériaux inutiles ou frauduleux.

(40) (41)

II.1.3 Différents types d'impuretés dans les produits de santé

D'après l'ICH (International Council of Harmonization), les impuretés peuvent être classées en trois catégories : **(42)**

- Les impuretés organiques.
- Les solvants résiduels.
- Les impuretés inorganiques.

II.1.3.1 Impuretés organiques

Les impuretés organiques, autres que les solvants, sont principalement composées des « Substances apparentées » constituées par les précurseurs de synthèse, les produits secondaires, les intermédiaires de synthèse ainsi que les produits de dégradation.

L'essai des « substances apparentées » figure dans plusieurs monographies afin de rechercher des éventuelles molécules organiques dérivées du produit synthétisé, ou potentiellement dangereuses.

Il existe également une catégorie de molécules qui, selon les cas, peut être considérée soit comme faisant partie du produit de synthèse, soit comme une impureté : **les isomères. (37)**

II.1.3.2 Solvants résiduels

Sont des substances chimiques volatiles utilisées ou produites lors de la fabrication de substances médicamenteuses ou d'excipients. En choisissant un solvant approprié dans la synthèse d'une substance pharmaceutique, on peut améliorer le rendement ou en définir les caractéristiques comme la forme cristalline, la pureté et la solubilité. Par conséquent, le solvant peut parfois être un élément crucial du procédé de synthèse.

Étant donné que les solvants résiduels ne procurent aucun avantage thérapeutique, il faut les éliminer dans la mesure du possible afin de se conformer aux spécifications du produit, aux bonnes pratiques de fabrication ou à d'autres exigences liées à la qualité. Les produits pharmaceutiques ne peuvent contenir des concentrations de solvants résiduels dépassant les niveaux d'innocuité.

En effet, les solvants organiques, très lipophiles, présentent tous des affinités pour les organes riches en lipides. Les principales cibles de ces solvants organiques sont donc la peau, le système nerveux, le foie et les reins.

En plus des causes de toxicité immédiate, il peut être important de vérifier les taux de solvants résiduels à d'autres fins.

D'une part, ces solvants résiduels peuvent influencer sur l'interaction contenant-contenu. En effet, s'il reste trop de solvants dans le produit synthétisé, il se peut qu'ils aient une action sur le contenant dans lequel est stockée la substance. Ceci pourrait engendrer une augmentation des quantités d'impuretés présentes dans la substance, et donc le risque encouru par les futurs utilisateurs de ce produit.

D'autre part, une forte quantité de solvants résiduels peut éventuellement engendrer des modifications sur les propriétés physico-chimiques du principe actif ou des excipients. Cela peut par exemple modifier la mouillabilité ou la solubilité des cristaux constituant la substance active, ce qui peut présenter d'importants problèmes dans la fabrication ultérieure.

Enfin, si une certaine quantité de solvants résiduels est encore présente dans la formulation finale, on risque de constater une inappétence du patient pour le médicament, en raison de l'odeur ou du goût désagréable ainsi provoqué.

La Pharmacopée européenne classe les solvants résiduels en trois classes, en fonction de leur toxicité potentielle pour les patients :

- **Classe 1** : Solvants à éviter : Carcinogènes humains connus ou fortement suspectés, dangereux pour l'environnement.

Exemple :

- Benzène : Carcinogène, Limite de concentration 2 (ppm)
- 1,2-Dichloroéthane : toxique, Limite de concentration 5 (ppm)

- **Classe 2** : Solvants dont l'utilisation est soumise à limitation : Carcinogènes animaux non-génotoxiques ou éventuels agents causant d'autres effets toxiques irréversibles tels que la neurotoxicité ou la tératogénéité.

Exemple :

- Acétonitrile : Limite de concentration 410 (ppm).
- Chloroforme : Limite de concentration 60 (ppm)

- **Classe 3** : Solvants à faible potentiel toxique : Pour l'homme, Un seul seuil d'admissibilité est établi : 5000 ppm.

Exemple : Acide acétique, Ethanol, Acétone, Acétate d'éthyle ... **(43)**

II.1.3.3 Impuretés inorganiques

Il s'agit d'éléments qui sont connus et identifiés par le fabricant, car ils sont utilisés lors du processus de fabrication. Ils font donc partie des substances contrôlées, d'autant plus que leur toxicité est avérée. Cette catégorie d'impuretés concerne pour la plupart des éléments utilisés lors du procédé de fabrication, tels que :

- Les réactifs, les ligands et les catalyseurs.
- Les sels inorganiques.
- D'autres substances (p. ex. les adjuvants de filtration, le charbon de bois).

- Les métaux lourds et autres métaux résiduels qui peuvent provoquer des intoxications et des maladies grave. (42)

II.2 Impureté élémentaire

Le terme "métaux lourds" a été largement (mais erronément) utilisé dans la littérature pour désigner un groupe de métaux, de métalloïdes, et certains non-métaux qui présentaient une certaine toxicité et étaient associés à la contamination des produits pharmaceutiques.

Ce terme n'a aucun lien avec les données toxicologiques ou chimiques et suggère que tous les composés d'un même élément (organique et/ou inorganique) ont les mêmes propriétés physiques, chimiques et toxicologiques, ce qui n'est pas le cas pour la plupart des éléments. En outre, les métaux lourds désignent tout élément chimique métallique dont la densité est relativement élevée et toxique à faible concentration.

Pour la plupart des pharmacopées, les métaux lourds sont des impuretés métalliques colorées par l'ion sulfure, dans les conditions d'essai spécifiques **USP 231**. En outre, il est indiqué que les éléments qui répondent généralement au test limites ont l'argent, l'arsenic, le bismuth, le cadmium, le cuivre, le mercure, le molybdène, le plomb, l'antimoine et l'étain. Toutefois, certains éléments ayant une importance toxicologique ne sont pas couverts, tels que les éléments du groupe du platine qui sont couramment utilisés comme catalyseurs pour la synthèse de composés pharmaceutiques.

Impuretés métalliques n'est pas un terme adéquat car il pourrait suggérer des impuretés provenant de métaux ou d'alliages métalliques et ne couvre pas les impuretés provenant de non-métaux tels que l'arsenic. Le terme d'impuretés inorganiques pourrait être utilisé, mais il exclut les espèces organiques d'éléments, qui pourraient être plus toxiques que les éléments inorganiques.

Par conséquent, le terme "métaux lourds" deviendra obsolète et son utilisation devrait être évitée. Cependant, la catégorisation des substances peut être très utile pour permettre une évaluation plus rapide et plus simple des éléments qui ont des propriétés communes. Une excellente discussion sur l'utilisation du terme "métaux lourds" a été fournie il y a une dizaine d'années, et de nouvelles classifications ont été proposées par Hawkes et Appenroth.

Malgré ces efforts, la classification des éléments présents en tant que contaminants dans les produits pharmaceutiques reste difficile.

Pour résoudre ce problème, une nouvelle désignation du terme « métaux lourds » a été créée pour indiquer les éléments évalués dans les tests est celui « d'impuretés élémentaires », dans lequel les éléments sont choisis dans une approche basée sur le risque pour vérifier ces impuretés dans les produits pharmaceutiques. Dans ce sens, différentes limites ont été proposées selon le mode d'administration (oral, parentéral et inhalation) et de l'exposition journalière autorisée. **(44)**

La notion d'Impuretés élémentaires présente cet avantage de couvrir un spectre d'éléments bien plus large que le seul spectre des métaux lourds. Elle comprend tous les éléments métalliques du tableau périodique susceptibles de se retrouver dans les médicaments et qui n'apportent aucun bienfait thérapeutique au patient. Donc les impuretés élémentaires comprennent les catalyseurs et les contaminants environnementaux qui peuvent être présents dans les substances médicamenteuses, les excipients ou les produits médicamenteux.

Étant donné que les impuretés élémentaires présentent un risque pour la santé du patient en raison de leurs effets toxicologiques, les niveaux d'impuretés élémentaires doivent être contrôlés dans des limites acceptables dans le produit pharmaceutique. **(45)**

Les impuretés élémentaires proposé dans la ligne directrice de l'ICH Q3D (ligne directrice relatives aux impuretés élémentaires) sont au nombre de 24 éléments. Ces éléments sont colorés en jaune dans le tableau périodique des éléments chimiques de la **Figure (02)** suivante :

1 H Hydrogène																	2 He Hélium									
3 Li Lithium	4 Be Béryllium											5 B Bore	6 C Carbone	7 N Azote	8 O Oxygène	9 F Fluor	10 Ne Neon									
11 Na Sodium	12 Mg Magnésium											13 Al Aluminium	14 Si Silicium	15 P Phosphore	16 S Sulfure	17 Cl Chlore	18 Ar Argon									
19 K Potassium	20 Ca Calcium	21 Sc Scandium	22 Ti Titane	23 V Vanadium	24 Cr Chrome	25 Mn Manganèse	26 Fe Fer	27 Co Cobalt	28 Ni Nickel	29 Cu Cuivre	30 Zn Zinc	31 Ga Gallium	32 Ge Germanium	33 As Arsenic	34 Se Sélénium	35 Br Brome	36 Kr Krypton									
37 Rb Rubidium	38 Sr Strontium	39 Y Yttrium	40 Zr Zirconium	41 Nb Niobium	42 Mo Molybdène	43 Tc Technétium	44 Ru Ruthénium	45 Rh Rhodium	46 Pd Paladium	47 Ag Argent	48 Cd Cadmium	49 In Indium	50 Sn Étain	51 Sb Antimoine	52 Te Tellure	53 I Iode	54 Xe Xénon									
55 Cs Césium	56 Ba Baryum											72 Hf Hafnium	73 Ta Tantalum	74 W Wolfram	75 Re Rénium	76 Os Osmium	77 Ir Iridium	78 Pt Platine	79 Au Or	80 Hg Mercure	81 Tl Thallium	82 Pb Plomb	83 Bi Bismuth	84 Po Polonium	85 At Astatine	86 Rn Radon
87 Fr Francium	88 Ra Radium											104 Rf Rutherfordium	105 Db Dubnium	106 Sg Seaborgium	107 Bh Bohrium	108 Hs Hassium	109 Mt Meitnerium	110 Uum Ununnilium	111 Uuu Ununnilium	112 Uub Unbibium	Gas Liquid Solid					

Figure (02) : Le tableau périodique des éléments et les 24 impuretés élémentaires selon les recommandations de l'ICH Q3D. Andrea Lodi et Hendrik de Jong. ICH Q3D

Guide relatif aux impuretés élémentaires. 3 décembre 2014.

https://www.acadpharm.org/dos_public/Q3D_ANP_version_2_AndreaHenk_final_tak_e_away.pdf

II.3 ICH Q3D, la guideline relative aux impuretés élémentaires

II.3.1 L'ICH – International Council for Harmonisation

- **Définition**

« The International Council of Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use », ou ICH, basé à Genève, en Suisse a été créé en 1990 d'une rencontre entre les autorités de santé et les représentants des industries pharmaceutiques d'Europe, du Japon et des USA. La discussion porte sur les contraintes techniques et scientifiques relatives à la disponibilité des médicaments sur le marché. La création de l'ICH répond au besoin d'établir une harmonisation mondiale des différentes exigences réglementaires, afin d'optimiser l'enregistrement de médicaments par les différentes autorités de tutelle. **(14)**

- **Historique**

Les différentes tragédies médicamenteuses survenues au niveau mondial ont contribué à la formation des différentes autorités de tutelle à travers le monde.

Au fil des années, les exigences réglementaires s'appliquent de plus en plus strictement quant à l'évaluation des médicaments : évaluation de sa sécurité, de sa qualité et de son efficacité. Toutes ces exigences ont trouvé naissance à la suite d'un problème de santé publique.

- Aux Etats-Unis, dans les années 1930, une erreur dans la composition d'un sirop, l'Elixir Sulfanilamide, fut à l'origine de la mort de plus de 100 personnes. Suite à cela, les pouvoirs de la FDA furent renforcés, garantissant un contrôle plus sévère des médicaments afin de protéger la santé publique. L'agence telle que nous la connaissons aujourd'hui s'est bâtie sur ce drame.
- Au Japon, dès les années 1950, l'autorité de tutelle exige que tous les médicaments soient enregistrés préalablement à leur vente.
- En France, les années 1980 sont le théâtre de l'affaire du sang contaminé. Plusieurs centaines de malades ont été contaminés par le sida ou l'hépatite C lors de transfusions sanguines.

Les pouvoirs publics sont alors pointés du doigt, car ils n'auraient pas su prendre les mesures nécessaires pour protéger la population.

Deux nécessités émergent de la situation :

- La sécurité sanitaire doit être séparée de toute considération purement économique
- Les décisions relatives à la sécurité sanitaire doivent être prises en toute indépendance. Aussi l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) est-elle créée en 1998. Ses missions consistent à évaluer le médicament et contrôler les industries pharmaceutiques. Le contrôle devient totalement indépendant des activités de production.

Le premier mai 2012, l'AFSSAPS laisse place à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Plus généralement en Europe, cette prise de conscience s'est faite à la suite de la tragédie du Thalidomide, à la fin des années 1950.

Les années 1960 et 1970 ont vu fleurir diverses lois, réglementations et exigences relatives aux médicaments dans les différentes régions du monde. Dans le même temps, le marché du médicament devient international. Il devient difficile de satisfaire aux exigences réglementaires de chaque pays quand les besoins de santé impliquent un délai de mise sur le marché minimal à travers le monde. Le besoin d'aligner les réglementations entre les pays devient la mission principale de l'ICH.

L'ICH regroupe 17 pays, lesquels représentent 90% du chiffre d'affaire annuel de l'industrie pharmaceutique. Mais l'ICH a d'abord été formée de 6 entités principales que sont les 6 membres fondateurs.

Les trois régions ICH (Europe, Etats-Unis et Japon) sont en effet chacune représentées par :

- Une entité réglementaire
- Une organisation internationale de l'industrie pharmaceutique.

- **En Europe**

La Commission Européenne

La Commission Européenne (CE) représente les 28 pays de l'Union Européenne. Concernant la santé publique, l'objectif est de permettre la libre circulation des médicaments à travers l'Union, par le biais d'un marché unique. De fait, la CE prend les décisions concernant la mise sur le marché européen, en se basant sur les recommandations scientifiques fournies par l'EMA (European Medicines Agency). Ces données scientifiques et techniques proviennent d'un comité dépendant de l'EMA, le CHMP (Comité for Medicinal Product for Human

Use).(46)

The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)

Basée à Bruxelles l'EFPIA représente l'industrie pharmaceutique établie en Europe. Elle compte dans ses rangs pas moins de 33 associations nationales et 40 représentants des industries pharmaceutiques majeures. (47)

- **Aux Etats-Unis**

US Food and Drug Administration (FDA)

L'Agence est responsable – entre autres – de l'enregistrement de tous les médicaments pour le marché US. Son spectre d'action englobe les médicaments, les dispositifs médicaux, les radios pharmaceutiques, les vaccins, les produits dérivés du sang, les biotechnologies et les produits cosmétiques.

Les départements de la FDA consacrés à l'ICH sont ceux de recherche et d'évaluation : Center for Drug Evaluation and Research (CDER) et Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). (48)

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)

Le PhRMA rassemble les industries de recherche des US parmi les plus innovantes du secteur biopharmaceutique. Les industries adhérentes à l'association se consacrent à la recherche, au développement et à la fabrication de médicaments. 26 Etablie à Washington D.C, le PhRMA officie aux US et à travers le monde afin de promouvoir la découverte et le développement de médecines innovantes. (49)

- **Au Japon**

Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (MHLW)

Le MHLW est l'autorité compétente qui encadre les médicaments, les dispositifs médicaux et les produits cosmétiques au Japon. (50)

The Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA)

La JPMA est une association de 72 entreprises orientées vers la recherche pharmaceutique. La mission de l'organisation est de promouvoir la santé mondiale, par le biais de l'innovation et du développement des industries pharmaceutiques.

En collaborant avec le PhRMA et l'EFPIA, le JPMA joue un rôle dans l'organisation ICH et l'harmonisation internationale des exigences pharmaceutiques. (51)

- **Les autres membres ICH**

D'autres entités ont rejoint les membres fondateurs de l'ICH au fil des ans. Parmi ces nouveaux membres, nous retrouvons les autorités compétentes du Canada, de la Suisse, du Brésil, de la République de Corée, de Singapour, de la Chine et de Taiwan.

Quant aux entités industrielles ayant rejoints les membres ICH, il s'agit de :

- La BIO, Biotechnology Innovation Organization, qui représente les entreprises dédiées aux biotechnologies à travers les Etats Unis.
- L'IGBA, International Generic and Biosimilar Medicines Association, association destinée à promouvoir à travers le monde les médicaments génériques et les bio similaires.
- La WSMI, World Self-Medication Industry, qui regroupe les fabricants et les distributeurs de médicaments non-soumis à prescription à travers le monde.

(14)

➤ **Les membres observateurs**

Les membres observateurs de l'ICH n'ont pas la possibilité de voter, mais ils font vivre la relation entre l'ICH et les pays non ICH. On compte parmi les membres observateurs :

- The WHO (World Health Organisation) : l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)
- Les autorités administratives ou législatives de plusieurs pays : le CDSCO pour l'Inde, le CECMED pour Cuba, le COFEPRIS pour le Mexique, ...
- Différentes organisations impactées par les guidelines ICH, parmi lesquelles l'EDQM, l'IPEC, le PIC/S... **(14)**

➤ **Les différentes normes ICH**

L'harmonisation se traduit par la rédaction de normes directrices, établies conjointement par des experts réglementaires et industriels. Les normes ICH se divisent en quatre catégories principales, lesquelles sont représentées par les lettres suivantes :

- **Q** : normes relatives à la Qualité (Quality).
- **E** : normes relatives à l'efficacité (Efficiency).
- **S** : normes relatives à la sécurité (Safety).
- **M** : normes multidisciplinaires (Multidisciplinary).

La catégorie Q (Quality) contient actuellement douze items qui balayent un large spectre de l'Assurance de la Qualité.

- **Q1** : Etudes de stabilité.

- **Q2** : Validation analytique.
- **Q3** : Impuretés.
- **Q4** : Pharmacopée.
- **Q5** : Qualité des produits issus de la biotechnologie.
- **Q6** : Spécifications.
- **Q7** : Bonnes pratiques de fabrication.
- **Q8** : Développement Pharmaceutique.
- **Q9** : Gestion des risques liés à la qualité.
- **Q10** : Système qualité pharmaceutique.
- **Q11** : Mise au point et fabrication de substances pharmaceutiques.
- **Q12** : Gestion du cycle de vie du médicament.

Les quatre normes ICH Q3 relatives aux impuretés sont les suivantes :

❖ **Q3A « Impurities in New Drug Substances »**

La présente guideline ICH établit des recommandations pour la caractérisation et la qualification des impuretés dans les nouvelles substances actives produites par synthèse chimique. Le terme « nouvelle substance active » englobe toute molécule d'intérêt thérapeutique (molécule, entité chimique, sels, ...) qui n'a pas été enregistré auprès des autorités compétentes des Etats Membres. La guideline s'intéresse aux impuretés inorganiques, organiques et les solvants résiduels, mais exclue tous les contaminants qui devraient être maîtrisés par l'application des BPF.

❖ **Q3B « Impurities in New Drug Products »**

La guideline ICH Q3B complète la guideline ICH Q3A précédemment citée. La guideline s'intéresse aux impuretés dans les nouveaux produits médicamenteux : c'est-à-dire les impuretés classées comme produits de dégradations ou produits résultants d'une interaction avec un excipient et/ou le contenant.

❖ **Q3C « Impurities: Guideline for Residual Solvents »**

L'objectif de cette guideline est d'assurer la sécurité des patients en recommandant des niveaux acceptables de solvants résiduels dans les médicaments. La présente norme établit les teneurs limites de solvants résiduels dans les médicaments en se basant sur l'évaluation des données de sécurité.

❖ **Q3D « Guideline for Elemental Impurities »**

La guideline ICH Q3D s'attache à limiter le niveau d'impuretés élémentaires dans les médicaments en introduisant la notion de seuil limite d'exposition et d'analyse de risque. (14)

II.3.2 Implémentation de ICH Q3D

L'année 2014 a été marquée par la signature finale de la guideline ICH Q3D qui fournit une méthodologie pour évaluer les impuretés élémentaires dans les produits pharmaceutiques, y compris les médicaments destinés à l'usage humain.

La ligne directrice est divisée en trois parties

- ✓ L'évaluation des données de toxicologie pour chaque impureté élémentaire potentielle.
- ✓ Le calcul de la PDE (permitted daily exposure), c'est-à-dire l'exposition journalière jugée acceptable pour l'utilisateur, pour chaque impureté.
- ✓ L'analyse du risque pour contrôler les impuretés élémentaires.

Le délai pour l'application des exigences de la guideline diffère selon les régions d'ICH :

II.3.2.1 En Europe

Dans le cadre d'harmonisation avec les lignes directrices de l'ICH, la mise en œuvre des réglementations relatives aux impuretés élémentaires au sein de la pharmacopée Européenne a été retardée, lors de sa 149^e session en juin 2014 La Commission européenne de Pharmacopée a pris la décision pour s'harmoniser avec elle et elle a figuré sa stratégie.

Une fois les lignes directrices de l'ICH ont été finalisées, La CHMP a ensuite approuvé la stratégie pour les différents textes touchés, elle a supprimé carrément le chapitre 2.4.20 intitulé Essai des Métaux Lourds de la pharmacopée Européenne et elle a décidé de réviser le chapitre 5.20 « Résidus de catalyseurs ou de réactifs métalliques » et le remplacer par les principes généraux du guideline ICH Q3D

La ligne directrice ICH Q3D est valable dans l'Union européenne depuis juin 2016 pour les nouvelles demandes d'AMM et depuis décembre 2017 pour les médicaments existants. **(52) (53) (54)**

La stratégie détaillée de mise à jour de la Pharmacopée est la suivante :

Essai des Métaux Lourds (chapitre 2.4.8)

La suppression de ce chapitre constitue la première étape de la stratégie de la Ph. Eur. En matière de mise en application du guideline ICH Q3D sur les impuretés élémentaires.

La date de suppression des monographies coïncide avec la publication de la 9^{ième} édition de la Ph. Eur. Elle est applicable depuis le premier janvier 2017. Les

monographies concernées par ce changement sont ceux à usage humain uniquement et à usage humain et vétérinaire, mais pas les monographies à usage vétérinaire

Il faut néanmoins préciser que l'absence d'essai des métaux lourds dans une monographie spécifique ne dispense pas le fabricant de maîtriser la teneur en impuretés élémentaires dans ses médicaments. **(52) (55)**

Chapitre 5.20

Ce chapitre général intitulé « Résidus de catalyseurs ou de réactifs métalliques » reprenait la guideline de l'EMA sur les limites de teneur en résidus de catalyseurs ou réactifs métalliques. Le chapitre a été révisé afin de remplacer la référence à la guideline de l'EMA par les principes généraux du guideline ICH Q3D (introduction et champs d'application). Le chapitre 5.20 révisé est publié dans la version 9.3 de la Ph. Euro. (Date d'entrée en vigueur 1er Janvier 2018). **(52)**

Chapitre 2.4.20

Présentement intitulé « Dosage des impuretés élémentaires », **ce chapitre fournit des orientations supplémentaires** sur le développement des méthodes de dosage, en insistant notamment sur la préparation d'échantillons ou la validation. L'harmonisation du chapitre 2.4.20 est toujours en cours de discussion. La Commission Européenne de la Pharmacopée pourrait être dans la nécessité de réviser le chapitre 2.4.20 pour en aligner le contenu avec celui de l'ICH Q3D. **(52)**

Essai portant sur les métaux particuliers

Les essais particuliers de la Ph. Eur portent sur certaines impuretés élémentaires que l'on retrouve dans la guideline ICH Q3D. Ces essais particuliers feront l'objet d'une évaluation au cas par cas par le Groupe d'Expert. La Commission Européenne de la Pharmacopée a recommandé que ces essais soient supprimés des monographies une fois ICH Q3D en vigueur, s'il n'y a pas d'exception justifiée. En revanche, ces essais sont maintenus s'ils concernent les impuretés élémentaires que l'ICH Q3D a classées comme « autres » (par exemple l'Aluminium ou le fer), pour lequel le seuil d'exposition journalière admissible n'a pas été défini. **(52)**

II.3.2.2 Aux US

Après l'adoption du Q3D par l'ICH, la FDA et l'USP ont rapidement agi pour harmoniser la réglementation américaine avec les nouvelles exigences :
En 2009 La pharmacopée américaine (USP) a démarré le projet de l'implémentation

de la réglementation des impuretés élémentaires. Une liste de 15 éléments a été choisie en fonction principalement de la toxicité et de la probabilité de leur présence dans les produits finis.

Quatre éléments étant obligatoire pour les tests (As, Cd, Hg et Pb) et 11 autres étaient facultatifs en fonction des processus utilisés.

Les tests pour ces éléments étaient décrits dans le chapitre « 231 » intitulé « métaux lourds ». Le chapitre « 231 » fut remplacé dans toutes les monographies individuelles par les chapitres « 232 » et « 233 ».

L'USP a introduit de nouvelles limites et procédures analytiques pour les impuretés élémentaires dans les deux chapitres généraux <232> Impuretés élémentaires-Limites (dont l'objectif principal de ce chapitre est de fixer des limites pour les niveaux acceptables d'impuretés élémentaires dans les produits pharmaceutiques finis) et <233> Impuretés élémentaires-Procédures (L'objectif de ce chapitre est de mettre à jour les procédures d'analyse pour les impuretés élémentaires et aussi la méthodologie utilisée pour tester les impuretés élémentaires dans les produits pharmaceutiques afin d'inclure des procédures analytiques modernes). Cette méthodologie d'analyse fait appel désormais à des techniques analytiques modernes telles que l'ICP (ICP-OES et ICP-MS).

La version révisée des chapitres qui s'aligne avec l'ICH Q3D est parue le premier décembre 2015 Les chapitres Généraux sont applicables à tous les produits médicamenteux ayant une monographie USP depuis le 1 janvier 2018. La FDA recommande que tous les produits commercialisés sur le marché US suivent les exigences de l'ICH Q3D, à moins que le produit doive s'aligner sur les exigences de l'USP– NF. Dans le cas où le produit possède sa monographie officielle USP, les exigences des chapitres généraux doivent être suivies. **(56) (53) (57)**

II.3.2.3 Au Japon

De même que les autres régions l'ICH Q3D est valable depuis la diffusion de la 18ème Edition de la JP en 2021 et Leur stratégie est comme suit :

L'ICH Q3D sera appliqué au JP 18 (2021) avec une période d'essayage avant la mise en œuvre complète.

Au cours de cette période, les tests Q3D et les tests sur les métaux lourds peuvent être sélectionnés.

Les exigences du Q3D seront placées dans le chapitre « General test 2.66

ElementalImpurities »

Pour les nouveaux produits, c'est-à-dire ceux ne disposant pas encore d'une AMM, la date de mise en application est le 1er avril 2017. **(58)**

II.3.3 Avantages apportés par l'ICHQ3D

Le but de cette ligne était d'étendre la portée des directives déjà publiées de sorte que toutes les sources potentielles d'impuretés métalliques soient envisagées en s'attachant à limiter le niveau d'impuretés élémentaires dans les médicaments, en introduisant la notion de seuil limite d'exposition les limites journalières autorisée et les analyse de risque.

L'ICH apportera les avantages suivants :

- La sécurité des patients concernant les impuretés métalliques sera assurée par des méthodes de contrôle mises en place.
- Aider les établissements pharmaceutiques industriels à établir de manière adéquate le risque de contamination : si un élément a été utilisé dans la fabrication ou ajouté au produit pharmaceutique, il doit être inclus dans le cadre de l'évaluation des risques, s'il n'est pas ajouté intentionnellement, son inclusion dans le cadre de l'évaluation est basée sur sa toxicité et sur la probabilité d'être présent sans oublier sur la voie d'administration.
- La ligne directrice Q3D stipule aussi de remplacer le test limite des « métaux lourds » de chimie humide, par des nouvelles technologies analytiques.
- Les tests non harmonisés que réalisait l'industrie pharmaceutique ont été éliminés au lieu de trois méthodes différentes décrites dans les pharmacopées européenne, américaine et japonaise une seule fera loi.
- Faciliter la revue réglementaire. **(59)**
- Le CTD ou le Common Technical Document est un format international de soumission du dossier de demande d'AMM, commun à l'Europe, au Japon et aux Etats Unis qui a pour mission de faciliter l'évaluation, les échanges d'information entre les autorités compétentes et d'optimiser les ressources et le temps consacré à la préparation du dossier par les industriels.

Les résultats de l'analyse de risque ICH Q3D sont intégrés au dossier d'enregistrement du médicament (Common Technical Document).

L'organisation générale du format CTD est décrite dans la ligne directrice ICH M4 intitulée « Organisation du Document Technique Commun pour l'enregistrement

des produits pharmaceutiques à usage humain » (version du 13/01/2004) 10. Le format CTD définit 5 parties pour le dossier de demande d'AMM, que l'on nomme des Modules.

La section du dossier concernée par les impuretés est la section du Module 3, c'est-à-dire le module Qualité, relative au produit fini (section 3.2.P). Il s'agit de la section 3.2.P.5.5 « Characterization of impurities ».

L'objectif général de cette section est de compiler les données concernant les impuretés présentes dans le médicament. On y retrouve des informations sur les produits de dégradation, les solvants résiduels, les impuretés liées aux excipients et, bien entendu, sur les impuretés élémentaires telles que définies par la guideline ICH Q3D. Intégrer les résultats de l'analyse de risque ICH Q3D dans le module 3.2.P.5.5 du CTD s'inscrit dans la démarche d'harmonisation. En effet, comme son nom l'indique, le CTD a pour intérêt d'être commun à la plupart des autorités de santé dans le monde appartenant aux régions ICH. Les informations inhérentes aux impuretés élémentaires seront facilement consultables pour les différentes autorités de tutelles. (60)

II.4 Sources et détection des impuretés élémentaires

Dans le cadre de la production d'un produit pharmaceutique, il existe de grandes catégories de sources potentielles d'impuretés élémentaires :

Les impuretés résiduelles résultant d'éléments ajoutés intentionnellement (par exemple, des catalyseurs) lors de la formation de la substance médicamenteuse, des excipients ou d'autres composants du produit pharmaceutique.

Si un élément est intentionnellement ajouté, il doit être pris en compte dans l'évaluation des risques. Dans cette catégorie, l'identité des impuretés potentielles est connue, et les techniques de contrôle des impuretés élémentaires sont facilement caractérisées et définies.

Impuretés élémentaires qui ne sont pas ajoutées intentionnellement et qui sont potentiellement présentes dans la substance médicamenteuse, l'eau ou les excipients utilisés dans la préparation du produit pharmaceutique.

L'évaluation des risques doit rendre compte de l'inclusion potentielle de ces éléments dans le produit pharmaceutique. Elle dépend de la voie d'administration.

Les impuretés élémentaires qui sont potentiellement introduites dans la substance médicamenteuse et/ou le produit pharmaceutique par l'équipement de fabrication.

L'apport d'impuretés élémentaires provenant de cette source peut être limité,

et le sous-ensemble d'impuretés élémentaires dont il faut tenir compte dans l'évaluation des risques dépend de l'équipement de fabrication utilisé dans la production du produit pharmaceutique. Les connaissances sur les procédés, le choix de l'équipement, la qualification de l'équipement et les contrôles conformes aux BPF permettent de s'assurer que l'apport provenant de l'équipement de fabrication reste faible. Il convient d'évaluer les impuretés élémentaires préoccupantes précises en fonction des connaissances sur la composition des composants de l'équipement de fabrication qui entrent en contact avec les composants du produit pharmaceutique. L'évaluation des risques portant sur cette source d'impuretés élémentaires peut être utilisée pour de nombreux produits pharmaceutiques qui utilisent les mêmes processus et procédés de transformation.

En général, les procédés qui servent à préparer une substance thérapeutique donnée sont considérablement plus agressifs du point de vue du potentiel de lessivage ou d'extraction d'impuretés élémentaires à partir de l'équipement de fabrication que les procédés utilisés pour préparer le produit pharmaceutique. L'apport d'impuretés élémentaires provenant de l'équipement de fabrication des produits pharmaceutiques devrait être inférieur à l'apport observé dans la substance pharmaceutique. Cependant, lorsque cela n'est pas le cas d'après les connaissances ou la compréhension au sujet du procédé, le requérant doit tenir compte de l'incorporation potentielle d'impuretés élémentaires provenant de l'équipement de fabrication des produits pharmaceutiques dans l'évaluation des risques (p. ex., extrusion d'adhésifs thermo fusibles).

Impuretés élémentaires potentiellement introduites dans la substance médicamenteuse et dans le produit pharmaceutique à partir des systèmes de fermeture des contenants.

La détection des impuretés élémentaires potentielles qui peuvent être introduites par le contenant et le dispositif de fermeture doit reposer sur une compréhension scientifique des interactions probables entre un type de produit pharmaceutique donné et son emballage.

Lorsqu'un examen des matières de fabrication montre que le contenant et le dispositif de fermeture ne contiennent pas d'impuretés élémentaires, il n'est pas nécessaire d'effectuer une évaluation des risques supplémentaire. On reconnaît que la probabilité de lessivage d'éléments dans les formes posologiques solides est minime et qu'elle n'a pas à être prise en compte de manière plus poussée dans

l'évaluation des risques. Dans le cas des formes posologiques liquides et semi-solides, la probabilité de lessivage d'impuretés élémentaires en provenance du contenant et dispositif de fermeture au cours de la durée de conservation du produit est plus élevée. Il convient de mener des études afin de comprendre les éléments qui pourraient s'infiltrer à partir du contenant et du dispositif de fermeture (après le lavage, la stérilisation, l'irradiation, etc.). Cette source d'impuretés élémentaires est généralement prise en compte au cours de l'évaluation du contenant et du dispositif de fermeture du produit pharmaceutique.

Les facteurs à considérer (pour les formes posologiques liquides et semi-solides) comprennent, sans toutefois s'y limiter :

- ✓ Le caractère hydrophile/hydrophobe.
- ✓ La teneur en ions.
- ✓ Le pH.
- ✓ La température (température froide p/r à température ambiante et conditions de transformation).
- ✓ La surface de contact.
- ✓ La composition du contenant ou du composant.
- ✓ La stérilisation en stade terminal.
- ✓ Le processus de conditionnement.
- ✓ La stérilisation des composants.
- ✓ La durée de l'entreposage.

Chacune des sources potentielles susmentionnées, individuellement ou en combinaison, peut introduire des impuretés dans le produit pharmaceutique. Au cours de l'évaluation des risques, il faut tenir compte des contributions potentielles de chacune de ces sources pour déterminer l'apport général d'impuretés au produit pharmaceutique. (61)

Le diagramme d'ISHIKAWA en arêtes de poisson montre les principales sources d'impuretés élémentaires qui peuvent se retrouver dans les médicaments Figure (03).

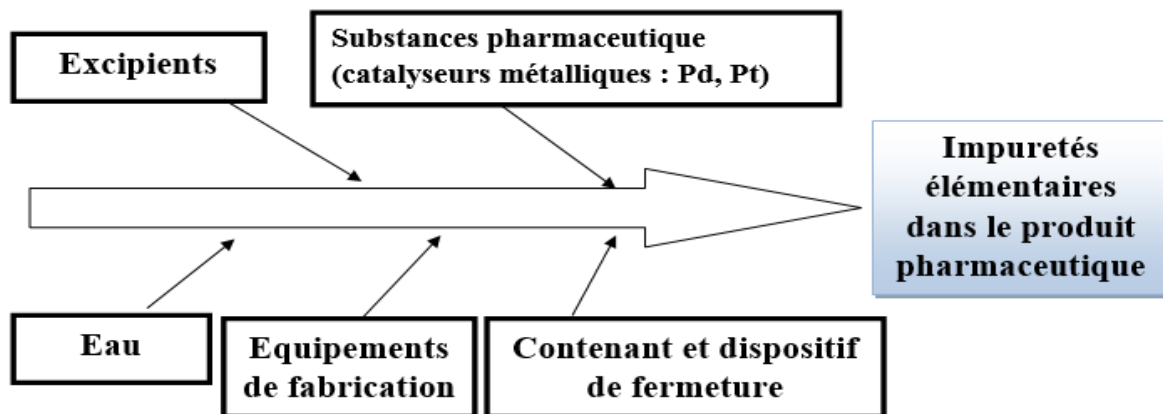


Figure (03) : Sources potentielles d'impuretés élémentaires au cours du processus de fabrication des médicaments et produits pharmaceutiques.(61)

II.5 Classification des impuretés élémentaires

Les éléments inclus dans cette directive ont été classés en trois classes en fonction de leur toxicité (PDE) et de leur probabilité d'apparition dans le produit pharmaceutique. La probabilité d'occurrence est dérivée de plusieurs facteurs, notamment :

- ✓ La probabilité d'utilisation dans les procédés pharmaceutiques.
- ✓ La probabilité d'être une impureté Co-isolée avec d'autres impuretés élémentaires dans les matériaux utilisés dans les procédés pharmaceutiques.
- ✓ L'abondance naturelle observée et la distribution environnementale de l'élément.

Dans le cadre de cette directive, un élément à faible abondance naturelle se réfère à un élément dont l'abondance naturelle rapportée est < 1 atome/106 atomes de silicium.

Le schéma **figure (04)** de classification vise à concentrer l'évaluation des risques sur les éléments qui sont les plus toxiques mais qui ont également une probabilité raisonnable d'être inclus dans le produit pharmaceutique.

II.5.1 Classe 1

Les éléments appartenant à la classe 1 contiennent des substances toxiques pour l'homme qui ont une utilisation limitée ou nulle dans la fabrication de produits pharmaceutiques. Les impuretés que l'on retrouve dans cette catégorie sont les suivants : L'Arsenic (As), le Cadmium (Cd), le Mercure (Hg) et le Plomb (Pb).

Origine : Leur présence dans les produits pharmaceutiques provient généralement de matériaux couramment utilisés (par exemple, des excipients

extraits de mines).

Analyse de risque : En raison de la nature unique de ces quatre éléments, toutes les sources potentielles d'impuretés élémentaires et toutes les voies d'administration doivent être évaluées pour les détecter au cours de l'évaluation des risques.

II.5.2 Classe 2

Les éléments de cette classe sont généralement considérés comme des substances toxiques pour l'homme, dépendantes de la voie d'exposition. La classe 2 est elle-même sous-divisée en deux classes, 2A et 2B en fonction de la probabilité relative de leur présence dans les produits pharmaceutiques.

II.5.2.1 Classe 2A

Les impuretés de la classe 2A ont une probabilité relativement élevée d'être présents dans les produits pharmaceutiques. Les éléments qui appartiennent au groupe 2A sont les éléments Cobalt (Co), Nickel (Ni) et Vanadium (V).

Origine : Ces éléments peuvent se retrouver dans le médicament à partir de toutes les sources possibles (excipient, contenant, ...), mais ils sont surtout connus pour être des catalyseurs métalliques utilisés lors de synthèses chimiques.

Analyse de risque : l'évaluation doit être effectuée pour toutes les sources d'impuretés élémentaires potentielles et toutes les voies d'administration.

II.5.2.2 Classe 2B

Les impuretés élémentaires regroupées dans cette catégorie affichent une probabilité réduite d'être présents dans les produits pharmaceutiques par rapport à leur faible abondance et à leur faible potentiel d'être co-isolés en compagnie d'autres substances.

Les impuretés élémentaires de la classe 2B sont les suivants : Argent (Ag), Or (Au), Iridium (Ir), Osmium (Os), Palladium (Pd), Platinium (Pt), Rhodium (Rh), Ruthénium (Ru), Sélénium (Se) et Thallium (Tl).

Origine : La présence naturelle de ces impuretés dans le milieu extérieur est très peu probable. Il y a très peu de chance de les retrouver dans un médicament, à moins qu'ils ne soient ajoutés intentionnellement au processus.

Analyse de risque : On peut les exclure de l'évaluation des risques, à moins qu'ils ne soient intentionnellement ajoutés au cours de la fabrication des substances pharmaceutiques, des excipients ou d'autres composants des produits

pharmaceutiques.

II.5.3 Classe 3

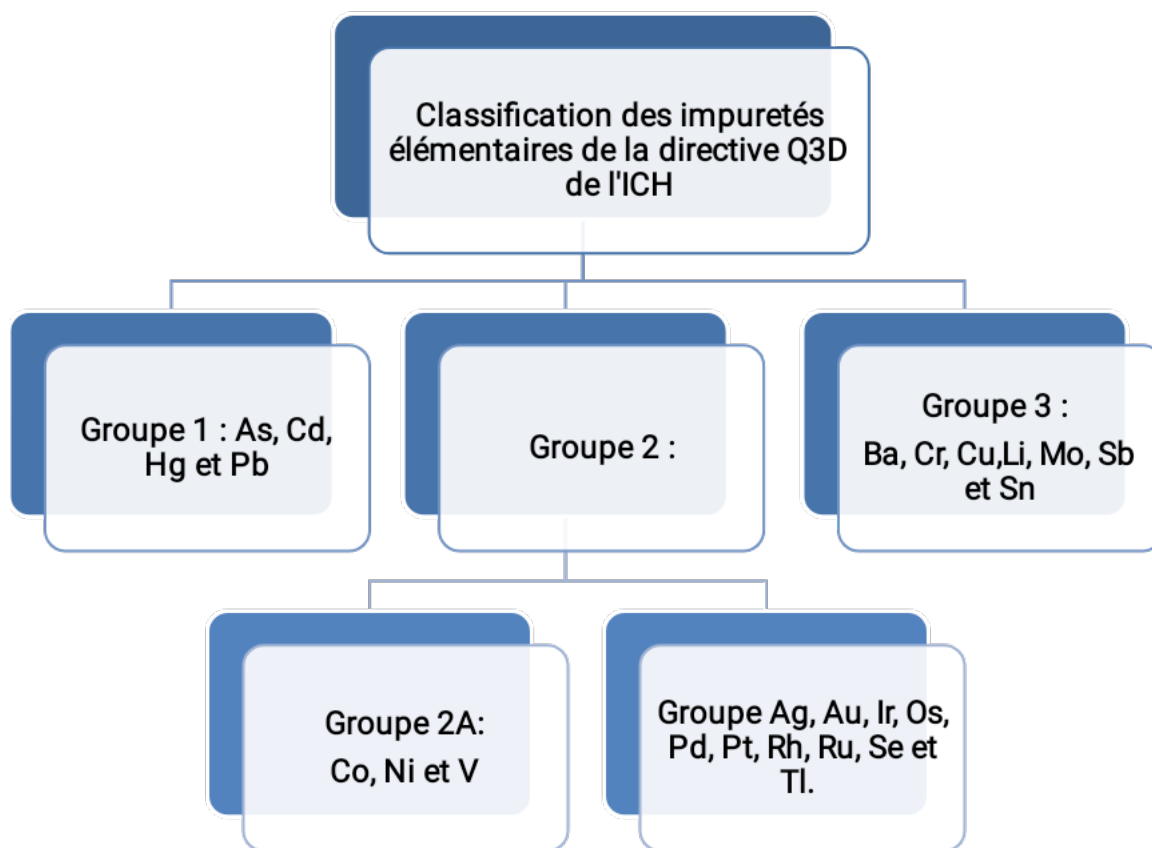
Les éléments de cette classe sont globalement peu toxiques par voie orale. Cependant, la toxicité pour les autres voies d'administrations reste un sujet de préoccupation. Les éléments faisant partie de la catégorie comprennent : Baryum (Ba), Chrome (Cr), Cuivre (Cu), Lithium (Li), Molybdène (Mo), Antimoine (Sb) et Etain (Sn).

Analyse de risque : Les éléments de cette catégorie ont des efficacités relatives faibles par voie d'administration orale (EJA élevées, généralement > 500 µg/jour), mais peuvent nécessiter une évaluation des risques pour les voies d'administration par inhalation et parentérale.

Pour les voies d'administration orales, sauf s'ils sont intentionnellement ajoutés, ces éléments n'ont pas besoin d'être pris en compte lors de l'évaluation des risques. Pour les produits parentéraux et par inhalation, le potentiel d'inclusion de ces impuretés élémentaires doit être évalué lors de l'évaluation des risques, sauf si l'EJA spécifique à la voie est supérieure à 500 µg/jour.

II.5.4 Autres

Certaines impuretés élémentaires pour lesquelles des EJAs n'ont pas été établies en raison de leur faible toxicité intrinsèque et/ou de différences dans les réglementations régionales ne sont pas abordées dans cette directive. Si ces impuretés élémentaires sont présentes ou incluses dans le produit pharmaceutique, elles sont traitées par d'autres directives et/ou réglementations et pratiques régionales qui peuvent être applicables pour des éléments particuliers (par exemple, Al pour une fonction rénale compromise ; Mn et Zn pour les patients dont la fonction hépatique est compromise), ou des considérations de qualité (par exemple, la présence d'impuretés W dans les protéines thérapeutiques) pour le produit pharmaceutique final. Parmi les éléments pris en compte figurent : Al, B, Ca, Fe, K, Mg, Mn, Na, W et Zn.(61)



Figure(04) : Classification des impuretés élémentaires selon les recommandations de l'ICH Q3D.(61)

II.5.5 Impuretés Élémentaires à considérer lors de l'analyse de risque .

L'analyse de risques constitue un point essentiel de la guideline ICH Q3D

Le tableau en dessous comprend les recommandations relatives à l'incorporation des impuretés élémentaires dans l'évaluation des risques.

Tableau (1) : Éléments à prendre en compte dans l'évaluation des risques

L'impureté élémentaire	Le groupe	Ajout intentionnel	Ajout non intentionnel (dépend de voie d'administration)		
			Orale	Parentérale	Inhalation
Cd	1	oui	oui	oui	oui
Pb	1	oui	oui	oui	oui
As	1	oui	oui	oui	oui
Hg	1	oui	oui	oui	oui

Co	2A	oui	oui	oui	oui
V	2A	oui	oui	oui	oui
Ni	2A	oui	oui	oui	oui
Tl	2B	oui	non	non	non
Au	2B	oui	non	non	non
Pd	2B	oui	non	non	non
Ir	2B	oui	non	non	non
Os	2B	oui	non	non	non
Rh	2B	oui	non	non	non
Ru	2B	oui	non	non	non
Se	2B	oui	non	non	non
Ag	2B	oui	non	non	non
Pt	2B	oui	non	non	non
Li	3	oui	non	oui	oui
Sb	3	oui	non	oui	oui
Ba	3	oui	non	non	oui
Mo	3	oui	non	non	oui
Cu	3	oui	non	oui	oui
Sn	3	oui	non	non	oui
Cr	3	oui	non	non	oui

Ce tableau peut être appliqué à toutes les sources d'impuretés élémentaires présentes dans le produit pharmaceutique. **(61)**

II.6 Toxicité

La présence d'impuretés élémentaires dans les matières premières utilisées dans la production pharmaceutique dévoile une grande inquiétude pour les fabricants et les consommateurs en raison de la toxicité inhérente des contaminants élémentaires donnés et de la menace qu'ils peuvent représenter pour la santé.

Les impuretés élémentaires ont un fort impact toxicologique au-delà de la limite d'exposition autorisée. Cet impact dépend de :

- **Espèce chimique** : Certains éléments n'ont aucun rôle dans le maintien d'homéostasie de l'organisme et sont directement toxiques, comme le **Hg**, le

Pb, **l'As** ou le **Cd**, d'autres sont indispensables ce qu'on appelle les oligo-éléments comme le **Se**.

Et le reste c'est des éléments neutres considérés comme biocompatibles avec l'organisme, ils sont très utilisés en médecine, comme le **Ti** et **l'Au**.

- **Concentration** : Certains sont toxiques à des concentrations élevées comme le **Cu**, le **Mo**, le **Sn**, D'autres le sont à des concentrations relativement faibles comme **l'As**, le **Pb**, le **Hg**, le **Cd**. Ces derniers sont les plus concernés par les études de toxicité.

Il varie encore en fonction de la voie d'exposition et de types de toxicité (aigus, subchroniques ou chronique).

II.6.1 Toxicité des impuretés élémentaires

- **Arsenic (As)**
 - Les formes inorganiques d'arsenic sont les plus nocives pour la santé, les symptômes immédiats après une intoxication aiguë à l'arsenic se manifestent par des vomissements, des douleurs abdominales et une diarrhée. Par la suite surviennent des engourdissements et des picotements dans les extrémités, des crampes musculaires et dans les cas extrêmes, le décès. Tandis que L'exposition prolongée à des concentrations élevées d'arsenic inorganique s'observent en général sur la peau, avec des modifications de la pigmentation, des lésions cutanées et des plaques rugueuses sur la paume des mains et la plante des pieds (hyperkératose). Ces symptômes peuvent être annonciateurs d'un cancer de la peau. En Outre, l'exposition prolongée peut également provoquer des cancers de la vessie et des poumons.
 - L'Arsenic appartient au groupe I de la classification IARC. **(62) (63)**
- **Cadmium (Cd)**
 - Le rein est la cible majeure du dépôt de Cd.
 - Il altère le métabolisme de la vitamine D dans le rein et les os et cela conduit à une ostéomalacie et/ou une ostéoporose.
 - Il affecte le système cardiovasculaire de plusieurs façons en induisant de l'hypertension du diabète des maladies artérielles périphériques, et du l'IDM.
 - Il est fortement immunotoxique, perturbateur endocrinien reprotoxique, génotoxique (non mutagène) et cancérigène, appartenant au groupe I IARC.

(64)

- **Mercure (Hg)**

Le mercure se trouve sous deux formes la forme organique et la forme inorganique, Néanmoins La forme la plus courante dans les médicaments est la forme inorganique. Après l'ingestion des aliments contaminés on observe :

- Des Atteintes neurologiques (céphalées, convulsions, perturbations sensorielles avec rétrécissement du champ visuel (vision en tunnel) et psychiques), une hyper salivorrhée (sécrétion exagérée de salive) une ataxie locomotrice (troubles de la coordination des mouvements volontaires), une irritation cutanée et des voies respiratoires (voire OAP), Alvéolites hémorragiques, douleurs thoraciques, toux, trachéobronchite.
- Les atteintes tubulaires rénales digestives et respiratoires sont très fréquentes, sans traitement le sujet meurt par une détresse respiratoire.
- Le Mercure est classé cancérigène pour l'homme (groupe 3) par le CIRC.

(65)

- **Plomb (Pb)**

- Les enfants, et plus particulièrement ceux âgés de moins de 6 ans, ainsi que les femmes enceintes constituent la population la plus exposée au risque d'intoxication par le plomb.
- L'intoxication chronique par le plomb est nommée saturnisme, entraîne comme première manifestation un trouble hématologique. L'effet principal est une anémie, car le plomb impacte les enzymes responsables de la synthèse de l'hémoglobine. Pour certaines intoxications chroniques, il peut exister des formes sévères associées à des hémolyses intravasculaires.

(66)

- Les gens exposés peuvent développer aussi des troubles à l'acquisition de certaines fonctions cérébrales supérieures des retards intellectuels, de difficultés d'apprentissage, de troubles psychomoteurs, de troubles de l'attention, d'irritabilités, de troubles du sommeil et même d'un ralentissement de la croissance. (67)
- L'adulte exposé au plomb du fait de ses activités professionnelles développe le plus souvent des symptômes (modification de la personnalité, céphalées, douleurs abdominales, neuropathies) qui s'installent sur plusieurs semaines ou plus, il peut développer une perte du désir sexuel,

une infertilité, et des troubles de l'érection. **(68)**

- De nouvelles données confirment le lien entre le plomb et la diminution des fonctions rénales. Selon ces résultats, une faible exposition au plomb pourrait avoir un rôle dans l'altération des fonctions rénales observée au cours du vieillissement.
- L'OMS classe le plomb parmi les 10 produits chimiques gravement préoccupants pour la santé publique. **(69)**

- **Cobalt (Co)**

- Les effets toxiques du cobalt et son pouvoir accumulateur dans les globules rouges humains sont bien connus.
- Le cobalt et les composés du cobalt sont classés probablement cancérogènes pour l'homme (Groupe 2B du CIRC, le cancer associé est celui des poumons, observé chez des travailleurs exposés de manière chronique à des poussières contenant cette substance), et comme génotoxiques.
- L'exposition à des niveaux élevés de Cobalt provoque des problèmes respiratoires (des irritations respiratoire, asthme, pneumonies voire des fibroses) cardiovasculaires (cardiomyopathie), gastro-intestinaux, hématologiques (polycythémie...), musculo-squelettiques, hépatiques, rénaux, oculaires (atrophie optique...) et thyroïdiens. **(70)**

- **Nickel(Ni)**

- L'ingestion de grandes quantités de nickel peut entraîner des douleurs gastriques des vomissements (plus importants et plus précoces chez les hommes que les femmes), une perte de poids et des problèmes rénaux, les humains deviennent sensibilisés au nickel après un contact prolongé avec la peau.
- Les données recueillies montrent qu'une contamination par voie orale à une dose unique de nickel peut provoquer une dermatite chez les personnes sensibles et aggraver l'état de ceux qui souffrent déjà d'eczéma. **(71)**
- Conformément à la troisième partie (C) du volume 100 des Monographies du CIRC l'exposition au nickel provoque : des Lésions de l'ADN, des aberrations chromosomiques, une instabilité génomique, micronoyaux, une inhibition de la réparation de l'ADN, une modification de la méthylation de l'ADN et une modification des histones. Il est classé comme «

cancérogènes pour l'Homme » (Groupe 1). (72)

- **Vanadium (V)**

- Le vanadium est reconnu comme génotoxique, mais pas comme un mutagénique. Le pentoxyde de Vanadium est classifié comme une substance cancérogène potentielle. (73)
- Une exposition aux oxydes de vanadium entraîne, des accidents graves d'œdèmes aigus pulmonaires, des hypersécrétions lacrymales, des sensations de brûlures au niveau des conjonctives et des irritations des voies respiratoires avec rhinite séreuse ou hémorragique, maux de gorge, toux, bronchite, expectoration et douleurs thoraciques. (74)

- **Argent (Ag)**

- L'argent est fortement neurotoxique : Après une dose répétée de Ag des études ont montré que l'argent peut être déposé dans des régions bien définies du cerveau provoquant des changements neuroanatomiques et neurocomportementaux.
- L'argyrie est l'effet clinique le plus sensible provoquée par le dépôt d'Ag dans le derme après une ingestion importante des composés à base d'Ag elle se manifeste par, une coloration bleu-gris permanente de la peau.
- L'inhalation de concentrations élevées d'argent peut entraîner une irritation des poumons de la gorge et des douleurs gastriques.
- Il n'est ni mutagène ni cancérogène chez les humains. (75)

- **Or (Au)**

L'organe cible de l'or est le rein, des études réalisées sur des biopsies rénales de trois patients ayant développé une protéinurie suite à des injections d'or à long terme, elle a été secondaire à une atteinte rénale glomérulonéphrite ou néphrotique.

Une autre dose unique élevée de thiomalate d'or et de sodium administrée par voie intramusculaire a produit une nécrose coagulative de l'épithélium tubulaire rénal.

Après ces études, il s'est considéré comme le stimulus antigénique favorisant le développement de la lésion rénale. (76) (77)

- **Groupe de platine (Pd, Ru, Rh, Os, Ir, Pt)**

- Ces métaux sont toxiques sous certaines formes et parfois à très faible

dose (le tétr oxyde d'osmium est extrêmement toxique à des concentrations infimes dans l'air ; 10^{-7} g/m³ suffisent à causer la congestion des poumons et des dommages sur la peau et aux yeux). **(78)**

- L'exposition en milieu professionnel peut causer une hypersensibilité accompagnée de symptômes respiratoires (rhinite et asthme professionnel) de l'urticaire et d'une dermatite de contact. **(79)**
- Les études sur la sensibilisation cutanée due au palladium s'avèrent peu concluantes. Aucune donnée ne concerne la sensibilisation respiratoire. Chez l'animal, le palladium montre une tendance à s'accumuler dans le rein. **(80)**
- Les données toxicologiques sur la toxicité du platine sont limitées. Le Platine n'est pas cancérigène. Le risque majeur pour la santé consiste en une hypersensibilisation due au platine sous forme ionique. Le terme de platinose est utilisé pour désigner les effets causés par le platine (respiratoires et cutanés). **(81)(59)**
- **Sélénium (Se)**
 - La sélénose est l'état qui résulte de l'intoxication chronique au sélénium. Elle se manifeste par : une fatigue, des endommagements de cheveux et des ongles, des neuropathies (léthargie, étourdissements, faiblesse motrice et sensation de brûlure ou de picotements aux extrémités et des lésions nerveuses légères). En outre Un excès peut être associé à des troubles digestives et cardiaques.
 - Les décès causés par la toxicité du sélénium sont rares et d'origine industrielle. **(82) (83)**
- **Thallium (Tl)**
 - Le thallium n'a aucun effet bénéfique connu. Il est très toxique chez l'adulte une prise unique par voie orale de 500mg peut entraîner la mort.
 - Les symptômes d'une intoxication par le thallium apparaissent plus ou moins rapidement en fonction de son importance, la toxicité elle-même résulte essentiellement de sa ressemblance avec le potassium avec lequel il entre en compétition.
 - Les premiers signes lors d'une intoxication relativement importante sont les troubles digestifs, nausées, vomissements et diarrhée suivie d'une constipation. **(84)**

- **Baryum(Ba)**

De nombreux rapports ont prouvé la présence d'un état de gastro-entérite, d'hypokaliémie, d'arythmie cardiaque, et d'autres symptômes à la suite d'une exposition orale à des sels de baryum solubles). (85)

- **Chrome (Cr)**

- Le chrome hexa valent VI est considéré comme le plus toxique et le plus nocif pour l'homme connu pour son pouvoir méthémoglobinisant, Inducteur du stress oxydatif caustique, irritant cutané et muqueux.
- Une exposition à court terme au chrome et ses dérivés à des concentrations élevées entraîne un OAP (œdème aigu pulmonaire), une inflammation massive et nécrose du tractus digestif, Des heures plus tard de nécroses hépatiques et rénales.
- Une exposition prolongée a tendance à créer des Dermites Eczématiformes sur les avant-bras (bracelets de chrome), des Atrophies de la muqueuse nasale, des atteintes respiratoires et du cancer (l'inhalation chronique du chrome augmente de 10 à 30 fois le risque du cancer du poumon).
- Le chrome VI est classé cancérigène certain pour l'Homme (Groupe 1 du (CIRC) mais uniquement lors d'une exposition par inhalation (US EPA, 1998). (86)

- **Cuivre (Cu)**

L'intoxication chez un homme se traduit par une hépatite, une gastro-entérite autolimitée associée à des nausées, à des vomissements et à une diarrhée, lorsque l'exposition est minimale. Bien qu'une intoxication plus sévère se traduit par des troubles rénaux des lésions hépatiques (la cirrhose infantile indienne), un arrêt cardiaque Une anémie hémolytique, une anurie et des cérébraux. (87)

- **Lithium(Li)**

Le lithium est utilisé comme agent thérapeutique excellent pour le traitement de la manie, du trouble bipolaire et de la dépression unipolaire récurrente et comme sa marge thérapeutique est étroite, la toxicité est encore plus fréquente chez les individus sous traitement à base de lithium.

- Une toxicité aigüe est principalement caractérisée par une diarrhée,

vomissements, insuffisance cardiaque mais surtout rénale.

- L'effet du lithium sur la fonction rénale et le risque de tératogénéicité sont particulièrement préoccupants, après une exposition a longue terme. En supplément Il induit souvent un diabète insipide néphrogénique une HTA et il croit le risque des malformations et des anomalies congénitales. **(88)**

- **Molybdène (Mo)**

Les composés de molybdène solubles sont plus toxiques que les composés insolubles.

- Chez l'homme, le Molybdène est indispensable. Une carence se caractérise par cécité nocturne, nausées, désorientation, tachycardie et tachypnée. **(59)**
- Chez l'homme la toxicité de Mo est très rare elle se manifeste par des symptômes goutteux, des anomalies du tractus gastro-intestinal, du foie et des reins. **(89)**

- **Antimoine (Sb)**

Le potentiel toxique des formes organiques de l'antimoine, est moins élevé que les formes inorganiques. Ils provoquent, après l'ingestion, des irritations gastriques se traduisant par des vomissements, des crampes abdominales et des diarrhées.

-De fortes doses peuvent entraîner une toxicité cardiaque (modification de la repolarisation, troubles du rythme, mort subite), des Troubles neurologiques (vertiges, céphalées, irritabilité, convulsions) et hématologiques (leucopénie, éosinophilie)

- Des expositions répétées et à doses importantes se sont parfois accompagnées d'une uvéite (inflammation non spécifique intraoculaire), d'un œdème de la rétine et d'une atteinte du nerf optique.
- Des expositions professionnelles au trioxyde d'antimoine. Par voie respiratoire, ont été associées à une augmentation de l'incidence de cancers du poumon c'est pourquoi il s'est classé comment cancérogène possible pour l'homme groupe 2B selon le CIRC (Centre international de recherche sur le cancer)
- Il est possible que l'antimoine majore les effets toxiques de l'arsenic. **(90)**

- **L'étain (Sn)**

Des études menées sur des animaux de laboratoire ont montré que La

neurotoxicité et l'immunotoxicité sont deux effets qui suscitent le plus d'inquiétude à la suite d'une exposition importante aux dérivés organiques surtout de l'étain.

Elle applique un effet directe cytotoxique sur le thymus par conséquent les réponses immunitaires à médiateurs T et la synthèse de l'ADN et des protéines sont supprimées, et un apoptose des thymocytes matures est créé.

(91)

Chapitre III :
Différentes techniques
d'analyse instrumentale des
impuretés élémentaires

III. Différentes techniques d'analyse instrumentale des impuretés élémentaires

Au cours de la dernière décennie, l'analyse des éléments a nécessité un large éventail de techniques analytiques qui visent à mesurer les impuretés élémentaires à des concentrations allant jusqu'au niveau d'ultra-trace. Auparavant, les tests étaient colorimétriques et se basaient sur des réactions de précipitation (décrits dans le chapitre 2.4.8 de la pharmacopée européenne sur les métaux lourds et le chapitre général «231 » de l'USP). Par la suite, du fait du manque de spécificité et de sensibilité dont souffraient les tests colorimétriques ils ont été remplacés par des tests instrumentaux permettant de mesurer de manière spécifique et quantitative chaque impureté élémentaire dans les médicaments et leurs excipients. (92) (93)

III.1 Voltampérométrie à redissolution (Stripping voltammetry) SV

A. Voltampérométrie

C'est une technique électrochimique directe qui s'appuie sur la mesure du flux courant en fonction du potentiel appliqué dans des conditions qui permettent la réduction ou l'oxydation de l'espèce (en solution) à l'électrode de travail choisie. En pratique, on représente le courant mesuré en fonction du potentiel imposé à l'espèce étudiée, via l'électrode de travail, par des courbes appelées voltampérogramme. (94)

Cette méthode permet d'identifier et de mesurer quantitativement un grand nombre de composés (cations, anions, composés organiques) qui peuvent être réduits et/ou oxydés à la surface de l'électrode choisie, et également d'étudier les réactions chimiques incluant ces composés.

- **Constitution d'un appareil électrochimique**

Tous les appareils électrochimiques en particulier la voltampérométrie possèdent en commun une installation constituée par un électrolyseur avec ou sans séparateur et des électrodes reliées par l'intermédiaire de collecteurs de courant à une alimentation électrique. **Figure(05)** En raison de la complexité du comportement d'une électrode, il n'est pas possible de sélectionner un matériau d'électrode pour un procédé donné uniquement sur des considérations théoriques générales de cinétique électrochimique. Donc pour effectuer une réaction électrochimique donnée, le choix des matériaux d'électrodes est important. (95)

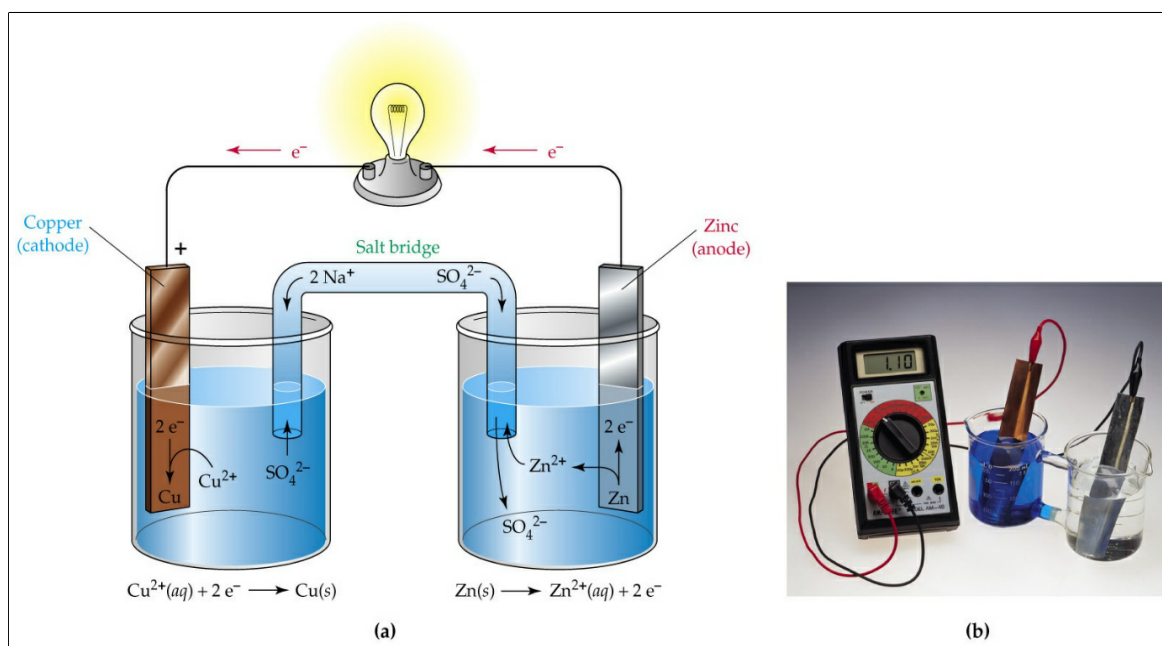


Figure (05) : un aperçu sur un appareil électrochimique.

- **Application de la voltampérométrie**

Les techniques voltampérométrique couvrent un large domaine d'applications en analyse et peuvent être utilisées en particulier dans les domaines de l'environnement, de l'analyse de l'eau et des eaux résiduaires, de l'industrie pharmaceutique, alimentaire, cosmétique, pétrolière et nucléaire, de l'analyse des fluides biologiques et de l'industrie des plastiques et des polymères. Elles sont appliquées à l'analyse de constituants principaux et à l'analyse de traces et d'ultratraces. (95)

B. Voltampérométrie a redissolution

Les méthodes à redissolution anodique (ou cathodique) sont des techniques très sensibles utilisées pour doser les traces de métaux et elles se font en deux étapes :

La première consistant à concentrer les ions de la solution par dépôt électrolytique sur la surface d'une électrode de faible surface, la seconde à dépouiller cette électrode des espèces étudiées en les faisant repasser en solution par un processus électrochimique. L'étape de dépôt électrolytique peut être soit un processus cathodique avec réduction des ions métalliques à l'électrode soit un processus anodique avec oxydation des éléments. De ces deux processus, le premier est le plus souvent employé et les étapes impliquées sont les suivants :

Avant l'étape d'accumulation sur la goutte, un barbotage d'azote est effectué pour chasser l'oxygène présent dans la solution qui est susceptible d'interagir avec la goutte de mercure et donc d'interférer dans la mesure. (96)

Étape d'accumulation (ou pré-électrolyse) : Cette phase d'électrodéposition s'effectue sur une électrode portée à un potentiel suffisamment élevé et constant pour qu'il y ait réduction et / ou oxydation des espèces, plongée dans un échantillon en solution agitée.

La surface de l'électrode qui peut revêtir des formes variées étant petite, la durée d'accumulation est inférieure à celle que nécessiterait une électrolyse complète, et le courant conserve, durant cette phase, une intensité sensiblement constante. A la surface du mercure, il se produit alors une réaction qui donne des amalgames. (97)

Pendant le temps d'attente (repos) qui sépare les deux étapes, il y a homogénéisation de la concentration du métal amalgamé dans la goutte. La solution témoin n'est plus agitée mais le potentiel d'électrolyse reste appliqué.

Étape de la redissolution : Les métaux vont alors passer du mercure à la solution pour retourner à l'état initial. Pour ce faire, le potentiel de l'électrode est déplacé de façon à provoquer l'oxydation et / ou réduction de l'amalgame. Cette étape est définie par le balayage du potentiel, qui est la vitesse à laquelle le voltampérogramme est enregistré. L'intensité du courant est proportionnelle à la concentration du métal amalgamé, elle-même représentative de la concentration initiale du cation métallique présent dans la solution, et le potentiel de pic de redissolution est caractéristique du métal détecté **figure (06)**. L'intérêt de cette technique réside dans le fait que la concentration en amalgame dans la goutte est plus élevée que la concentration de l'élément en solution et elle lui est proportionnelle. On peut donc espérer pouvoir doser des quantités plus faibles que celles dosées par la méthode directe.

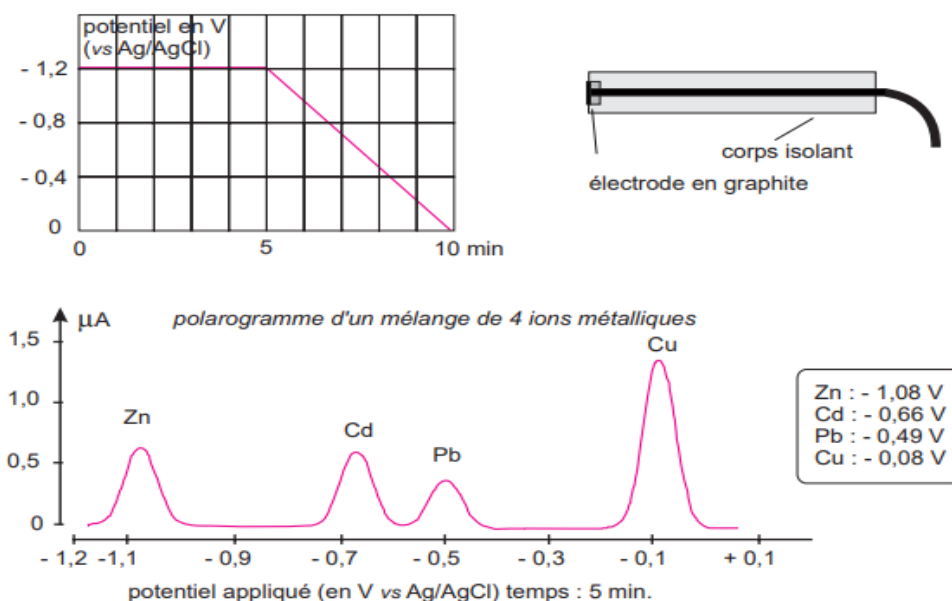


Figure (06) : un programme linéaire du potentiel de l'électrode de travail. Exemple d'électrode et analyse de quatre métaux présents dans un échantillon d'eau de mer par polarographie impulsionnelle différentielle. (114)

Les méthodes électrochimiques, en particulier la voltampérométrie, sont des alternatives intéressantes aux approches basées sur l'ICP. En plus de posséder des capacités de détection multi élémentaires, elles nécessitent une instrumentation de maintenance et d'exploitation relativement peu coûteuses. De plus, les techniques électrochimiques sont extrêmement rapides et sensibles, nécessitant de faible quantité d'échantillons, avec des limites de détection dans la gamme ppb ($\mu\text{g/l}$). (95)

Ces techniques sont non destructives des solutions analysées puisque les quantités de solutés impliqués dans les mesures polarographiques (La polarographie n'est qu'un cas particulier de voltampérométrie où les courants sont mesurés par rapport à une électrode indicatrice liquide) sont négligeables par rapport aux quantités en solution, permettant ainsi des mesures répétitives sur la même solution. (98)

De nombreux exemples représentatifs de détection de métaux par l'ASV (anodic stripping voltammetry ; ASV) sur HMDE (une électrode de mercure) sont cités dans la littérature : antimoine, cadmium, cuivre, plomb, thallium, ...L'ASV montre une limite de détection très basse de l'ordre de 10^{-10} (99)

III.2 Spectrométrie de fluorescence X (XRFS)

La spectrométrie de fluorescence X (SFX ou FX, ou en anglais XRF pour *X-ray fluorescence*) est une technique d'analyse élémentaire non destructive qualitative et

quantitative sur la composition élémentaire de toutes sortes de mélanges. Elle utilise la mesure des rayons X émis par les atomes constitutifs d'un échantillon lorsqu'il est excité par une source de rayonnement externe.

La Pharmacopée Européenne dans le chapitre **2.2.37** décrit la spectroscopie de fluorescence X comme une technique non destructive qui permet d'analyser des échantillons solides, liquides ou en poudre sans les altérer. Elle est largement utilisée comme moyen de dépistage des ingrédients pharmaceutiques et des produits pour détecter des éléments toxiques ou des impuretés élémentaires, pour le contrôle de la qualité et les tests en cours de fabrication. Elle est également utilisée pour identifier les éléments étrangers inorganiques dans les médicaments falsifiés. Étant donné que la fluorescence X peut être non invasive, elle se prête aux applications de la technologie d'analyse de processus (PAT), telles que l'analyse d'un catalyseur de trace indésirable dans un ingrédient pharmaceutique actif. **(100)**

A. Principe

L'illumination d'une molécule par une radiation de longueur d'onde appropriée conduit à l'absorption de l'énergie lumineuse par la molécule qui passe ainsi à un état électroniquement excité. Comme cet état est instable, la molécule retourne rapidement à son état fondamental, en restituant l'énergie en excès. Si cette dernière est émise sous forme de lumière et dans un temps très bref (généralement entre 10^{-10} et 10^{-8} s), le phénomène est appelé « fluorescence ».

Pratiquement, dans un spectrofluorimètre le faisceau incident est une radiation dont on sélectionne la longueur d'onde à l'aide d'un monochromateur et que l'on envoie sur un échantillon. La lumière émise par l'échantillon est recueillie dans une direction perpendiculaire et analysée à l'aide d'un second monochromateur et d'un détecteur approprié. Le spectre d'émission dépend de la nature de la molécule fluorescente et des interactions mises en jeu entre cette molécule et son voisinage. La méthode est donc extrêmement sélective, puisque le signal obtenu est caractéristique non seulement d'une molécule, mais aussi de son environnement. Par conséquent, on peut se demander dans quelle mesure la spectroscopie de fluorescence pourra être appliquée à l'étude d'un milieu complexe, contenant un grand nombre de molécules fluorescentes, toutes susceptibles d'entretenir de multiples interactions entre elles et avec leur milieu. **(101)**

B. Effets de matrice interférences

L'intensité des rayons X caractéristiques des éléments analysés n'est pas nécessairement linéaire en fonction de la concentration, en raison d'effets de matrice. L'intensité de la fluorescence mesurée pour un élément donné dépend non seulement de la concentration de cet élément dans l'échantillon mais aussi de l'absorption des radiations incidentes et fluorescentes par la matrice.

La présence et la concentration d'autres éléments (analytes) dans l'échantillon, la composition de la matrice de l'échantillon et la taille des particules du matériau sont connus pour contribuer aux effets de matrice. La présence d'effets de matrice doit être prise en compte dans toute méthode d'étalonnage utilisée pour la détermination quantitative. À faible concentration, la linéarité est généralement bien conservée, ce qui facilite grandement la calibration du spectromètre.

L'intensité du rayonnement fluorescent émis par un élément dans une matrice donnée et à une longueur d'onde donnée est alors proportionnelle à la concentration de cet élément et inversement proportionnelle au coefficient d'absorption massique de la matrice à cette longueur d'onde.

C. Détermination de la composition élémentaire

La technologie utilisée pour la séparation (dispersion), l'identification et la mesure de l'intensité du spectre de fluorescence X d'un échantillon donne lieu à deux principaux types de spectromètre : **les systèmes à dispersion de longueur d'onde (WDXRF) et à dispersion d'énergie (EDXRF).** (102)

III.3 Spectrométrie d'absorption atomique

La spectrométrie d'absorption atomique (SAA), Atomic Absorption Spectroscopy (AAS) est une technique décrite pour la 1^{ère} fois par Walsh (1955). La SAA consiste à mesurer la quantité d'énergie de lumière UV/visible absorbée par un élément. La longueur d'onde de la lumière absorbée correspond à l'énergie nécessaire pour faire passer ses électrons de l'état fondamental à un niveau d'énergie supérieur. La quantité d'énergie absorbée durant le processus d'excitation est proportionnelle à la concentration de l'élément dans l'échantillon. Elle permet de doser une soixantaine d'éléments chimiques (métaux et non-métaux). Les applications sont nombreuses étant donné qu'on atteint couramment des concentrations inférieures au mg/L (ppm). (103)

III.4 Spectrométrie d'émission atomique

La spectroscopie d'émission atomique (AES) est une méthode d'analyse

chimique qui utilise l'intensité de la lumière produite à d'une certaine longueur d'onde à partir d'une flamme, d'un plasma, d'un arc ou d'une étincelle pour quantifier la quantité d'un élément dans un échantillon. L'identification de l'élément est déterminée par la longueur d'onde de la ligne spectrale atomique dans le spectre d'émission, tandis que l'intensité de la lumière émise est liée au nombre d'atomes dans l'élément. Différentes méthodes peuvent être utilisées pour exciter l'échantillon. En examinant le rayonnement émis par les atomes, la spectroscopie d'émission atomique permet d'établir leur identification, leur structure et leur environnement.

(104)

Remarque : Ces dernières années, certains fabricants d'instruments ont commencé à appeler les instruments AES "spectromètres d'émission optique" (OES) parce qu'ils mesurent la lumière émise lorsque les atomes excités retournent à l'état fondamental.(105)

A. Principe

Un atome possède un grand nombre de niveaux d'énergie possibles. Sous l'effet d'un apport extérieur d'énergie (rayonnement lumineux, collisions électroniques), il peut subir une excitation. Un ou plusieurs électrons passent alors d'un niveau d'énergie fondamental (E_1) à un niveau d'énergie supérieur (E_2). L'instabilité de cet état excité est à la base du phénomène d'émission spontanée **Figure (07)**. Les électrons reviennent spontanément au niveau de plus basse énergie le niveau fondamental.

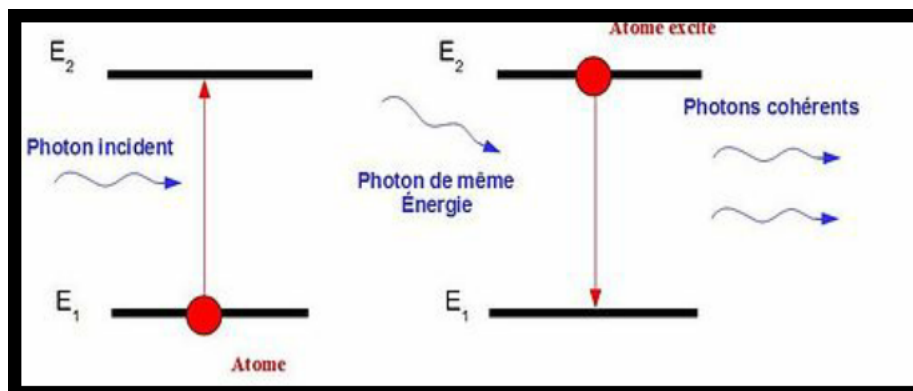


Figure (07) : Schéma de principe de l'émission atomique.(106)

La différence d'énergie entre E_2 et E_1 appelée énergie de transition, est alors libérée sous forme d'un rayonnement électromagnétique caractérisé par sa longueur d'onde λ . Énergie de transition et longueur d'onde sont reliées par la loi de Planck :

$$E = E_2 - E_1 = h \cdot \nu = (h \cdot c) / \lambda$$

Où :

- **E** : correspond à l'énergie de transition,
- **λ** : la longueur d'onde du rayonnement,
- **h** : la constante de Planck,
- **c** : la vitesse de la lumière,
- **v** : la fréquence du photon émis.

Une transition, accompagnée d'une désexcitation spontanée, donne naissance à l'émission d'une raie spectrale de longueur d'onde λ . Chaque atome émet ainsi un ensemble de raies spectrales à des longueurs d'ondes caractéristiques qui sont parfaitement connues et répertoriées dans des banques de données. De plus, l'intensité des raies est proportionnelle à la quantité d'éléments à doser.

Les phénomènes d'émission, définis précédemment pour un atome, sont également valables pour un atome ionisé. On pourra donc être en présence de raies atomiques, appelées raies de **type I**, ou bien de raies de **type II** pour les atomes ionisés une fois et de raies de **type III** pour ceux ionisés deux fois. Le principe de l'émission atomique est actuellement utilisé pour le dosage de nombreux éléments de la classification périodique. On accède aussi bien à des informations d'ordre qualitatif, basées sur la reconnaissance du spectre, qu'à des résultats de nature quantitative, par mesure de l'intensité des raies émises. **(106)**

B. Avantages de la spectroscopie d'émission atomique

Les avantages évidents de l'SEA se situent clairement dans une plage de mesure très large et dynamique et avec une seule prise d'essai, on obtient en quelques minutes une analyse multi élémentaire, ce qui représente un gain de temps appréciable, et donc un gain d'argent. Ainsi, plusieurs éléments peuvent être analysés qualitativement et quantitativement en une seule mesure. De plus, l'SEA offre une très bonne stabilité à long terme pour des séries de mesure particulièrement importantes. **(107)**

III.5 Méthodes plasmiques spectrométriques

Les analyses des métaux par Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif **ICP-MS** et Spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif **ICP-AES** reposent sur L'induction couplée au plasma (**ICP**). Il est nécessaire donc de

connaître le principe et l'instrumentation d'ICP pour comprendre le fonctionnement de ces deux techniques.

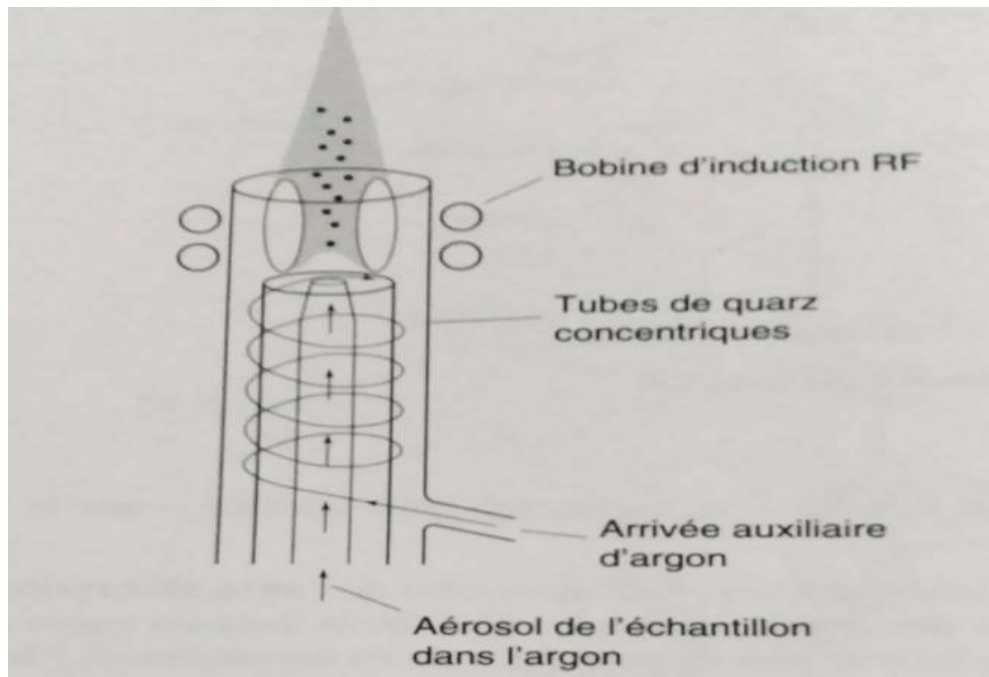
A. Plasma à couplage inductif (ICP)

Le plasma à couplage inductif est un gaz inerte (généralement l'argon) porté à un état hautement ionisé, avec un nombre égal d'électrons et d'ions, entretenu par un champ de radiofréquence (RF). Les températures élevées atteintes au cœur du plasma entraînent successivement la désolvation, la vaporisation, l'excitation (détectée par spectrométrie d'émission atomique (SEA)) et l'ionisation (détectée par spectrométrie de masse (SM)) des atomes présents dans l'échantillon. Les limites de détection sont, en général, de l'ordre de quelques nano grammes (SM-ICP) à quelques microgrammes (SEA-ICP) par litre. **(108)**

Le principe de l'ICP

L'ICP qu'est une source de radiation constituée d'une torche à plasma induit par haute fréquence qui comporte trois tubes coaxiaux en quartz, tous ouverts par le haut. Le flux d'argon transporte l'échantillon sous forme d'un aérosol qui traverse le tube central. L'excitation est assurée par deux ou trois tours d'une bobine d'introduction métallique reliée à un générateur de radiofréquences (~27MHz). Un second flux d'argon, avec un débit de 10 à 15 L.min⁻¹, entretient le plasma, ce flux d'argon secondaire est excité par l'énergie de la radiofréquence. Ce gaz circule dans un serpentín qui assure la stabilité du flux et permet d'isoler thermiquement le tube le plus externe. Le démarrage de la source est assuré par une étincelle issue d'une petite bobine de Tesla, mais le jet de plasma est ensuite auto-entretenu. Le plasma lui-même à la forme caractéristique d'un tore, et l'échantillon est introduit dans la zone centrale relativement froide du tore. **(109)**

Les éléments de base qui constituent les instrumentations d'ICP sont présentés dans la **Figure (08)** :



Figure(8) :Source plasma à ICP.

Les instruments à base de plasma ont été mis en place avec un large développement de la spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif (ICP-AES) et de la spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif ICP-MS. Ces deux techniques permettent la détermination multi élémentaire et rapide des éléments majeurs et traces. (92)

III.5.1 Spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif

a.Principe de fonctionnement de l'ICP-AES

La spectrométrie d'émission atomique à plasma inductif (ICP- AES) est une technique de spectrophotométrie d'émission qui exploite le fait que Le rayonnement émis par le plasma traverse une fente unique, subit une dispersion par un réseau de diffraction concave. Les radiations de diverses longueurs d'ondes arrivent sur une série de fentes de sortie qui filtrent les raies choisies pour correspondre à des éléments particuliers. Les fentes d'entrée et de sortie et le réseau de diffraction sont disposés sur la circonférence d'un cercle de focalisation de même rayon de courbure que celui du réseau concave. La radiation sortant de chaque fente est dirigée vers la cathode d'un photomultiplicateur, une par raie spectrale isolée. Le signal électrique produit est ensuite intégré par un condensateur et les tensions obtenues sont proportionnelles aux concentrations des différents éléments dans l'échantillon. Les appareils multicanaux sont capables de mesurer simultanément les intensités des raies d'émission pour jusqu'à 60 éléments. On peut mesurer les intensités d'une ou

de plusieurs longueurs d'onde supplémentaires et effectuer une correction de ligne de base afin de réduire les effets d'un rayonnement de fond non spécifique. (110)

Les éléments de base qui constituent les instrumentations ICP-AES sont présentés dans la **Figure (09)**.

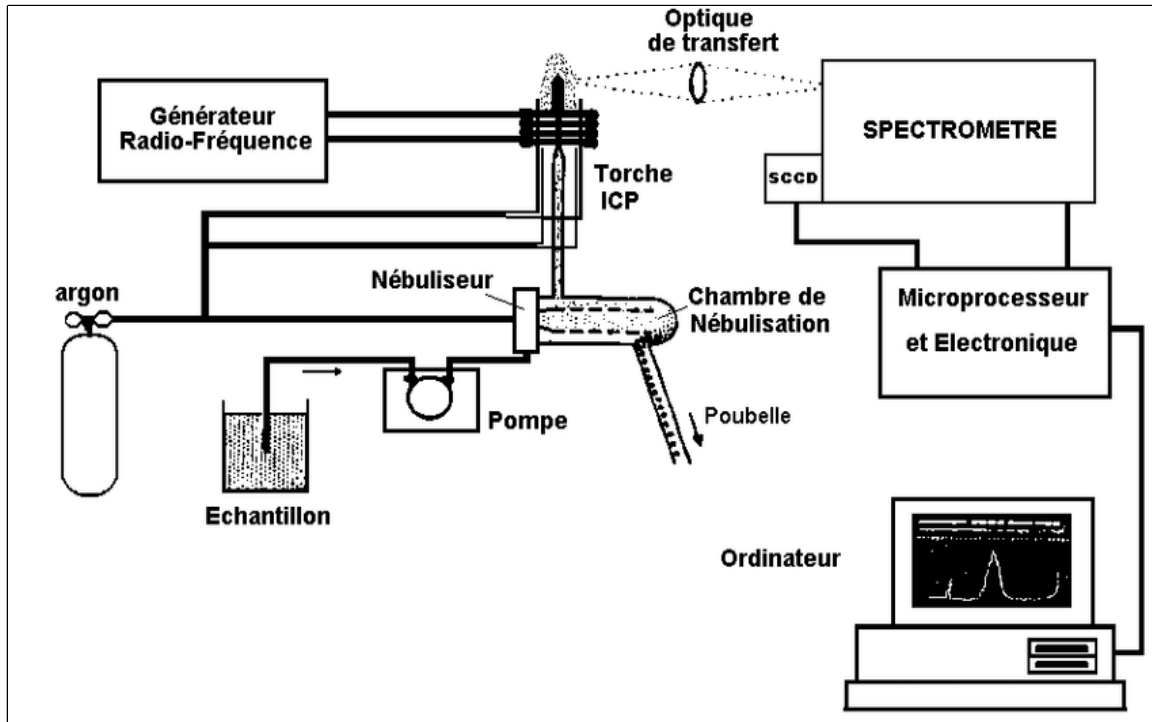


Figure (9) : Les éléments de base d'ICP-AES. (Schéma Des éléments de base d'ICP-AES. - Bing image)

b. La spectroscopie d'émission atomique (ICP-AES) représente les avantages suivants

- Le domaine de linéarité est plus étendu, généralement de 0,1 à 1000 $\mu\text{g/ml}$ (5 puissances de 10).
- On peut effectuer des mesures simultanées multi-élémentaires ou des analyses rapides à balayage.
- Avec un appareil à mesures simultanées, la précision peut être améliorée en utilisant un étalon interne, l'écart type relatif étant de 0,1 à 1%.
- L'ablation et les autres méthodes de vaporisation permettent d'effectuer des mesures rapides pour une grande variété d'échantillons solides. (110)

III.5.2 Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif

Dans les années 1980, Houk et Gray ont rapporté indépendamment la méthode de spectrométrie de masse utilisant un plasma à couplage inductif (ICP)

comme source d'ions, grâce à laquelle ICP peut fournir la source d'ions requise pour une bonne analyse inorganique. Après la résolution du problème d'interface entre l'ICP et le spectromètre de masse, la méthode ICP-MS a connu un grand succès et s'est développée très rapidement. (111)

Depuis sa commercialisation en 1983 jusqu'à 2004, environ 5000 systèmes ont été installés dans le monde entier avec la réalisation de nombreuses applications diverses et variées. La raison principale de sa croissance est sans doute sa capacité d'effectuer des analyses rapides, multi-élémentaires avec une sensibilité extrêmement élevée et une large plage dynamique linéaire, qui permet l'analyse simultanée des composants principaux et des ultratrace. Elle est capable d'analyser des éléments de Li à U et peut être appliquée aux solutions et aux solides. Les échantillons solides peuvent être analysés directement (en couplant l'ICP-MS à un système d'ablation laser UV) ou après dissolution ou digestion en utilisant une combinaison d'acides, de chauffage et/ou de pression]. (112)

a. Principe de fonctionnement de l'ICP-MS

L'ICP-MS est basée sur le couplage de deux technologies éprouvées : une torche à plasma à couplage inductif (ICP) pour générer des ions monovalents positifs qui seront ensuite acheminés grâce à une interface, vers un spectromètre de masse quadripolaire qui sert à séparer les ions en fonction du rapport masse atomique/charge. La **Figure (10)** montre Les éléments de base d'un système ICP-MS pendant que l'instrument fonctionne, l'échantillon qui doit habituellement être sous une forme liquide est pompé à 1 ml/min dans la chambre de brouillard par une Pompe péristaltique, où il est transformé en un aérosol fin, l'aérosol est évaporé, atomisé et puis ionisé dans le canal ICP à pression atmosphérique et à haute température d'environ 7000 K. Les ions formés sont accélérés et focalisés dans le spectromètre de masse par le cône d'échantillonnage et le cône de séparation sous la tension d'accélération, et les ions avec différents rapports masse sur charge sont sélectivement passés à travers l'analyseur de masse à quatre étages et détectés par le détecteur d'ions. (111) (112)

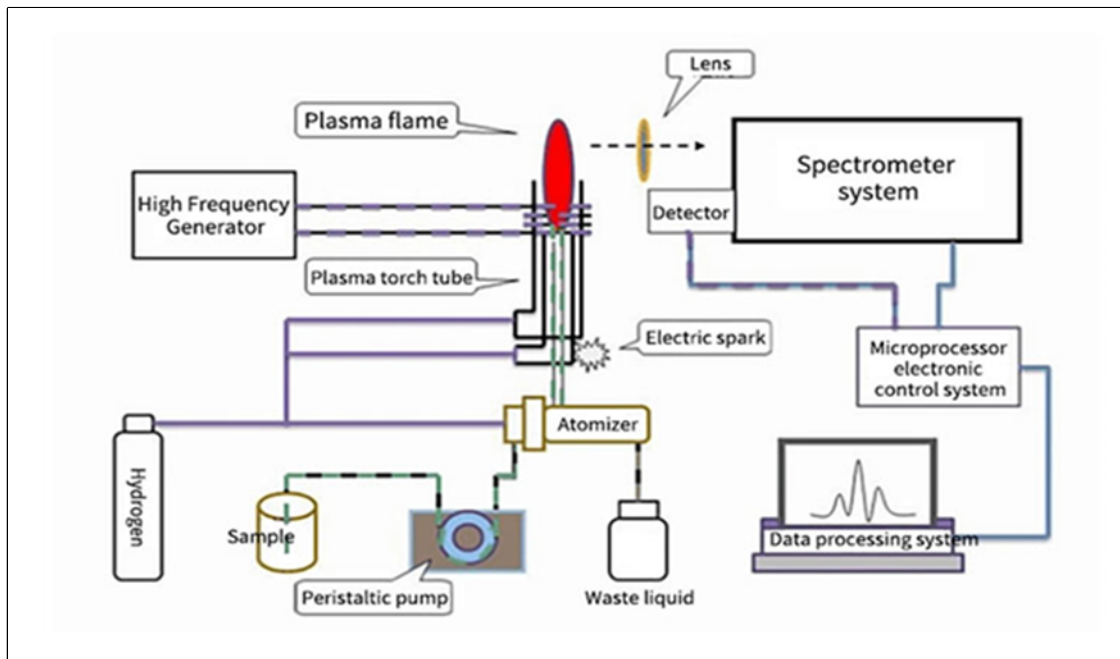


Figure (10) : Structure de l'ICP-MS.

b. Les principaux avantages de l'ICP-MS se résument comme suit :

La spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS) offre non seulement des limites de détection des métaux lourds extrêmement faibles dans les niveaux (ppm), mais aussi permet la quantification dans des niveaux (ppb). Cette propriété unique rend la technique très attractive par rapport aux autres techniques.

Même si elle peut largement déterminer la même liste d'éléments que d'autres techniques de spectroscopie atomique, l'ICP-MS présente des avantages en termes de l'analyse multi-élémentaire, la vitesse de l'analyse, les limites de détection et la capacité isotopique.

L'ICP-MS peut être utilisé pour l'analyse qualitative, semi-quantitative et quantitative de substances ainsi que pour la détermination du rapport isotopique avec une large gamme de modes de détection flexibles.

Cette technique est particulièrement puissante pour l'analyse chimique de solides et liquides de haute pureté. (111) (112)

« En comparant les deux techniques plasmiques spectrométriques l'ICP-MS est plus sensible que l'ICP-AES et permet la détermination d'un nombre beaucoup plus important d'éléments traces :

Bien que l'ICP-AES soit une technique multi-élémentaire rapide et qui présente peu d'interférences matricielles ou chimiques, elle manque de sensibilité et très souvent de sélectivité pour déterminer avec précision un grand nombre d'éléments moins

abondants mais leur présence est un signe de toxicité pour l'environnement et l'individu.

En revanche, l'ICP-MS est extrêmement sensible elle permet d'obtenir des résultats plus précis (des limites de détection en parties par trillion) ».(92)

Chapitre IV :
Spectroscopie d'absorption
atomique appliquée aux
impuretés élémentaires

IV. Spectroscopie d'absorption atomique appliquée aux impuretés élémentaires

IV.1 Effet de la température sur un élément -Expérience de Kirchhoff et Bunsen

Robert Bunsen et Gustav Kirchhoff construisirent ensemble un spectroscope, c'est-à-dire un instrument destiné à décomposer la lumière en ses diverses longueurs d'onde et à fortement agrandir le spectre obtenu. Ils utilisèrent leur nouvel appareil pour étudier le rayonnement de différents types de corps, en particulier des gaz. **(113)**

Lorsque la lumière d'un arc électrique, utilisée comme source de lumière blanche à l'époque, est dispersée à travers un prisme, un spectre continu est obtenu **(Figure 11.1-1)**. En remplaçant cette source par un bec Bunsen dans lequel un peu de chlorure de sodium est introduit, le spectre d'émission de cet élément se forme sous la forme de raies (images de la fente d'entrée), notamment le doublet jaune bien connu situé à 589 nm **(Figure 11.1-2 et 12)**. Cette partie de l'expérience illustre l'émission de la flamme.

Enfin, si l'on combine sur le même trajet optique les deux sources précédentes, c'est-à-dire l'arc électrique suivi de la flamme du bec Bunsen, on obtient un spectre qui, contrairement à la **(Figure 11.1-1)**, présente des raies sombres correspondant aux raies d'émission du sodium **(Figure 11.1-3)**. Ce phénomène de "renversement des raies" est dû à la présence, dans la flamme, d'une proportion significative d'atomes de sodium restés à l'état fondamental, qui absorbent les mêmes fréquences que celles émises par les atomes de sodium excités. Cela représente une manifestation de l'absorption atomique.

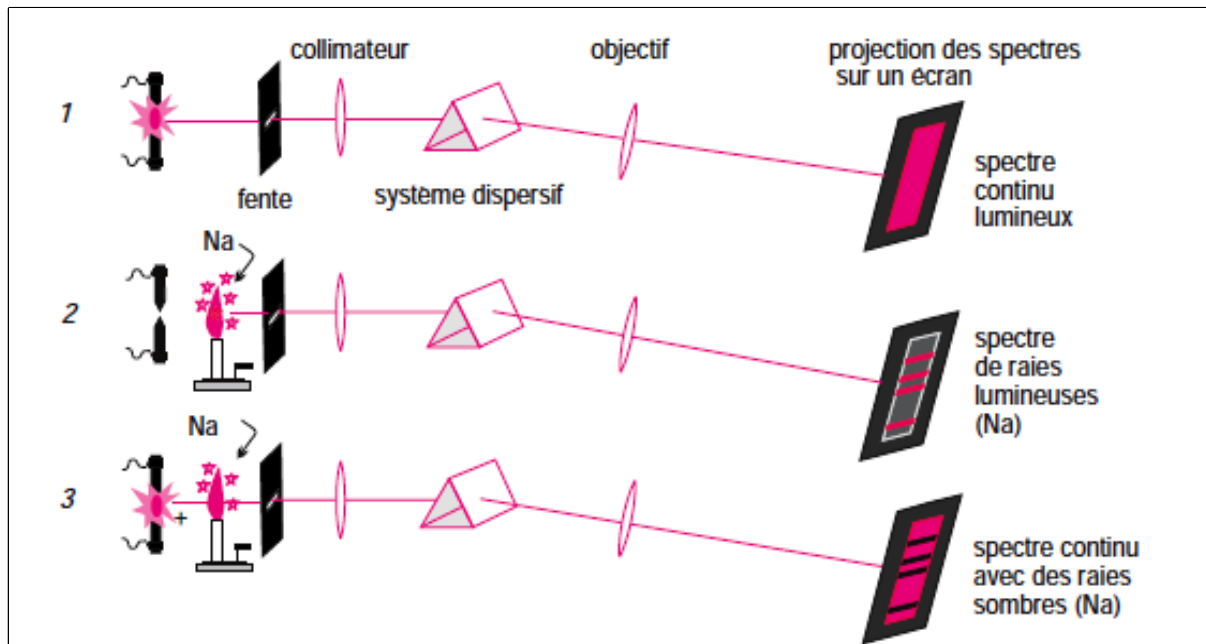


Figure (11) : Schéma représentatif de l'expérience du « renversement des raies » de Kirchhoff. (114)

Cette expérience met en évidence l'existence d'états d'énergie potentielle parfaitement définis pour chaque atome, qui dépendent de sa configuration électronique. Lorsqu'un atome, à l'état libre, est chauffé à une température élevée ou exposé à une source lumineuse dans le domaine du proche ultraviolet/visible, cela favorise le passage d'un de ses électrons externes de l'état fondamental, où il se trouve normalement, à un état excité. Ce transfert d'énergie correspond à une absorption d'énergie.

En revanche, lorsque l'atome revient spontanément à son état fondamental, il peut émettre l'excès d'énergie sous la forme d'un ou plusieurs photons. Dans l'expérience précédemment décrite, la flamme induit les transitions les plus probables de l'atome de sodium (figure 12).

La loi de répartition de Maxwell-Boltzmann permet de calculer l'effet de la température sur chaque transition. En désignant par N_0 le nombre d'atomes à l'état fondamental et par N_e celui à l'état excité, on a :

$$N_e/N_0 = g \cdot \exp [-\Delta E/KT]$$

T température absolue en kelvins

g rapport des poids statistiques des états e et 0 de l'élément considéré (nombre entier)

ΔE écart d'énergie (joules) entre les deux populations concernées e et 0 .

k constante de Boltzmann ($k = R/N = 1,38 \times 10^{-23}$ J/K)

Si ΔE est exprimé en eV et non en joules, la relation 13.1 devient :

$$N_e/N_0 = g \cdot \exp[-11\,600\Delta E/T]$$

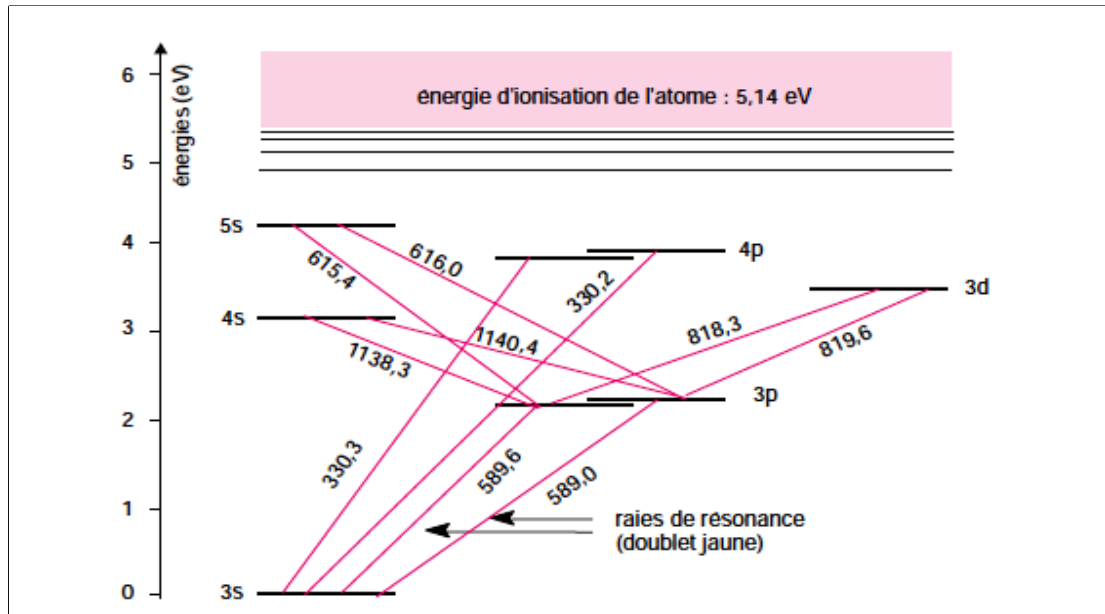


Figure (12) : Quelques niveaux excités de l'atome de sodium Représentation simplifiée des niveaux d'énergie de l'atome de sodium. Origine des différentes radiations émises, compte tenu des règles de sélection. Valeurs indiquées en nm.(114)

Chaque transition atomique se traduit par une émission ou une absorption d'énergie, répartie sur un intervalle très étroit de longueur d'onde, correspondant à la largeur naturelle de la raie. Cette largeur dépend de la température et varie de 10^{-5} nm dans des conditions idéales à environ 0,002 nm à une température de 3 000 K. Cependant, dans la réalité, les imperfections des spectroscopes entraînent un élargissement beaucoup plus important de l'image des raies. (114)

IV.2 Principe général

Les principes fondamentaux de la spectroscopie d'absorption atomique (AAS) peuvent être expliqués de la manière suivante :

- Tous les atomes peuvent absorber la lumière à des longueurs d'onde spécifiques et uniques.
- Les électrons à l'intérieur d'un atome existent à différents niveaux d'énergie.
- Lorsque l'atome est exposé à sa propre longueur d'onde unique, il peut absorber l'énergie (photons) et les électrons passent d'un état fondamental à des états excités.
- L'énergie radiante absorbée par les électrons est directement liée à la transition qui se produit pendant ce processus.

- De plus, étant donné que la structure électronique de chaque élément est unique, le rayonnement absorbé représente une propriété unique de chaque élément individuel et peut être mesuré.
- Un spectromètre d'absorption atomique utilise ces principes fondamentaux et les applique dans une analyse quantitative pratique.

L'AAS est normalement utilisée uniquement pour analyser les atomes métalliques. La principale raison en est que les métaux présentent des raies d'émission et d'absorption uniques, étroites, lumineuses et claires. **(115)**

IV.3 Appareillage

Tout instrument d'absorption atomique contient les mêmes éléments de base.

Figure (13) à savoir :

- Une source de lumière (source primaire) qui produit une radiation caractéristique de l'élément à doser à la longueur d'onde λ_0 .
- Un nébuliseur pour introduire et transférer une partie de l'échantillon dans un atomiseur.
- Un atomiseur dont le rôle est de produire un nuage d'atomes à l'état fondamental.
- Un monochromateur qui sert à éliminer toutes les radiations autres que celle à la longueur d'onde λ_0 .
- Un détecteur couplé à un système électronique pour enregistrer et traiter les signaux. **(116)**

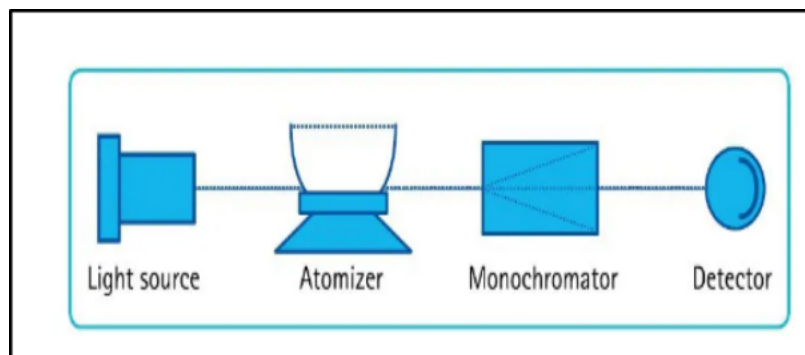


Figure (13) : les éléments de base d'un spectromètre d'absorption atomique.

IV.3.1 Source de rayonnement

Le rôle de la source primaire est de fournir une radiation lumineuse à la longueur d'onde caractéristique de l'élément à analyser (raie d'émission). Les photons émis à cette longueur d'onde caractéristique pourront être absorbés dans l'atomiseur par la raie d'absorption.

La raie d'émission doit répondre à deux critères de base :

- Son intensité lumineuse doit être la plus élevée possible.
- Sa largeur spectrale doit être très faible, la raie d'émission doit être plus étroite que la raie d'absorption.

Un très grand nombre de sources primaires ont été essayées mais, en fin de compte seulement quelques types de lampes sont d'usage courant en absorption atomique à savoir :

- La lampe à cathode creuse (HCL) qui est la plus couramment utilisée
- La lampes à décharge sans électrode. **(117) (118) (119)**

IV.3.1.1 Lampes à cathode creuses (HCL)

Les lampes à cathode creuse (Hollow Cathode Lamps, HCL) sont pour la plupart des éléments analysables par absorption atomique d'excellentes sources lumineuses, sauf pour certains éléments pour lesquels elles ne donnent pas satisfaction. Elles émettent un spectre discontinu et bien qu'il existe de nombreuses variantes de construction d'un fabricant à l'autre, le principe de fonctionnement est toujours le même. **(120) (121)**

Les lampes sont constituées de **Figure (14)** :

- Tube en verre scellé d'une vingtaine de centimètres de long et de 3 à 5 cm de diamètre, fermé à l'extrémité par une fenêtre en verre ou en quartz transparente aux UV.
- Anode en tungstène ou en nickel.
- Cathode cylindrique creuse en forme de petit godet d'environ 1 cm de profondeur et de 3 à 5 mm de diamètre. Le fond de la cathode, qui est la partie essentielle de la lampe, est recouvert ou usiné en élément qu'on veut doser, *ce fondement qui rend l'SAA une technique très sélective*

L'air a été évacué hors de la lampe et remplacé par un gaz inerte (argon ou néon) à basse pression (0,5 à 1,3 kPa).

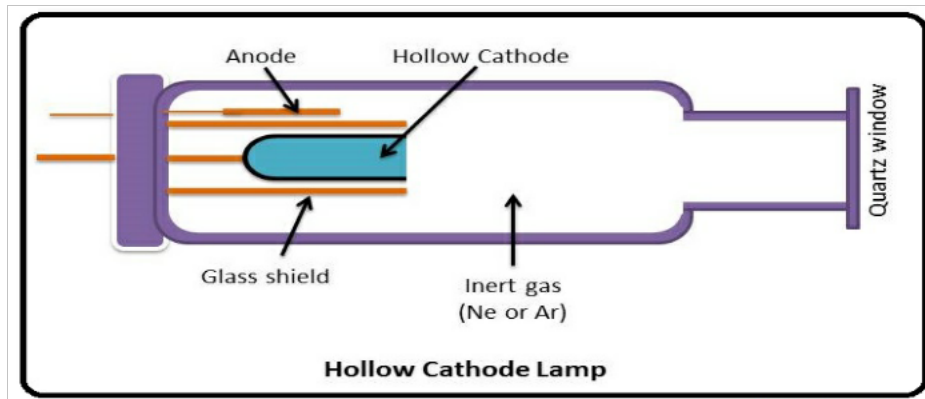


Figure (14) : Schéma représentatif des constituants d'une HCL.

A. Fonctionnement

Une différence de potentiel comprise entre 100 et 400 V est appliquée entre l'anode et la cathode. Une décharge va apparaître entre les deux électrodes, et cette décharge sera concentrée dans la cathode qui va émettre des électrons hautement énergétiques. Ces électrons vont entrer en collision avec les atomes du gaz de remplissage et vont l'ioniser,

Par exemple : $\text{Ar} + e^- \rightarrow \text{Ar}^+ + 2e^-$

Les ions Ar^+ ou Ne^+ vont ensuite être attirés par la cathode en subissant une accélération importante. L'accélération va leur conférer une énergie cinétique telle que, en percutant le fond de la cathode, ils arracheront par la suite un atome de celle-ci (On parle de pulvérisation ou de sputtering).

Les chocs avec les ions Ar^+ ou Ne^+ vont porter les atomes métalliques à un état excité (phase d'excitation) dont le retour à l'état fondamental est accompagné de l'émission d'une lumière caractéristique (phase d'émission). Tout ceci est résumé par la Figure (15). (120)

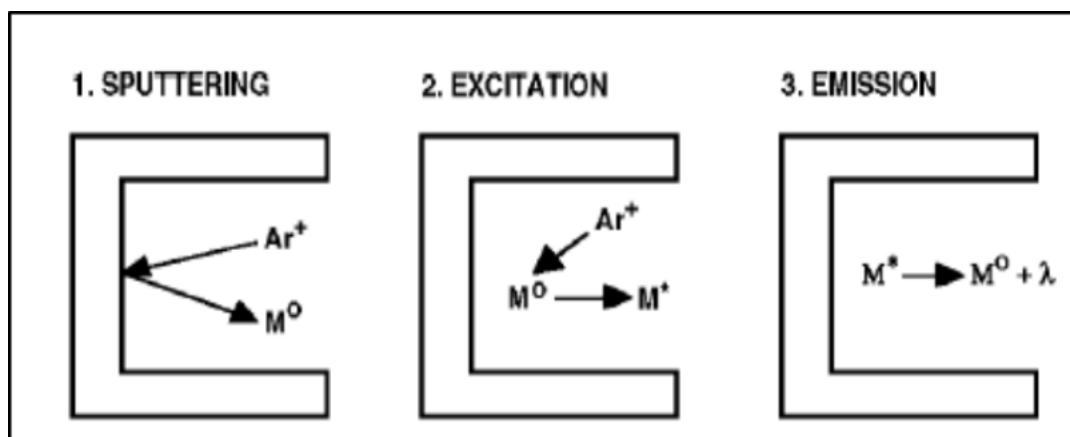


Figure (15) : Principe de fonctionnement d'une lampe à cathode creuse.

Pour la plupart des éléments, les lampes à cathode creuse sont des sources tout à fait satisfaisantes cependant, Il s'est rapidement avéré qu'elles avaient des performances réduites pour toute une série d'éléments volatils du fait de :

- *L'intensité lumineuse émise était trop faible.*
- *Le rapport signal sur bruit était trop mauvais.*
- *La durée de vie de la lampe était trop courte.*

Ceci est dû en premier lieu à l'adsorption du gaz de remplissage sur les surfaces internes de la lampe. A mesure que la pression décroît, l'efficacité des phases de pulvérisation et d'excitation diminue ce qui entraîne une réduction de l'intensité émise. De nombreux constructeurs augmentent le volume interne des lampes pour que la pression du gaz de remplissage diminue plus lentement ce qui a pour effet d'allonger la durée de vie. Par ailleurs, les atomes métalliques pulvérisés peuvent se redéposés ailleurs que sur la cathode. Cette déplétion peut également affecter la durée de vie de la lampe mais cela est surtout sensible pour les éléments volatiles comme l'arsenic, le sélénium ou le cadmium.

Voici pourquoi, il existe des lampes à décharge sans électrode (Electrodeless Discharge Lamps, EDL) pour les éléments volatiles (As, Bi, Cd, Ge, Pb, Sb, Se, Sn, Te, Tl et Zn) dont les résultats sont considérablement meilleurs. (117) (120)

IV.3.1.2 Lampes à décharge sans électrode (EDL)

Les lampes à décharge sans électrode sont utilisées moins fréquemment que les HCL cependant ils fournissent un rayonnement plus intense que les lampes à cathode creuse.

La lampe en elle-même est constituée d'une ampoule scellée en quartz dans laquelle se trouve une petite quantité d'élément sous forme de métal ou de sel et un gaz inerte tel que l'argon. Cette ampoule est placée à l'intérieur d'une bobine radiofréquence, et elles peuvent être excitées à l'aide de l'énergie des micro-ondes ou par radiofréquence. **Figure (16)**

Les lampes excitées par radiofréquence sont moins intenses que celles excitées par micro-ondes, mais sont tout de même 5 à 100 fois plus intense qu'une HCL standard. (119)

A. Fonctionnement

Le principe de fonctionnement des lampes EDL est très proche de celui d'un

plasma induit (ICP), si ce n'est que les courants, les pressions et, par conséquent, les températures sont beaucoup plus faibles. **(117)**

Lorsqu'on applique un courant à la bobine, un champ radiofréquence est créé. Celui-ci vaporise les atomes à l'intérieur de l'ampoule et les porte à un état excité. L'émission des raies caractéristiques accompagne le retour à l'état fondamental. **(120)**

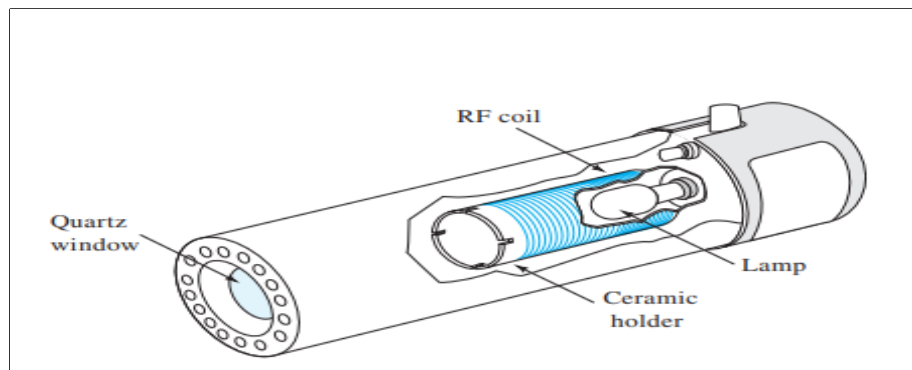


Figure (16) : Schéma représentatif des constituants d'une EDL.

Les lampes à décharge produisent un faisceau lumineux plus intense que les lampes à cathode creuse, elles sont plus stables et ont une durée de vie bien supérieure. Elles présentent donc des avantages indéniables pour l'analyse. En revanche, elles produisent un faisceau de section bien supérieure, on ne peut donc tirer le bénéfice de leurs avantages qu'avec des appareils spécialement conçus. On trouve des lampes à décharge pour les éléments suivants : Sn, As, Bi, Cd, Cs, Ge, Pb, Hg, P, K, Rb, Se, Te, Th et Zn. **(120)**

Les lampes HCL et EDL sont parfaitement complémentaires, les premières donnant d'excellents résultats pour les métaux non volatils, les secondes s'adressant particulièrement bien à l'étude des métaux volatils. **(117)**

IV.3.2 Système de nébulisation

En général, les échantillons destinés à une analyse par spectrométrie atomique surtout par flamme sont pour la plupart dissouts en milieu aqueux et introduit dans l'atomiseur par un nébuliseur, celui-ci aspire l'échantillon liquide à un taux contrôlé, créant un aérosol fin qui se mélange au combustible et à l'oxydant pour être introduit dans la flamme. La vitesse élevée des gaz de combustion provoque une pression négative à l'intérieur de la chambre du nébuliseur et crée une aspiration. En même temps, les gaz de combustion qui traversent le nébuliseur attirent l'échantillon liquide dans le flux et l'introduisent dans la flamme sous forme

de très fines gouttelettes. Les gouttelettes plus grosses sont arrêtées et ils s'écoulent vers les déchets, l'excès de liquide aspiré est éliminé par gravité et le déchet est collecté par un tube de sortie dans un récipient en verre (ces déchets sont encore très acides et il convient de les manipuler et de les éliminer avec précaution).

Figure (17) (122)

Il faut faire une distinction entre l'introduction de l'échantillon dans une flamme et dans un four : en SAAF, on aspire la solution par un nébuliseur à débit constant aussi longtemps que nécessaire, tandis qu'en SAAE on dépose 5 à 100 ml de solution dans le four. (123)

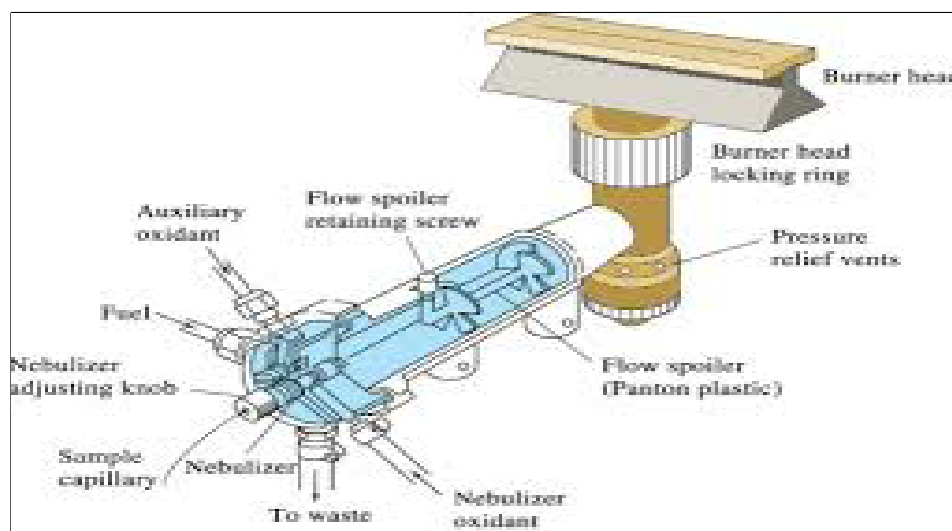


Figure (17) : Unnébuliseur.

IV.3.2.1 Nébuliseurs pneumatiques

La nébulisation pneumatique est notamment la plus utilisée, basée sur la transformation d'une solution en brouillard ou en aérosol par l'exploitation de l'énergie cinétique d'un flux de gaz, aspiré par une pompe péristaltique.

Très Souvent, il remplit des fonctions autres que la génération d'aérosols, notamment en spectrométrie d'absorption et d'émission de flamme il est considéré comme une pompe dans de nombreux systèmes, ainsi qu'un dispositif de sous-échantillonnage.

Il existe différents types de nébuliseurs pneumatiques, le plus répandu entre eux c'est bien : **Nébuliseurs tubes concentriques.**

A. Fonctionnement

L'échantillon est aspiré dans un tube capillaire en verre ou en quartz par un flux de gaz à haute pression circulant autour de l'extrémité du tube (effet Bernoulli).

Le gaz à grande vitesse fragmente le liquide en gouttelettes de différentes tailles, qui sont ensuite transportées dans l'atomiseur. **Figure (18) (124) (125)**

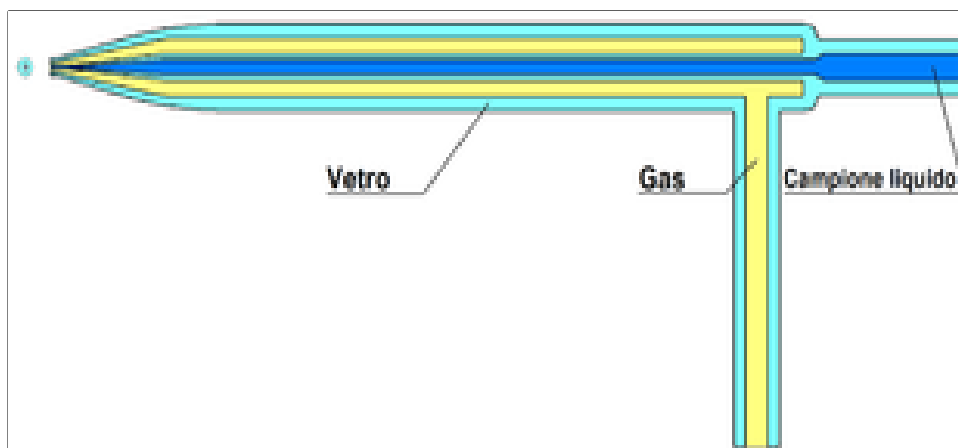


Figure (18) : composition d'un nébuliseur.

IV.3.2.2 Nébuliseurs par ultra-son

Plusieurs fabricants d'instruments proposent également des nébuliseurs ultrasoniques qui existent depuis plus de 20 ans, et qui probablement répondent le mieux aux critères du nébuliseur idéal.

L'échantillon est pompé sur la surface d'un cristal piézoélectrique qui vibre à une fréquence de 20 kHz à plusieurs mégahertz. Ces appareils ont une faible efficacité avec les solutions visqueuses et les solutions contenant des particules, cependant ils produisent des aérosols de fines gouttelettes ($< 5 \mu\text{m}$), plus denses et plus homogènes que les nébuliseurs pneumatiques.

Les nébuliseurs ultrasoniques ne sont pas utilisés couramment en raison des interférences élevées entre les éléments, la faible stabilité, et le problème majeure d'effet mémoire. **(126)**

IV.3.2.3 Nébuliseur idéal

- Il produit des aérosols fins (toutes les gouttelettes ayant un diamètre de $4\mu\text{m}$) pour optimiser l'efficacité du transport et minimiser les interférences dues à une volatilisation incomplète ou lente dans l'atomiseur.
- Le taux de production d'aérosol et la distribution de la taille de l'aérosol sont très constants, et indépendants des caractéristiques physiques de l'échantillon (la viscosité, la densité et la tension superficielle).
- Il est chimiquement inerte et capable de traiter diverses solutions aqueuses et organiques.

- Il ne doit pas être susceptible de se bloquer.
- Il devrait avoir un temps d'entrée et de sortie court pour permettre un débit d'échantillons rapide sans effets de mémoire importants. (124)

IV.3.3 Dispositifs thermiques pour l'obtention des gaz atomiques

Il est nécessaire d'apporter une énergie thermique importante pour réduire les éléments à l'état atomique « c'est cette énergie thermique qui rompt les liaisons des molécules ».

IV.3.3.1 Rôle de l'atomiseurs

La lumière émise par la source primaire passe au travers de la cellule d'absorption (l'atomiseur) où une partie de la lumière incidente est absorbée. Étant donné que le rayonnement incident provient de transitions atomiques d'un élément, il ne peut être absorbé que par des atomes de cet élément (ou une autre espèce qui absorbe à la même longueur d'onde). ***Le rôle de l'atomiseur donc est de fournir des atomes libres, à l'état fondamental pour pouvoir absorber les photons provenant de la source.***

Or, dans pratiquement tous les cas et surtout si l'échantillon est en solution, l'élément à doser n'est pas à l'état atomique, mais bien à l'état ionique ou combiné. Il faut impliquer une énergie thermique pour briser les liaisons qui maintiennent les atomes ensemble en tant que molécules et faire passer l'échantillon généralement en solution à l'état d'un gaz atomique. Cette chaleur peut être générée par une flamme ou par un four de graphite. Et suivant ça On distingue essentiellement deux types d'atomisation : (127) (120)

IV.3.3.2 Atomisation par nébulisation dans une flamme

Le dispositif d'atomisation dans une flamme se compose d'un système de nébulisation, (qui comporte un accessoire de production pneumatique d'aérosol, d'un régulateur de débit gazeux et d'un brûleur) et d'une flamme.

Diverses flammes sont couramment utilisées, pour produire des températures allant d'environ 2000 K à 3000 K. La configuration du brûleur est adaptée au gaz utilisé et le débit gazeux est réglable. Les échantillons sont nébulisés et le solvant de choix pour la préparation des solutions à examiner et des solutions de référence est de l'eau acidifiée.

Il est toutefois possible d'utiliser aussi des solvants organiques en prenant les précautions nécessaires pour que le solvant n'affecte pas la stabilité de la flamme.

(30)

A. Flamme

- La flamme n'est nécessaire que pour produire des atomes à l'état fondamental, elle doit être laminaire, mince, longue et homogène elle est composée de deux parties le **Dard** et le **Panache** :

- **Le dard** : toute petite partie d'aspect conique située à la sortie du brûleur. Elle est très chaude, du fait des réactions qui s'y produisent et le dégagement très important d'énergie. Cependant, elle n'est pas en équilibre thermique et n'est pas utilisable en absorption atomique

- **Le panache** : zone plus importante, coiffant le dard, constituée par les gaz qui en sont issus. Il est très important de noter que sa partie externe est de type flamme de diffusion car elle utilise comme comburant l'oxygène de l'atmosphère environnante. Dans ce panache, il y a cependant un équilibre thermique entre les énergies de rotation, de translation et d'excitation électronique des espèces existantes. On peut donc définir et mesurer sa température en différents points, celle-ci est maximum immédiatement au contact du dard et décroît quand on s'en éloigne. *Le panache est donc la zone de la flamme la plus convenable pour l'absorption atomique. (128)*

- La flamme doit être transparente à la longueur d'onde de l'élément à doser.

Toutes les flammes absorbent au-dessous de 230 nm : difficulté de dosage d'As (193,7 nm) et Se (196,0 nm)

- **Type de flamme** :

Deux types de flammes sont utilisées :

- **La flamme de combustion prémixée**, composée d'un gaz combustible (l'acétylène, le propane ou l'hydrogène) et d'un gaz oxydant (l'air ou l'oxyde de diazote)
- **La flamme de diffusion**, où le combustible est également le gaz porteur qui brûle au contact avec l'air.

Choix du gaz et les proportions de mélange dépendent de l'élément à doser.

La température des flammes de diffusion est plus basse que celle des flammes prémixées, à bien qu'il faut se rappeler que l'atomisation résulte à la fois de l'enthalpie et de la température élevée de la flamme et les facteurs chimiques (composés chimiques et radicaux dans la flamme).

Parmi les différents types de flammes disponibles, la flamme air-acétylène est

la plus utilisée. Elle est stable, simple à utiliser et elle produit une atomisation suffisante pour permettre une bonne sensibilité et moins d'interférences. Plus de 30 éléments peuvent être déterminés à l'aide d'une flamme air-acétylène. (125) (129)

B. Fonctionnement

Dans un atomiseur à flamme, une solution de l'échantillon est nébulisée, mélangée à un combustible gazeux et transportée dans une flamme où se produit l'atomisation. Comme le montre la **figure19**.

C'est tout un processus interconnecté de 3 étapes qui se produit alors dans la flamme :

- **La désolvatation** : au cours de laquelle le solvant s'évapore pour produire un aérosol moléculaire solide finement divisé.
- **La volatilisation** : L'aérosol est volatilisé pour former des molécules gazeuses.
- **La dissociation** : la dissociation de la plupart de ces molécules produit un gaz atomique, prêt à recevoir et absorber une radiation émise par une lampe spécifique à l'élément. (115) (125)

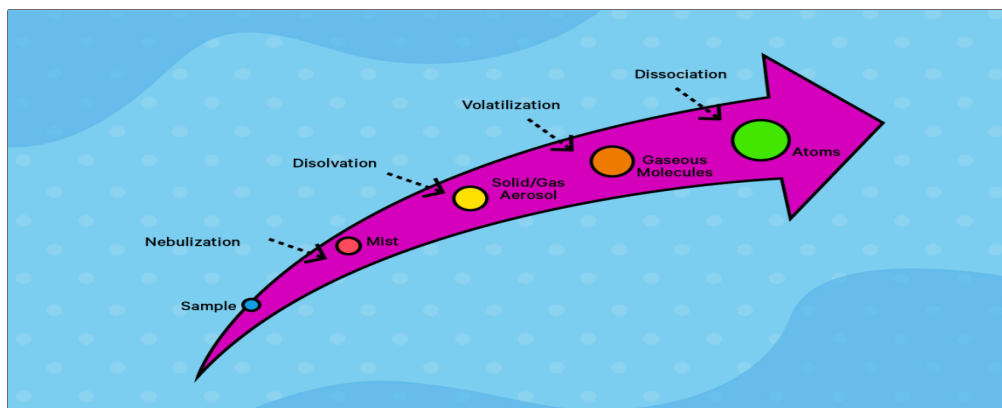


Figure (19) : le processus d'atomisation dans FAAS.

C. Avantages

C'est la méthode la plus reproductible de toutes les méthodes d'introduction d'échantillons liquides développées à ce jour pour la spectroscopie d'absorption atomique.

Introduction facile de l'échantillon dans le spectrophotomètre.

D. Inconvénients

L'efficacité de l'échantillonnage des autres méthodes d'atomisation et la sensibilité sont toutefois nettement supérieures à celles des atomiseurs à flamme en raison de :

- La majorité des gouttelettes d'aérosol produites pendant la nébulisation sont trop grosses pour être transportées jusqu'à la flamme par les gaz de combustion par conséquent, jusqu'à 95 % de l'échantillon n'atteint jamais la flamme.
- Le grand volume de gaz de combustion dilue considérablement l'échantillon.
- Le temps de séjour des atomes individuels dans le trajet optique de la flamme est bref (,10-4 s). (125) (130)

IV.3.3.3 Atomisation électrothermique (graphite furnace)

L'atomisation par électrothermie est réalisée dans un four en graphite porté à haute température. Le four est composé d'un tube en graphite de 2 cm de long et 5 mm de diamètre dans lequel est placée une plate-forme dite de L'vov destinée à recevoir l'échantillon à analyser qu'il soit solide ou liquide. Ce tube de graphite (placé sous atmosphère inerte d'argon (ou éventuellement d'azote) dont le débit est réglable pour éviter son oxydation) est chauffé par effet Joule direct et peut atteindre des températures voisines de 3000 K, il est parcouru par un courant et fait office de résistance électrique. L'alimentation du tube peut être parallèle à l'axe du faisceau ou perpendiculaire à ce dernier. **Figure (20)**

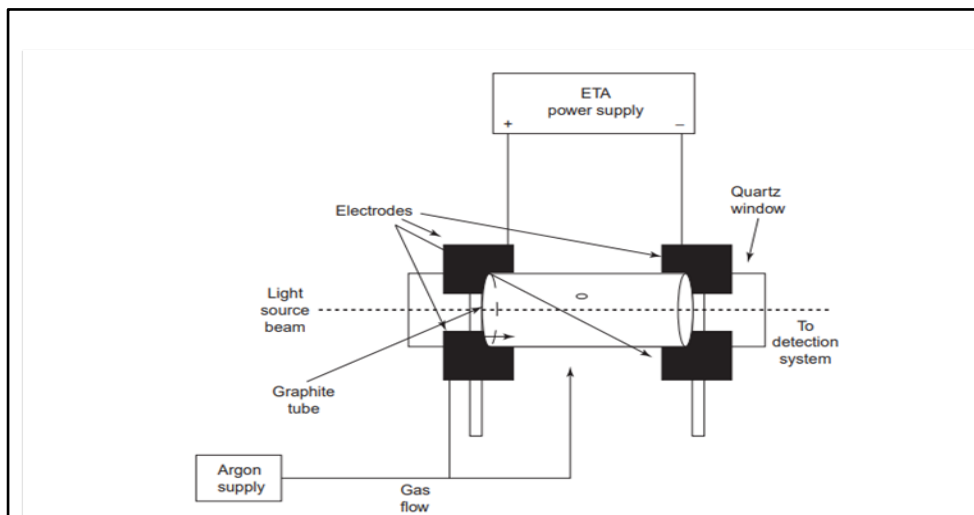


Figure (20) :schéma d'un atomiseur de ETAAS.

Le tube est chauffé par paliers selon un programme spécifique de l'élément à analyser, généralement en quatre étapes :

- **Le séchage** : il est effectué entre 100°C et 120°C pour les solutions aqueuses, pendant lequel le solvant est évaporé.
- **La décomposition** : elle a pour but de décomposer une partie de la matrice

organique ou inorganique et de laisser l'élément à analyser dans une matrice « moins complexe ». La température de cette étape dépend bien sûr de l'échantillon. Elle doit être aussi élevée que possible en évitant des pertes de l'élément à analyser.

- **L'atomisation** : dont le but est de produire un gaz atomique de l'élément à analyser. La température doit être élevée pour dissocier les molécules et casser les liaisons. Elle ne doit pas non plus être excessive, cela nuit à la qualité de l'expérience en réduisant le temps de résidence de l'élément à analyser dans le four et à la durée de vie du four.

Il est recommandé d'atteindre la température d'atomisation le plus rapidement possible et de réduire (voire d'annuler) le flux gazeux pour augmenter le temps de résidence.

- **La pyrolyse** : elle s'effectue à haute température dont le but est de brûler tous les résidus organiques et volatils d'échantillon sans toucher à l'analyte. Elle sera ensuite suivie par une étape de nettoyage qui permet d'éliminer les composés résiduels de la matrice avant l'analyse suivante (**figure 21**)

NB : Chacune des étapes citées précédemment ne dure que quelques secondes. (120)

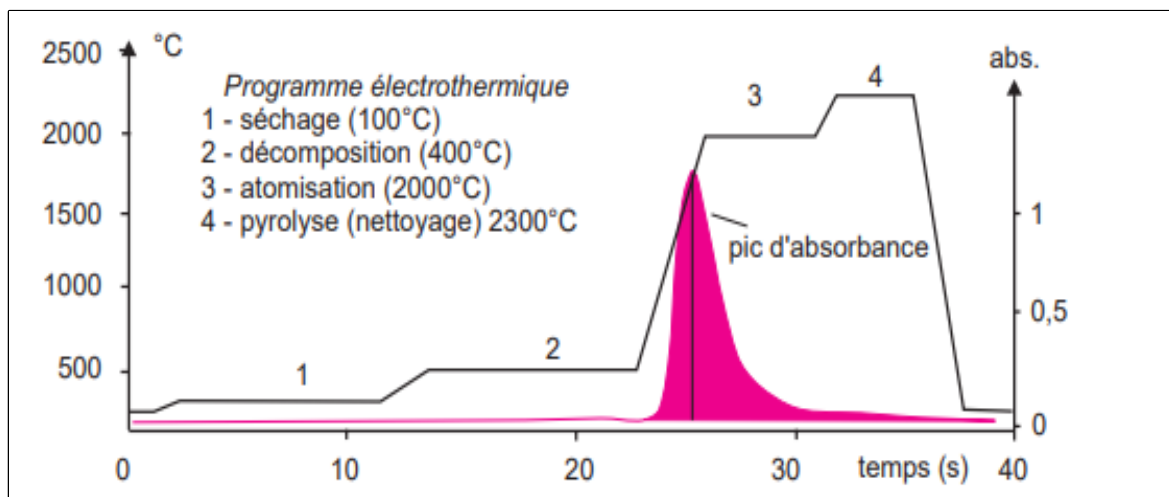


Figure (21) : courbe de programmation de la température en fonction du temps. (114)

A. Avantages

La technologie d'ET-AAS présente de nombreux avantages :

- Le chauffage rapide du four de graphite lors de l'étape d'atomisation produit une haute densité des atomes dans le parcours du faisceau de lumière, et par conséquent une haute sensibilité pour la plupart des métaux « Ceci explique

les limites de détection 100 fois meilleures que celles obtenues avec l'AASF. »

- La limite de détection pour l'ET-AAS est de l'ordre du $\mu\text{g/L}$.
- Elle permet d'analyser des micro volumes (injection de 5-100 μL), ce qui est non négligeable lorsque la quantité d'échantillon disponible est limitée.

B. Inconvénients

- Emission propre du graphite à partir de 2500° **(131)**
- Les interférences spectrales sont dues principalement à la matrice résiduelle constituée de différents éléments présents dans l'échantillon, surtout des sels (majeurs par rapport aux traces), et des complexes organiques et inorganiques très stables, absorbants durant l'atomisation à la même longueur d'onde que le composé étudié.
- La durée de l'expérimentation est relativement longue, c'est pourquoi, l'emploi de l'ET-AAS est généralement restreint à la détection d'ultra trace. **(132)**

IV.3.3.4 Générateur d'hydrure et vapeurs froides

Certains éléments sont très difficiles à doser en utilisant un four en graphite. En effet, quelle que soit la matrice, il est pratiquement impossible de décomposer l'échantillon et de le réduire à l'état atomique sans perdre l'analyte, tant sa volatilité est grande, c'est le cas de l'arsenic (As), le bismuth (Bi), l'étain (Sn), le sélénium (Se) quand ils sont dans des états d'oxydation élevés

Pour doser ces éléments, deux techniques sont appropriées :

IV.3.3.4.1 Technique de génération d'hydrures

Réservée pour les éléments formant des hydrures volatiles (As, Sn, Bi, Sb, Te, Ge et Se) lors de la réaction avec un agent réducteur.

Pour les doser on fait réagir l'échantillon, en amont du spectrophotomètre, sur un agent réducteur constitué par du borohydrure de sodium (NaBH_4) ou du chlorure stanneux SnCl_2 en milieu acide. Il se forme un hydrure volatil de l'élément qui est entraîné par un gaz de balayage vers une cellule en quartz placée dans la flamme du brûleur. Les hydrures, facilement thermolysés vers 1 000 K, libèrent l'élément à l'état d'atomes. **(114)**

A. Avantages

- Séparation d'éléments spécifiques comme les hydrures qui peut éliminer l'interférence due à la matrice
- Bonne sensibilité grâce à l'efficacité d'échantillonnage de 100 %

- Plus rapide que l'AA four graphite

B. Inconvénient

- Limitée à des éléments spécifiques
- Quelques interférences chimiques
- Requiert une préparation d'échantillons spécifique (l'analyte doit être converti à un état d'oxydation spécifique)

IV.3.3.4.2 Technique de vapeur froide

Utilisée spécifiquement pour le mercure (à une pression de vapeur assez importante à température ambiante) qui peut être réduit à l'état atomique par un agent de réduction fort, comme le borohydrure de sodium, ou le chlorure stanneux).

IV.3.4 Monochromateurs

Le spectre de raies contient : les raies de l'élément à doser ; gaz de remplissage, éventuelles impuretés, et des raies de l'atomiseur (flamme ou four).

Le rôle d'un monochromateur est de produire une lumière monochromatique en éliminant les longueurs d'onde indésirables qui provient de la source et de sélectionner une bande étroite de longueur d'onde au centre de laquelle se trouve la raie d'absorption de travail. Il est constitué de miroirs et d'un réseau. Le faisceau issu du four est collimaté par une fente d'entrée puis réfléchi par un miroir sur le réseau. A ce niveau-là, il y a dispersion des longueurs d'onde ; l'angle d'émergence du réseau dépend de la longueur d'onde. Après un second miroir, la fente de sortie ne laisse sortir du monochromateur que le rayonnement compris dans la bande étroite choisie (figure 22). (120) (133)

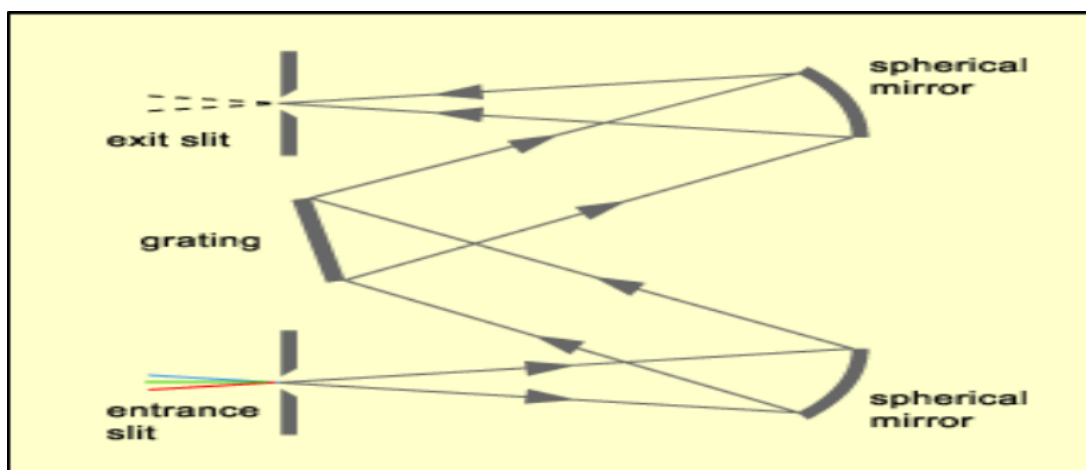


Figure (22) : Fonctionnement du monochromateur.

IV.3.5 Détecteur

Il sert à mesurer les intensités lumineuses nécessaires au calcul des absorbances. On utilise généralement un tube photomultiplicateur constitué d'une photocathode et de dynodes portées à des potentiels électriques négatifs, décroissants en valeur absolue, le tout dans une enceinte en verre sous vide. Les photons issus du monochromateur frappent la photocathode qui émet à son tour des électrons par effet photoélectrique. Ces photoélectrons sont accélérés vers une première dynode sous l'effet du champ électrique provoqué par la différence de potentiel. Ils arrachent à cette dynode un nombre plus important d'électrons qui sont à leur tour accélérés vers une seconde dynode (**Figure 23**). L'opération est répétée plusieurs fois si bien que, pour un photon incident, on recueille 10^5 à 10^7 électrons dans un amplificateur courant-tension qui délivre une tension proportionnelle au nombre de photons incidents. Choisie. (120)

Le détecteur de lumière utilisé doit être choisi de manière à ce que sa réponse spectrale s'accorde à la gamme des longueurs d'onde des éléments à déterminer
(134)

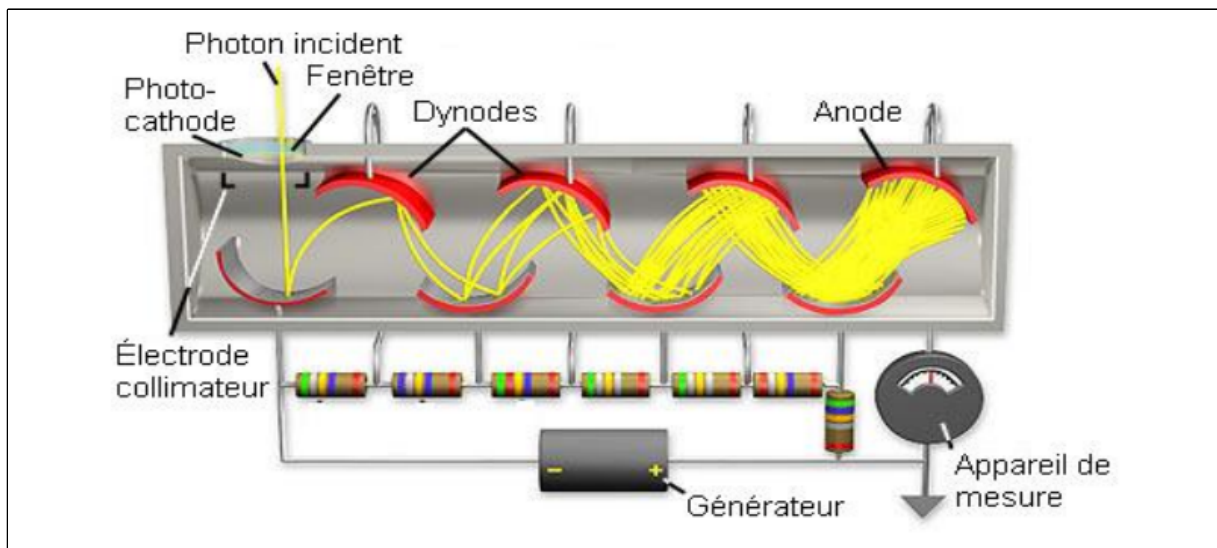


Figure (23) : Fonctionnement d'un photomultiplicateur.

IV.4 Perturbation et correction des interférences en spectroscopie d'absorption atomique

IV.4.1 Perturbations en SAA

Parmi les difficultés rencontrées en spectrométrie d'absorption atomique, les plus sérieuses proviennent notamment des perturbations causées par les corps qui accompagnent un élément dans l'échantillon à analyser.

On nomme interaction, l'influence d'un ou plusieurs éléments du milieu analysé sur l'élément à doser. Cette action peut provoquer une erreur régulière (ou irrégulière) lors de la détermination d'un élément. D'une façon plus générale on entend par « effet de matrice » l'ensemble (plus exactement la résultante) des effets d'un milieu complexe sur l'élément dosé.

- **Classification générale des perturbations**

Plusieurs classifications des perturbations ont été proposées par certains auteurs (Allan, 1962 ; Gilbert, 1962). On distingue :

Des interférences spectrales : ce sont toutes des superpositions (de raies ou de bandes d'absorption ou d'émission).

Des interférences physiques : ce sont des modifications des propriétés physiques des solutions, produisant en particulier une variation de la quantité de solution nébulisée dans la flamme. Elles ne sont pas spécifiques.

Des interférences chimiques : elles sont spécifiques. Elles sont provoquées par des réactions chimiques dans les flammes. **(135)**

IV.4.1.1 Interférences physiques

Ces effets ont été étudiés en détail par Mavrodineanu et Boiteux (1965). Les propriétés physiques des solutions analysées interviennent à deux niveaux :

A. Action sur la nébulisation : Cette action ou cet ensemble d'actions se contrôle en mesurant le débit de nébulisation qui dépend des facteurs suivants (**figure 24**) :

**Salinité,
Viscosité,**

**Tension superficielle,
Densité...**

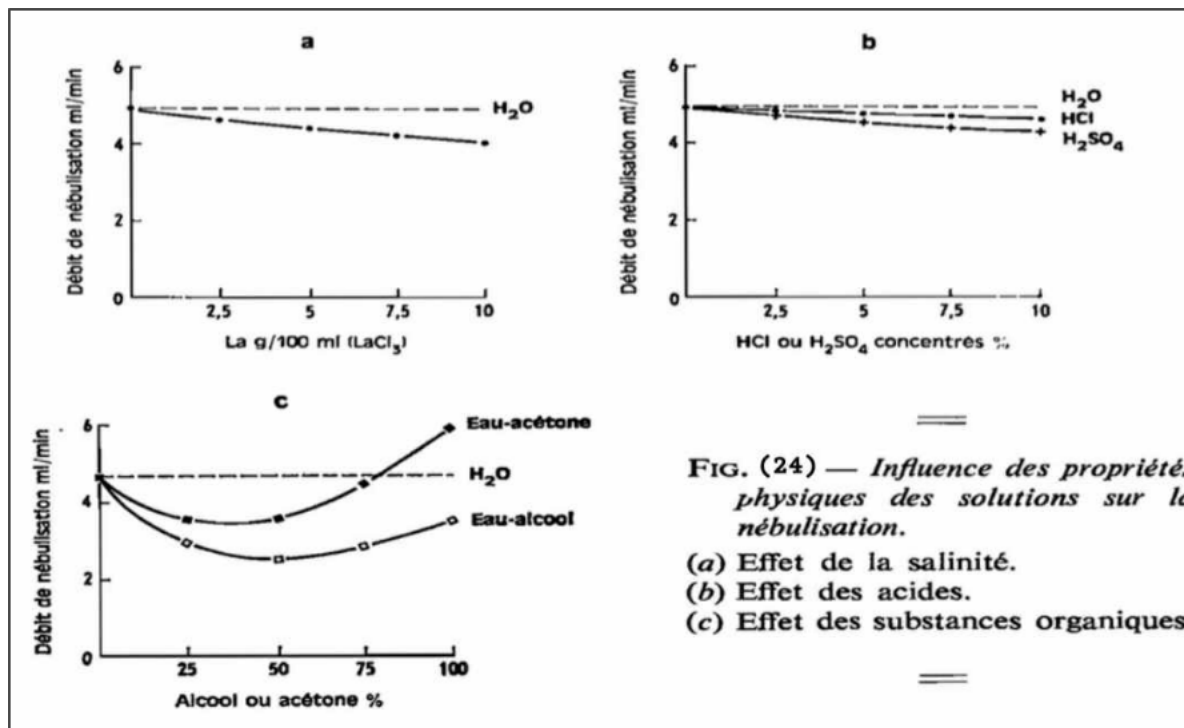


Figure (24) : influence des propriétés physiques des solutions sur la nébulisation.(135)

B. Action sur la flamme : L'aérosol qui parvient à la flamme modifie ses propriétés : Température, Composition, Transparence, Homogénéité... (135)

IV.4.1.2 Interférences spectrales

Le dispositif à four graphite peut conduire à une émission parasite due aux parois du tube.

Les composés de la matrice peuvent conduire également à des absorptions annexes.

On n'est donc jamais à l'abri de la superposition de deux radiations : celle choisie pour le dosage avec une raie secondaire appartenant à un autre élément. En absorption atomique, les confusions sont rares, mais il est quelquefois conseillé d'effectuer une seconde mesure en changeant la longueur d'onde. (114)

IV.4.1.3 Interférences chimiques

L'interférence chimique est une source importante d'interférence. L'interférence chimique appelée aussi effet matrice se produit lorsqu'une espèce présente dans l'échantillon affecte l'efficacité de l'atomisation de l'échantillon par rapport à la solution étalon. Il en résulte une Exaltation ou une dépression du signal de l'analyte provenant de l'échantillon par rapport à celui provenant de l'étalon. Cet

effet est le plus souvent associé aux anions prédominants présents dans l'échantillon. L'anion affecte la stabilité du composé métallique dans lequel l'analyte est lié, ce qui, à son tour, affecte l'efficacité avec laquelle l'atomiseur produit des atomes métalliques.

Exemple :

Une solution de chlorure de calcium, atomisée dans une flamme air-acétylène, se décompose en atomes de calcium plus facilement qu'une solution de phosphate de calcium. Le phosphate de calcium est plus stable thermiquement que le chlorure de calcium. Une solution de chlorure de calcium contenant 10 ppm de Ca donnera une absorbance plus élevée qu'une solution de phosphate de calcium contenant 10 ppm de Ca. Si un ion phosphate est ajouté à une solution de chlorure de calcium, l'absorbance due au Ca diminuera à mesure que la concentration de phosphate augmentera. Il s'agit d'une interférence chimique. Elle se produit dans le processus d'atomisation. L'interférence chimique est le résultat d'une énergie insuffisante dans la flamme pour briser les liaisons chimiques des molécules et former des atomes libres. (136)

IV.4.2 Corrections des perturbations

A l'exception des interférences physiques, la correction des perturbations observées en SAA peut être abordée par des moyens aussi bien physiques que chimiques. Parmi les premiers, on peut citer les systèmes de correction des absorptions non spécifiques (en SAAF et SAAE), la reconsidération du programme électrothermique ou la modification des propriétés physiques de l'atomiseur (en y introduisant une plate-forme, par exemple). Les moyens chimiques utilisés en SAAF sont appelés **tampons spectroscopiques** et en SAAE, **modificateurs**. Il s'agit d'agents chimiques ajoutés aux étalons et aux solutions à doser pour améliorer le rendement et la spécificité de l'atomisation. (137)

IV.4.2.1 Correction des interférences physiques

Les interférences physiques liées à la salinité ou à la viscosité de l'échantillon sont éliminées en diluant l'échantillon, en utilisant la méthode des ajouts dosés ou en ajustant la matrice. (138)

IV.4.2.2 Correction des interférences spectrales

On peut les corriger en utilisant la méthode connue du nom de Smith Hieftje :
Basée sur l'utilisation d'une lampe pulsée qui passe alternativement d'un

régime normal (ex. 10 mA) à un régime forcé (500 mA). En régime normal, avec l'échantillon dans la flamme, on mesure globalement la somme du fond d'absorption et de l'absorption de l'élément, alors qu'en régime forcé, on mesure le fond d'absorption, puisque la lampe n'émet pratiquement plus à la longueur d'onde choisie. La différence entre ces deux mesures d'absorbance, faites de manière répétitive, permet donc de calculer l'absorption du seul élément dosé. **(114) (138)**

IV.4.2.3 Correction des interférences chimiques

Les interférences chimiques sont compensées par addition de modificateurs de matrice, d'agents modifiant la volatilité de l'élément, ou en utilisant, pour la flamme, un mélange protoxyde d'azote-acétylène qui permet d'obtenir une température élevée. **(138)**

IV.5 Préparation de l'échantillon

- a. **Importance de la préparation de l'échantillon** : La préparation de l'échantillon joue un rôle crucial dans l'analyse élémentaire.
- b. **Introduction des échantillons dans le système d'atomisation** :
 - La nébulisation de la solution est le moyen conventionnel pour introduire les échantillons dans le système d'atomisation.
 - Les échantillons -solides doivent être dissous avant d'être introduits **dans le système d'atomisation.**
- c. **Choix des solvants pour la dissolution des échantillons** :
 - L'utilisation de solutions aqueuses ou d'acide nitrique dilué est fortement recommandée en raison de leur faible interférence.
 - Différents acides (acide chlorhydrique, acide fluorhydrique, acide perchlorique, acide sulfurique) et le peroxyde d'hydrogène peuvent être utilisés pour dissoudre les échantillons.
 - La viscosité de l'acide sulfurique doit être prise en compte, car elle peut affecter la fluidité globale de la solution.
- d. **Techniques de digestion et d'incinération** :
 - Lorsqu'un échantillon n'est pas soluble dans un solvant acceptable, diverses techniques de digestion ou d'incinération peuvent être utilisées figure (25).
 - Les techniques de digestion peuvent inclure la digestion sur plaque chauffante, l'incinération et la digestion assistée par micro-ondes, en

utilisant un récipient ouvert ou fermé.

- Le choix de la technique de digestion dépend de la nature de l'échantillon, des éléments d'intérêt et de la gamme de concentration des éléments à quantifier.
- La digestion en vase ouvert n'est pas recommandée pour l'analyse des éléments volatils.
- L'adéquation d'une technique de digestion doit être vérifiée par des expériences de récupération de pointes pour garantir qu'aucun élément volatil n'a été perdu pendant la préparation de l'échantillon.
- La clarté de la solution obtenue peut indiquer si le cycle de digestion est approprié.

e. Sélection de la verrerie analytique :

- La sélection du type, du matériau de construction, du prétraitement et du nettoyage de la verrerie analytique utilisée pour les analyses élémentaires est importante.
- Le matériau de la verrerie doit être inerte et, selon l'application spécifique, résistant aux caustiques, aux acides et/ou aux solvants organiques.
- Pour les analyses d'ultratraces, il est essentiel d'éviter l'adsorption d'impuretés élémentaires sur la surface des récipients.
- La contamination des solutions d'échantillons par les impuretés élémentaires et les ions présents dans le récipient peut entraîner des résultats inexacts. **(139)**

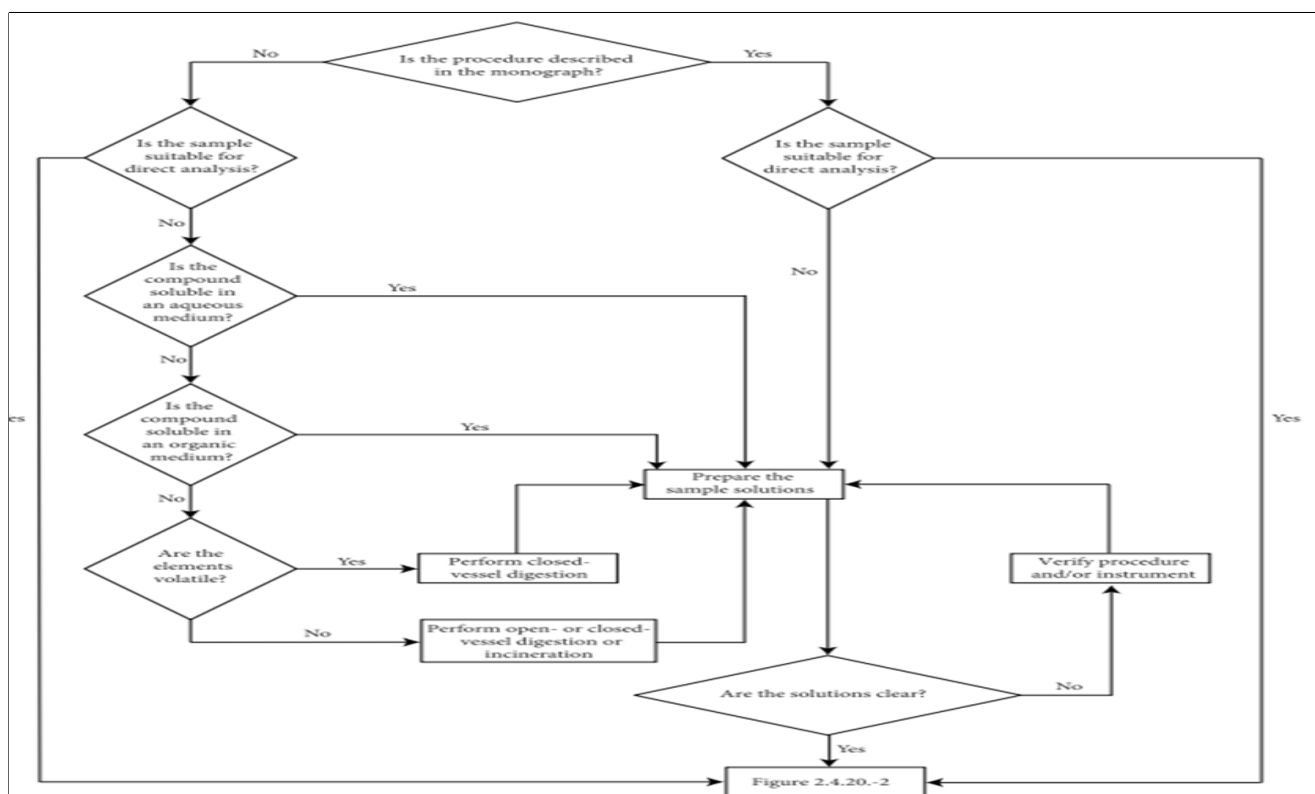


Figure (25) :Arbre de décision concernant les impuretés élémentaires : préparation de l'échantillon.(139)

IV.6 Détermination des impuretés élémentaires dans les matières premières pharmaceutiques par SAA

La détermination des impuretés élémentaires dans les matières premières pharmaceutiques par la spectroscopie d'absorption atomique est une étape cruciale du contrôle de qualité dans l'industrie pharmaceutique. Cette méthode analytique offre une détection sensible et sélective des impuretés élémentaires, ce qui est en accord avec les normes réglementaires établies par des directives telles que la Pharmacopée européenne.

IV.6.1 Méthode d'analyse par SAA de la Pharmacopée Européenne

La SAA est décrite dans le chapitre des méthodes physico-chimiques de la Pharmacopée Européenne au paragraphe 2.2.23 : **Spectrométrie d'absorption atomique.**

IV.6.1.1 Choix des conditions opératoires

Après avoir sélectionné la longueur d'onde et la largeur de fente appropriées à l'élément à doser, il convient de vérifier la nécessité des points suivants :

- Correction de l'absorption de fond non spécifique,
- Addition de modificateurs chimiques ou de tampons d'ionisation à l'échantillon ainsi qu'à la solution à blanc et aux solutions de référence,
- Dilution de l'échantillon pour réduire, par exemple, les interférences physiques,
- Description détaillée de la programmation de température : préchauffage, séchage, pyrolyse, atomisation, post-atomisation, avec temps de rampe et temps d'arrêt,
- Débit du gaz inerte,
- Utilisation de modificateurs de matrice pour l'atomisation électrothermique (four),
- Emploi d'agents réducteurs pour les mesures portant sur le mercure ou d'autres éléments générateurs d'hydrures, avec une cellule de vapeur froide ou une cellule chauffée,
- Spécification du modèle du four (nacelle, plate-forme de L'vov, etc.). (138)

IV.6.1.2 Mode opératoire

Les mesures s'effectuent par comparaison avec des solutions de référence de concentration connue en élément à doser, soit par la méthode de la courbe d'étalonnage (Procédé I), soit par la méthode des ajouts dosés (Procédé II).

- **Procédés I : Etalonnage direct**

Le procédé d'étalonnage direct consiste à préparer et examiner trois solutions de référence et une solution à blanc.

La solution à examiner doit être préparée conformément aux instructions de la monographie. Il est recommandé de préparer au moins trois solutions de référence avec des concentrations en élément à doser encadrant la concentration présumée de la solution à examiner. Pour les dosages, la gamme d'étalonnage optimale doit être comprise entre 0,7 fois et 1,3 fois la teneur présumée en élément à doser ou la teneur limite prescrite dans la monographie. Pour les essais de pureté, la gamme d'étalonnage doit s'étendre de la limite de détection à 1,2 fois la limite spécifiée pour l'élément à doser. Tous les réactifs utilisés dans la préparation de la solution à examiner doivent être ajoutés aux solutions de référence et à la solution à blanc avec la même concentration.

Chaque solution doit être introduite dans le dispositif d'analyse avec le même

nombre de réplifications, afin d'obtenir des mesures stables. Le calcul se fait en traçant la courbe d'étalonnage à partir de la moyenne des mesures obtenues avec les solutions de référence, en fonction de la concentration. La concentration de l'élément dans la solution à examiner est ensuite déterminée à l'aide de la courbe obtenue.

- **Procédés II : Méthode des ajouts doses**

Dans au moins trois fioles jaugées identiques, des volumes égaux de la solution de la substance à examiner (solution à examiner) préparée conformément aux instructions doivent être introduits. À toutes les fioles, à l'exception d'une, des volumes croissants d'une solution de référence de concentration connue en élément à doser doivent être ajoutés, afin d'obtenir une série de solutions contenant des quantités progressivement croissantes de l'élément. Ces solutions doivent être choisies de manière à obtenir des réponses situées dans la partie linéaire de la courbe, si possible. Le complément jusqu'au trait de jauge doit être effectué avec le solvant.

Chacune des solutions doit être introduite dans le dispositif d'analyse avec un même nombre de réplifications, à au moins trois reprises, pour chaque solution, afin d'obtenir une mesure stable. **(138)**

IV.6.1.3 Validation de la méthode

La performance satisfaisante des méthodes prescrites dans les monographies est vérifiée à des intervalles de temps appropriés.

A. Linéarité

Un nombre minimum de quatre solutions de référence est préparé et analysé, couvrant l'intervalle d'étalonnage requis. Une solution à blanc est également incluse dans l'analyse. Pour chaque solution, un minimum de cinq réplifications est effectué. La courbe d'étalonnage est calculée en utilisant la méthode des moindres carrés, en prenant en compte l'ensemble des valeurs mesurées. Une représentation graphique est réalisée, incluant la courbe de régression, les moyennes, les valeurs mesurées et l'intervalle de confiance de la courbe d'étalonnage. Pour que le mode opératoire soit considéré valide, certains critères doivent être respectés :

- Le coefficient de corrélation est au moins de 0,99,
- Les résidus de chaque niveau d'étalonnage sont répartis aléatoirement autour de la courbe d'étalonnage. La moyenne et l'écart type relatif sont calculés pour la concentration la plus faible et la plus élevée de la gamme d'étalonnage. Si le

rapport des écarts types estimés pour ces deux concentrations est inférieur à 0,5 ou supérieur à 2,0, une méthode de régression linéaire pondérée peut être utilisée pour obtenir une estimation plus précise de la courbe d'étalonnage. Les données sont pondérées en utilisant des fonctions de pondération du premier et du second degré afin de déterminer la fonction de pondération la plus appropriée. Si les moyennes présentent un écart de linéarité par rapport à la courbe d'étalonnage, une régression linéaire bidimensionnelle est utilisée.

B. Exactitude

Vérifiez l'exactitude en utilisant de préférence un matériel de référence certifié (CRM). En cas d'impossibilité, effectuez un essai de recouvrement.

Recouvrement : Pour les dosages, un recouvrement de 90 pour cent à 110 pour cent doit être obtenu. Pour d'autres déterminations, par exemple le dosage de traces d'éléments, l'essai n'est valable que si le recouvrement se situe dans l'intervalle allant de 80 pour cent à 120 pour cent de la valeur théorique. Le recouvrement peut être déterminé sur une solution de référence appropriée (matrice) dopée avec une quantité connue de l'élément à analyser (concentration médiane de l'intervalle d'étalonnage).

C. Répétabilité : La répétabilité n'est pas supérieure à 3 % pour un dosage et pas supérieure à 5 % pour un test d'impureté. LIMITE DE QUANTIFICATION Vérifier que la limite de quantification (par exemple, déterminée à l'aide de l'approche 10σ) est inférieure à la valeur à mesurer.

D. Limite de quantification : Il est recommandé de vérifier que la limite de quantification, déterminée par des méthodes telles que l'approche 10σ , est inférieure à la valeur à mesurer. **(138)**

Chapitre V :
Place de la SAA dans la
détermination des
impuretés élémentaires

V. Place de la SAA dans la détermination des impuretés élémentaires

Pour montrer la place de la SAA dans le contrôle qualité des MPUPs, notamment dans la détermination des impuretés élémentaires, nous avons réalisé une recherche bibliographique approfondie en utilisant la Pharmacopée européenne 10ème édition comme base d'information.

Pour atteindre cet objectif nous avons organisé notre travail comme suit :

- **Etape 1** : Recensement des MPUPs dont la ph Eur a indiqué la recherche des impuretés élémentaires (les 24 éléments en plus celles classées comme « autres ») par la SAA
- **Etape 2** : Pour chaque matière nous avons établi l'IE à analyser, sa classification selon l'ICHQ3D, la méthode de dosage (procédé 1 ou 2), le mode de préparation de l'échantillon, l'atomiseur et le combustible recommandé dans le cas d'un atomiseur SAAF, la longueur d'onde (en nm) à laquelle la mesure doit être faite et les spécifications (limite) exprimés en ppm (**voir annexes 1,2,3 et 4**)
- **Etape 3** : Recensement des matières dont la ph Eur a indiqué la recherche des impuretés élémentaires par les techniques ICP-AES et ICP-MS.

Les résultats de cette recherche ont été synthétisés dans des tableaux et présentés graphiquement.

Le tableau (2) présente la liste des matières premières à usage pharmaceutique analysées par la SAA selon la Ph Eur pour la recherche des IEs.

Tableau (2) : Liste des matières premières à usage pharmaceutique analysées par la SAA selon la Ph Eur pour la recherche des IEs et les éléments classés comme autres.

MPUP	IE	Classé selon ICH Q3D	Procédé	Préparation de l'échantillon	Atomiseur	Longueur d'onde en nm	limite de détection
Acétate de calcium	Mg	Autre	2	Dilution dans l'eau	flamme d'air-acétylène.	285.2 nm.	Max 500 ppm.
Acétylcystéine	Zn	Autre	2	Dissolution dans un acide : l'acide chlorhydrique.	flamme d'air-acétylène.	213.8 nm.	max 10 ppm.
Acide ascorbique	Cu	3	1	Dissolution dans un acide : acide nitrique.	flamme d'air-acétylène.	324.8 nm.	Max 5 ppm.
	Fe	Autre	1	Dissolution dans un acide : acide nitrique.	flamme d'air-acétylène.	248.3 nm.	max 2 ppm.
Almagate	Na	Autre	1	Dissolution dans un acide : l'acide chlorhydrique R.	ND	ND	Max 150 ppm.
Aluminium sodium silicate	Pb	1	1	Dissolution dans un acide : l'acide chlorhydrique dilué.	Flamme d'air-acétylène.	217.0 nm.	Max 5 ppm.
Aluminium stéarate	Cd	1	2	Dissolution dans un acide : acide nitrique R exempt de cadmium et plomb.	Four de graphite.	228.8 nm.	max 3 ppm.

	Pb	1	2	Dissolution dans un acide : acide nitrique R exempt de cadmium et plomb.	Four de graphite .	283.3 nm.	max 10 ppm.
	Ni	2A	2	Dissolution dans un acide : acide nitrique R exempt cadmium et plomb.	Four de graphite.	232.0 nm.	max 5 ppm.
MPUP	IE	Classification ICH Q3D	Procédé	Préparation de l'échantillon	Atomiseur	Longueur d'onde en nm	Limite de détection
Ascorbate de calcium	Cu	3	1	Dissolution dans un acide : acide nitrique R.	flamme d'air-acétylène.	324.8 nm.	max 5 ppm.
	Fe	Autre	1	Dissolution dans un acide : acide nitrique R.	flamme d'air-acétylène.	248.3 nm.	max 2 ppm.
Ascorbate sodique	Cu	3	1	Dissolution dans un acide : acide nitrique.	flamme d'air-acétylène.	324.8 nm.	max 5 ppm.
	Fe	Autre	1	Dissolution dans un acide : acide nitrique	flamme d'air-acétylène	248.3 nm.	max 2 ppm.
Bismuth sous carbonate	Pb	1	2	Dissolution dans un acide : acide nitrique	flamme d'air-acétylène.	283.3 nm ou 217.0nm	max 20 ppm.

				(exempt de plomb).			
Bismuth sous gallate	Cu	3	1	Dissolution dans un acide : acide nitrique (exempt de plomb).	flamme d'air -acétylène.	324.7 nm.	max 50 ppm.
	Pb	1	2	Dissolution dans un acide : acide nitrique(exempt de plomb).	flamme d'air -acétylène.	: 283.3 nm ou 217.0 nm.	max 20 ppm.
	Ag	2B	1	Dissolution dans un acide : acide nitrique (exempt de plomb).	flamme d'air -acétylène.	328.1 nm.	max 25 ppm.
MPUP	IE	Class eselon ICH Q3D	Procédé	Préparation de l'échantillon	Atomiseur	Longueur d'onde en nm	Limite de détection
Bismuth sous nitrate lourd	Pb	1	2	Dissolution dans un acide : acide nitrique (exempt de plomb).	flamme d'air -acétylène.	283.3 nm ou 217.0 nm.	max 20 ppm.
	Ag	2B	1	Dissolution dans un acide : acide nitrique (exempt de plomb).	flamme d'air -acétylène.	328.1 nm.	max 25 ppm.
	Cu	3	1	Dissolution dans un acide : acide nitrique	flamme d'air -acétylène.	324.7 nm.	max 50 ppm.

				(exempt de plomb).			
Bismuth sous salicylate	Cu	3	1	Dissolution dans un acide : acide nitrique (exempt de plomb).	flamme d'air -acétylène.	324.7 nm.	max 50 ppm.
	Pb	1	2	Dissolution dans un acide : acide nitrique (exempt de plomb).	flamme d'air -acétylène.	283.3 nm ou 217.0 nm.	max 20 ppm.
	Ag	2B	1	Dissolution dans un acide : acide nitrique (exempt de plomb).	flamme d'air -acétylène.	328.1 nm.	max 25 ppm.
Charbon activé	Pb	1	1	Dissolution dans un acide : l'acide chlorhydrique R.	flamme d'air -acétylène.	283.3 nm ou 217.0 nm.	max 10 ppm.
	Cu	3	1	Dissolution dans un acide : l'acide chlorhydrique R.	flamme d'air -acétylène.	325.0 nm.	max 25 ppm.
Chlorhydrate de prazosine	Fe	Autre	1	Dissolution dans un acide : acide nitrique puis acide chlorhydrique.	flamme d'air -acétylène.	248 nm.	max 100 ppm.
MPUP	IE	Class eselon ICH Q3D	Procédé	Préparation de l'échantillon	Atomiseur	Longueur d'onde en nm	Limite de détection

Cisplatine	Ag	2B	1	Dissolution dans un acide : acide nitrique R .	flamme air-acétylène pauvre en combustible .	328 nm.	max250 ppm.
Danaparoïde sodique	Na	Autre	1	Dissolution dans un acide : l'acide chlorhydrique.	Flamme d'air-acétylène.	330.3 nm.	De 9.0% à 11.0%.
Ferrosulfate heptahydrate	Cr	3	2	Dissolution dans un acide : acide nitrique exempt de plomb R.	Flamme d'air-acétylène.	357.9 nm.	max 50 ppm.
	Cu	3	2	Dissolution dans un acide : acide nitrique exempt de plomb R .	Flamme d'air-acétylène	324.7 nm.	max 50 ppm.
Fumarate ferreux	Cd	3	1	Dissolution dans un acide : l'acide chlorhydrique R .	flamme d'air-acétylène	228.8 nm.	max 10 ppm.
	Cr	3	1	Dissolution dans un acide : l'acide chlorhydrique.	flamme d'air-acétylène.	357.9 nm.	max 200 ppm.
	Pb	1	1	Dissolution dans un acide : l'acide chlorhydrique	flamme d'air-acétylène	283.3 nm.	max 20 ppm.
	Hg	1	1	Dissolution dans un acide : l'acide chlorhydrique.	flamme d'air-acétylène.	253.7 nm.	maximum 1 ppm.

	Ni	2A	1	Dissolution dans un acide : l'acide chlorhydrique.	Atomisation à vapeur froide.	232 nm.	max 200 ppm.
MPUP	IE	Class eselon ICH Q3D	Procédé	Préparation de l'échantillon	Atomiseur	Longueur d'onde en nm	Limite de détection
Gélatine	Fe	Autre	2	Dissolution dans un acide : l'acide chlorhydrique R	ND	248.3 nm.	max 30 ppm.
	Cr	3	2	Dissolution dans un acide : l'acide chlorhydrique R.	ND	357.9 nm.	max 10 ppm
Gluconate de calcium pour solution injectable	Fe	Autre	1	Dissolution dans un acide : acide nitrique puis ajoutez la solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R et l'acide chlorhydrique dilué R.	flamme d'air-acétylène.	248.3 nm.	max 5 ppm.
Héparine sodique	Na	Autre	1	Dissolution dans un acide : l'acide chlorhydrique.	flamme d'air-acétylène.	330.3 nm.	De 10.5% à 13.5% de la substance sèche

Héparine de basse masse moléculaire	Na	Autre	1	Dissolution dans un acide : l'acide chlorhydrique	flamme d'air -acétylène	330.3 nm	10.5% 13.5% de la substance sèche
Insuline bovine	Zn	Autre	1	Dissolution dans un acide : l'acide chlorhydrique.	flamme d'air -acétylène.	213.9 nm.	1% de la substance sèche.
MPUP	IE	Classification ICH Q3D	Procédé	Préparation de l'échantillon	Atomiseur	Longueur d'onde en nm	Limite de détection
Insuline humaine	Zn	Autre	1	Dissolution dans un acide : l'acide chlorhydrique.	flamme d'air -acétylène.	213.9 nm	1% de la substance sèche.
Insuline lispro	Zn	Autre	1	Dissolution dans un acide : l'acide chlorhydrique.	flamme d'air -acétylène.	213.9 nm	1% de la substance sèche.
Insuline porcine	Zn	Autre	1	Dissolution dans un acide : l'acide chlorhydrique.	flamme d'air -acétylène.	213.9 nm.	1% de la substance sèche.
Insuline (préparation injectable)	Zinc total et en solution	Autre	1	<ul style="list-style-type: none"> Dissolution dans un acide : l'acide chlorhydrique (pour le zinc total) dilution dans l'eau R (pour le 	flamme d'air -acétylène.		1% de la substance sèche.

				zinc en solution).			
Magaldrate	Na	Autre	1	Dissolution dans un acide : acide nitrique.	flamme d'air-acétylène.	589 nm.	0,1%.
Métabisulfite de potassium	Fe	Autre	1	Dilution dans l'eau exempte de dioxyde de carbone R.	flamme d'air-acétylène.	248.3 nm.	max 10 ppm.
Plasmahumaine (poolé et traité pour l'inactivation virale)	Ca	Autre	1		Flamme d'air-acétylène Flamme propane-acétylène.	622 nm.	Max 5.0 mmol/L.
MPUP	IE	Class eselon ICH Q3D	Procédé	Préparation de l'échantillon	Atomiseur	Longueur d'onde en nm	Limitee edétection
Propyle (gallate)	Zn	Autre	2	Dilution dans l'eau	Flamme d'air-acétylène	213.9 nm.	Max 25 ppm
Silicate d'aluminium et de magnésium	Pb	1	1	Dissolution dans un acide : l'acide chlorhydrique (dilué).	flamme oxydante air-acétylène.	217 nm.	Max 15 ppm.
	Cu	3	1	Dissolution dans un acide : acide nitrique.	Flamme d'air-acétylène.	324.8 nm.	Max 5 ppm.
Sodium	Fe	Autre	2	Dissolution dans	Flamme	248.3	Max 80

(Hyaluronate)				un acide : acide nitrique	d'air-acétylène	nm.	ppm.
Sodium (Stéarate de)	Ni	2A	2	Dissolution dans un mélange : l'acide chlorhydrique et nitrique (R sans métaux lourds).	Four de graphite.	232.0 nm.	Max 5 ppm.
Solutions concentrées pour hémodialyse (Eau pour dilution des)	Hg	1	1	mélanger l'eau à examiner avec l'acide nitrique, la solution de brome R1 et la solution d'hydroxylamine hydrochloride R.	système sans flamme.	253.7 nm.	Max 0.001 ppm.
Sotalol (Hydrochloride de)	Pd	2B	1	Dissolution dans: acide nitrique et chlorhydrique R et l'eau R.	Four de graphite .	247.6 nm.	Max 0.5 ppm.
MPUP	IE	Classification selon ICH Q3D	Procédé	Préparation de l'échantillon	Atomiseur	Longueur d'onde en nm	Limite de détection
Stéarate de calcium	Cd	1	2	Dissolution dans un mélange d'acide : l'acide chlorhydrique R et l'acide nitrique exempt de	Four a graphite .	228.8 nm.	Max 3 ppm.

				cadmium et de plomb R.			
	Pb	1	2	Dissolution dans un mélange d'acide: l'acide chlorhydrique R et l'acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R.	Four a graphite.	283.3 nm ou 217.0 nm.	Max 10ppm .
	Ni	2A	2	Dissolution dans un mélange d'acide: l'acide chlorhydrique R et l'acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R.	Four a graphite.	232.0 nm.	Max 5 ppm.
Stéarate de magnésium	Cd	1	2	Dissolution dans un acide : acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R.	Four a graphite.	228.8 nm.	Max 3 ppm.
	Pb	1	2	Dissolution dans un acide : acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R.	Four a graphite.	283.3 nm.	Max 10 ppm.
	Ni	2A	2	Dissolution dans un acide :acide nitrique exempt	Four a graphite.	232.0 nm.	Max 5 ppm.

MPUP	IE	Class eselo n ICH Q3D	Procéd é	Préparation de l'échantillon	Atomiseur	Longueur d'onde en nm	Limite de déte -ction
				de cadmium et plomb R.			
Sulfate de bléomycine	Cu	3	1	Dilution dans l'eau R.	flamme d'air -acétylène.	324.7 nm.	Max20 0ppm.
Sulfate de cuivre	Fe	Autre	1	Dissolution dans un acide : acide nitrique (exempt de plomb).	flamme d'air -acétylène.	248.3 nm.	Max 150 ppm.
	Pb	1	1	Dissolution dans un acide : acide nitrique (exempt de plomb).	flamme d'air -acétylène.	217.0 nm.	Max 80 ppm.
Sulfate de cuivre penta hydraté	Fe	Autre	1	Dissolution dans un acide : acide nitrique exempt de plomb.	flamme d'air -acétylène.	248.3 nm.	Max 100 ppm.
	Pb	1	1	Dissolution dans un acide : acide nitrique exempt de plomb.	flamme d'air -acétylène.	217.0 nm.	Max 50 ppm.
Sulfate ferreux desséché	Cr	3	2	Dissolution dans un acide : acide nitrique exempt	Flamme d'air- acétylène.	357.9 nm.	Max 0.5 ppm.

				de plomb R .			
	Cu	3	2	Dissolution dans un acide : acide nitrique exempt de plomb R .	Flamme d'air-acétylène.	324.7 nm.	Max 50 ppm.
	Ni	2A	2	Dissolution dans un acide : acide nitrique exempt de plomb R.	Flamme d'air-acétylène.	232.0 nm.	Max 100 ppm.
	Mn	Autre	2	Dissolution dans un acide : acide nitrique exempt de plomb R.	Flamme d'air-acétylène.	279.5 nm	0.1%.
MPUP	IE	Class eselo n ICH Q3D	Procéd é	Préparation de l'échantillon	Atomiseur	Longueur d'onde en nm	Limite de dete -ction
Talc	Fe	Autre	1	Dissolution dans un acide : l'acide chlorhydrique.	Flamme d'air-acétylène.	248.3 nm	Max 0,25 %.
	Pb	1	1	Dissolution dans un acide : l'acide chlorhydrique.	Flamme d'air-acétylène.	217.0 nm.	Max 10 ppm.
Zinc (Acétate de) déshydraté	Cd	1	1	Dissolution dans un acide : acide nitrique exempt de plomb R .	Flamme d'air-acétylène.	228.8 nm.	Max 2 ppm.
	Cu	3	1	Dissolution dans	Flamme	324.8	Max 50

				un acide : acide nitrique exempt de plomb R .	d'air-acétylène.	nm.	ppm.
	Fe	Autre	1	Dissolution dans un acide : acide nitrique exempt de plomb R .	Flamme d'air-acétylène.	248.3 nm.	Max 50 ppm.
	Pb	1	1	Dissolution dans un acide : acide nitrique exempt de plomb R .	Flamme d'air-acétylène.	283.3 nm.	Max 10 ppm.
MPUP	IE	Classification ICH Q3D	Procédé	Préparation de l'échantillon	Atomiseur	Longueur d'onde en nm	Limite de détection
Zinc (Acéxamate)	Cd	1	1	Dissolution dans une solution d'acide nitrique exempt de cadmium et plomb R.	Flamme d'air-acétylène.	228.8 nm.	Max 2 ppm.

	Fe	Autre	1	Dissolution dans une solution d'acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R.	Flamme d'air-acétylène.	248.3 nm.	Max 50 ppm.
	Pb	1	1	Dissolution dans une solution d'acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R.	Flamme d'air-acétylène.	283.3 nm.	Max 10 ppm.
Zinc gluconate	Cd	1	1	Dissolution dans l'eau distillée désionisée R.	Flamme d'air-acétylène.	228.8 nm.	Max 2 ppm.
Zinc (Oxyde de)	Cd	1	2	Dissolution dans un acide : Acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R.	Flamme air-acétylène ou air-propane.	228.8 nm.	Max 10 ppm.
	Pb	1	2	Dissolution dans un acide : Acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R.	Flamme d'air-acétylène.	283,3 nm ; 217,0 nm.	Max 50 ppm.
MPUP	EI	Class eselon ICH Q3D	Procédé	Préparation de l'échantillon	Atomiseur	Longueur d'onde en nm	Limite de détection

Zinc (Stéarate de)	Cd	1	2	Dissolution dans une solution d'acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R.	Flamme air-acétylène ou air-propane.	228,8 nm.	Max 5 ppm.
	Pb	1	2	Dissolution dans une solution d'acide nitrique R exempt de cadmium et de plomb dans l'eau distillé R.	Flamme d'air-acétylène.	283,3 nm. Selon l'appareil, la ligne à 217,0 nm peut être utilisée.	Max 25 ppm.

Max : maximum

En analysant le tableau (2) on constate que :

- La préparation de l'échantillon se fait généralement par dissolution dans un acide et que l'acide le plus recommandé est l'acide nitrique dilué en raison de sa faible interférence, ce qui améliore la sélectivité de la méthode.
- **L'atomiseur flamme** a servi d'atomiseur dans **40MPs (83.33%)** et que le four graphite a été retrouvé seulement dans **6MPs (12.5 %)** figure (26).

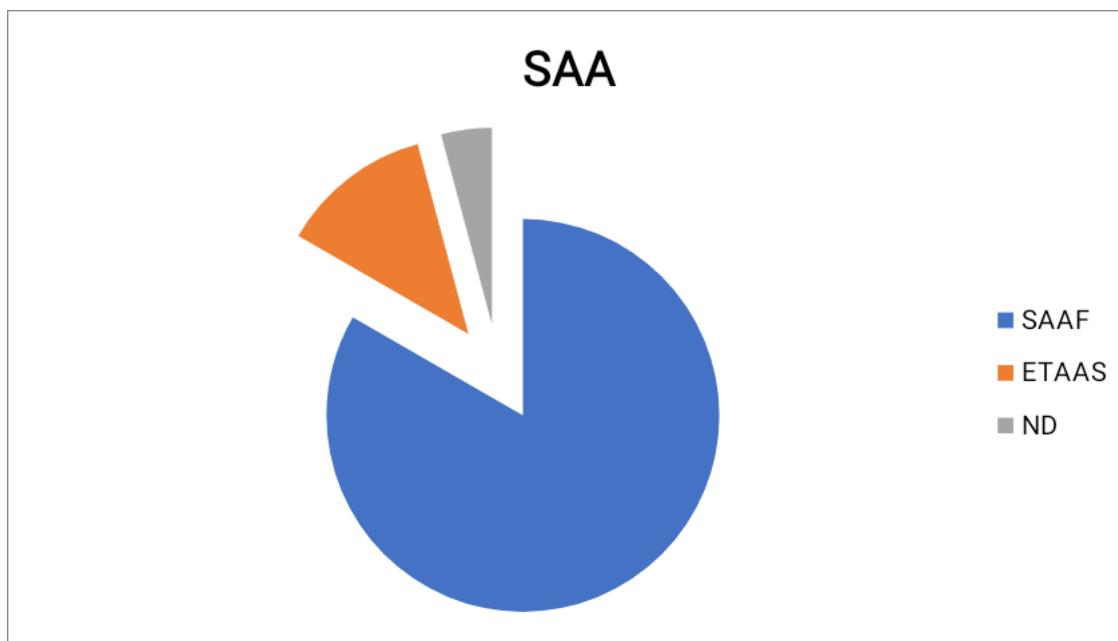


Figure (26) : Représentation graphique des taux d'utilisation de la SAAF et de l'ETAAS selon la pharmacopée européenne pour le dosage des impuretés élémentaires dans les matières premières.

Cela peut être expliqué par :

- Etant donné que les limites de détections sont de l'ordre de : mg/l ou ppm pour FAAS et $\mu\text{g/l}$ pour l'ETAAS et que les spécifications recommandées par la Ph. Eur sont exprimées en ppm donc c'est la flamme qui convient dans ce cas-là.
- Analyse rapide.
- FAAS produit une atomisation suffisante grâce à la température qui varie entre 2100K et 3400K ce qui lui a permis d'être une méthode de choix concurrentielle.
- Le coût de revient de l'ETAAS (tube graphite).
- ETAAS est très lente pour certains dosages (Le temps d'atomisation est plus important qu'un atomiseur à flamme).
- Le four graphite peut parfois ne pas complètement atomiser l'échantillon, ce

qui provoque des effets « mémoire » dans ce dernier.

- Le programme du four peut être complexe.
- La gouttelette doit être optimisée pour la viscosité.
- L'ETAAS Nécessite une ventilation. **(140)**
- Pour l'atomiseur flamme c'est l'acétylène qu'est le plus recommandé, il a été retrouvé dans **40 MP (83.33%)** et pour **3 MP (6.25%)**, la Ph euro a recommandé les deux gaz au choix (le propane et l'acétylène) cela peut être expliqué par le fait que :
 - L'acétylène fournit la flamme la plus chaude 2700K.
 - La simplicité d'utilisation.
 - La sensibilité excellente des mesures obtenue.
 - La stabilité importante.
- **Les spécifications sont exprimées en ppm ce qui montre que :**

La SAA se positionne comme une méthode de détection et de quantification précise et hautement sensible pour les éléments présents à des niveaux de traces.

- **Source de lumière** pour chaque élément c'est la lampe a cathode creuse usinée par l'élément à analyser qui a été recommandé par exemple :

Pour analyser le cuivre on utilise une lampe a cathode creuse au cuivre.

La recommandation de la lampe à cathode creuse par rapport aux autres types de lampes peut être expliquée par les avantages offerts par cette source de lumière :

- Elle donne d'excellents résultats pour les métaux non volatils.
- Elle fournit un rayonnement électromagnétique très fin (des raies d'émission de l'atome qui la constitue) de longueur d'ondes précise et de bande très étroite, ce qui est nécessaire afin d'obtenir le spectre d'absorption dans les lignes typiques de l'atome. **(141)**
- Bonne sensibilité et grande sélectivité.
- D'après la classification des impuretés élémentaires recherchées dans les MP citées ci-dessus, on constate que la SAA ne se limite pas à la détermination des **24** impuretés élémentaires mentionnées précédemment, mais elle est aussi utilisée pour la recherche des impuretés élémentaires classées comme « autres » notamment le Zinc, Calcium, Manganèse, Sodium, Aluminium...

Le tableau (III) représente la liste des MPUPs dont la Ph. Eur a indiqué la

recherche des IEs par les deux techniques ICP-AES et ICP-MS.

Tableau (3) : Liste des MPUPs analysées par ICP AES et ICP MS pour le dosage des impuretés élémentaires selon la Ph. Eur

Méthode	Matière	Imputée		
		Imputée Elémentaire	Classe	Imputée Classique
ICP – AES	Acétate de calcium	Baryum	3	ND
	Dextranomère	Bore	Autre	ND
	Meglumine	Aluminium	Autre	ND
	Glycérophosphate de sodium hydraté	Calcium	Autre	ND
	Daltéparine sodique	Bore	Autre	ND
ICP – MS	Facteur VIII de coagulation humain (ADNr)	ND	/	Composition protéique
	Imatinibmesilate	ND	/	Impureté F
	Dihydrate de meldonium	ND	/	Substances apparentées
	Norflurane	ND	/	Substances apparentées
	Phosphate d'oseltamivir	ND	/	Impureté B

ND : Non déterminé

En analysant le tableau (3) on remarque que :

- L'ICP AES a servi comme méthode d'analyse des IE dans cinq MP et que les impuretés analysées sont soit de classe 3 (baryum) ou bien classées comme

autres dont le bore, le calcium et l'aluminium.

- L'ICP MS a été recommandée exclusivement pour l'analyse des substances apparentées, sans jamais être utilisé pour l'analyse des IE. **Figure (27)**. Contre la SAA qui a servi comme méthode d'analyse des IE dans 48 MP.

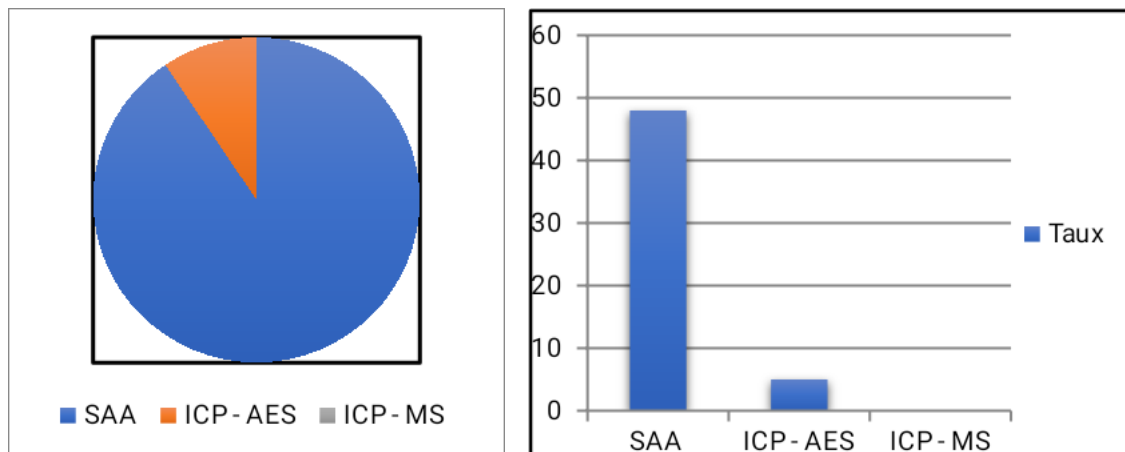


Figure (27) : Représentation graphique des taux d'utilisation de la SAA, de l'ICP-AES et de l'ICP-MS selon la pharmacopée européenne pour la détection des impuretés élémentaires dans les matières premières.

Selon la pharmacopée Européenne la SAA et plus particulièrement la FAAS est la technique la plus utilisée pour le dosage des IE dans les MPUP. Cela peut être expliqué par :

- **Nécessité de compétences de l'opérateur**

SAAF est assez facile à configurer et à utiliser, et demande un minimum de compétences de l'opérateur.

L'AAS par four peut être considérablement plus difficile à manipuler, nécessitant un niveau de connaissance et de compétence plus élevé.

L'ICP-AES se situe entre ces deux techniques, notamment pour les applications de production, et est un peu plus facile à maîtriser que l'ETAAS, grâce aux capacités logicielles modernes et à l'abondante documentation disponible.

L'ICP-MS est une technique plus récente. Sa bibliothèque d'applications, bien qu'en expansion rapide, n'est pas aussi complète que celle des autres méthodes. Pour obtenir régulièrement des résultats supérieurs et des données fiables de haute qualité, il est probablement nécessaire d'avoir une personne légèrement plus qualifiée chargée de l'instrument, bien que la configuration de la machine pour exécuter des méthodes prédéfinies soit un processus simple. (142)

Donc SAAF est la technique la plus facile à utiliser, suivie de l'ICP-AES, de de

l'ETAAS et de l'ICP-MS, qui nécessite généralement une expertise plus poussée.

- **Le coût élevé et le risque de contamination pour l'ICP-MS et l'ICP-AES :** que ce soit le prix à l'achat ou le prix de l'analyse en elle-même (grande quantité de gaz utilisé à chaque analyse - environ $6 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}$ d'argon) :

➤ **Coûts d'investissement initial des différentes méthodes instrumentales**

SAAF : Moins cher, avec un coût de base d'environ 15 000 à 20 000 dollars.

ETAAS : Environ deux fois plus cher que SAAF.

ICP-AES séquentielle : Environ 4 à 5 fois plus cher que SAAF.

ICP-AES simultanée : Environ 5 à 7 fois plus cher que SAAF.

ICP-MS : La méthode la plus coûteuse, avec un coût d'investissement de 10 à 20 fois supérieur à celui de SAAF. **(142)**

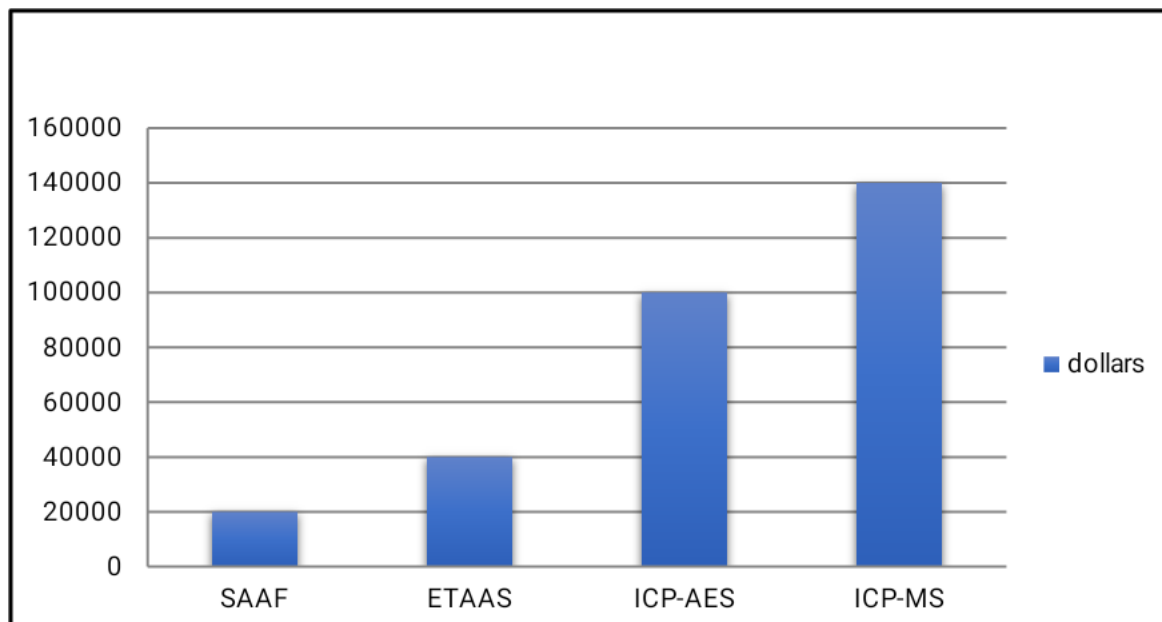


Figure (28) : Représentation graphique des coûts d'investissement initial des principales méthodes instrumentales.

➤ **Coûts d'installation**

SAAF : Nécessite une extraction des vapeurs, mais pas de conditions spéciales de salle propre ou d'installations de gaz volumineuses.

ETAAS : Nécessite également une extraction des vapeurs, mais peut nécessiter des conditions de salle propre et des installations de gaz.

ICP-AES et ICP-MS : Peuvent nécessiter des conditions de salle propre (classe 100 ou meilleure) et des installations de gaz à haut débit. **(142)**

➤ **Coûts d'exploitation**

SAAF : Utilise des gaz acétylène et de l'air (ou oxyde nitreux), des lampes à cathode

creuse, des réactifs et des étalons.

ETAAS : Utilise du gaz argon, des lampes à cathode creuse, des tubes et des cônes en graphite, des réactifs et des étalons, ainsi que de l'eau de refroidissement.

ICP-AES : Utilise du gaz argon, des torches en quartz, des réactifs et des étalons, des tubes de pompe, de l'électricité et de l'eau de refroidissement

ICP-MS : Utilise du gaz argon, des torches en quartz, des cônes d'échantillonnage et de skimmer, des réactifs et des étalons, des tubes de pompe, de l'électricité et de l'eau de refroidissement. (142)

Donc :

SAAF est la méthode la moins coûteuse en termes d'investissement initial et de coûts d'exploitation. Cependant, les autres méthodes, telles que l'ETAAS, l'ICP-AES et l'ICP-MS, offrent des capacités analytiques plus avancées, mais nécessitent des investissements plus importants et des coûts d'exploitation plus élevés (Figure 29).

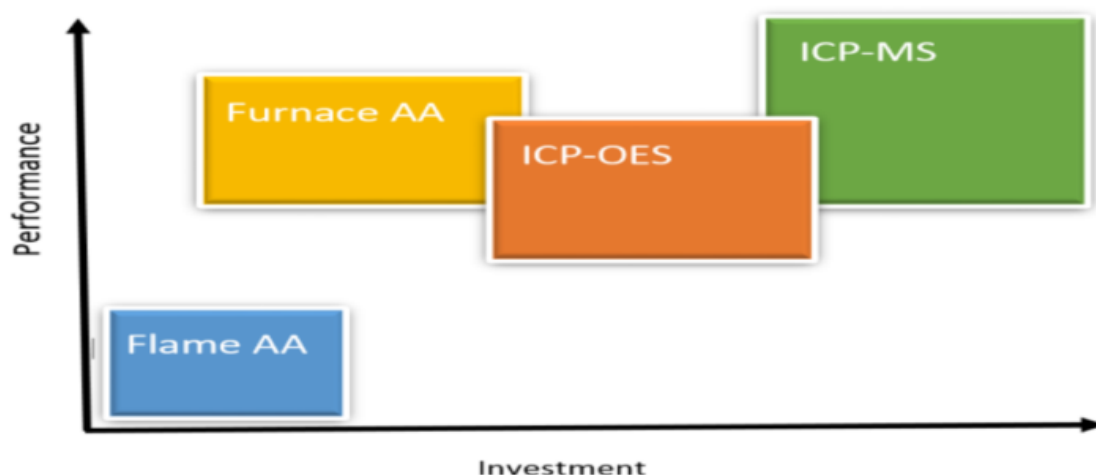


Figure (29) : *Coût d'investissement en fonction des performances des méthodes analytiques instrumentales utilisées pour le dosage des impuretés élémentaires*

➤ La précision

Pour la SAAF, la précision à court terme se situe dans la plage de 0,1 à 1,0 %. La précision à long terme dépend de l'optique du spectromètre ; les types à double faisceau peuvent atteindre une précision à long terme de 1 à 2 %, tandis que les optiques à simple faisceau se situent généralement autour de 5 %.

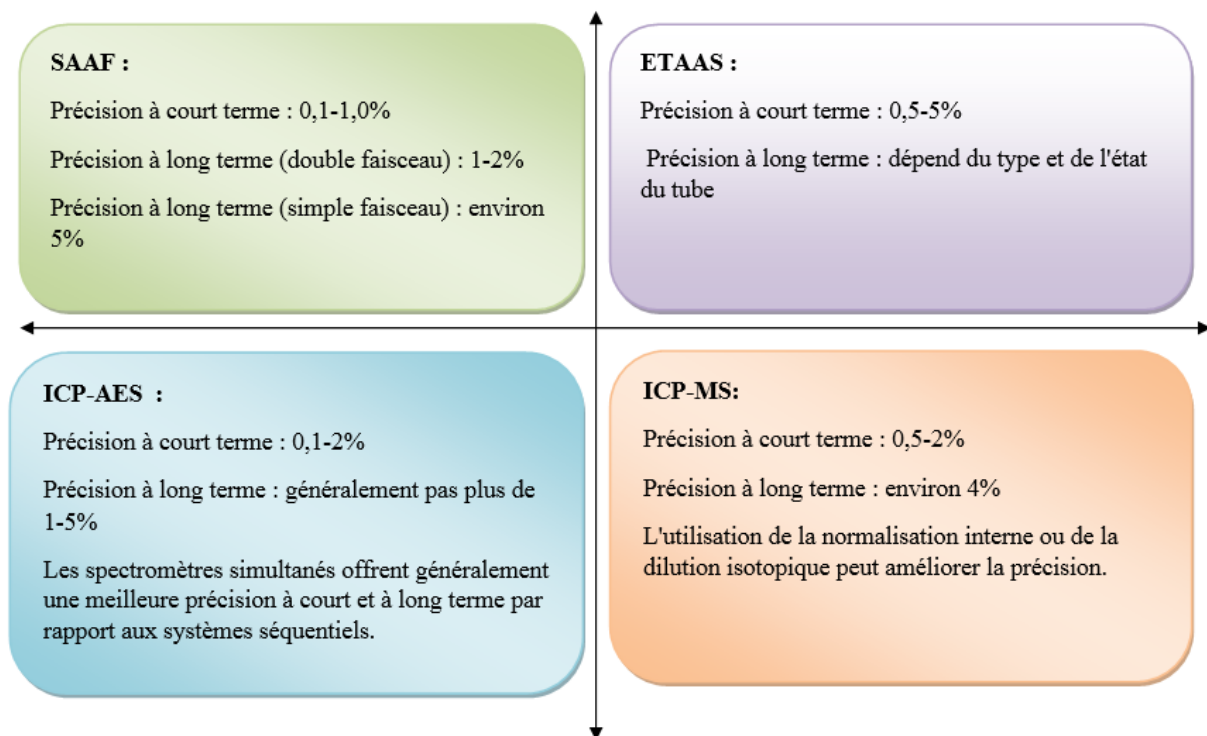
En raison des difficultés liées à l'injection de très petits volumes, la précision à court terme de la ETAAS est généralement dans la plage de 0,5 à 5 %. La précision à long terme dépend fortement du type et de l'état du tube.

La précision à court terme de l'ICP-AES est raisonnablement bonne, autour de 0,1

à 2 %, et même sur des périodes de plusieurs heures, elle ne devrait pas dépasser 1 à 5 %. Les spectromètres simultanés (où toutes les mesures d'analyte pour un échantillon sont effectuées en même temps) ont généralement une précision à court et à long terme supérieure par rapport aux systèmes séquentiels (où les mesures pour chaque analyte sont effectuées les unes après les autres). L'utilisation de la normalisation interne peut améliorer significativement la précision des instruments simultanés.

La précision à court terme de l'ICP-MS se situe dans la plage de 0,5 à 2 %, avec une précision à long terme d'environ 4 %. L'utilisation de la normalisation interne ou de la dilution isotopique, plus coûteuse, peut améliorer significativement la précision. La précision à long terme dans l'une quelconque de ces techniques peut être améliorée en effectuant des calibrations plus fréquentes ou en utilisant des techniques de correction de dérive.

En général, les échantillons présentant des niveaux de matrice plus élevés auront une précision à court et à long terme moins bonne. L'utilisation de standards internes et de corrections de dérive dans l'ICP et l'ICP-MS peut améliorer considérablement la précision. (142)



➤ La vitesse de mesure

- Les systèmes ICP-MS et ICP-AES ont des temps de retard similaires pour les

nouveaux échantillons, pouvant aller jusqu'à 60 secondes. SAAF est beaucoup plus rapide, typiquement seulement environ 5 secondes. Les systèmes ETAAS peuvent prendre jusqu'à 2 minutes pour sécher et calciner l'échantillon avant la mesure.

-Une période de mesure pendant laquelle le signal est mesuré pour le(s) élément(s) et, si nécessaire, leurs points de fond.

-Une période de rinçage pendant laquelle l'échantillon est retiré de la source. Cette étape peut être effectuée simultanément avec la première ; c'est-à-dire que l'échantillon suivant peut-être utilisé pour rincer le précédent.

Pour les systèmes d'AAS et d'ICP-AES séquentiels, il y a une période supplémentaire pendant laquelle la prochaine ligne d'élément est sélectionnée. Les systèmes ICP-MS et ICP-AES simultanés effectuent les mesures les plus rapides ; tous les analytes d'un échantillon peuvent être mesurés en environ 2 à 5 minutes. Les systèmes d'ICP-AES séquentiels prennent environ 10 secondes par ligne d'analyte, y compris le temps nécessaire pour sélectionner la ligne. La séquence consiste à mesurer tous les analytes dans un échantillon, les uns après les autres, puis passer à l'échantillon suivant et mesurer à nouveau toutes les lignes.

SAAF nécessite généralement environ 4 secondes par mesure, mais la séquence est différente. Tous les échantillons sont mesurés sur une seule ligne d'analyte, puis la lampe suivante est sélectionnée et tous les échantillons sont mesurés à nouveau.

Le temps de mesure de ETAAS est inférieur à 5 secondes pour un seul résultat sur une seule ligne d'analyte.

Cependant, plusieurs répétitions par échantillon peuvent être nécessaires avec ETAAS pour obtenir une précision satisfaisante. **(142)**

En général, les vitesses sont typiquement les suivantes :

- ICP-MS : Tous les éléments en 2 à 5 minutes.
- ICP-AES (simultané) : Tous les éléments en 2 à 5 minutes.
- ICP-AES (séquentiel) : 5 à 6 éléments par minute.
- SAAF : 4 secondes par élément.
- ETAAS : 2 à 3 minutes par élément.

Donc :

- ***Pour moins de 5 éléments par échantillon, SAAF est souvent la technique la plus rapide, en fonction du nombre total d'échantillons.***
- ***Pour 5 à 15 éléments, l'ICP-AES séquentiel est le choix optimal.***

- *Au-dessus de 15 éléments, soit l'ICP-MS soit l'ICP-AES simultanée est le meilleur choix.*

ETAAS sera toujours la technique la plus lente (cependant, elle peut toujours être la méthode de choix pour d'autres raisons).

➤ **Facilité d'utilisation**

Les systèmes SAAF sont généralement très faciles à configurer et à utiliser. Ils sont capables d'une certaine automatisation, mais ne doivent pas être utilisés sans surveillance en raison du risque de gaz inflammable. Le développement de méthodes est facile et une vaste bibliothèque de méthodes existe.

Les systèmes de ETAAS sont quelque peu plus difficiles à configurer en raison de la précision requise pour l'injection d'échantillon afin d'obtenir les meilleurs résultats. De plus, la durée de vie limitée des tubes de graphite nécessite une configuration plus fréquente. Le développement de méthodes pour les systèmes de four peut être difficile et peut nécessiter une expertise considérable. Heureusement, une bibliothèque substantielle de méthodes existe. Les systèmes de ETAAS sont capables d'un degré élevé d'automatisation, car ils utilisent uniquement du gaz argon inerte, ce qui leur permet de fonctionner sans surveillance en toute sécurité.

Les systèmes d'ICP-AES sont faciles à configurer et nécessitent des ajustements relativement peu fréquents. Si des interférences spectrales majeures existent, le développement de méthodes peut être compliqué. Cependant, l'utilisation de spectromètres à haute résolution peut réduire ce problème. En général, le développement de méthodes est modérément facile, bien que la bibliothèque de méthodes soit moins étendue que celle des techniques d'AAS et de GFAAS. Les ICP sont capables d'un degré élevé d'automatisation et peuvent fonctionner sans surveillance.

Les systèmes d'ICP-MS deviennent plus faciles à configurer pour les analyses de routine. Certaines parties du système (par exemple, les cônes d'interface) peuvent nécessiter une attention régulière pour préserver les performances. Le développement de méthodes peut être plus complexe que pour les autres techniques et nécessite un niveau d'expertise plus élevé. Les systèmes d'ICP-MS peuvent être entièrement automatisés et fonctionner sans surveillance. (142)

Malgré l'importance d'utilisation de la FAAS par rapport à l'ETAAS, cette dernière présente un certain nombre d'avantages devant les limitations de la première :

- **Limitations de la FAAS**

- SAAF : Nécessite des gaz combustibles.
- Nécessite une grande quantité d'échantillon (5-7 ml/min).
- Interférences d'ionisation (nécessite l'utilisation d'un modificateur de matrice ->ajouter à la préparation de l'échantillon).
- Sensibilité plus faible par rapport à l'ETAAS.
- **Avantages de l'ETAAS**
 - Haute sensibilité au fait que tout l'échantillon est atomisé en une seule fois : les atomes libres restent plus longtemps dans le trajet optique.
 - Analyse d'ultra traces possibles.
 - Meilleures limites de détection.
 - Utilisation de petites quantités d'échantillon (μL).

Les résultats trouvés ont montré que la SAA est plus utilisée que les autres méthodes instrumentales néanmoins l'ICP-OES et l'ICP-MS offrent plusieurs avantages par rapport aux limitations que représentent la SAA :

➤ **Les limites de détection**

L'ICP-MS offre les meilleures limites de détection (typiquement de l'ordre de 1 à 10 ppt), suivi de ETAAS (généralement dans la sous-partie par milliard, sub-ppb), puis ICP-AES (de l'ordre de 1 à 10 ppb) et enfin FAAS (dans la sous-partie par million, sub-ppm).

La figure ci-dessous montre les plages typiques de limites de détection pour chacune des techniques :

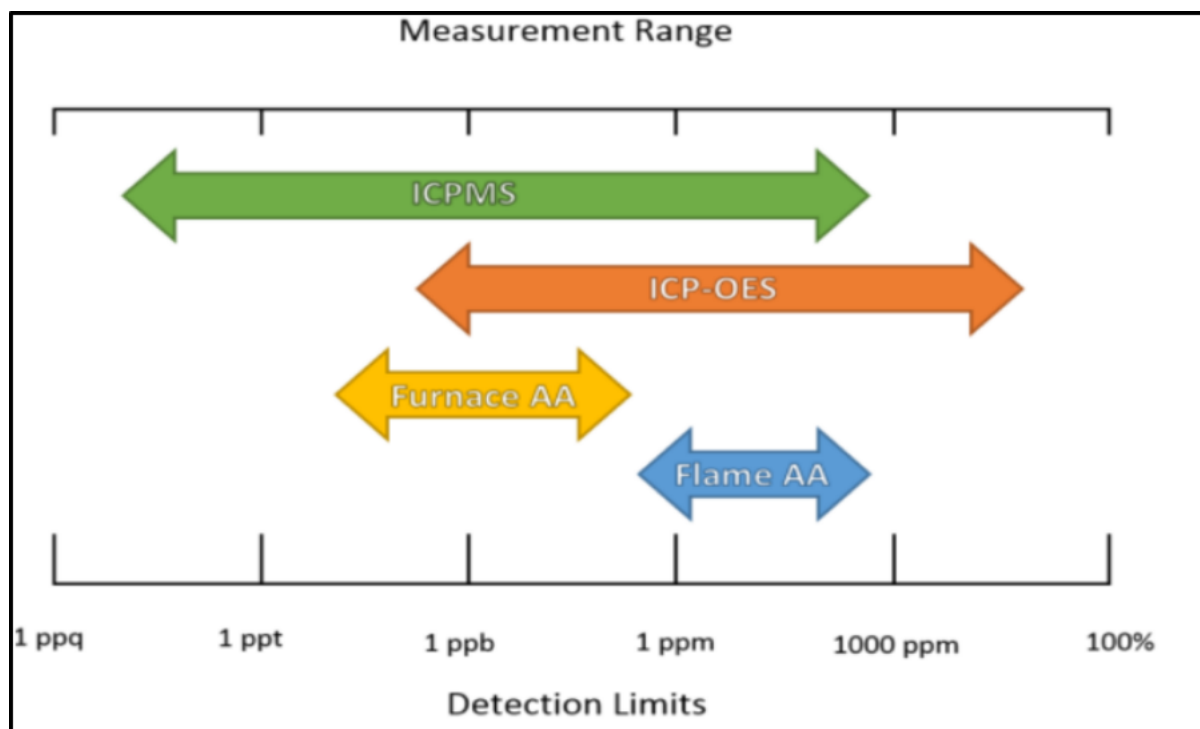


Figure (30) : Plages typiques des limites de détection pour chacune des techniques FAAS, ETAAS, ICP-OES et ICP-MS. (143)

➤ Interférences

Interférences	SAAF	ETAAS	ICP-AES	ICP-MS
Spectrale	Peu	Peu	Beaucoup	Peu
chimique (effet matrice)	Beaucoup	Très peu	Peu	Quelque

➤ Pour l'ICP-AES, cette méthode permet :

- Une analyse multi-élémentaires (73 éléments) ou des analyses rapides à balayage (mesure simultanée de tous les éléments à toutes les longueurs d'onde).
- Bonnes limites de détection (surtout lorsqu'on compare la vitesse par rapport à l'AAS à four).
- Excellente précision.
- Excellent rapport linéaire dynamique (LDR).
- Peut gérer des matrices complexes (par exemple, à haute TDS).

➤ Quant à l'ICP-MS, cette méthode offre les avantages suivants :

Analyse multi-élémentaires (75 éléments). Par contre la SAA nécessite l'utilisation d'une source spécifique pour chaque élément à doser, ce qui peut être

contraignant (dosage mono-élémentaires).

- Peu d'interférences chimiques.
- Tolérance aux matrices.
- Capacité d'analyse isotopique.
- Utilisation de petites quantités d'échantillon.

En tenant compte des coûts, de la vitesse de mesure, de la facilité d'utilisation, des compétences requises de l'opérateur, des limites de détection, de la précision et des interférences :

En termes de coûts, la SAA est généralement plus abordable que l'ICP-AES et l'ICP-MS. Les équipements et les consommables associés à la SAA sont souvent moins coûteux, ce qui peut être avantageux pour les entreprises pharmaceutiques qui cherchent à optimiser leurs investissements.

La facilité d'utilisation est un autre avantage de la SAA. Cette technique est relativement simple à mettre en œuvre et ne nécessite pas un niveau de compétences opérationnelles aussi élevé que l'ICP-AES et l'ICP-MS. Cela permet à un

personnel moins spécialisé d'utiliser la SAA de manière efficace, ce qui peut être bénéfique pour les laboratoires pharmaceutiques où la disponibilité de personnel qualifié peut être limitée.

En ce qui concerne la vitesse de mesure, la SAA offre des temps d'analyse relativement courts. Les résultats peuvent être obtenus rapidement, ce qui est important pour les processus de production pharmaceutique qui nécessitent des analyses rapides pour assurer la qualité et la conformité des produits.

En termes de limites de détection, la SAA peut atteindre des niveaux de sensibilité appropriés pour les exigences de détection des impuretés élémentaires dans l'industrie pharmaceutique. Bien que l'ICP-AES et l'ICP-MS puissent offrir une sensibilité encore plus élevée, la SAA peut souvent répondre aux besoins de quantification des éléments dans les échantillons pharmaceutiques.

En ce qui concerne la précision et les interférences, la SAA est également performante. Elle peut fournir des résultats précis et fiables, et les interférences potentielles sont généralement bien maîtrisées avec des méthodes appropriées de correction ou de séparation des analytes.

En conclusion, dans l'industrie pharmaceutique, où l'équilibre entre le coût de la méthode, la précision des résultats et la facilité d'utilisation est essentiel, la spectrophotométrie d'absorption atomique (SAA) se démarque en répondant à ces critères. Sa simplicité de mise en œuvre, son coût abordable, sa précision et d'autres facteurs pertinents, ainsi que ses limites de détection, en font la méthode de choix pour les analyses pharmaceutiques conformément à la pharmacopée européenne par rapport aux techniques ICP AES et ICP MS. Il convient également de noter que l'AAS et l'ICP sont des techniques qui se complètent mutuellement plutôt que de se concurrencer directement, ce qui permet d'exploiter leurs avantages respectifs selon les besoins analytiques spécifiques.

Conclusion générale

Conclusion générale

La présence des impuretés élémentaires dans la matière première pharmaceutique reste toujours un problème inquiétant à l'échelle mondiale, leurs apparitions qui peuvent être à l'origine de plusieurs sources à des doses non tolérées et qui dépassent les valeurs d'expositions inscrites dans l'ICHQ3D présentent éventuellement un signe de falsification et de manque de qualité qui peuvent nuire à la santé de l'individu.

La détermination des impuretés élémentaires est constamment une opération rigoureuse qui nécessite un personnel qualifié et des techniques sensibles, spécifiques et sélectives. Les techniques instrumentales décrites dans la pharmacopée Européenne à savoir la spectroscopie d'émission atomique (AES), la spectroscopie d'absorption atomique (AAS), la spectrométrie de fluorescence X (X-RFS), la spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif (ICP-AES) et la spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS) répondent bien aux exigences de la détermination qualitative et quantitative des impuretés élémentaires.

A travers ce travail, nous avons constaté que la plupart des matières premières sont analysées par spectroscopie d'absorption atomique pour la détermination des impuretés élémentaires selon la pharmacopée Européenne 10^{ème} édition. Ceci montre l'importance de l'utilisation de cette méthode par rapport aux autres méthodes instrumentales, grâce à sa simplicité, sa grande sensibilité, sa spécificité et sa capacité de détecter des concentrations dans la gamme de ppm notamment pour la détermination des impuretés métalliques à l'état de traces.

L'ensemble de ce mémoire a nettement élargi nos connaissances sur la place de la SAA dans le dosage des impuretés élémentaires. En effet, l'ensemble de nos chapitres a amené à avoir des informations sur les matières premières pharmaceutiques, les impuretés élémentaires, les principales méthodes utilisées pour la détermination de ces impuretés, la réglementation qui les encadrent ainsi que les différentes exigences locales et internationales en matière de contrôle qualité.

Références bibliographiques

❖ Références bibliographiques

- (1) Code de la santé publique Partie législative Chapitre VIII : Matières premières à usage pharmaceutique Article L5138-2 disponible sur Article L5138-2 - Code de la santé publique - Légifrance (legifrance.gouv.fr) consultée le 17.02.2023.
- (2) ANSM.Bonnes Pratiques de Fabrication. Glossaire matière première p401
- (3) ANSM Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé disponible sur : <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-princeps> (consultée le 02 janvier 2023)
- (4) Agnès Dessaigne, "Maitrisez la fiche posologique d'un médicament : 45 questions/réponses pour percer les secrets du Résumé des caractéristiques d'un produit et de son environnement ", Heures de France, (2004). Page 19.
- (5) Base de données publique des médicaments. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/glossaire.php> (consultée le 05 janvier 2023)
- (6) J.T. N'gouandi, thèse de doctorat : pharmacie. Evaluation du processus de réception et de libération des matières premières dans une unité de production pharmaceutique en côte d'ivoire exemple de Irgasan Juillet 2018
- (7) P. Barral, H. Moyses, Médicaments Constituants et action physiologique. Disponible sur : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/medicaments/2-constituants-et-action-physiologique/> (Consultée le 15 Mars 2023)
- (8) Composition du médicament : Origine du principe actif Disponible sur : https://fr.wikiversity.org/wiki/Composition_du_m%C3%A9dicament/Origine_du_principe_actif_5 (consultée le 10 mars 2023)
- (9) Matières premières à usage pharmaceutique importées pour l'exercice fiche 2023.Disponible sur : <https://www.miph.gov.dz/fr/wp-content/uploads/2023/02/Matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-importees.pdf> (Consultée le 15 mars 2023)
- (10) ANSM.Bonnes Pratiques de Préparation 2022. Journal officiel
- (11) ANSM. Bonnes Pratiques de Fabrication. Partie II Bonnes Pratiques de Fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments
- (12) L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé site internet Pharmacopée : [://ansm.sante.fr/documents/référence/pharmacopée](https://ansm.sante.fr/documents/référence/pharmacopée)

- (Publié le 02/09/2020 – mis à jour le 25/05/2021) (Consultée le 10 janvier 2023)
- (13) La pharmacopée européenne. Description Disponible sur : <https://bib.ulb.be/fr/bibliot> heques/bst/ressources-documentaires/pharmacopee-europeenne (Consultée le 12 janvier 2023)
- (14) ICH The International Council for Harmonisation le site officiel disponible sur ICH Official web site : ICHICH Official web site : ICH consultée le (Consultée le 22 janvier 2023)
- (15) ICH The International Council for Harmonisation Q10 version française disponible sur [partie_iii-ich_q10_fr_def.pdf](#) (afmps.be) (Consultée le 22 janvier 2023)
- (16) ICH The International Council for Harmonisation Q11 version française disponible sur [q11-step4etape-fra.pdf](#) (canada.ca) (Consultée le 22 janvier 2023)
- (17) Code de la sante publique site officiel. Légifrance Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=F60BA334B998AB3796D6DC8930119CF5.tplgfr25s_1?idSectionTA=LEGISCTA000006171363&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20200129 (Consultée le 10 mars 2023)
- (18) Food and drugs website WhatWeDo. FDA mission Disponible sur : <https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do> (Consultée le 15 Mars 2023).
- (19) Palo Alto, United States. Events site. Understanding the Current FDA Requirements for Raw Materials and Components. 19 December 2014. Disponible sur: <https://www.rsc.org/events/detail/17274/understanding-the-current-fda-requirements-for-raw-materials-and-components> (Consultée le 10 Mars 2023).
- (20) AshutoshRao, Ph.D. Chief, Laboratory of Applied Biochemistry Division of Biotechnology Review and Research Considerations for Raw Material Qualification and Related Controls for Biotechnology Drugs. USP Workshop on Raw Materials for Manufacturing of Biologics: Best Practices and Quality Standards, April 2021. Disponible sur: <https://ipq.org/wp-content/uploads/2021/09/Ash-Rao-reg-slides.pdf> (Consultée le 12 Mars 2023)
- (21) Union Européenne site officiel Agence européenne des médicaments (EMA) Disponible sur : <https://european-union.europa.eu/institutions-law->

- budget/institutions-and-bodies/search-all-eu-institutions-and-bodies/ema_fr
(Consultée le 12 Mars 2023)
- (22) Les français leur médicaments. Fiche. Comment la qualité des matières premières des médicaments est-elle contrôlée et préservée ? 100 questions que l'on nous pose juin 2012 Disponible sur : https://www.leem.org/sites/default/files/100questions_Leem_Fiche-5.pdf (Consultée le 15 janvier 2023) D
- (23) L'agence nationale des produits pharmaceutiques site officiel ANPP disponible sur [À propos – ANPP](#) (consultée le 29/04/2023)
- (24) EL Djazair Site l'ANPP 2020 disponible sur Agence nationale des produits pharmaceutiques (ANPP) | El Djazaircom (Consultée 1.05.2023)
- (25) Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) : Les Recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé pour les Médicaments à Usage Humain, OMS, 2016.
- (26) Conseil de l'Europe, EDQM. Pharmacopée Conseil de l'Europe, 2020.
- (27) United States Pharmacopeia (USP) 44ème édition, 2021.
- (28) Code of Federal Regulations (CFR) Title 21, Part 211 - Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals.
- (29) ANSM. Bonnes pratiques de fabrication chapitre 6. Contrôle de la qualité P45
- (30) European Pharmacopoeia tenth Edition Volume I
- (31) ANSM. Bonnes Pratiques de Fabrication. Chapitre 5. Production. Matière première. P41
- (32) ANSM. Bonnes Pratiques de Fabrication. chapitre 7.30. Gestion des matières p77
- (33) ANSM. Bonnes Pratiques de Fabrication. Matières premières de départ et matières premières P195.
- (34) Analyses et contrôles des matières premières pharmaceutiques Exposé disponible sur [5384d55f1f815.pdf](#)
- (35) ANSM. Bonnes Pratiques de Fabrication. Chapitre 2.32. Responsabilités de l'unité qualité P64.
- (36) ANSM. Bonnes Pratiques de Fabrication Partie II.7.4 Gestion des matières (Stockage). P78.
- (37) E. Pont, Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique selon la pharmacopée européenne. Évaluation des connaissances et des méthodes analytiques de contrôle, université de

- Limoges, 2011.
- (38) C. Monneret les héparines contaminées 2008
- (39) ICH Harmonized Tripartite guideline impurities in new drugs products Q3B(R2). Current Step 4.version.2 June 2006.page 06.
- (40) A.Y. Abdin, P. Yeboah, C. Jacob. Chemical Impurities. An Epistemological Riddle with Serious Side Effects 6.02.2020 Disponiblesur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7038150/> (Consultée le 10 Mars 2023)
- (41) Dr. V.Shinde. Sources of Impurities in Pharmaceutical Substances.4/7/2022 Disponible sur : <https://veeprho.com/sources-of-impurities-in-pharmaceutical-substances/> (Consultée le 15 Mars 2023).
- (42) ICH Topic Q3A (R2) Impurities in new Drug Substances ICH. Step 5. October 2006. Page 03.
- (43) Pharmacopée européenne.10. Éme. Édition.2019.5.4. Solvants résiduels. Page718.
- (44) Barin JS, Mello PA, Mesko MF, Duarte FA, Flores EMM. Determination of elemental impurities in pharmaceutical products and related matrices by ICP-based methods: a review. Anal Bio anal Chem. 2016.P4547–66
- (45) ElementallmpuritiesLimits.USP 39. Chemical Tests / « 232 » Disponible sur [c232-usp-39.pdf](#)
- (46) Commission européenne Web site [en ligne]. Disponible sur https://commission.europa.eu/about-european-commission_fr. (Page consultée le 24 février 2023)
- (47) Who we are [en ligne] Disponible sur : <https://www.efpia.eu/about-us/who-we-are/> (Page consultée le 25 février 2023)
- (48) About FDA what we do [en ligne] Disponible sur : <https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do> (Page consultée le 25 février 2023).
- (49) About PHARMA [en ligne] Disponible sur : <https://phrma.org/About> (Page consultée le 26 février 2023).
- (50)MHLW [en ligne] Disponible sur : <https://www.mhlw.go.jp/english/> (Page consultée le 27 février 2023).
- (51) JPMA [en ligne] Disponible sur : <https://www.jpma.or.jp/english/index.html> (Page consultée le 27 février 2023).
- (52) EDQMPH. Eur. Policy on elemental impurities clarification for products outside

- the scope of the ICH Q3D guideline 07 August 2015, Strasbourg, France disponiblesurPleasecomplete and sendthisform to Caroline Larsen Le Tarnec, Public Relations, EuropeanDirectorate for the Quality of Medicines (EDQM), BP 907, F 67029 Strasbourg Cedex 1(France). (Consultée le 23.04.20.23.18.30).
- (53)M. Maithani, R. Raturi, P. Sharma, V. Gupta, P. Bansal Elemental impurities in pharmaceutical products adding fuel to the fire EP regulations p5.p6
- (54) W. Prüfungsarbeit Elemental Impurities in Drug Products. Challenges for the pharmaceutical industry in establishing limits based on ICH Q3D for alternative routes of administration 2019
- (55) EDQM Faqs Pourquoi l'essai des métaux lourds (2.4.8) a-t-il été supprimé de la plupart des monographies de la Ph. Eur. ? Disponible sur : <https://faq.edqm.eu/pages/viewpage.action?pageId=1378439> (Consultée le 10 mars 2023)
- (56) U.S. Department of Health and Human Services. FAD.CDER. CBER Elemental Impurities in Drug Products Guidance for Industry 08.01. 2018.disponiblesurElementalImpurities in Drug Products Guidance for Industry (fda.gov)
- (57) Les métaux lourds, version light. Disponible sur : <https://filab.fr/blog/2015/11/les-metaux-lourds-version-light/> (Consulter le 05 mars 2023)
- (58)IPEC Japan Yoshiaki Ogasawara International Pharmaceutical Excipients Council Japan Implementation of ICHQ3D in Japan 4th PQRI Workshop November 9 - 10, 2020 disponiblesur PowerPoint プレゼンテーション (pqri.org)
- (59) Grosso, Amandine. Thèse Implémentation de la guideline ICH Q3D au sein d'un site de production pharmaceutique. Faculté de Pharmacie, Université d'Aix-Marseille disponible sur Implémentation de la guideline ICH Q3D au sein d'un site de production pharmaceutique (cnrs.fr)
- (60)A. Feroyard Constitution d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain et ses différentes procédures d'enregistrement en Europe2014.disponible sur CTD.pdf
- (61) ICH guideline Q3D (R2) on Elementalimpurities. Step 5.02 May 2022.P(08.09.10.11.12.13).Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration->

- pharmaceuticals-human-use_en-16.pdf
- (62) WHO Arsenic.12.2022.disponible sur Arsenic (who.int) (consultée le 04.04.2023.a 21.5)
- (63) Département of Prévention of Cancer and Environnement, Centre Léon Bérard Monographie Section des Monographies du CIRC Mise à jour le 08 juil. 2022 Présentation disponible sur Monographie (consultée le 07.04.2023.a 16.21)
- (64) Li Linguas.siteweb toxicité et traitement du cadmium 08.2021 disponible sur Toxicité et traitement du cadmium | Li Linguas consultée le 04.04.2023.a 14.25
- (65) A Bensakhria. AnalyticalToxicology. Toxicité du mercure disponible sur Toxicité du Mercure » AnalyticalToxicology (consultée le 05.04.2023).
- (66) INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité). « Plomb et composés minéraux ». Fiche.
- (67) Ministères Écologie Énergie Territoires. Risques liés au plomb et autres risques sanitaires disponible sur Risques liés au plomb et autres risques sanitaires | Ministères Écologie Énergie Territoires (ecologie.gouv.fr) (consultée le 04.04.2023.)
- (68) le manuel MSD Intoxication par le plomb - Blessures; empoisonnements. Disponible sur Intoxication par le plomb - Blessures; empoisonnement - Édition professionnelle du Manuel MSD (msdmanuals.com) (consultée le 11.03.2023.a17.23)
- (69) WHO 2021 intoxication au plomb et santé disponible sur Intoxication au plomb et santé (who.int) (consultée 06.03.2023.a15.23)
- (70) L. Simonsen, H.Harbak, P.Bennekou Cobalt metabolism and toxicology Département of Prévention of Cancer and Environnement, Centre Léon Bérard Cobalt et effets sur la santé • disponible sur Cobalt et effets sur la santé • Cancer Environnement (cancer-environnement.fr) 2012.p (210-215) (consultée le 03.4.2023.a 18.00)
- (71) Nielsen Et AL, Absorption and Retention of Nickel from Drinking Water in Relation to Food Intake and Nickel Sensitivity,154, 67–75 1999
- (72) Département Prévention Cancer Environnement, Centre Léon Bérard Monographie Vol. 100C : Métaux, arsenic, poussières et fibres . Section des Monographies du CIRC Mise à jour le 08 juil. 2022 tableau disponible sur Monographie Vol. 100C : Métaux, arsenic, poussières et fibres • Cancer

- Environnement (cancer-environnement.fr) consultée le 07.04.2023.a 16.21
- (73) ICH International Council for Harmonization. Guideline for Elemental Impurities Q3D, Step 4, December 2014". Disponible sur http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step_4.pdf.
- (74) Office québécois intoxication au vanadium disponible sur intoxication au vanadium | GDT (gouv.qc.ca) (consultée le 03.04.2023. a .04.02.)
- (75) ATSDRAgency for Toxic Substances and Disease Registry website Silver health effects mars 26.2014 disponiblesur atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp146-c2.pdf
- (76) B. J.Payne Et L. Z.Saunders Heavy Metal Nephropathy of Rodents Department of Pathology and Toxicology,1978,P(51-87)
- (77) John.C,LEE, M.Dushkin, E. J.Eyrince, E.P.EnglemanetJ.Hopper. Renal Lesions Associated with Gold Therapy Light and Electron Microscopic -Arthritis and Rheumatism Volum.VIII-, février, 1965
- (78) Techno science groupe du platine Configuration électronique disponible sur Groupe du platine - Configuration électronique (techno-science.net) (consultée le 7.04.2023. à .17.03)
- (79) A. Goossens, N. Cattaert, B. Nemery, L. Boey et E.D. Graef- Occupational allergic contact dermatitis caused by rhodium solutions 64, P(158–184) 2011
- (80) CNESST (Commission des Normes, de l'Équité, de la Santé et de la Sécurité du Travail). « Fiche complète pour Palladium ». disponible sur Fiche complète pour Palladium - CNESST (gouv.qc.ca) (consultée le 29.05.2023)
- (81) Encyclopaedia of Health and Safety website Palladium .disponiblesur Palladium (iloencyclopaedia.org) (consultée le 29.05.2023)
- (82) Commission mixte internationale, conseil consultatif des professionnels de santé guide de praticien signes, symptômes et causes d'une exposition à des doses de sélénium toxique disponible sur HPAB_Selenose_signes_symptomes_et_causes_FR.PDF (consultée le 27.03.2023. à 10.00)
- (83) Article toxicité de sélénium disponible sur Qu'est-ce qu'une toxicité au sélénium? - Spiegato (consulté le 27.03.2023.a 11.02)
- (84) P. Allain thallium TI disponible sur Thallium, TI – Pharmacorama (consultée le 03.04.2023.a 6.08)
- (85) Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water

- Quality Barium in Drinking-water2016.disponible sur barium-background-jan17.pdf (who.int) (consultée le 15.04.2023.a 17.48)
- (86) N.Conttato,T.Condizioni Analytical toxicology Website. Toxicité du Chrome disponible sur Qu'est-ce que la toxicité du chrome ? - Spiegato (consultée le 1.04.2023.a 1.46)
- (87) Manuel MSD Website intoxication par le cuivre disponible sur Intoxication par le cuivre - Troubles nutritionnels - Édition professionnelle du Manuel MSD (msdmanuals.com) (consultée le 02.04.2023.a 04.53)
- (88) R. F McKnight, M. Adida, K. Budge, S. Stockton, G. M Goodwin, J. R Geddes Lithium toxicity profile, a systematic review and meta-analysis 2012 disponiblesur lithium.pdf (consultée le 06.04.2023.a 09.48)
- (89) Larry .E. Johnson Manuel MSD intoxication par le molybdène disponible sur (msdmanuals.com) consultée le 06.04.2023.a 5.02
- (90) Fiche sur l'évaluation des risques sanitaires liés au dépassement de la limite de qualité de l'antimoine dans les eaux destinées à la consommation humaine 2004 Antimoine disponible sur (fiche sb.pdf)(consultée le 31.03.2023. à 23.59)
- (91) ATSDR Tin et Tin Compounds Healtheffects. disponible sur TOXICOLOGICAL PROFILE FOR TIN AND TIN COMPOUNDS (cdc.gov)(consultée le 10.04.2023.a 18.25.)
- (92) Determination of 17 trace elements in coal and ashreferencematerials by ICP-MS applied to milligramsample sizes H. Lachas,a R. Richaud,a K. E. Jarvis,b A. A. Herod,a D. R. Dugwella and R. KandiyotiaPublished on 01 January 1999.
- (93) Livre blanc Analyse des impuretés élémentaires de l'USP / et de l'ICH-Q3D : solution ICP-MS d'Agilent 26.05.2017 disponible sur : ICP-MS-5991-8149FR-USP232_whitepaper.pdf (agilent.com).
- (94)Tennah Farid thèse de doctorat conception d'une nouvelle électrode modifiée a base de composite graphite-maghnite en vue de la détection des métaux lourds a l'etat de traces (plomb et cadmium) 2018. Disponible sur : tennahfaridthese.pdf (univ-setif.dz).
- (95) Tarik attar dosage de quelques éléments trace (Zn, cd, Pb, se, Cu) dans le sang par polarographie à redissolution 10.01.2019 Disponible sur : poly-polarotarikv.f. 080416 pdf.
- (96) J. Mendham Analyse chimique quantitative de Vogel 2005 p612. P683.
- (97) F.Rouessac. A.Rouessac Livre Méthodes et techniques instrumentales

- modernes 6e édition Chapitre 20.8 Méthodes voltampérométrique et colorimétriques p406.
- (98) Samuel M. Rosolina Direct determination of cadmium and lead in pharmaceutical ingredients using anodic stripping voltammetry in aqueous and DMSO/water solutions p (1-4) 2015.
- (99) MJ. Wang, "Analytical Electrochemistry", 3th ed, John Wiley and Sons (2006).
- (100) La Pharmacopée Européenne. 10^{ème} édition. volume 1. chapitre 2.2.37.
- (101) G. Ellingsen et S. Fery-Forgues application de la spectroscopie de fluorescence à l'étude du pétrole : le défi de la complexité. 08 juin 2015.
- (102) Valérie V. Thirion-Merle Spectrométrie de fluorescence X. 8 Nov. 2016.
- (103) Spectroscopie atomique [En ligne] disponible sur : <https://www.sigmaaldrich.com/DZ/fr/applications/analytical-chemistry/atomic-spectroscopy> (Consultée le 15 mars 2023)
- (104) Review on atomic emission spectroscopy *International Journal of Research and Development (IJRD)* volume: 6 | issue: 10 | October 2021 - peer reviewed journal.
- (105) Dennis D. Miller and Michael A. Rutzke Atomic Absorption Spectroscopy, Atomic Emission Spectroscopy, and Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry. Chapitre 24. 2010.
- (106) Philippe Touzé, Michèle Druon, Valérie Mon Don. Dosage des sulfates par spectrométrie d'émission atomique à source plasma (ICP) dans les matériaux du génie civil. 1997.
- (107) La méthode de la spectroscopie d'émission atomique ? Disponible sur : [HTTPS://FP-LIMS.NET/FR/METHODE-DE-MESURE/SPECTROSCOPIE-DEMISSION-ATOMIQUE-SEA/](https://fp-lims.net/fr/methode-de-mesure/spectroscopie-demission-atomique-sea/) (Consultée le 23 mars 2023) [En ligne]
- (108) La pharmacopée européennes 10^{ème} Edition. Chapitre 2.2.57. Inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry p106.
- (109) Mendham et al Analyse chimique quantitative de Vogel 2006 P678 P679.
- (110) J. Mendham Analyse chimique quantitative de Vogel 2005 P682-p683.
- (111) Article de Zeng Ying publié le 29 septembre 2022 Qu'est-ce que l'ICP-MS [En ligne] Disponible sur : Qu'est-ce que l'ICP-MS ? - ANTITECK (Consultée le 24 mars 2023)
- (112) Robert's the Practical guide to ICP-MS 2004 p01 et 02.
- (113) Olivier Esslinger. L'analyse spectrale : température et composition chimique. 13

- octobre 2019. Disponible sur : <https://astronomes.com/histoire-astronomie/lanalyse-spectrale/> (Consultée le 15 mai 2023) [En ligne]
- (114) Francis Rouessac. Annick Rouessac avec la collaboration de Daniel Cruché. Analyse chimique Méthodes et techniques instrumentales modernes. 6e édition. Chapitre 13. Absorption atomique et émission de flamme. Dunod, Paris, 2004.
- (115) Deon Visser PhD. Atomic Absorption Spectroscopy, Principales and Applications. [En ligne]. Article Published : December 16, 2021. Last Update : May 9, 2022. Disponible sur : <https://www.technologynetworks.com/analysis/articles/atomic-absorption-spectroscopy-principles-and-applications-356829> (Consultée le 10 mai 2023)
- (116) Plateforme chimie analytique principe de la spectrométrie SAA [En ligne] Disponible sur : Plateforme Chimie Analytique - Université Grenoble Alpes - Principe de la spectrométrie (univ-grenoble-alpes.fr) (Consultée le 26 avril 2023)
- (117) Techniques de l'ingénieur spectrométrie atomique et spectrométrie moléculaire Disponible sur : [extrait_42707210\(2\).pdf](#) P (32.33.34)
- (118) J. W. Robinson. Report for Analytical Chemists. Atomic Absorption Spectroscopy Date de publication : 1er juillet 1960 Disponible sur : [robinson1960.pdf](#) (Consultée le 10 avril 2023)
- (119) Steve J Hill. Andy S Fisher, University of Plymouth, UK Atomic Absorption, Methods and Instrumentation 2017 Disponibles sur : [fhill2017.pdf](#).
- (120) P. Galez Techniques spectroscopiques d'analyse / Absorption atomique & émission de flamme 2011 Disponible sur : (PDF) Absorption Atomique Emission Flamme - DOKUMEN.TIPS
- (121) Anthony F. Lagalante Atomic Absorption Spectroscopy : A Tutorial Review p 173–189 (1999) Disponible sur [1999AASreview.pdf](#).
- (122) Analchem sources site internet Atomic Absorption Instrumentation Disponible sur : Atomic Absorption Instrumentation (50megs.com) consultée le 27.04.2023 5 (Consultée le 12 Mars 2023)
- (123) Mémoire de master Présenté par Bouchenine Sadjia Melle, Chekarda Wafia, Mahalleg Somia La spectrométrie d'absorption atomique et le dosage des métaux lourds dans la chair des crevettes 2019-2020 Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie Département: Microbiologie Appliquée et Sciences Alimentaires. Disponible sur : Introduction (univ-jijel.dz).

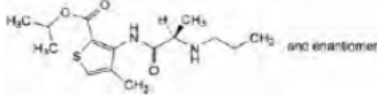
- (124) M. CRESSER Chapter 2 Pneumatic Nebulization Disponible sur : [nibulizer.pdf](#)
- (125) Skoog Holler Crouch Principles of Instrumental Analysis 7^{ème} édition chapitre 8 An Introduction to Optical Atomic Spectrometry Disponiblesur: [vdoc.pub_principles-of-instrumental-analysis-7th-edition-skoog.pdf](#) P205
- (126) M.B. Denton, J.M. Freelin and T.R. Smith chapter 4 ultrasonic, Babington and thermos pray nebuuzation. Disponiblesur: Sci-Hub | Ultrasonic, Babington and Thermos pray Nebulization. Analytical Spectroscopy Library, 73–106 | [10.1016/b978-0-444-88229-5.50011-8vdoc.pub_principles-of-instrumental-analysis-7th-edition-skoog.pdf](#)
- (127) Richard D. Beaty and Jack D. Kerber Concepts, Instrumentation and Techniques in Atomic Absorption Spectrophotometry Second Edition Disponiblesur : [AAS-GTA-reading-material.pdf](#) .
- (128) M. Pinta spectrométrie d'absorption atomique tome1 2^{ème} édition p56.
- (129) D J Butcher, Western Carolina University, Cullowhee, Elsevier 2005. Atomic Absorption Spectroscopy / Interferences and Background Correction 157.163.
- (130) David Harvey librae texte chemistry 10.4: Atomic Absorption Spectroscopy [En ligne] article Disponible sur : [10.4: Atomic Absorption Spectroscopy – Chemistry LibreTexts](#) consulté le 2.5.2023 (Consultée le 2 Mai 2023)
- (131) G B L, Burgot méthodes instrumentales d'analyse chimique et applications. Lavoisier 2017.
- (132) José Carlos Diaz Rosado . Étude et développement de la spectroscopie d'émission optique sur plasma induit par laser pour la réalisation d'analyses de terrain : application à l'analyse en ligne de métaux dans les liquides Publié le 29 avr. 2013 Disponible sur : <https://theses.hal.science/tel-00818909/document>.
- (133) Study Notes : AAS Monochromator [En ligne] Disponible sur [StudyNotes : AAS Monochromator \(litt.com.au\)](#) (Consultée le 12 Mai 2023)
- (134) Organisation internationale de métrologie légale 1991. Spectromètres d'absorption atomique pour la mesure des polluants métalliques dans l'eau OIML R 100 (F), Edition 1991.
- (135) Maurice Pinta avec la collaboration de G. Barroin, G. Baudin, J. Bellanger, H. Boiteux, m. Boucelta, F. Ecrement, J. Fritsche, R. Goux, G. kovacsik, V. Kuhn, J. Laporte, M. Mariée, J. Normand, C. Riandey, M.-E. Ropert, F. Rousselet et I. Voinovitch . Spectrométrie d'absorption. tome1. atomique problèmes généraux. 1971, par masson et oe, paris.

- (136) AnushaLiaqat. Atomic Absorption Spectroscopy Principale [En ligne]. Disponible sur : https://www.academia.edu/33132406/ATOMIC_ABSORPTION_SPECTROSCOPY_Principe (Consultée le 20 mai 2023)
- (137) Technique de l'ingénieur spectrométrie d'absorption atomique : Correction des perturbations [En ligne] Disponible sur : techniques-ingenieur.fr (Consultée le 19 mai 2023)
- (138) La Pharmacopée Européenne.10^{ème} édition. volume1.chapitre 2.2.23.
- (139) La Pharmacopée Européenne.10^{ème} édition. volume1.chapitre 2.4.20.
- (140) Dr Kacimi.N Thèse Pour l'obtention du diplôme de docteurs en sciences médicales Analyse par spectroscopie d'absorption atomique électrothermique du statut sérique de trois éléments minéraux traces (Chrome, Vanadium et Zinc) chez les algériens diabétiques de type 2 Disponible sur : [graphite.pdf](#).
- (141) BOOWIKI disponible sur : [lampe à cathode creuse \(boowiki.info\)](http://lampe.academy) (Consulté le 23.06.2023)
- (142) AAS, GFAAS, ICP or ICP-MS? Which technique should I use? An elementary overview of elemental analysis. <https://oliver.chemistry.ucsc.edu/122/Lab5%20Handout.pdf>
- (143) Comparison of Atomic Spectroscopy Techniques and the Advantages of ICP-MS vs AA & ICP-OES [En ligne] Disponiblesur : <https://csanalytical.com/comparison-atomic-spectroscopy-techniques-advantages-icp-ms-vs-aa-icp-oes/> (Consulter le 15 juin 2023)

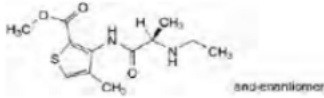
• Annexe 01 : monographie de l'acide ascorbique de la Ph. Eur :

07/2019:0253

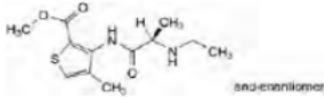
B. 4-methyl-3-[[[(2*R*S)-2-(propylamino)propanoyl]-amino]thiophene-2-carboxylic acid (articaïne acid),



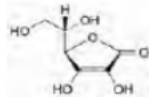
C. 1-methylethyl 4-methyl-3-[[[(2*R*S)-2-(propylamino)propanoyl]amino]thiophene-2-carboxylate (articaïne isopropyl ester),



D. methyl 3-[[[(2*R*S)-2-(ethylamino)propanoyl]amino]-4-methylthiophene-2-carboxylate (ethylarticaïne),



ASCORBIC ACID
Acidum ascorbicum



$C_6H_8O_6$
[50-81-7]

M, 176.1

DEFINITION
(5*R*)-5-[(1*S*)-1,2-Dihydroxyethyl]-3,4-dihydroxyfuran-2(5*H*)-one.
Content: 99.0 per cent to 100.5 per cent.

Reference solution. Dissolve 70 mg of *oxalic acid R* (dihydrate of impurity E) in *water R* and dilute to 500 mL with the same solvent; to 5 mL of the solution add 1 mL of *dilute acetic acid R* and 0.5 mL of *calcium chloride solution R*.

Allow the solutions to stand for 1 h. Any opalescence in the test solution is not more intense than that in the reference solution.

Related substances. Liquid chromatography (2.2.29). Prepare the solutions immediately before use.

Phosphate buffer solution. Dissolve 6.8 g of *potassium dihydrogen phosphate R* in *water for chromatography R* and dilute to about 175 mL with the same solvent. Filter through a membrane filter (nominal pore size 0.45 μ m) and dilute to 1000 mL with *water for chromatography R*.

Test solution. Dissolve 0.500 g of the substance to be examined in the mobile phase and dilute to 10.0 mL with the mobile phase.

Reference solution (a). Dissolve 10.0 mg of *ascorbic acid impurity C CRS* in the mobile phase and dilute to 5.0 mL with the mobile phase.

Reference solution (b). Dissolve 5.0 mg of *ascorbic acid impurity D CRS* and 5.0 mg of *ascorbic acid CRS* in the mobile phase, add 2.5 mL of reference solution (a) and dilute to 100.0 mL with the mobile phase.

Reference solution (c). Dilute 1 mL of the test solution to 200 mL with the mobile phase. Mix 1 mL of this solution and 1 mL of reference solution (a).

Copper maximum 5 ppm.

Atomic absorption spectrometry (2.2.23, Method I).

Test solution. Dissolve 2.0 g in 0.1 M *nitric acid* and dilute to 25.0 mL with the same acid.

Reference solutions. Prepare the reference solutions (0.2 ppm, 0.4 ppm and 0.6 ppm) using *copper standard solution (10 ppm Cu) R*, diluting with 0.1 M *nitric acid*.

Source: copper hollow-cathode lamp.

Wavelength: 324.8 nm.

Atomisation device: air-acetylene flame.

Adjust the zero of the apparatus using 0.1 M *nitric acid*.

Iron maximum 2 ppm.

Atomic absorption spectrometry (2.2.23, Method I).

Test solution. Dissolve 5.0 g in 0.1 M *nitric acid* and dilute to 25.0 mL with the same acid.

Reference solutions. Prepare the reference solutions (0.2 ppm, 0.4 ppm and 0.6 ppm) using *iron standard solution (20 ppm Fe) R*, diluting with 0.1 M *nitric acid*.

Source: iron hollow-cathode lamp.

Wavelength: 248.3 nm.

Atomisation device: air-acetylene flame.

Adjust the zero of the apparatus using 0.1 M *nitric acid*.

Sulfated ash (2.4.14): maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

- Annexe 02 : monographie de la gélatine de la Ph. Eur :



01/2020:0330

GELATIN⁽¹⁾

Gelatina

DEFINITION

Purified protein obtained from collagen of animals by partial alkaline and/or acid hydrolysis ♦ and/or enzymatic hydrolysis, ♦ or by thermal hydrolysis.

The hydrolysis leads to gelling or non-gelling product grades. This monograph covers both grades.

Iron: maximum 30 ppm.

Atomic absorption spectrometry (2.2.23, Method II).

Test solution. To 5.00 g of the substance to be examined, in a conical flask, add 10 mL of hydrochloric acid R. Close the flask and place in a water-bath at 75–80 °C for 2 h (if necessary for proper solubilisation, the gelatin may be allowed to swell after addition of the acid and before heating, the heating time may be prolonged, and a higher temperature may be used). Allow to cool and adjust the contents of the flask to 100.0 g with water R.

Reference solutions. Prepare the reference solutions using iron standard solution (8 ppm Fe) R, diluting with water R.

Wavelength: 248.3 nm.

Chromium: maximum 10 ppm.

Atomic absorption spectrometry (2.2.23, Method II).

Test solution. Test solution described in the test for iron.

Reference solutions. Prepare the reference solutions using chromium standard solution (100 ppm Cr) R, diluting with water R.

Wavelength: 357.9 nm.

Zinc: maximum 30 ppm.

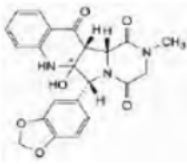
Atomic absorption spectrometry (2.2.23, Method II).

Test solution. Test solution described in the test for iron.

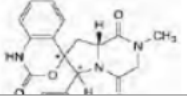
Reference solutions. Prepare the reference solutions using zinc standard solution (10 ppm Zn) R, diluting with water R.

Wavelength: 213.9 nm.


• Annexe 03 : monographie de Talc de la Ph. Eur :



E. (6R,12aR,12bR)-6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6a-hydroxy-2-methyl-2,3,6a,7,12a,12b-hexahydropyrazino[1',2':1,5]-pyrrolo[3,4-b]quinoline-1,4,12(6H)-trione,



04/2012:0438



TALC
Talcum

[14807-96-6]

DEFINITION
Powdered, selected, natural, hydrated magnesium silicate. Pure talc has the formula $Mg_3Si_2O_{10}(OH)_2$ (*M*, 379.3). It may contain variable amounts of associated minerals among which chlorites (hydrated aluminium and magnesium silicates), magnesite (magnesium carbonate), calcite (calcium carbonate) and dolomite (calcium and magnesium carbonate) are predominant.

CHARACTERS
Appearance: light, homogeneous, white or almost white powder, greasy to the touch (non abrasive).
Solubility: practically insoluble in water, in ethanol (96 per cent) and in dilute solutions of acids and alkali hydroxides.

IDENTIFICATION
First identification: A.
Second identification: B, C.

A. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).
Preparation: discs of potassium bromide *R*.
Absorption bands: at $3677 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1018 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ and $669 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

B. In a platinum crucible, melt a mixture of 0.2 g of anhydrous sodium carbonate *R* and 2.0 g of potassium carbonate *R*. To the melted mass add 0.1 g of the substance to be examined and heat until the mixture is completely melted. Allow to cool and transfer the melted mass into an evaporating dish with 50 mL of hot water *R*. Add hydrochloric acid *R* until effervescence ceases. Add 10 mL of hydrochloric acid *R* and evaporate to dryness on a water-bath. Allow to cool. Add 20 mL of water *R*, heat to boiling and filter (the residue is used for identification test C). To 5 mL of the filtrate add 1 mL of ammonia *R* and 1 mL of ammonium chloride solution *R* and filter. To the filtrate add 1 mL of disodium hydrogen phosphate solution *R*. A white,

crystalline precipitate is formed.

- C. The residue obtained in identification test B gives the reaction of silicates (2.3.1).**

TESTS

Solution S1. Weigh 10.0 g into a conical flask fitted with a reflux condenser, gradually add 50 mL of 0.5 M hydrochloric acid while stirring and heat on a water-bath for 30 min. Allow to cool. Transfer the mixture to a beaker and allow the undissolved material to settle. Filter the supernatant through medium-speed filter paper into a 100 mL volumetric flask, retaining as much as possible of the insoluble material in the beaker. Wash the residue and the beaker with 3 quantities, each of 10 mL, of hot water *R*. Wash the filter with 15 mL of hot water *R*, allow the filtrate to cool and dilute to 100.0 mL with the same solvent.

Solution S2. Perchlorates mixed with heavy metals are known to be explosive. Take proper precautions while performing this procedure. Weigh 0.5 g in a 100 mL polytetrafluoroethylene dish, add 5 mL of hydrochloric acid *R*, 5 mL of lead-free nitric acid *R* and 5 mL of perchloric acid *R*. Stir gently then add 35 mL of hydrofluoric acid *R* and evaporate slowly to dryness on a hot plate. To the residue, add 5 mL of hydrochloric acid *R*, cover with a watch-glass, heat to boiling and allow to cool. Rinse the watch-glass and the dish with water *R*. Transfer into a volumetric flask, rinse the dish with water *R* and dilute to 50.0 mL with the same solvent.

Acidity or alkalinity. Boil 2.5 g with 50 mL of carbon dioxide-free water *R* under reflux. Filter in vacuo. To 10 mL of the filtrate add 0.1 mL of bromothymol blue solution *R1*; not more than 0.4 mL of 0.01 M hydrochloric acid is required to change the colour of the indicator to green. To 10 mL of the filtrate add 0.1 mL of phenolphthalein solution *R1*; not more than 0.3 mL of 0.01 M sodium hydroxide is required to change the colour of the indicator to pink.

Water-soluble substances: maximum 0.2 per cent.

To 10.0 g add 50 mL of carbon dioxide-free water *R*, heat to boiling and maintain boiling under a reflux condenser for 30 min. Allow to cool, filter through a medium-speed filter paper and dilute to 50.0 mL with carbon dioxide-free water *R*.

Aluminium: maximum 2.0 per cent.

Atomic absorption spectrometry (2.2.23, Method D).

Test solution. To 5.0 mL of solution S2 add 10 mL of a 25.34 g/L solution of caesium chloride *R*, 10.0 mL of hydrochloric acid *R* and dilute to 100.0 mL with water *R*.

Reference solutions. Into 4 identical volumetric flasks, each containing 10.0 mL of hydrochloric acid *R* and 10 mL of a 25.34 g/L solution of caesium chloride *R*, introduce respectively 5.0 mL, 10.0 mL, 15.0 mL and 20.0 mL of aluminium standard solution (100 ppm Al) *R* and dilute to 100.0 mL with water *R*.

Source: aluminium hollow-cathode lamp.

Wavelength: 309.3 nm.

Atomisation device: nitrous oxide-acetylene flame.

Calcium: maximum 0.9 per cent.

Atomic absorption spectrometry (2.2.23, Method D).

Test solution. To 5.0 mL of solution S2 add 10.0 mL of hydrochloric acid *R*, 10 mL of lanthanum chloride solution *R* and dilute to 100.0 mL with water *R*.

Reference solutions. Into 4 identical volumetric flasks, each containing 10.0 mL of hydrochloric acid *R* and 10 mL of lanthanum chloride solution *R*, introduce respectively 1.0 mL, 2.0 mL, 3.0 mL and 5.0 mL of calcium standard solution (100 ppm Ca) *R1* and dilute to 100.0 mL with water *R*.

Source: calcium hollow-cathode lamp.

Wavelength: 422.7 nm.

Atomisation device: nitrous oxide-acetylene flame.

Iron: maximum 0.25 per cent.

Atomic absorption spectrometry (2.2.23, Method D).

Test solution. To 2.5 mL of solution S1, add 50.0 mL of 0.5 M hydrochloric acid and dilute to 100.0 mL with water *R*.

Reference solutions. Into 4 identical volumetric flasks, each containing 50.0 mL of 0.5 M hydrochloric acid, introduce respectively 2.0 mL, 2.5 mL, 3.0 mL and 4.0 mL of iron standard solution (250 ppm Fe) *R* and dilute to 100.0 mL with water *R*.

Source: iron hollow-cathode lamp.

Wavelength: 248.3 nm.

Atomisation device: air-acetylene flame.

Correction: deuterium lamp.

Lead: maximum 10 ppm.

Atomic absorption spectrometry (2.2.23, Method D).

Test solution. Use solution S1.

Reference solutions. Into 4 identical volumetric flasks, each containing 50.0 mL of 0.5 M hydrochloric acid, introduce respectively 5.0 mL, 7.5 mL, 10.0 mL and 12.5 mL of lead standard solution (10 ppm Pb) *R1* and dilute to 100.0 mL with water *R*.

Source: lead hollow-cathode lamp.

Wavelength: 217.0 nm.

Atomisation device: air-acetylene flame.

Magnesium: 17.0 per cent to 19.5 per cent.

Atomic absorption spectrometry (2.2.23, Method D).

Test solution. Dilute 0.5 mL of solution S2 to 100.0 mL with water *R*. To 4.0 mL of the solution, add 10.0 mL of hydrochloric acid *R*, 10 mL of lanthanum chloride solution *R* and dilute to 100.0 mL with water *R*.

Reference solutions. Into 4 identical volumetric flasks, each containing 10.0 mL of hydrochloric acid *R* and 10 mL of lanthanum chloride solution *R*, introduce respectively 2.5 mL, 3.0 mL, 4.0 mL and 5.0 mL of magnesium standard solution (10 ppm Mg) *R1* and dilute to 100.0 mL with water *R*.

Source: magnesium hollow-cathode lamp.

Wavelength: 285.2 nm.

- Annexe 04 : monographie de Bléomycine de la Ph. Eur :

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 10.0 Bleomycin sulfate

01/2008:0976 *Reference solution (b)*. Dilute 1.5 mL of reference solution (a) to 100.0 mL with water R.
corrected 10.0

BLEOMYCIN SULFATE
Bleomycini sulfas



[9041-93-4]

DEFINITION
Sulfate of a mixture of glycopeptides produced by *Streptomyces verticillus* or by any other means; the 2 principal components of the mixture are N-[5-(dimethylsulfonio)propyl]bleomycinamide (bleomycin A₂) and N-[4-(carbamimidoylamino)butyl]bleomycinamide (bleomycin B₂).

Potency: minimum 1500 IU/mg (dried substance).

CHARACTERS
Appearance: white or yellowish-white, very hygroscopic powder.
Solubility: very soluble in water, slightly soluble in anhydrous ethanol, practically insoluble in acetone.

IDENTIFICATION
A. Examine the chromatograms obtained in the test for composition.
Results: the 2 principal peaks in the chromatogram obtained with the test solution are similar in retention time and size to the 2 principal peaks in the chromatogram obtained with reference solution (a).
B. It gives the reactions of sulfates (2.3.1).

TESTS
Appearance of solution. The solution is clear (2.2.1) and its absorbance (2.2.25) at 430 nm is not greater than 0.10. Dissolve 0.200 g in water R and dilute to 10.0 mL with the same solvent.
pH (2.2.3): 4.5 to 6.0. Dissolve 50 mg in carbon dioxide-free water R and dilute to 10 mL with the same solvent.
Composition. Liquid chromatography (2.2.29): use the normalisation procedure.
Test solution. Dissolve 25.0 mg of the substance to be examined in water R and dilute to 50.0 mL with the same solvent.
Reference solution (a). Dissolve the contents of a vial of bleomycin sulfate CRS in water R and dilute to 10.0 mL with the same solvent.

Reference solution (b). Dilute 1.5 mL of reference solution (a) to 100.0 mL with water R.

Column:
– size: $l = 0.25$ m, $\varnothing = 4.6$ mm;
– stationary phase: octadecylsilyl silica gel for chromatography R (7 μ m).

Mobile phase:
– mobile phase A: methanol R;
– mobile phase B: dissolve 0.960 g of sodium pentametanesulfonate R in 900 mL of acetic acid (4.8 g/L C₂H₄O₂), add 1.86 g of sodium edetate R, dilute to 1000 mL with the same solvent and adjust to pH 4.3 with ammonia R;

Time (min)	Mobile phase A (per cent V/V)	Mobile phase B (per cent V/V)
0 - 60	10 → 40	90 → 60
60 - end	40	60

Flow rate: 1.2 mL/min.
Detection: spectrophotometer at 254 nm.
Injection: 20 μ L.
Run time: until impurity D is eluted (about 80 min).
Relative retention with reference to bleomycin A₂: impurity D = 1.5 to 2.5.
System suitability:
– resolution: minimum 5 between the peaks due to bleomycin A₂ (1st principal peak) and bleomycin B₂ (2nd principal peak) in the chromatogram obtained with reference solution (a);
– signal-to-noise ratio: minimum 20 for the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b);
– repeatability: maximum relative standard deviation of 2 per cent for the principal peak after 6 injections of reference solution (a).

Limits:
– bleomycin A₂: 55 per cent to 70 per cent;
– bleomycin B₂: 25 per cent to 32 per cent;
– sum of bleomycin A₂ and B₂: minimum 85 per cent;
– impurity D: maximum 5.5 per cent;
– sum of impurities other than D: maximum 9.5 per cent;
– disregard limit: 0.1 per cent of the total.

Copper: maximum 200 ppm.
Atomic absorption spectrometry (2.2.23, Method I).
Test solution. Dissolve 50 mg in water R and dilute to 10.0 mL with the same solvent.
Reference solution. Dilute 1.0 mL of copper standard solution (10 ppm Cu) R to 10.0 mL with water R.
Source: copper hollow-cathode lamp.
Wavelength: 324.7 nm.
Atomisation device: air-acetylene flame.

Loss on drying (2.2.32): maximum 3.0 per cent, determined on 50 mg by drying at 60 °C at a pressure not exceeding 0.67 kPa for 3 h.

Bacterial endotoxins (2.6.14): less than 5 IU/mg, if intended for use in the manufacture of parenteral preparations without a further appropriate procedure for the removal of bacterial endotoxins.

ASSAY
Carry out the microbiological assay of antibiotics (2.7.2), using the diffusion method. Use bleomycin sulfate CRS as the chemical reference substance.

STORAGE
In an airtight container, at a temperature of 2 °C to 8 °C. If the substance is sterile, store in a sterile, airtight, tamper-evident container.

General Notices (1) apply to all monographs and other texts 1989

Résumé :

La maîtrise des impuretés élémentaires est devenue un enjeu important dans la caractérisation des produits pharmaceutiques au vu de leurs impacts sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments.

Au cours de la dernière décennie, l'analyse de ces éléments a nécessité un large éventail de techniques analytiques qui visent à mesurer les IE à des concentrations allant jusqu'au niveau d'ultra-trace.

Pour montrer la place de la SAA dans le contrôle qualité des MPUPs, notamment dans la détermination des IE, nous avons réalisé une recherche bibliographique approfondie en utilisant la Pharmacopée européenne 10ème édition comme base d'information.

Les résultats trouvés ont fait ressortir que la SAA a été recommandée comme méthode d'analyse des IEs dans 48 MP (90.57 %) et que les méthodes plasmatiques spectrométriques ont servi comme techniques d'analyses : dans une cinq MPs pour l'ICP - AES (9.43 %) et en aucun cas pour ICP - MS.

De ce fait, la SAA est la méthode la plus utilisée pour la détermination des IEs.

Dans l'industrie pharmaceutique, où l'équilibre entre le coût de la méthode, la précision des résultats et la facilité d'utilisation est essentiel, la SAAse démarque en répondant à ces critères ce qui explique les résultats trouvés.

Il convient également de noter que l'AAS et l'ICP sont des techniques qui se complètent mutuellement plutôt que de se concurrencer directement, ce qui permet d'exploiter leurs avantages respectifs selon les besoins analytiques spécifiques.

Les mots clés :impuretés élémentaires ,spectroscopie d'absorption atomique ,contrôle qualité..

Abstract:

The mastery of elemental impurities has become an important issue in the characterization of pharmaceutical products in view of their impacts on the quality, safety and efficacy of drugs.

Over the past decade, the analysis of these elements has required a wide range of analytical techniques that aim to measure EIs at concentrations down to the ultra-trace level.

To show the position of SAA in the quality control of MPUPs, in the determination of IEs, in particular, we carried out an in-depth bibliographical search using the European Pharmacopoeia 10th edition as a source of information.

The results found showed that SAA was recommended as an analysis method for IEs in 48 RM (90.57%) and that spectrometric plasma methods were used as analysis techniques in five RM for ICP. AES (9.43%) and in no case for Icp Ms.

Consequently, SAA is the most widely used method for determining EIs.

In the pharmaceutical industry, where a balance between the method cost, the accuracy of the results, and the ease of use is essential, the AAS stands out by meeting these criteria, which explains the results found.

It should also be noted that AAS and ICP are techniques that complement each other rather than directly compete with each other, allowing their respective advantages to be exploited according to specific analytical needs.

Key words: elemental impurities, Atomic absorption spectroscopy, quality control.
