

**DEPARTEMENT DES SCIENCE DE LA MATIERE
COURS : ANALYSE ET CONTROLE DES MEDICAMENTS**

**Chapitre II.
ECHANTILLONAGE
DANS INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE**

Dr. FIZIR MERIEM

2019-2020

Chapitre II. ECHANTILLONAGE DANS INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

1. Considérations générales

L'échantillonnage est une suite d'opérations destinées à sélectionner une fraction d'une substance pharmaceutique dans un but précis. La méthode d'échantillonnage devra être décrite sur un protocole écrit.

1.1 But de l'échantillonnage

L'échantillonnage peut être nécessaire à diverses fins, par exemple: acceptation d'arrivages; autorisation de mise sur le marché; contrôle en cours de fabrication, pour la recherche d'une détérioration, etc...

1.2 Types de contrôles

Les contrôles que l'on prévoit de pratiquer sur l'échantillon peuvent être de trois types:

- a) vérification de l'identité d'une substance;
- b) essai complet selon les indications de la pharmacopée ou d'un manuel analogue;
- c) exécution d'essais spéciaux.

1.3 Catégories et types de substances

Les substances à échantillonner peuvent appartenir aux catégories suivantes:

- a) Substances en vrac, représentées par:
 - i) les matières premières (substances pharmaceutiques et excipients) sous forme solide, liquide ou pâteuse;
 - ii) les médicaments d'origine végétale, tels que feuilles, herbes, fleurs, grains, fruits, racines, rhizomes et écorces, entiers ou en morceaux.

Un soin particulier doit être apporté à certaines substances en vrac, par exemple les substances très actives, toxiques, hygroscopiques, sensibles à la lumière ou qui exigent des précautions microbiologiques particulières.

- b) Intermédiaires dans le processus de fabrication.

c) Médicaments (en cours de fabrication, avant conditionnement, après conditionnement). Pour les médicaments finis, la méthode d'échantillonnage doit tenir compte des essais officiels et non officiels requis pour la forme pharmaceutique en cause (par exemple comprimés, préparations pour usage parentéral).

d) Récipients, matériaux d'emballage, étiquettes.

La méthode d'échantillonnage doit tenir compte de l'homogénéité et de l'uniformité du matériel.

a) *Homogénéité*. Un matériel est considéré comme homogène lorsqu'il provient d'une même source (par exemple du même lot) et comme non homogène lorsqu'il provient de sources différentes.

b) *Uniformité*. Une matière première peut être considérée comme uniforme lorsque des échantillons prélevés à différents niveaux ne présentent pas de différences significatives lors des essais de contrôle de la qualité. Les matériels suivants peuvent être considérés comme uniformes jusqu'à preuve du contraire: produits chimiques organiques et minéraux, produits naturels purifiés, produits naturels traités divers, comme les hiles et essences, extraits de plantes. La présomption d'uniformité est renforcée par l'homogénéité, c'est-à-dire lorsque l'arrivage est tiré d'un lot unique.

Les signes de non-uniformité consistent en différences de forme, de taille ou de couleur des particules dans les substances solides, cristallines, en granulés ou en poudre, en la présence d'une croûte humide sur les substances hygroscopiques, en dépôts de matière solide dans les produits liquides ou pâteux, en séparation des produits liquides. Ces changements, dont certains sont facilement réversibles, peuvent survenir au cours d'un stockage prolongé ou d'une exposition à des températures extrêmes au cours du transport.

Les formes pharmaceutiques peuvent être considérées comme uniformes lorsque différents échantillons d'un même lot satisfont aux essais d'uniformité.

Enfin, la méthode d'échantillonnage doit tenir compte de l'expérience qu'on a du matériel en question et de son fournisseur, ainsi que du nombre d'unités d'échantillonnage dans l'arrivage.

2.1 Opérations d'échantillonnage

Méthode d'échantillonnage: opérations complètes d'échantillonnage à appliquer à des fins précises sur un matériel déterminé. La description écrite détaillée de la méthode d'échantillonnage constitue le *protocole d'échantillonnage*.

Méthode de prélèvement des échantillons: partie de la méthode d'échantillonnage concernant la méthode prescrite pour prélever les échantillons.

Plan d'échantillonnage: description du nombre d'unités ou de la quantité de matériel à prélever.

Registre d'échantillonnage: relevé écrit des opérations d'échantillonnage effectuées à des fins précises sur un matériel déterminé. Doivent figurer sur le registre d'échantillonnage la date et le lieu de l'échantillonnage, la méthode d'échantillonnage utilisée, une description des récipients et du matériel échantillonné, des notes concernant d'éventuelles anomalies, ainsi que toutes autres observations pertinentes, et le nom et la signature de l'inspecteur.

2.2 Echantillons

Echantillon: partie d'un matériel recueilli conformément à une méthode d'échantillonnage définie. La taille de tout échantillon doit être suffisante pour permettre d'effectuer tous les essais prévus, y compris les doubles. Si la quantité de matériel disponible n'est pas suffisante pour les analyses prévues et pour conserver un échantillon de dépôt, l'inspecteur doit noter que le matériel échantillonné est l'échantillon disponible (voir ci-dessous) et que l'évaluation des résultats doit tenir compte des limites inhérentes à l'insuffisance de sa taille.

Les échantillons doivent être conservés conformément aux instructions de stockage pour le médicament en question; la fermeture et l'étiquette du récipient doivent être d'un modèle qui permette de déceler toute ouverture non autorisée.

Echantillon disponible: quantité totale de matériel échantillonné disponible, quelle qu'elle soit.

Echantillon final: échantillon prêt pour l'exécution des essais.

Echantillon original: échantillon prélevé directement à partir du matériel.

Echantillon groupé: échantillon résultant du groupage de tout ou partie de deux ou plusieurs échantillons du matériel.

Echantillon aléatoire: échantillon dans lequel les différentes fractions du matériel sont représentées avec une probabilité égale.

Echantillon représentatif: échantillon obtenu selon une méthode d'échantillonnage destinée à assurer que les différentes propriétés d'un matériel non uniforme sont proportionnellement représentées.

Echantillon de dépôt: échantillon recueilli et réservé pour les contrôles ultérieurs. La taille de l'échantillon de dépôt doit être suffisante pour permettre au moins deux analyses de confirmation. Dans certains cas, la réglementation peut exiger le prélèvement d'un ou plusieurs échantillons de dépôt, chacun étant séparément conditionné et scellé.

Echantillon sélectionné: échantillon obtenu selon une méthode d'échantillonnage destinée à choisir une fraction de la substance qui est susceptible d'avoir des propriétés spéciales. Un échantillon sélectionné qui consiste probablement en une substance détériorée, contaminée, adultérée ou inacceptable pour d'autres raisons est appelé *échantillon extrême*.

2.3 Quantités de matériel

Lot: «Un lot est la quantité d'un médicament qui est fabriquée au cours d'un cycle donné de fabrication.»¹ Si le processus de fabrication est continu, le lot a été produit au cours d'une période de temps définie au cours de laquelle les conditions de fabrication n'ont pas été modifiées.

¹ Définition donnée dans *Règles de bonne pratique applicables à la fabrication des médicaments et au contrôle de leur qualité* (Actes officiels de l'Organisation mondiale de la Santé. N° 226, 1975, p. 88).

Arrivage: quantité d'une matière première en vrac, ou d'un médicament, produite par un fabricant et fournie en une seule fois en réponse à une demande ou une commande particulière. Un arrivage peut consister en une ou plusieurs boîtes ou récipients et peut contenir du matériel appartenant à plus d'un lot.

Unité d'échantillonnage: partie individuelle d'un arrivage, telle que boîte, bidon ou récipient.

2.4 Personnel

Inspecteur d'échantillonnage: responsable de l'exécution des opérations d'échantillonnage. L'inspecteur d'échantillonnage n'a pas besoin d'être un analyste qualifié. Cependant, toute personne chargée de prélever des échantillons devra avoir reçu une formation aux aspects pratiques de l'échantillonnage et avoir une connaissance suffisante des substances pharmaceutiques pour exécuter le travail efficacement et en toute sécurité. Il est indispensable que l'inspecteur d'échantillonnage soit quelqu'un de consciencieux, soucieux du détail comme de la propreté. L'inspecteur d'échantillonnage doit être toujours attentif à tout signe de contamination, de détérioration ou d'adultération. Tout signe suspect devra être consigné en détail dans le registre d'échantillonnage.

3. Précautions générales à observer au cours des opérations d'échantillonnage

Toutes les opérations relatives à l'échantillonnage doivent être effectuées avec soin, au moyen du matériel et des outils appropriés. Toute contamination de l'échantillon par de la poussière ou d'autres substances étrangères risque de compromettre la validité des analyses ultérieures.

Pour les produits situés dans des entrepôts, le ou la responsable doit avoir à sa disposition tous les outils nécessaires pour ouvrir les cartons, barils, récipients, etc., notamment couteaux, pinces, scies, marteaux, clés à écrous ainsi que des ustensiles pour enlever la poussière (par ex. brosses) et de quoi refermer les emballages (par ex. ruban adhésif) ainsi que des étiquettes autocollantes pour indiquer qu'une partie du contenu de l'emballage a été prélevée.

L'échantillonnage de matières premières uniformes n'exige pas de matériel compliqué. Diverses pipettes munies de poires, des tasses ou gobelets, et des louches et des entonnoirs sont nécessaires pour les liquides de faible viscosité. Une tige de verre peut être utilisée pour les liquides très visqueux; des spatules ou des pelles sont nécessaires pour les solides en poudre et en granulés. Pour prélever les poudres stériles, on peut utiliser une cuillère en porcelaine ou en acier inoxydable stérilisable par la chaleur.

Les ustensiles de prélèvement de substances non uniformes sont plus complexes et plus difficiles à nettoyer. Un tube de prélèvement doté d'un dispositif de fermeture à la partie inférieure sert à prélever des échantillons de liquide dans des bidons ou d'autres grands récipients. On plonge le tube verticalement jusqu'au fond du bidon, on ferme la partie inférieure et on extrait le contenu du tube. Pour l'échantillonnage de produits solides, on

emploie un tube à encoche à bout pointu. On l'insère horizontalement, l'encoche vers le bas, puis on le tourne à 180° avant de le sortir, ce qui réalise un prélèvement de matière sur toute sa longueur. Une sonde à double tube peut également être utilisée pour prélever de la matière dans toute la longueur d'un récipient. Enfin, il faut réduire en poudre dans un mortier les matières solides contenant des agrégats avant de procéder à l'échantillonnage.

Tous les ustensiles doivent être tenus parfaitement propres. Avant réutilisation, il faut les laver soigneusement, les rincer à l'eau ou avec un solvant approprié, et les sécher. Il devrait y avoir des installations de nettoyage dans les entrepôts; dans le cas contraire, les inspecteurs devront apporter pour chaque produit une série d'ustensiles propres.

L'échantillonnage de grands récipients de matières premières ou de produits en vrac peut poser des problèmes. Si possible, ce travail sera effectué dans un local séparé à l'intérieur de l'entrepôt afin de réduire le risque de contamination croisée ou de contamination de l'échantillon ou du reste de la substance par de la poussière. Pour les substances stériles, l'échantillonnage devra être fait dans des conditions d'asepsie.

L'échantillonnage de médicaments dans les récipients destinés à la vente au détail dans une pharmacie ou un hôpital ne pose en général pas de problème; l'inspecteur doit toutefois vérifier que le produit prélevé suffit pour les analyses prévues et pour constituer l'échantillon de dépôt, et que toutes les unités d'échantillonnage proviennent du même lot.

4. Emballage et étiquetage des échantillons

Le récipient utilisé pour conserver un échantillon ne doit pas interagir avec le matériel échantillonné ni permettre sa contamination. Il doit également protéger l'échantillon de la lumière, de l'air, de l'humidité, etc., selon les indications de stockage pour le produit en question. D'une façon générale, le récipient devra être scellé et à l'épreuve de toute ouverture frauduleuse. Le récipient doit être convenablement étiqueté.

Les échantillons de matériel en vrac, qu'ils soient solides ou liquides, devront être introduits dans un ou plusieurs récipients propres. Les échantillons liquides devront être transportés dans des flacons en verre fermés par des bouchons à vis doublés d'un matériau inerte offrant une bonne étanchéité à la vapeur et à l'humidité. Pour les substances solides ou pâteuses, des flacons en verre à bouchon à vis sont également préférables, mais on peut utiliser des bidons

métalliques s'il n'y a pas de risque d'interaction chimique. Dans ce cas, le couvercle sera fixé par du ruban adhésif. L'emploi de récipients en plastique est déconseillé. Les substances sensibles à la lumière seront protégées par des récipients en verre jaune ou en enveloppant les récipients en verre blanc dans du papier noir.

Les formes pharmaceutiques solides, par exemple les comprimés ou les granulés, devront être protégées au cours du transport, soit en remplissant complètement le récipient avec le produit, soit en remplissant l'espace restant avec un matériau approprié. Tous les récipients devront être scellés et étiquetés et tous les échantillons d'une unité d'échantillonnage d'un même arrivage devront être transportés dans une boîte fermée unique convenablement emballée afin d'éviter les dégâts pendant le transport.

Tous les récipients en deux parties (par exemple flacons à bouchon à vis, bidons métalliques avec couvercle séparé) devront être étiquetés sur chaque partie afin d'éviter toute contamination croisée lors de leur ouverture pour examen.

Si un échantillon est réparti dans plusieurs récipients, ceux-ci doivent être transportés dans une boîte unique, fermée hermétiquement et portant une étiquette sur laquelle on inscrira le nom du produit, l'arrivage d'où l'échantillon a été tiré, la taille de l'échantillon, le lieu et la date de l'échantillonnage et le nom de l'inspecteur. Si la totalité de l'échantillon se trouve dans un récipient déjà muni d'une fermeture de sécurité, l'étiquette portant les renseignements nécessaires peut être fixée directement sur le récipient.

Les salles dans lesquelles les échantillons sont conservés doivent répondre aux normes de sécurité et offrir des conditions de stockage appropriées.

On devra également assurer la supervision de tout le processus d'échantillonnage.