



*Diplôme d'Etat de Préparateur hospitalier*

# UE Contrôles

*Environnement d'un laboratoire de contrôle et techniques analytiques*

**Vincent Lisowski**

Pharmacien Laboratoire de contrôle – Pôle Pharmacie CHU Montpellier

PU-PH – UFR Pharmacie Montpellier

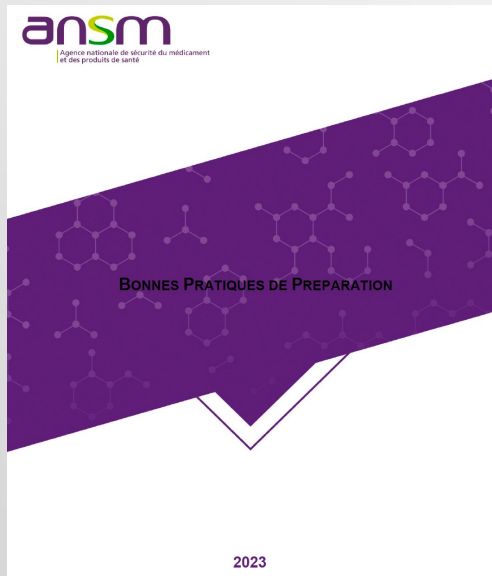
# Sommaire

- Documentations
- Analyses
  - Rappel : préparation magistrale/hospitalière
  - Analyse des matières premières et articles de conditionnement
- Applications développées au laboratoire de contrôle du CHU de Montpellier et rappels des méthodes analytiques mises en œuvre

# Sommaire

- Documentations
- Analyses
  - Rappel : préparation magistrale/hospitalière
  - Analyse des matières premières et articles de conditionnement
- Applications développées au laboratoire de contrôle du CHU de Montpellier

# Documentations - Ouvrages réglementaires



## CHAPITRE 6 : CONTRÔLE DE LA QUALITÉ PHARMACEUTIQUE

### PRINCIPES

6.1 Le contrôle de la qualité pharmaceutique consiste en la mise en œuvre d'opérations de mesure (analyses) ou d'examen des caractéristiques des MPUP, des articles de conditionnement, des préparations en cours de réalisation et des préparations terminées en comparant les résultats obtenus aux exigences spécifiées. L'objectif est de déterminer s'ils sont conformes pour chacune de leurs caractéristiques et de prendre pour chacun une décision d'acceptation ou de refus.

6.2 Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage (MPUP, articles de conditionnement, préparations terminées...), l'établissement de spécifications et leur analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération. L'ensemble garantit que les contrôles nécessaires et appropriés ont été bien effectués et que les MPUP, les articles de conditionnement et les préparations ne sont libérés qu'une fois que leur qualité a été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité participe à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité d'une préparation.

Dans le cadre de la réalisation des préparations pharmaceutiques, le contrôle permet de garantir que les analyses et opérations nécessaires et appropriées ont été effectuées en vue d'évaluer leur qualité pharmaceutique.

6.3 Les différents contrôles entrant dans le cycle de vie des préparations sont :

- le contrôle à réception (MPUP, articles de conditionnement, préparations sous-traitées, etc....) ;
- le contrôle en cours de préparation, si nécessaire (enregistrement, autocontrôles) ;
- le contrôle des préparations pharmaceutiques terminées ;
- le contrôle libératoire des préparations ;
- le cas échéant, le contrôle de la stabilité des préparations et de l'absence d'interactions contenant/contenu.

6.4 Les contrôles pouvant être mis en œuvre afin d'assurer la qualité des préparations pharmaceutiques sont :

- des contrôles de recevabilité documentaire (MPUP, réactifs, étalons de référence...) ;
- des contrôles physico-chimiques ;
- des contrôles pharmacotechniques ;
- des contrôles microbiologiques ;
- des contrôles de radioactivité le cas échéant ;
- des contrôles de l'environnement (air, surfaces, eau) ;
- et tous autres contrôles jugés nécessaires.

# Documentations - Ouvrages réglementaires

- **Pharmacopée Européenne** (version papier, CD ou internet)  
Pharmacopée Française



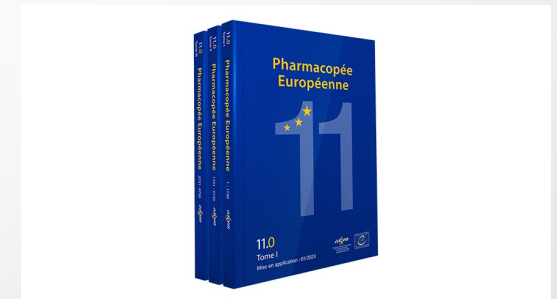
The screenshot shows the website for the European Pharmacopoeia. At the top, there are logos for the Council of Europe and EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare). The main heading is "Pharmacopée Européenne en ligne" with language options for "Français" and "English". Below this, there are two buttons for the 9th edition: "NOUVEAU 9<sup>e</sup> Edition 2018 (9.5)" and "9<sup>e</sup> Edition 2018 (9.4)". A central text box contains the following information:

**Mise en application rapide de la monographie Produits de fermentation (1468).**  
En raison du risque de santé publique que peut entraîner une contamination par l'histamine, des exigences supplémentaires relatives à la qualité des matières premières ont été ajoutées dans la section « Matières premières » de la monographie *Produits de fermentation (1468)*.  
La monographie révisée est entrée en vigueur le **01 avril 2018**. Elle peut être consultée en format pdf sur le site internet de l'EDQM ([ici](#)). Elle a déjà été intégrée à la version en ligne de la Ph. Eur., à partir du Supplément 9.4 ; elle sera intégrée aux versions imprimée et téléchargeable à partir du Supplément 9.6.

**Calendrier de publication de la 9<sup>e</sup> Edition :** le planning de publication, les dates de prise en compte des corrections et de mise en application des textes sont disponibles sur [Pharmeuropa en ligne](#).

**Projets de monographies en enquête publique :** les projets de textes, nouveaux et révisés, proposés pour la Pharmacopée Européenne se trouvent dans [Pharmeuropa en ligne](#).

On the right side of the interface, there are buttons for "Archives Ph. Eur.", "Version démo", and two buttons for the 9th edition: "9<sup>e</sup> Edition 2017 OBSOLETE" and "9<sup>e</sup> Edition 2018 OBSOLETE".



- **autres Pharmacopées** (USP et JP)

# Documentation: Pharmacopée Européenne

exemple de consultation internet

COUNCIL OF EUROPE  
CONSEIL DE L'EUROPE

**edqm**  
European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare | Direction européenne de la qualité des médicaments & HealthCare | soins de santé

## Pharmacopée Européenne en ligne

Français English

**NOUVEAU** 9<sup>e</sup> Edition 2018 (9.5)

9<sup>e</sup> Edition 2018 (9.4)

**Mise en application rapide de la monographie *Produits de fermentation* (1468).**  
En raison du risque de santé publique que peut entraîner une contamination par l'histamine, des exigences supplémentaires relatives à la qualité des matières premières ont été ajoutées dans la section « Matières premières » de la monographie *Produits de fermentation* (1468).  
La monographie révisée est entrée en vigueur le **01 avril 2018**. Elle peut être consultée en format pdf sur le site internet de l'EDQM ([ici](#)). Elle a déjà été intégrée à la version en ligne de la Ph. Eur., à partir du Supplément 9.4 ; elle sera intégrée aux versions imprimée et téléchargeable à partir du Supplément 9.6.

**Calendrier de publication de la 9<sup>e</sup> Edition :** le planning de publication, les dates de prise en compte des corrections et de mise en application des textes sont disponibles sur [Pharmeuropa en ligne](#).

**Projets de monographies en enquête publique :** les projets de textes, nouveaux et révisés, proposés pour la Pharmacopée Européenne se trouvent dans [Pharmeuropa en ligne](#).

Archives Ph. Eur.

Version démo

9<sup>e</sup> Edition 2017 OBSOLETE

9<sup>e</sup> Edition 2018 OBSOLETE

Search Results Document EPID-CA2C8-ECA69-B7EC9 EN

### European Pharmacopoeia Online 9.5

edqm  
European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare | Direction européenne de la qualité des médicaments & HealthCare | soins de santé

PhEur 9th Edition 2018 (9.5)  
 European Pharmacopoeia 9.5  
 Pharmacopée Européenne 9.5

Search categories  All  Selected All languages ▾

Full text  + Q

Title  Version date

Latin title  Correction date

Mono number  CAS

Molecular formula  Molecular weight = ▾

Section title  Subsection title

Display type Basic ▾ 20 results ▾ Short excerpts ▾

Order by Default ▾

Choose saved query ▾

**9**  
**9.5**  
07/2018

**Rapid implementation of the monograph *Products of fermentation* (1468).**  
Due to the public health risk associated with histamine contamination, further requirements related to the quality of raw materials have been added to the Raw materials section of the monograph on *Products of fermentation* (1468).  
The implementation date for the revised monograph was **1 April 2018**. The pdf version of the text is available on the EDQM website ([here](#)). The revised monograph has already been added to the online version of the Ph. Eur., starting with Supplement 9.4. It will be included in the printed and downloadable versions starting with Supplement 9.6.

Login Form  
Your IP is: 193.28.151.130  
 Login as: EPID-CA254-96379-A45BD (Recognized by your IP address)  
 User name:   
Password:   
 Remember me

# Documentation: Pharmacopée Européenne

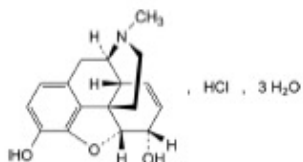
exemple de consultation internet : cas du chlorhydrate de morphine



04/2008:0097  
corrigé 7.1

## MORPHINE (CHLORHYDRATE DE)

Morphini hydrochloridum



C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O  
[6055-06-7]

M, 375,8

### DÉFINITION

Chlorhydrate de 7,8-didéshydro-4,5 $\alpha$ -époxy-17-méthylmorphinane-3,6 $\alpha$ -diol trihydraté.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

### CARACTÈRES

**Aspect** : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou aiguilles incolores et soyeuses, ou masses cubiques, efflorescentes en atmosphère sèche.

**Solubilité** : soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le toluène.

### IDENTIFICATION

Première identification : A, E.

Seconde identification : B, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : chlorhydrate de morphine trihydraté SCR.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (2.2.25).

**Solution A.** Dissolvez 25,0 mg de chlorhydrate de morphine dans de l'eau R et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

**Solution à examiner (a).** Prélevez 10,0 mL de solution A et complétez à 100,0 mL avec de l'eau R.

**Solution à examiner (b).** Prélevez 10,0 mL de solution A et complétez à 100,0 mL avec de l'hydroxyde de sodium 0,1 M.

Région spectrale : 250-350 nm pour les solutions à examiner (a) et (b).

Maximum d'absorption : à 285 nm pour la solution à examiner (a) ; à 298 nm pour la solution à examiner (b).

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 37 à 43 pour la solution à examiner (a) ; 64 à 72 pour la solution à examiner (b).

C. Dans une capsule de porcelaine, placez environ 1 mg de chlorhydrate de morphine pulvérisé, puis ajoutez 0,5 mL de réactif à l'acide sulfurique et au formaldéhyde R. Il se développe une coloration pourpre qui vire au violet.

D. Le chlorhydrate de morphine donne la réaction des alcaloïdes (2.3.1).

E. Le chlorhydrate de morphine donne la réaction (a) des chlorures (2.3.1).

### ESSAI

**Solution S.** Dissolvez 0,500 g de chlorhydrate de morphine dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone R et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

**Aspect de la solution.** La solution S est limpide (2.2.1) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J<sub>6</sub> ou JB<sub>6</sub> (2.2.2, Procédé II).

**Acidité ou alcalinité.** A 10 mL de solution S, ajoutez 0,05 mL de solution de rouge de méthyle R. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'hydroxyde de sodium 0,02 M ou d'acide chlorhydrique 0,02 M.

**Pouvoir rotatoire spécifique** (2.2.7) : - 110 à - 115 (substance anhydre), déterminé avec la solution S.

**Substances apparentées.** Chromatographie liquide (2.2.29).

**Solution à examiner.** Dissolvez 0,125 g de chlorhydrate de morphine dans une solution d'acide acétique R à 1 pour cent V/V et complétez à 50 mL avec la même solution.

**Solution témoin (a).** Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec une solution d'acide acétique R à 1 pour cent V/V. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec une solution d'acide acétique R à 1 pour cent V/V.

**Solution témoin (b).** Dissolvez 5 mg de morphine pour conformité du système SCR (contenant les impuretés B, C, E et F) dans une solution d'acide acétique R à 1 pour cent V/V et complétez à 2 mL avec la même solution.

Colonne :

- dimensions : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,

- phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R (5 µm),

- température : 35 °C.

Phase mobile :

- phase mobile A : solution d'heptanesulfonate de sodium R

### DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate de morphine dans un mélange de 5 mL d'acide chlorhydrique 0,01 M et de 30 mL d'éthanol à 96 pour cent R. Titrerez par l'hydroxyde de sodium 0,1 M et tracez la courbe potentiométrique (2.2.20). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'hydroxyde de sodium 0,1 M correspond à 32,18 mg de C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>3</sub>.

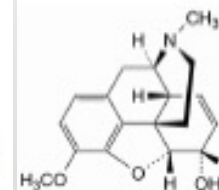
### CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

### IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, C, E.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur insuffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre 5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique) : A, D, F.

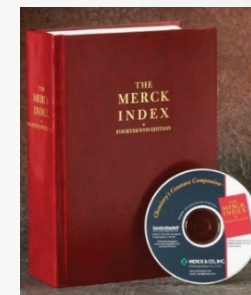


A. 7,8-didéshydro-4,5 $\alpha$ -époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6 $\alpha$ -ol (codéine),

# Documentations

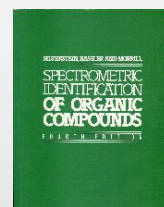
- **Ouvrages généraux**

- Index Merck, Clarke (*Clarke's Analysis of Drugs and Poisons (2 Vol.) (3rd Ed.)*), Martindale, Florey (*Analytical profiles of drug substances and excipients vol 20*)



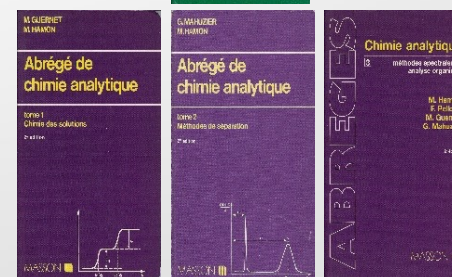
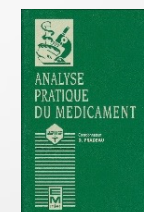
- **Ouvrages de chimie analytique**

- Analyse pratique du médicament – APHIF  
Lavoisier – auteur D Pradeau
- Abrégés de chimie analytique – Masson  
Auteurs : Hamon ...
- Spectrometric identification  
of organic compounds



- **Sites web**

- ANSM
- SDBS
- Site SFSTP (Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques)
- Chemical Abstract ([SciFinder](#)), PubMed, [Stabilis](#)





# Documentations

site internet Stabilis (Association Infostab)

www INFOSTAB

Liste des molécules

Listes récapitulatives

Recherche d'incompatibilités

Tableau d'incompatibilités

Bibliographie

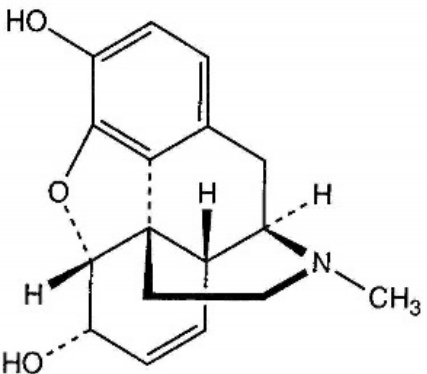
Auteurs

Manuel d'utilisation

Lettre d'actualité

**Morphine hydrochloride**

**Structure chimique**



**Noms commerciaux**

Les noms commerciaux sont donnés à titre indicatif et la composition en excipients peut être différente selon les pays et selon les laboratoires

Morfin	Norvège, Suède
Morfine	Pays bas
Morphin	Finlande
Morphine	Belgique, France
Stellorphine	Belgique
Vendal	Autriche

**Stabilité des solutions : Morphine hydrochloride**

Icon	Icon	Concentration	Température	Light	Time	Code
		30 mg/ml	22°C		90	1062
		30 mg/ml	22°C		90	1062

9

# Sommaire

- Documentations
- **Analyses**
  - Rappel : préparation magistrale/hospitalière
  - Analyse des matières premières et articles de conditionnement
  - Analyse des formes pharmaceutiques
- Applications développées au laboratoire de contrôle du CHU de Montpellier

# Rappel

## préparation magistrale/hospitalière

- L'article L5121-1 du CSP défini :  
(Modifié par [LOI n°2008-337 du 15 avril 2008 - art. 9](#))
  - **Préparation magistrale :**
    - 1 seul patient
  - **Préparation hospitalière :**
    - préparé selon les indications de la pharmacopée
    - conforme aux bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5
    - **destiné 1 ou plusieurs patients**
    - **déclaration auprès de l'ANSM**
- Remarque : maximum 300 unités fabriquées par lot  
(au delà fabrication industrielle : répondent des BPF)

# CONTRÔLE DES MATIÈRES PREMIÈRES À USAGE PHARMACEUTIQUE ET DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

## GÉNÉRALITÉS

6.30 Des procédures sont disponibles et précisent :

- les types de contrôle à effectuer : vérification administrative de conformité de réception par rapport à la commande, examen visuel, contrôles analytiques donnant lieu à des résultats chiffrés ;
- le référentiel utilisé ;
- la (les) technique(s) et la (les) méthode(s) de contrôle utilisées ;
- l'équipement analytique, le matériel, les réactifs et les substances de référence utilisés ;
- le mode opératoire ;
- la procédure d'échantillonnage utilisée ;
- le nombre d'essais réalisés ;
- les spécifications attendues ;
- le format du rendu de résultats (certificat d'analyse, fiche de contrôle,...) ;
- le format de l'archivage des résultats (enregistrements).

6.31 Pour chaque MPUP utilisée, le pharmacien dispose d'un certificat d'analyse<sup>16</sup> demandé auprès de son fournisseur. Ce certificat est signé du fournisseur et comporte le nom et l'adresse du fabricant d'origine ainsi que le référentiel des contrôles effectués.

6.32 La réception des MPUP est enregistrée chronologiquement. Les MPUP reçoivent un numéro d'ordre d'identification qui est reporté sur le conditionnement primaire. En cas de réception de plusieurs lots, ceux-ci sont considérés individuellement pour l'enregistrement, l'échantillonnage, le contrôle et l'acceptation.

6.33 La décision d'acceptation des MPUP et des articles de conditionnement stériles par le pharmacien est portée sur un registre manuscrit ou informatisé. Son statut est reporté sur l'étiquetage du récipient en contact avec la MPUP.

6.34 En cas de refus, la décision est reportée sur le registre et sur le récipient ou sur l'article de conditionnement.

6.35 Les MPUP ou les articles de conditionnement refusés sont renvoyés aux fournisseurs dans les plus brefs délais ou détruits conformément aux textes en vigueur. Dans l'attente de leur renvoi ou de leur destruction, ces produits sont stockés dans un endroit isolé avec une étiquette «produit refusé».

**6.38 Les MPUP répondant aux critères listés ci-dessous font l'objet d'une vérification de recevabilité :**

- les MPUP émanant d'un établissement pharmaceutique de fabrication autorisé (conformément aux dispositions des articles L. 5124-1 et L. 5124-3 du CSP) ;
- **ou** émanant, selon les dispositions des articles L. 5138-1 et L. 5138-2 du CSP, d'un établissement ayant des activités de fabrication (complète ou partielle ou réalisant divers procédés de division ou de conditionnement) ou de distribution (ayant des activités de reconditionnement et de ré-étiquetage) de MPUP fabriquées en France ou dans l'Union Européenne, et autorisé ou déclaré soit à l'ANSM, soit auprès de l'autorité compétente dans les pays de l'Union Européenne ;
- **et** détenteur pour les substances actives d'un certificat de conformité aux bonnes pratiques délivré par l'ANSM ou par l'autorité compétente dans les pays de l'Union Européenne ;
- **et** disposant pour chaque contenant d'un système d'inviolabilité ;
- **et** disposant du certificat d'analyse du lot correspondant.

**6.39 La vérification de la recevabilité de la MPUP consiste à s'assurer de :**

- la concordance entre la commande et le produit reçu muni de son système d'inviolabilité ;
- la vérification de la présence d'un certificat d'analyse du lot et de sa conformité ;
- l'adéquation entre la dénomination, le numéro de lot et la date de péremption figurant sur le conditionnement de la MPUP et ceux figurant sur le certificat d'analyse ;
- la présence d'une date de péremption sur le conditionnement.

**6.40 La traçabilité de cette vérification est assurée.**

**6.41 La constitution d'une échantillothèque n'est pas obligatoire pour ces MPUP.**

# Analyse des matières premières et articles de conditionnement

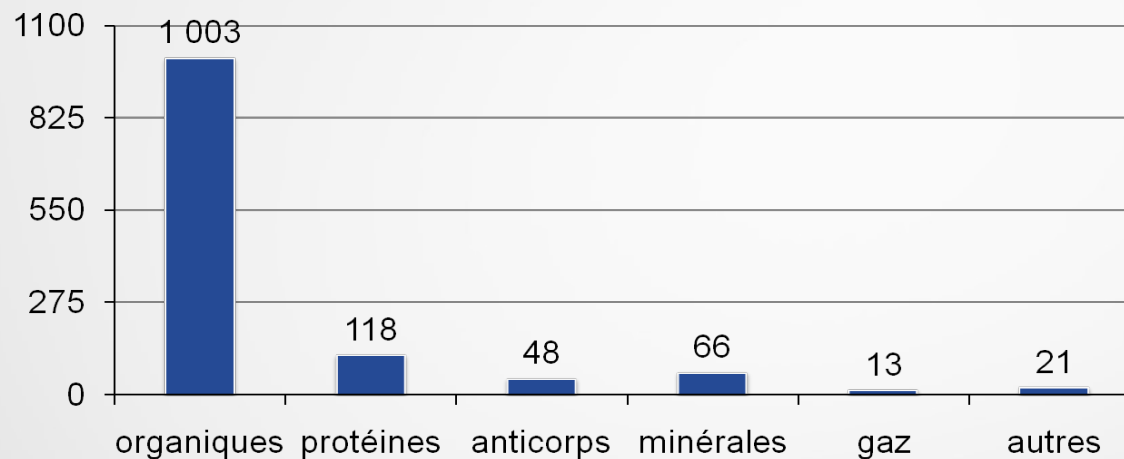
**Conseil : rester très vigilant et critique vis à vis des matières premières réceptionnées.**

- **Grands risques de confusions car nombreuses poudres blanches**
- **Nombreuses erreurs possibles :**
  - Confusions de contenant : produit étiqueté sulfate de magnésium qui était du chlorure de Calcium
  - 1 sac de chaux vive parmi sacs de sucres en poudre ...
- **Attitude au CHU de Montpellier :**
  - Identification des matières premières maintenue pour chaque lot (peu coûteuse en temps du fait présence appareil FTIR)

Pour mémoire :

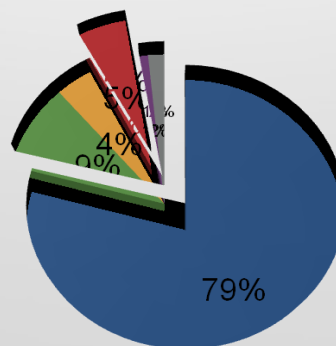
## Etat des lieux CHU de Montpellier Diversité des principes actifs utilisés au CHU de Montpellier

\* Livret thérapeutique du CHU recense environ 3000 présentations pharmaceutiques



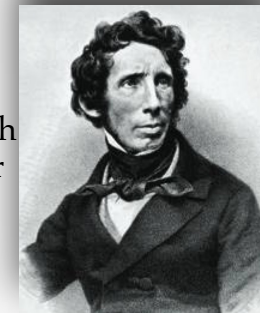
\* Diversité des principes actifs utilisés au CHU de Montpellier : Répartition des molécules du Livret Thérapeutique

■ organiques ■ protéines ■ anticorps ■ minérales ■ gaz ■ autres



## Rappels :

Friedrich  
Wöhler



Minéral	Organique
	(Plus de 10 millions de composés synthétisés)
<b>Ne contient pas de Carbone</b>	<b>Contient du carbone</b>
Pt de fusion élevé	Pt de fusion bas (< 500 °C)
	Rarement solubles dans l'eau
Densité généralement très supérieure à 1	Densité souvent inférieure à 1



# Analyse des matières premières et articles de conditionnement

En pratique au CHU de Montpellier

2 cas de figure essentiellement :

Matière organique

**Caractère macroscopique**

(poudre, liquide, couleur, odeur)

Éventuellement solubilité

(Selon monographie Ph Eur)

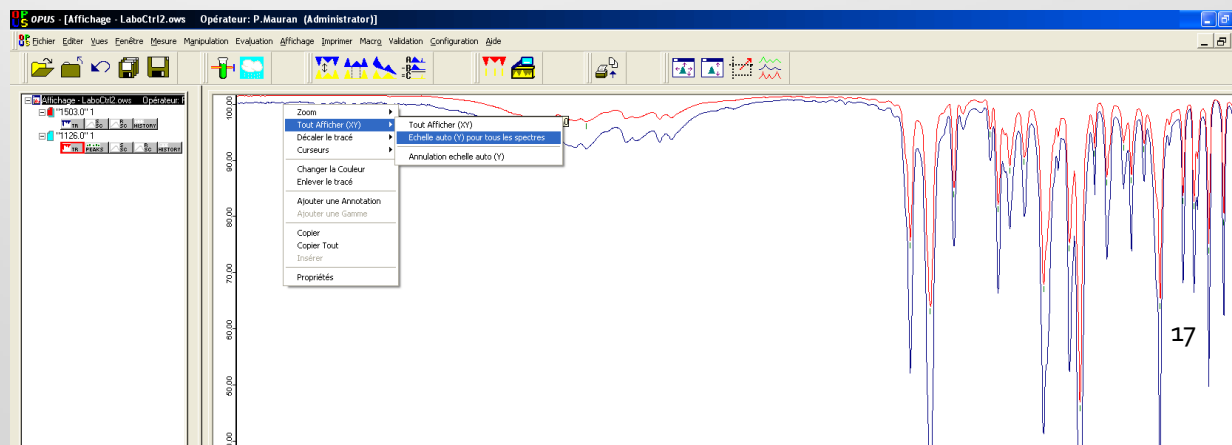
Si sel > caractérisation du sel commercial  
(ex. Chl. de morphine) > R<sup>n</sup> des chlorures

**Identification:**

**Spectroscopie infra rouge (FTIR)**

Vs Substance Chimique de Référence

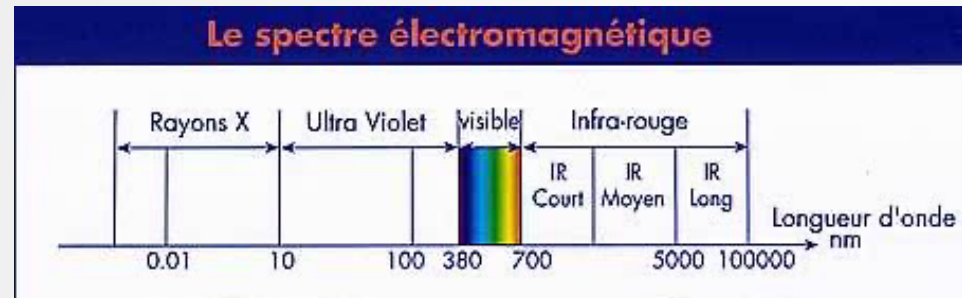
Bruker Alpha II



Rappels :

# Spectroscopie Infrarouge

*Le rayonnement infrarouge (IR) est un rayonnement électromagnétique d'une longueur d'onde supérieure à celle de la lumière visible*



- Méthode non quantitative (sauf proche infrarouge) : identification seulement
- Méthode non destructive
- Permet de **caractériser des molécules organiques**
- Utilisable sur des matières solides (poudres) ou des liquides
- Méthode sensible qui "perçoit" l'ensemble des fonctions d'une molécule
- **Méthode adaptée aux produits purs** et peu adaptée à détecter des entités minoritaires (produits de dégradations)
- **Très rapide** (30 secondes par spectre environ)

# Analyse des matières premières et articles de conditionnement

En pratique au CHRU de Montpellier

2 cas de figure essentiellement :

Matière minérale (ex. NaCl, KCl, Citrate de sodium...)

## Caractère macroscopique

(poudre, liquide, couleur, odeur)

Éventuellement solubilité

(Selon monographie Ph Eur)

## Caractérisation d'anion et/ou de cations

(Selon monographie Ph Eur)

Cf. 2.9.6 Réactions d'identité des ions et groupements fonctionnels

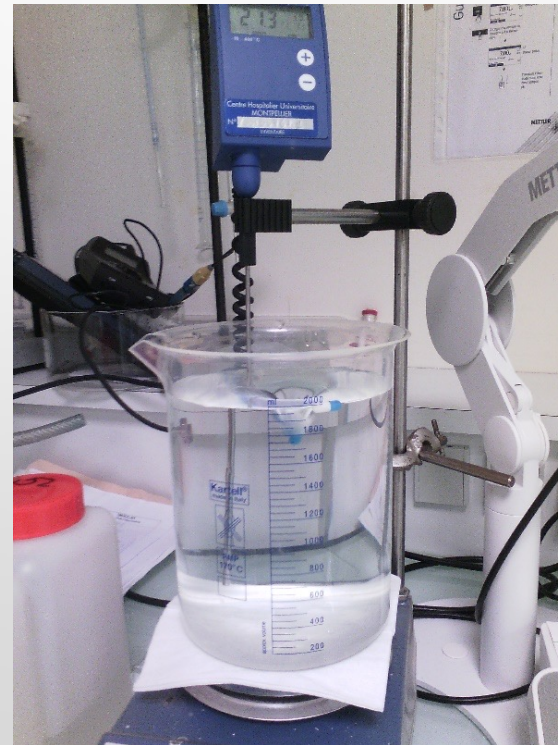
# Analyse des matières premières et articles de conditionnement

En pratique au CHU de Montpellier

Cas des enveloppes de gélules vides en gélatine

FTIR  
Vs SCR

Test de dissolution à 37°C dans l'eau



# Sommaire

- Documentations
- Analyses
  - Rappel : préparation magistrale/hospitalière
  - Analyse des matières premières et articles de conditionnement
- Applications développées au laboratoire de contrôle du CHU de Montpellier et rappels des méthodes analytiques mises en œuvre

# Applications au CHU de Montpellier



Laboratoire de physico-chimie  
(UF2786)



Contrôle MP pharmaceutiques  
+/- conditionnement

Contrôle mensuel des eaux de dialyse

Contrôle des préparations hospitalières

# Applications au CHU de Montpellier

## Contrôle des MP Pharmaceutiques

**Réception** à la plateforme euromédecine **puis mise en attente** de la livraison aux préparatoires **pendant la durée du contrôle**



### Contrôle

(principes actifs, excipients, article de conditionnement)

Si non conforme : quarantaine

**Libération du lot** avec impression d'un bulletin de contrôle signé et daté précisant les tests effectués  
+ indication sur chaque élément de la CONFORMITE  
+ échantillothèque

**Envoi au préparatoire**

# Applications au CHU de Montpellier

## Contrôle des MP Pharmaceutiques

Ce contrôle s'appuie sur la monographie Ph. Eur. du produit  
(Définition, caractères, identification, essai voire dosage)

- **Caractères physiques ou chimiques**

caractères

- Aspect macroscopique +/- odeur (poudre/liquide/couleur/odeur)
- Solubilité

identification  
essai  
dosage

- Point de fusion
- Propriétés spectrales (UV, fluorescence, infrarouge)
- Pouvoir rotatoire
- Caractère acide / base
- Volatilité



# Applications au CHU de Montpellier

## Contrôle des MP Pharmaceutiques

Matière organique



**Caractère macroscopique**

(poudre, liquide, couleur, odeur)

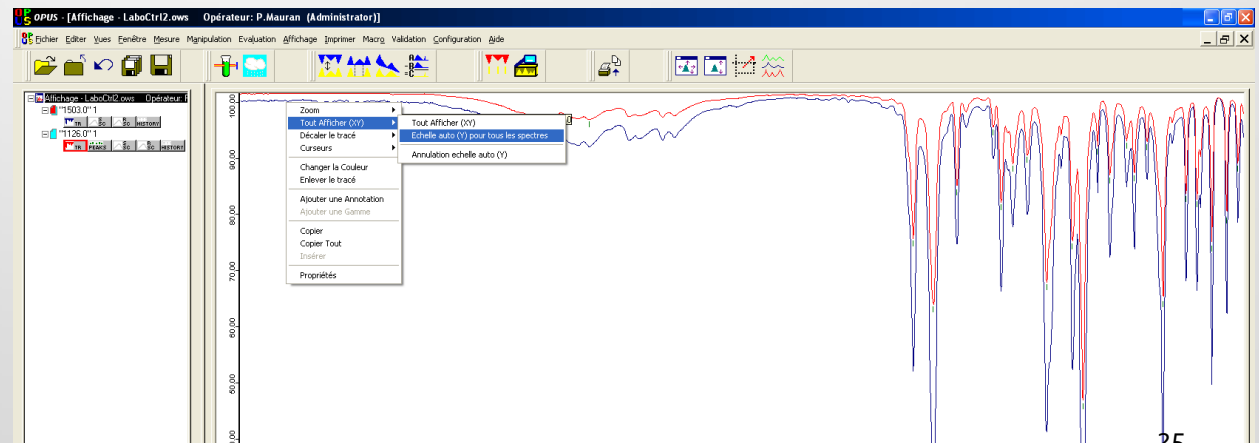
Éventuellement solubilité

(Selon monographie Ph Eur)

Si sel > caractérisation du sel commercial  
(ex. Chl. de morphine) > R<sup>n</sup> des chlorures

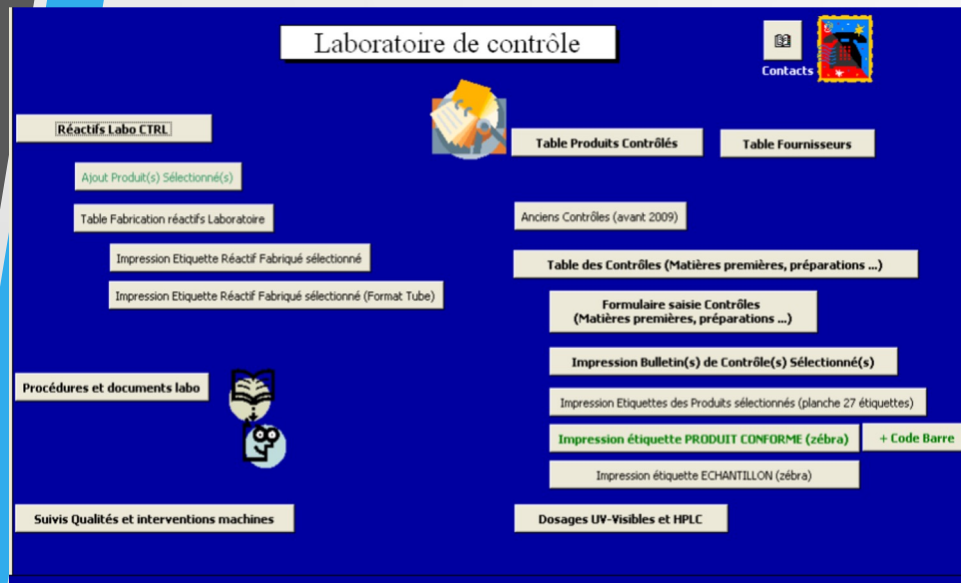
**Identification:**  
**Spectroscopie infra rouge (FTIR)**  
Vs Substance Chimique de Référence

Bruker Alpha II



# Applications au CHU de Montpellier

## Après le contrôle

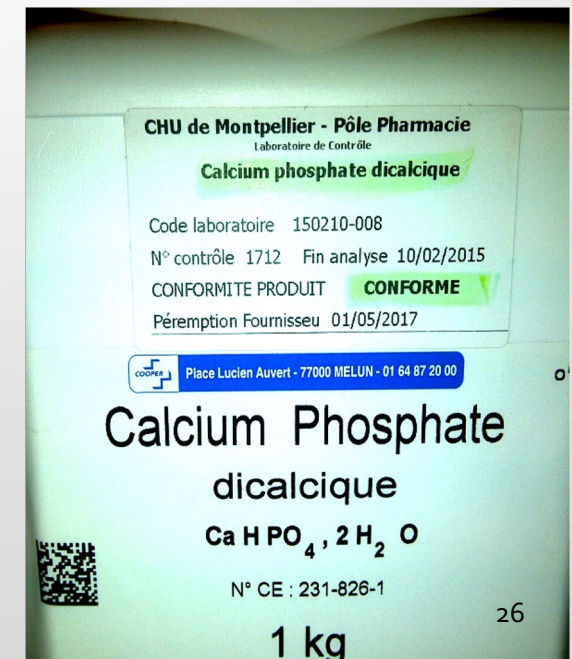


Saisie informatique du contrôle



Réalisation de l'échantillothèque

Impres	N° de	Date de réce	Désignation du produit	Nature Produit	Fournisseur	Fabricant	Numéro de lot	Date péremption Fc	Conditionnemen	Quanti
	1684	08/01/2015	Gélules vides en gélatine T4 Rose transparent	Matière première pharmaceutiq	LGA		410011	01/09/2018	Sachet plastique	1000*2



Etiquette de Conformité

## Après le contrôle

### Bulletin d'analyse

- Les documents et l'échantillothèque sont à **conserver 5 ans**
- Ce document doit être **signé** par la **Pharmacien Responsable**
- Une fois que le document est **signé**, les **produits contrôlés peuvent sortir du laboratoire.**

Microsoft Access - [f Produits Contrôlés à Imprimer : Formulaire]

Fichier Edition Affichage Insertion Format Enregistrements Outils Fenêtre ?

Tahoma 12

 **CHU MONTPELLIER**  
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

**POLE PHARMACIE**  
**UAP Préparations Contrôlés**  
**Laboratoire de Contrôle Physico-Chimique - UIC 2786**  
**Tél. : 04.67.33.20.29**

*Bulletin d'analyse physico-chimique*

UAP Préparations Contrôlés **Numéro de contrôle : 1684**

<b>ORIGINE DE L'ECHANTILLON</b>	<b>IDENTIFICATION LABORATOIRE</b>
Désignation du produit: Gélules vides en gélatine T4 Rose transparent	Code laboratoire: 150108-017
Fournisseur: LGA	Date prélèvement: 08/01/2015
Fabricant:	Date péremption Fournisseur: 01/09/2018
Numéro de lot: 410011	Quantité prélevée: 7
Date de réception: 08/01/2015	Préleveur: EM
Conditionnement: Sachet plastique	Référence: Ph Eur 2001:0016
Quantité: 1000*2	Numéro de procédure:

**CARACTERES**

Description: Gélule à enveloppe préfabriquée constituée de deu: CONFORME

**IDENTIFICATIONS**

Identification 1: Spectre FTIR CONFORME

Identification 2:

Identification 3:

Identification 4:

**ESSAIS**

Essai 1: Dissolution à 37°C <30mn CONFORME

Essai 2:

Essai 3:

Essai 4:

**DOSAGE**

Elément dosé: **Conclusion Dosage:**

Valeur Dosage:

Titre ou %:

Date fin d'analyse: 08/01/2015

Analyste: EM

**CONFORMITE DU PRODUIT: CONFORME**

**REMARQUES:**

Lot déjà contrôlé cf n° 1605

Date édition  
17/02/2015

Le responsable des laboratoires  
Philippe MAURAN  
Pharmacien  
Praticien Hospitalier

# Applications au CHU de Montpellier



Laboratoire de physico-chimie  
(UF2786)



Contrôle MP pharmaceutiques  
+/- conditionnement

Contrôle mensuel des eaux de dialyse

Contrôle des préparations hospitalières

# Que disent les BPP ?

## CONTRÔLE DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES TERMINÉES

### 6.57 Les contrôles comprennent :

- les paramètres critiques du procédé de préparation nécessitant éventuellement des contrôles intermédiaires ;
- les aspects pharmacotechniques ;
- les aspects physico-chimiques ;
- les aspects microbiologiques, le cas échéant ;
- les systèmes d'enregistrement (chromatogrammes, vidéo...) ;

### 6.60 Exemples de contrôles pouvant être attendus (liste non limitative) :

- pour toutes les formes pharmaceutiques :
  - des contrôles sur la quantité et qualité de MPUP mises en œuvre, les caractères organoleptiques de la préparation, le rendement... ;
  - un contrôle de l'étiquetage.
- pour les formes pharmaceutiques multi-doses :
  - une vérification des quantités (volume, masse...) ;
  - le contrôle du dispositif d'administration le cas échéant.

6.61 Pour les formes pharmaceutiques unitaires, une uniformité de masse est réalisée selon les normes de la Pharmacopée<sup>18</sup> ou selon une méthode adaptée et équivalente à la Pharmacopée.

6.62 Pour les préparations destinées à être stockées, ou lorsqu'un lot de préparations est destiné à plus de 10 patients, une uniformité de teneur<sup>19</sup> est réalisée.

Si ce contrôle n'est pas mis en place, la mise en œuvre d'un ou plusieurs contrôles intermédiaire(s) ou final(aux) permettant de s'assurer de la bonne qualité de la préparation terminée, est organisé. Ce peut être le cas par exemple lors de la réalisation de gélules contenant uniquement la substance active.

# Applications au CHU de Montpellier

## Contrôle des préparations hospitalières et magistrales

### 3 techniques analytiques principales :

- Titrimétrie manuelle ou titrateur automatique
- **Méthodes spectrales :**
  - > Spectrophotométrie UV-Visible
  - > Spectrophotométrie d'absorption/émission atomique
  - > HPLC avec détection UV +++

**Objectifs :** Libérer un lot sur la base de la **teneur expérimentale en p. a.**,  
l'**uniformité de cette teneur** et l'**identité du p.a.**

# Chimie des solutions

## Différentes méthodes titrimétriques :

- **Protométrie :**

- ensemble des réactions chimiques en solution qui mettent en jeu des protons.
- elle permet de déterminer la quantité de protons échangés au cours d'une réaction de neutralisation acide-base.
- elle est donc mise en œuvre pour le dosage de molécules ou d'ions à caractère acide ou basique. »

**Intérêt : de nombreux principes actifs possèdent une fonction acide ou basique**

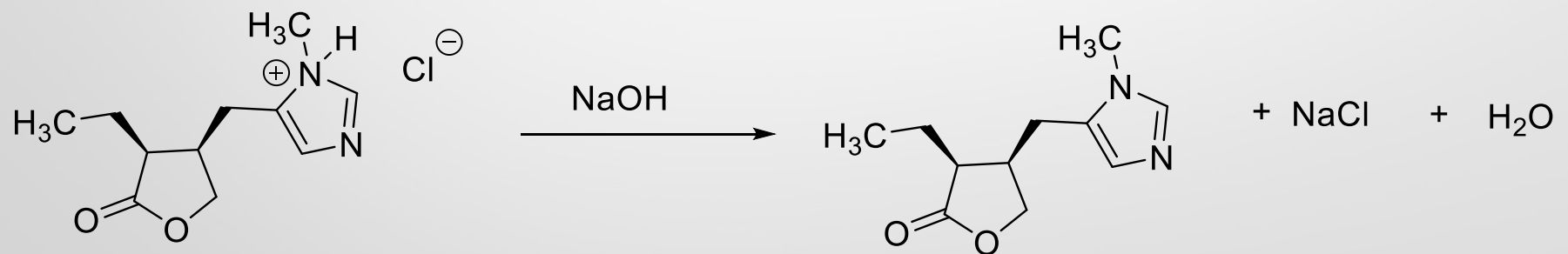
- *autres méthodes : complexométrie, oxydo réduction*

## Titrimétrie manuelle

Application: Dosage du Chlorhydrate de pilocarpine 0,064 %  
par de la soude 0,01 N

indic. Hypertension intra-oculaire

- Protométrie en milieu aqueux
- Réaction d'une base forte (NaOH : la soude) sur un acide.

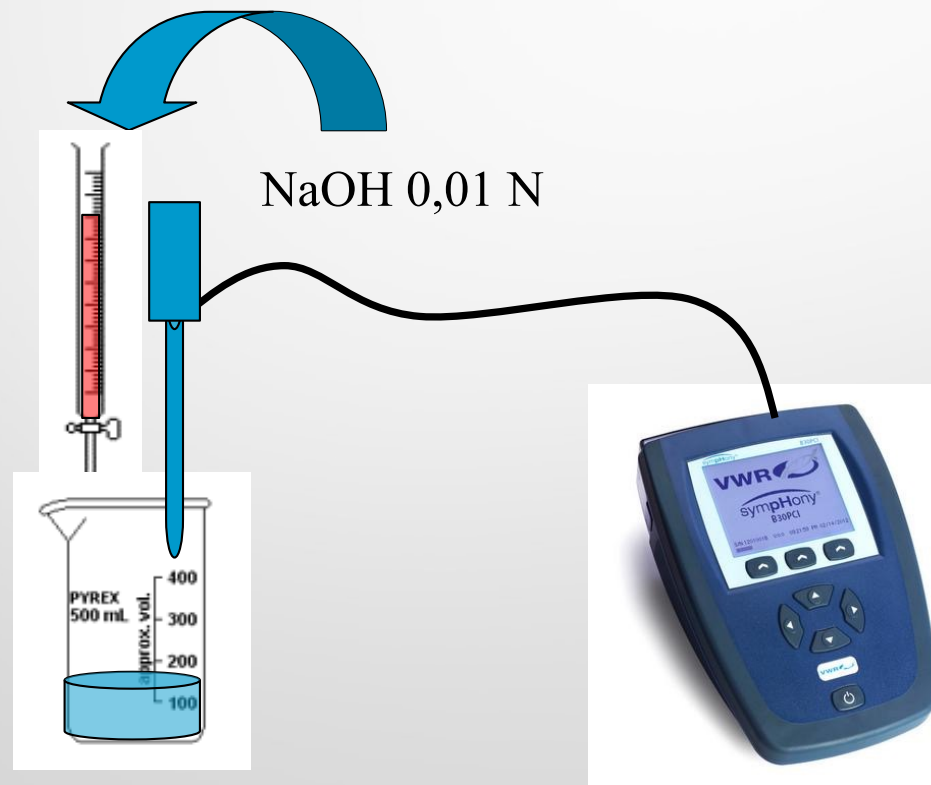




# Application: Dosage du Chlorhydrate de pilocarpine 0,064 % par de la soude 0,01 N

## Méthode automatique

Mesure évolution tension (mV) de la solution au fur et à mesure des ajouts de NaOH 0,01 N : le point d'équivalence indique l'équivalence entre le nombre de molécules de pilocarpine et celui de soude



x	y
Vol NaOH 0,01N	mV
0,00	152,10
0,50	120,90
1,00	58,70
1,50	36,70
2,00	23,10
2,50	15,70
3,00	9,10
3,50	2,60
4,00	-2,80
4,50	-7,40
5,00	-11,40
5,50	-15,80
6,00	-19,60
6,50	-23,80
7,00	-27,60
7,50	-31,60
8,00	-35,50
8,50	-39,80
9,00	-44,60
9,50	-48,80
10,00	-54,30
10,50	-60,60
11,00	-67,40
11,50	-76,60
12,00	-85,80
12,50	-102,80
13,00	-126,10
13,50	-149,80
14,00	-163,70
14,50	-176,80
15,00	-186,80
15,50	-195,40
16,00	-202,80
16,50	-210,10
17,00	-214,90
17,50	-220,30
18,00	-224,80
18,50	-227,50
19,00	-229,60
19,50	-232,10
20,00	-234,20
20,50	-236,40
21,00	-238,30
21,50	-239,80
22,00	-241,60
22,50	-243,00
23,00	-244,50
23,50	-245,90
24,00	-247,10
24,50	-248,40
25,00	-249,60

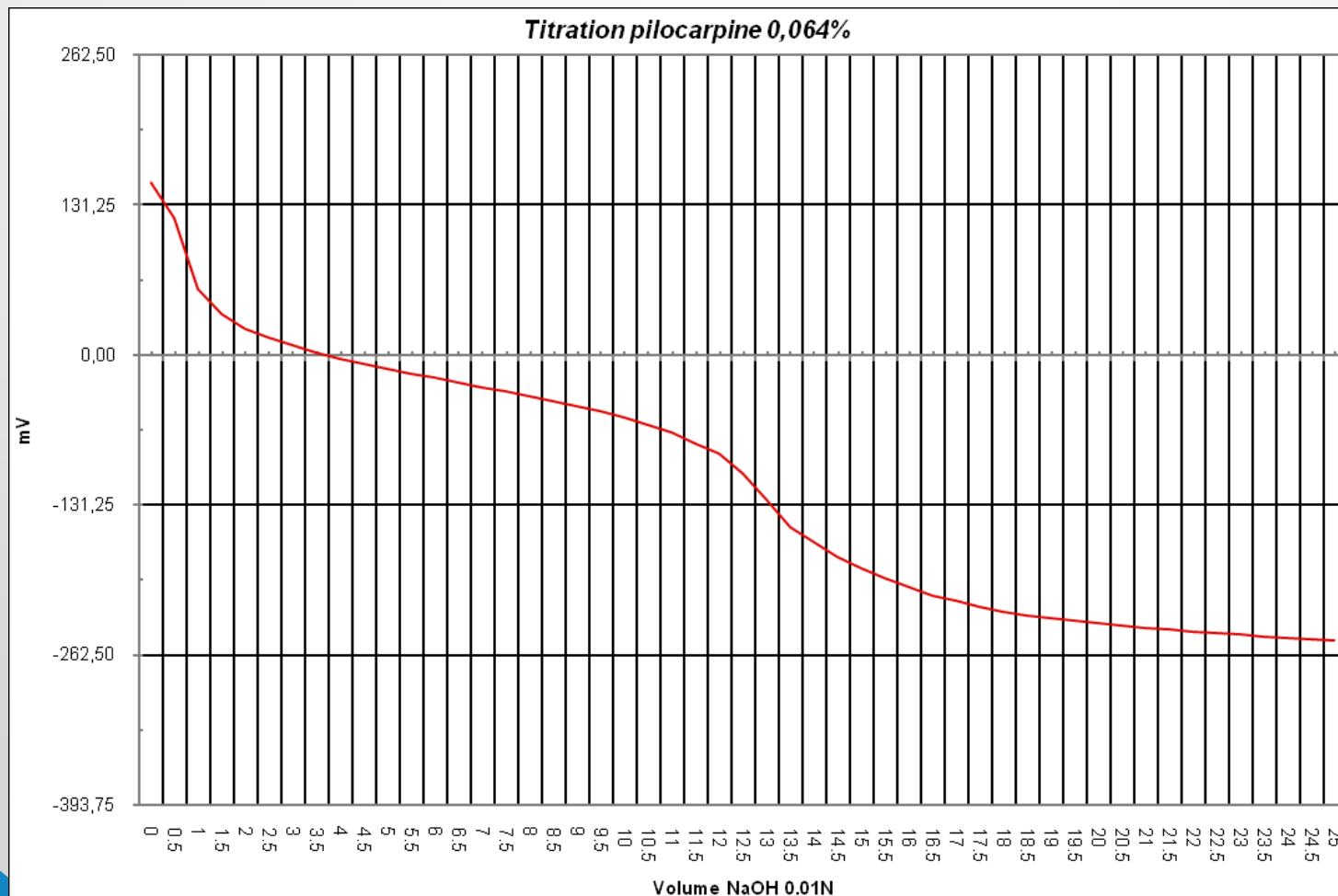
50 ml Chlorhydrate de pilocarpine 0,064 %

pH mètre  
en mode voltmètre

# Application: Dosage du Chlorhydrate de pilocarpine 0,064 % par de la soude 0,01 N

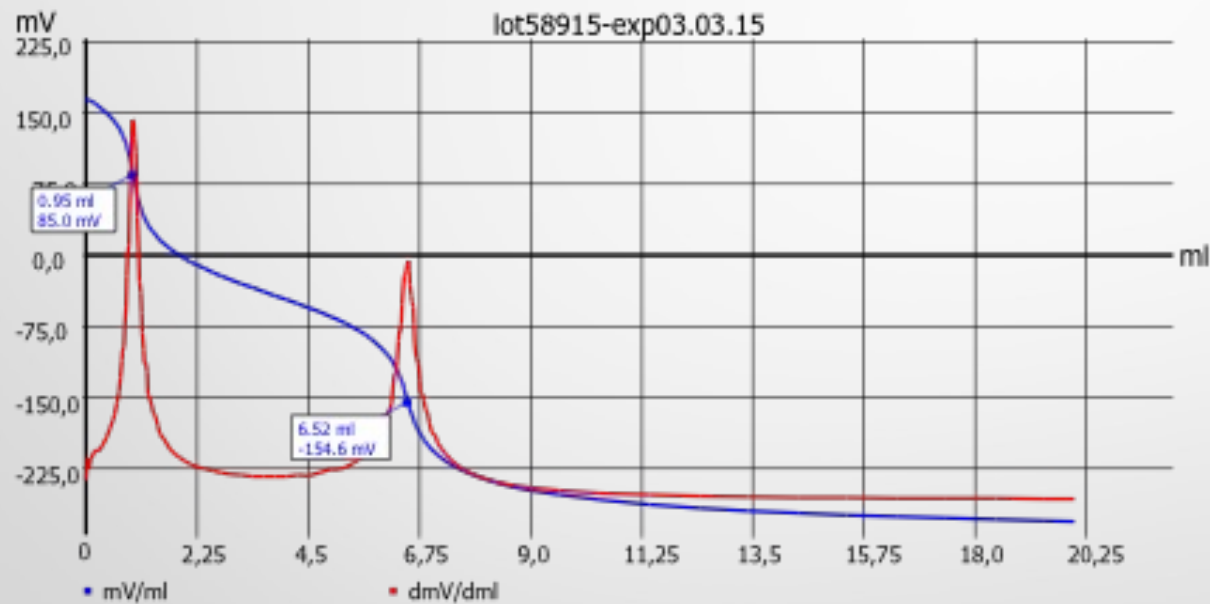
Abscisse : Volume de NaOH 0,01 N

Ordonnée : lecture de la tension en mV sur le pH mètre



# Application: Dosage du Chlorhydrate de pilocarpine 0,064 % par de la soude 0,01 N

## Méthode automatique



Taux mesuré : 106,33%



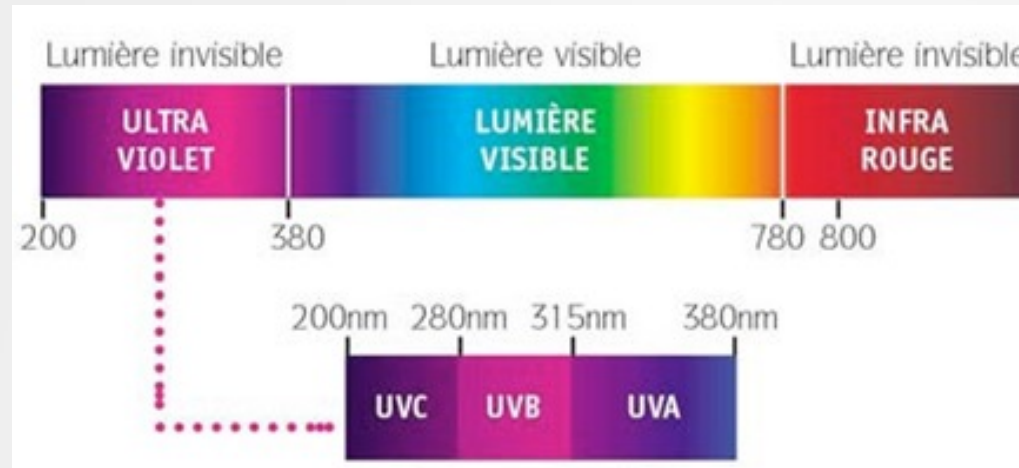
## Points clés chimie des solutions

- Méthodes **simples, rapides, peu coûteuses** et **précises**
- Utilisables sur les matières premières et sur des préparations simples
- Permettent de doser mais nécessitent une identification de la molécule selon une autre technique
- Défaut : attention aux titres des solutions particulièrement les faiblement titrées (se détitrent brutalement)

# Méthodes spectrales

- > Spectrophotométrie UV-Visible
- > Spectrophotométrie d'absorption/émission atomique
- > Dosage HPLC avec détection UV +++

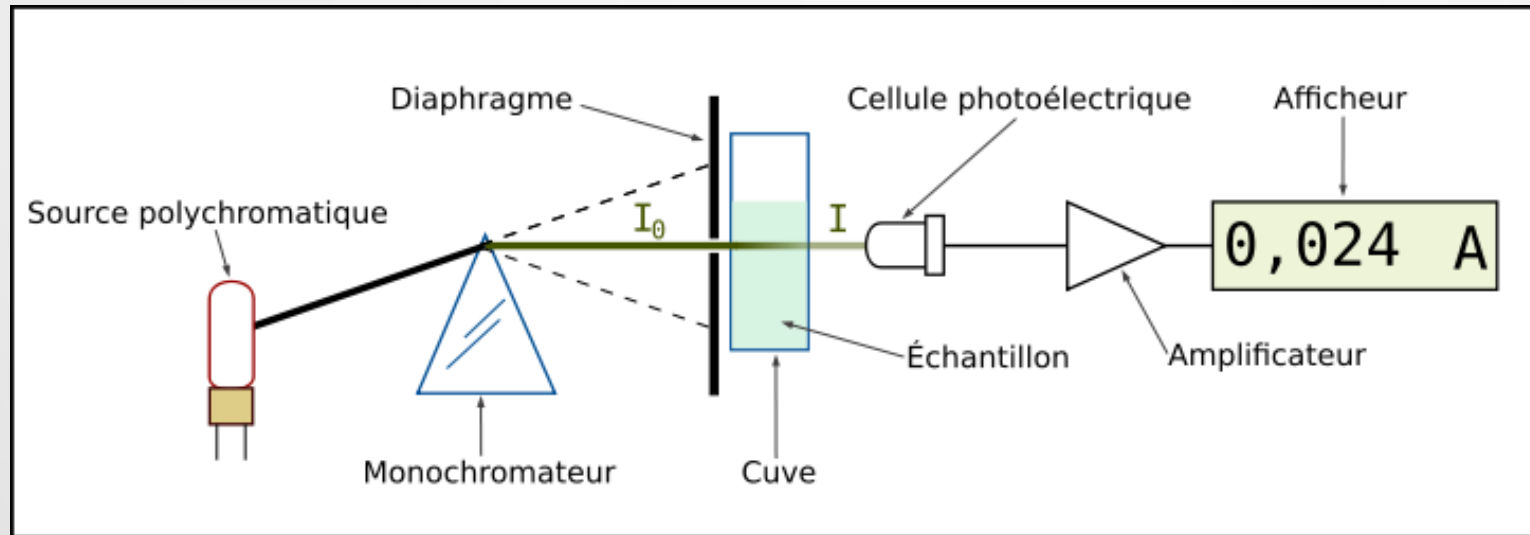
## Spectre électromagnétique



## Points Clés Spectrophotométrie d'absorption UV-visible

- **Méthode quantitative** (loi beer lambert utilisable)
- Permet de doser des molécules en faible concentration
- Nécessite la mise en solution de la molécule à doser
- Nécessité d'utiliser des cuves adaptées au domaine spectral
- **Méthode sensible mais qui ne perçoit que certaines parties des molécules à doser (groupement chromophores)**

# Spectrophotométrie d'absorption UV-visible



Plus l'échantillon est concentré, plus il absorbe la lumière dans les limites de proportionnalité énoncées par la [loi de Beer-Lambert](#)

La **relation de Beer-Lambert** décrit que, à une longueur d'onde  $\lambda$  donnée, l'absorbance d'une solution est proportionnelle à sa concentration, et à la longueur du trajet optique (distance sur laquelle la lumière traverse la solution).

Alors, pour une solution limpide contenant une seule substance absorbante :

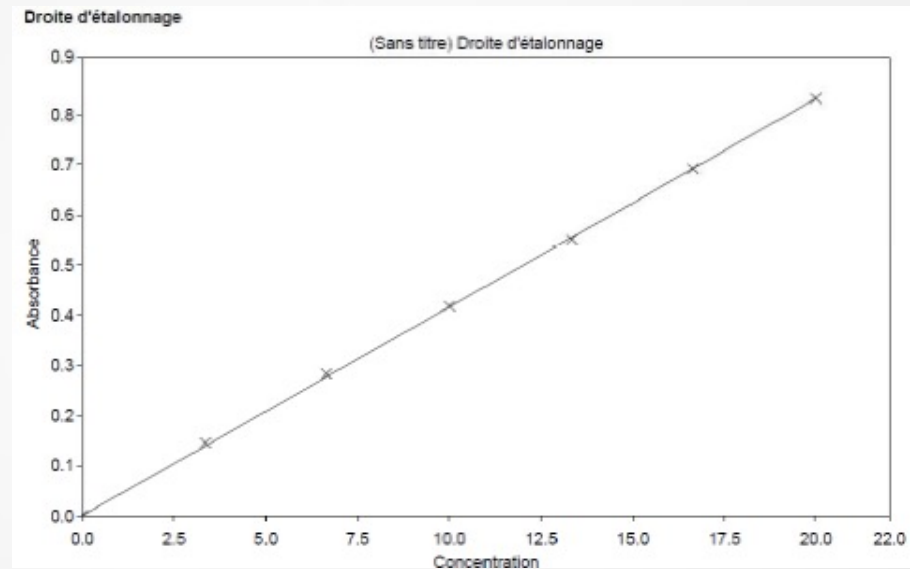
$$A_\lambda = \epsilon_\lambda l c$$

- $A_\lambda$  est l'absorbance ou la densité optique (sans unité) de la solution pour une longueur d'onde  $\lambda$  ;
- $c$  (en  $\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}$ ) est la concentration de la substance absorbante ;
- $l$  (en cm) est la longueur du trajet optique ;
- $\epsilon_\lambda$  (en  $\text{m}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ) est le coefficient d'extinction molaire de la substance absorbante en solution. Il rend compte de la capacité de cette substance à absorber la lumière, à la longueur d'onde  $\lambda$ .

## Application Spectro UV-Visible – Résultats

ex : Dosage seringue Céfuroxime de sodium 10mg/ml

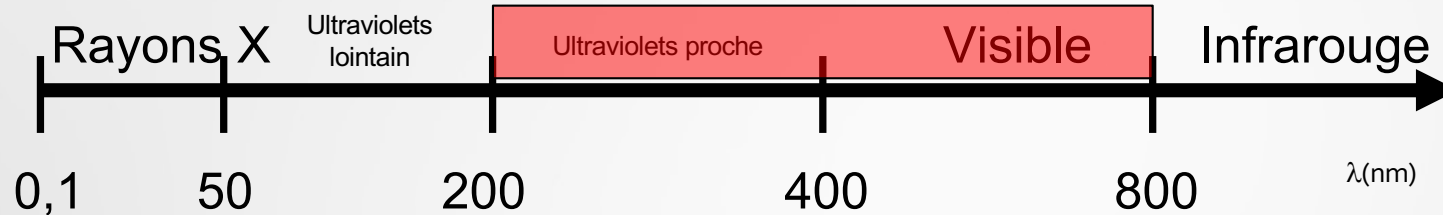
Etalon	Concentration (mg/L)	DO
1	0	0
2	3,33	0,145
3	6,66	0,283
4	10	0,418
5	13,33	0,55
6	16,66	0,692
7	20	0,831



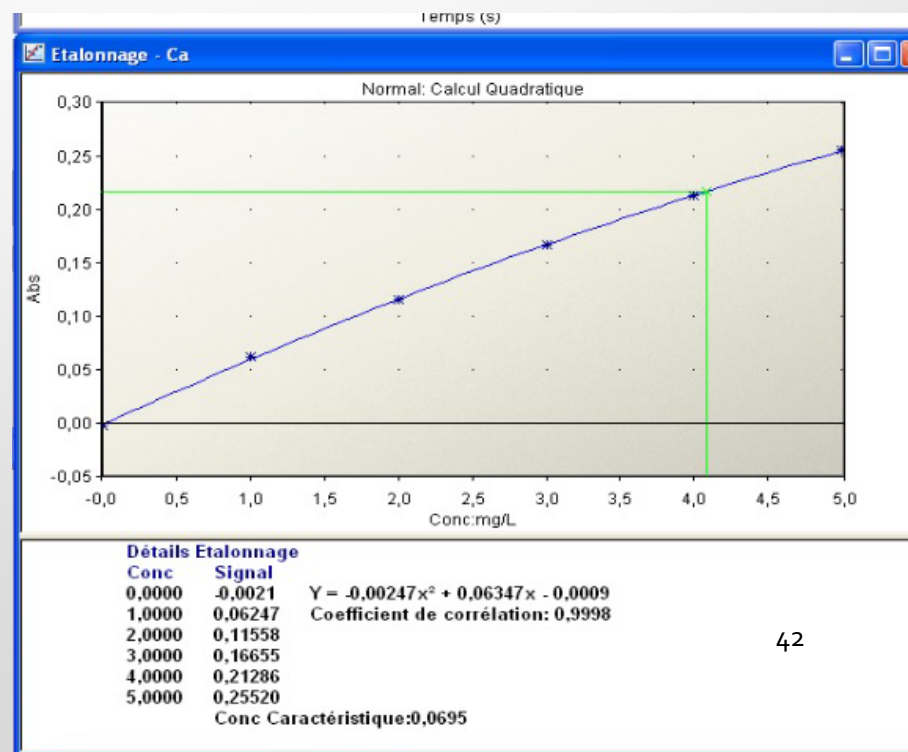
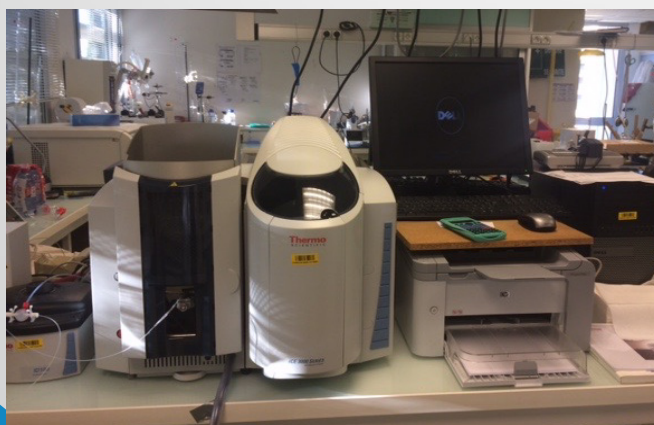
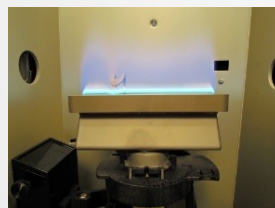
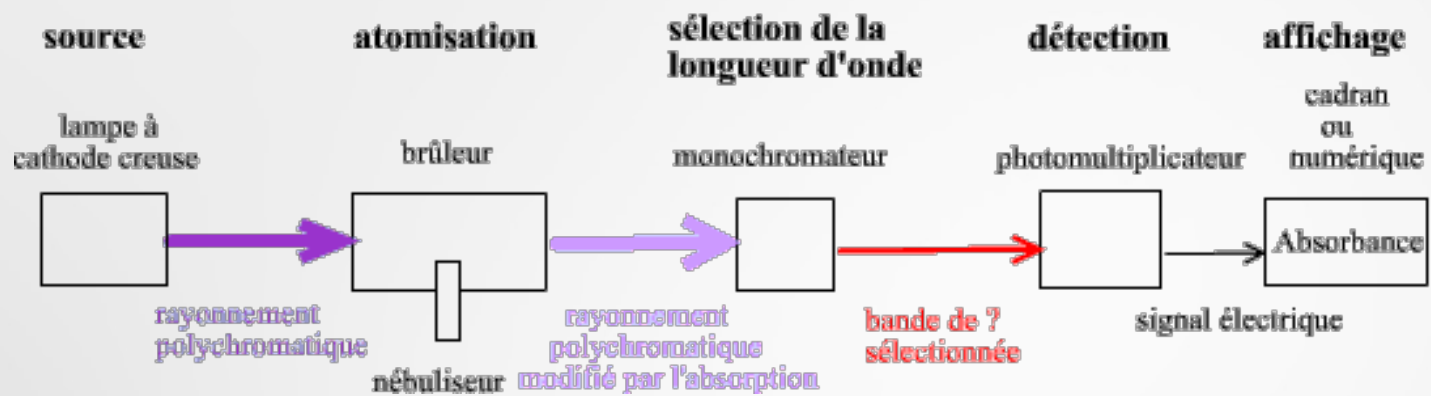
EQ	DO	Concentration Théorique (mg/L)	Concentration mesurée (mg/L)	% Th Vs M
1	0,199	5	4,78	95,67
2	0,400	10	9,61	96,15
3	0,588	15	14,13	94,23
<b>Lot 1</b>	<b>0,404</b>	<b>10</b>	<b>9,71</b>	<b>97,11</b>
<b>Lot 2</b>	<b>0,418</b>	<b>10</b>	<b>10,04</b>	<b>100,48</b>



# Points Clés Spectrophotométrie d'absorption (SAA) et d'émission atomique (SEA)



- **Méthode quantitative**
- Permet de doser des **atomes**
- Nécessite la mise en solution de l'entité à doser
- Méthode très sensible et très spécifique d'un atome donné
- Méthode de référence pour le dosage des ions Sodium, potassium, calcium et magnésium dans l'eau de dialyse (médicament inscrit à la Pharmacopée)
- Longue à réaliser : de 1h à 2h pour un dosage avec gamme et échantillons qualifiés

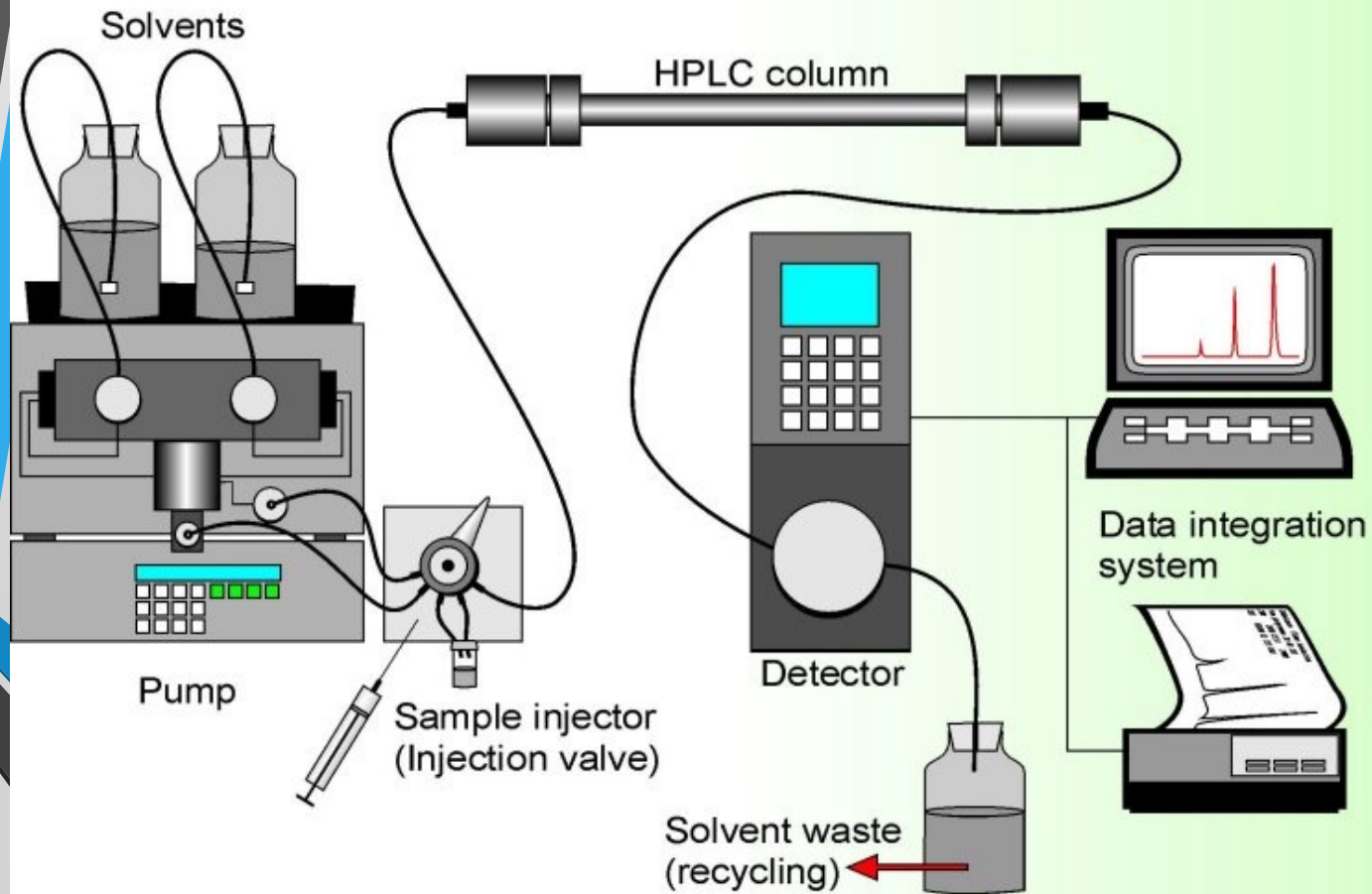


## Points clés dosage par chromatographie liquide haute pression (HPLC) couplé à l'UV-Visible

- Méthode **qualitative et quantitative**
- Méthode entraînant la destruction de l'échantillon
- Permet d'identifier des molécules très diverses
- Nécessite mise en solution
- **Très adaptée à déceler des entités minoritaires (produits de dégradation)**  
=> très utilisée pour études de stabilité
- **Très longue** (de minimum 2 heures à plusieurs dizaines d'heures)

# Appareillage HPLC

## SCHEME OF A HPLC SYSTEM



# Applications au CHU de Montpellier

## Contrôle des préparations hospitalières et magistrales

**Détermination de conditions expérimentales** permettant de **détecter** et **quantifier** le principe actif

(Ex. HPLC/UV-visible : choix de la colonne, conditions d'éluion, gamme des concentrations utilisables pour rester dans la zone de linéarité de la loi de Beer-Lambert)

Quelque soit la méthode retenue il faut valider la méthode  
Et réaliser une étude de stabilité

### ■ Validation

- ❑ "Le but de la validation d'une méthode d'analyse est de démontrer qu'elle correspond à l'usage pour lequel elle est prévue"
- ❑ Ensemble des opérations nécessaires pour prouver que le protocole est suffisamment exacte et fiable pour avoir confiance dans les résultats fournis et ceci pour un usage déterminé

# Applications au CHU de Montpellier

## Contrôle des préparations hospitalières et magistrales

### 1. Validation de la méthode

## Critères de validation

- Spécificité
  - Linéarité
  - Exactitude
  - Fidélité
- Intervalle d'application
  - Limite de détection
  - Limite de quantification
  - Robustesse

Applications au CHU de Montpellier  
Contrôle des préparations hospitalières et magistrales

1. Validation de la méthode

Spécificité

Specificity

- "Capacité de la méthode de permettre une évaluation non équivoque de l'analyte en présence de composants qui sont susceptibles d'être présents"
  - Capacité de faire la discrimination analyte /substances interférentes
  - Absence d'interférences

Cas des impuretés éventuelles et surtout des excipients (= matrice)

Cet effet de matrice peut être évité ou minimisé par un travail préalable de l'échantillon  
>> recherche des meilleures conditions d'extraction du P.A.

# Applications au CHU de Montpellier

## Contrôle des préparations hospitalières et magistrales

### 1. Validation de la méthode\_linéarité

#### Linéarité

#### Linearity

- "Capacité dans un intervalle donné d'obtenir des résultats de dosage directement proportionnels à la concentration ou à la quantité d'analyte dans l'échantillon"
  - Relation linéaire signal - concentration
- Exemple méthode CLHP, vérifiée par injection de
  - solutions étalons d'analyte : linéarité de la gamme d'étalonnage
  - Solutions ⇔ échantillons reconstitués concentrations d'analyte différentes : linéarité de la méthode

$n \geq 5$  concentrations

$n \geq 3$  répétitions de chaque niveau

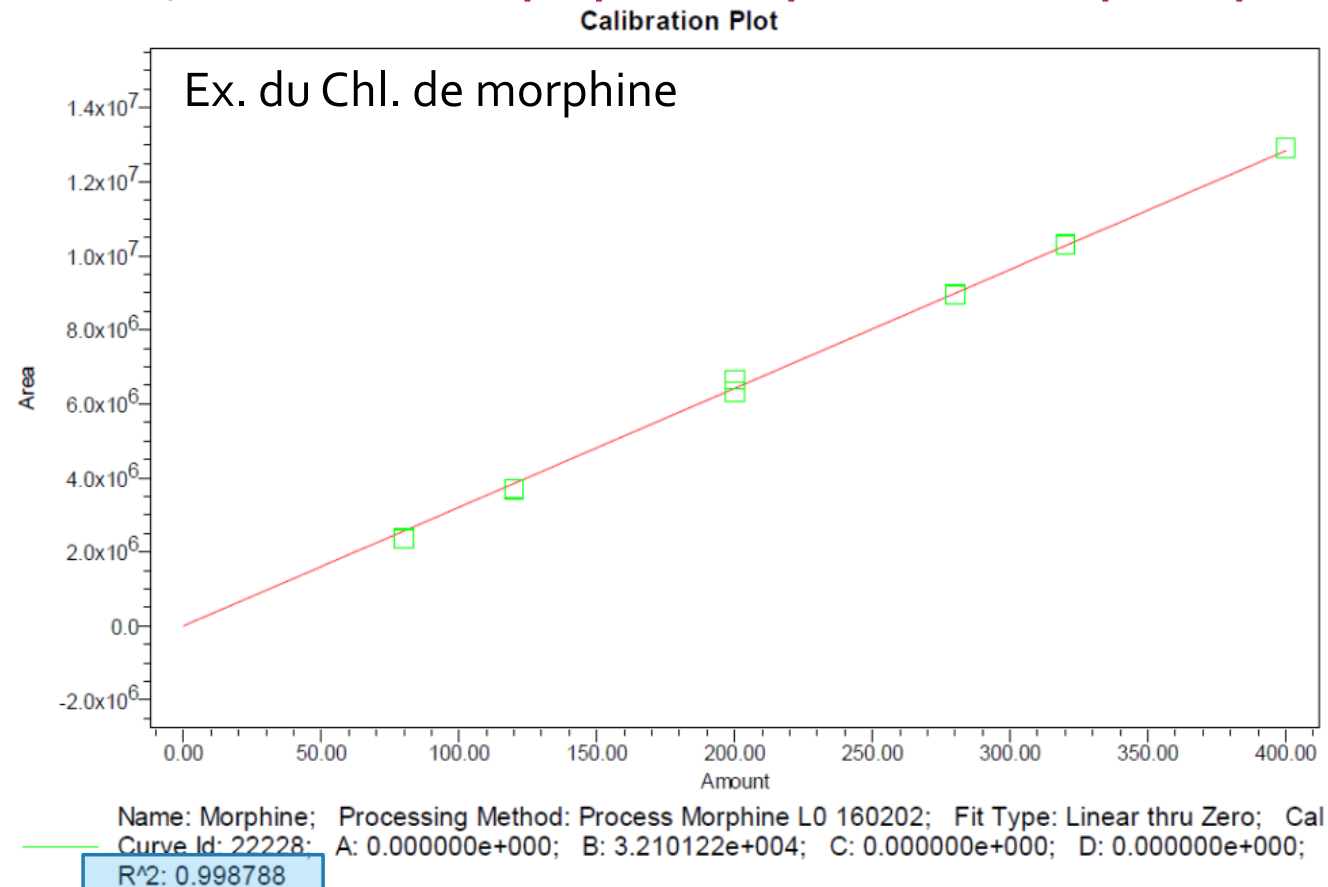


# Applications au CHU de Montpellier

## Contrôle des préparations hospitalières et magistrales

### 1. Validation de la méthode\_linéarité

**Gamme étalon avec 6 concentrations.**  
**Chaque étalon est injecté en triplicate.**  
**Les solutions étalon sont préparées à partir Chl. Morphine pur.**



# Applications au CHU de Montpellier

## Contrôle des préparations hospitalières et magistrales

### 1. Validation de la méthode\_exactitude

**Exactitude** (justesse)

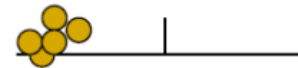
**Accuracy**

- "Etroitesse d'accord entre la valeur trouvée et la valeur acceptée soit comme valeur conventionnellement vraie soit comme valeur de référence"

écart d'une valeur obtenue / valeur considérée comme exacte



Exact, fidèle



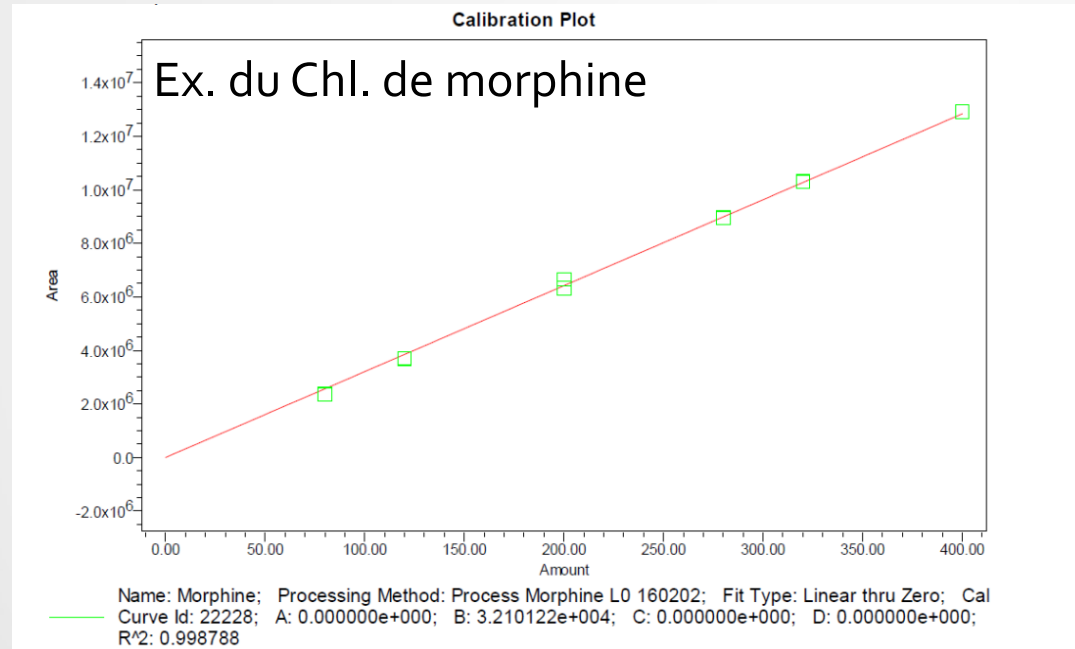
Inexact, fidèle

>> Utilisation d'échantillons qualité EQ et dosage avec gamme étalon  
En pratique en erreur acceptée **+/- 5% max.**

# Applications au CHU de Montpellier

## Contrôle des préparations hospitalières et magistrales

### 1. Validation de la méthode\_exactitude



Théorie

EQ<sub>1</sub> = 100mg/L

EQ<sub>2</sub> = 200mg/L

EQ<sub>3</sub> = 300mg/L

Date Acquired	Amount	Inj	SampleName	Channel	RT	Area	Height	Units	Vial
03/02/2016 14:24:50 CET	102.803	1	EQ1 Morphine 100mg/L	W2489 ChA	4.437	3300088	170970	mg/L	3
03/02/2016 14:32:41 CET	102.517	2	EQ1 Morphine 100mg/L	W2489 ChA	4.437	3290930	171012	mg/L	3
03/02/2016 14:40:32 CET	102.326	3	EQ1 Morphine 100mg/L	W2489 ChA	4.442	3284802	171051	mg/L	3
03/02/2016 14:48:26 CET	201.287	1	EQ2 Morphine 200mg/L	W2489 ChA	4.299	6461543	273743	mg/L	4
03/02/2016 14:56:17 CET	201.354	2	EQ2 Morphine 200mg/L	W2489 ChA	4.303	6463700	274218	mg/L	4
03/02/2016 15:04:08 CET	201.349	3	EQ2 Morphine 200mg/L	W2489 ChA	4.303	6463548	273991	mg/L	4
03/02/2016 15:12:19 CET	301.386	1	EQ3 Morphine 300mg/L	W2489 ChA	4.194	9674856	359875	mg/L	5
03/02/2016 15:20:10 CET	301.366	2	EQ3 Morphine 300mg/L	W2489 ChA	4.194	9674224	360677	mg/L	5
03/02/2016 15:28:03 CET	301.503	3	EQ3 Morphine 300mg/L	W2489 ChA	4.194	9678614	360528	mg/L	5

+/-5% OK  
Pour les 3 EQ

# Applications au CHU de Montpellier

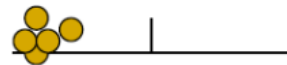
## Contrôle des préparations hospitalières et magistrales

### 1. Validation de la méthode\_fidélité

## Fidélité

## Precision

- " Etroitesse d'accord entre une série de mesures obtenues dans des conditions prescrites à partir de prises d'essais multiples provenant d'une même échantillon homogène"
- ou degré de dispersion des résultats
- ou écart aléatoire de valeurs / valeur moyenne



Fidèle, inexact



Non fidèle, inexact

# Applications au CHU de Montpellier

## Contrôle des préparations hospitalières et magistrales

### 1. Validation de la méthode\_fidélité

- Fidélité ↔ erreurs aléatoires
- Répétabilité
- Fidélité intermédiaire
- Reproductibilité

# Applications au CHU de Montpellier

## Contrôle des préparations hospitalières et magistrales

### 1. Validation de la méthode\_fidélité

## Fidélité, répétabilité

## Repeatability

- "La répétabilité exprime la fidélité évaluée dans des conditions opératoires identiques et dans un court intervalle de temps"

Déterminée à partir d'un même échantillon, évaluée dans des conditions opératoires identiques (même analyste, même équipement, même laboratoire,...) et dans un court intervalle de temps

- Répétabilité de la mesure :  $n \geq 6$  même échantillon

# Applications au CHU de Montpellier

## Contrôle des préparations hospitalières et magistrales

### 1. Validation de la méthode\_fidélité

#### Fidélité, fidélité intermédiaire

Intermediate precision

- "La fidélité intermédiaire exprime la variabilité intra-laboratoire : jours différents, analystes différents, équipements différents, etc... "

#### Fidélité, reproductibilité

Reproducibility

- " La reproductibilité exprime la variabilité inter laboratoires (études collaboratives) habituellement appliquées à la standardisation de la méthodologie"

- Déterminations à partir d'un même échantillon

# Applications au CHU de Montpellier



Laboratoire de physico-chimie  
(UF2786)



Contrôle MP pharmaceutiques  
+/- conditionnement

**Contrôle mensuel des eaux de dialyse**

Contrôle des préparations hospitalières



# Applications au CHU de Montpellier

## Contrôle mensuel des eaux de dialyse

Textes réglementaires : [monographies Ph. Eur. 1167](#) (qualité de l'eau)  
circulaires DGOS du [7](#) et [20](#) juin 2000 (cadre réglementaire)

L'eau alimente les générateurs de dialyse est pharmaceutique.

Il s'agit donc d'un médicament dont la qualité est sous la responsabilité du pharmacien.

Qualité microbiologique, endotoxinique et physico-chimique  
(hebdomadaire)                      ((bi)mensuel)                      (mensuel)

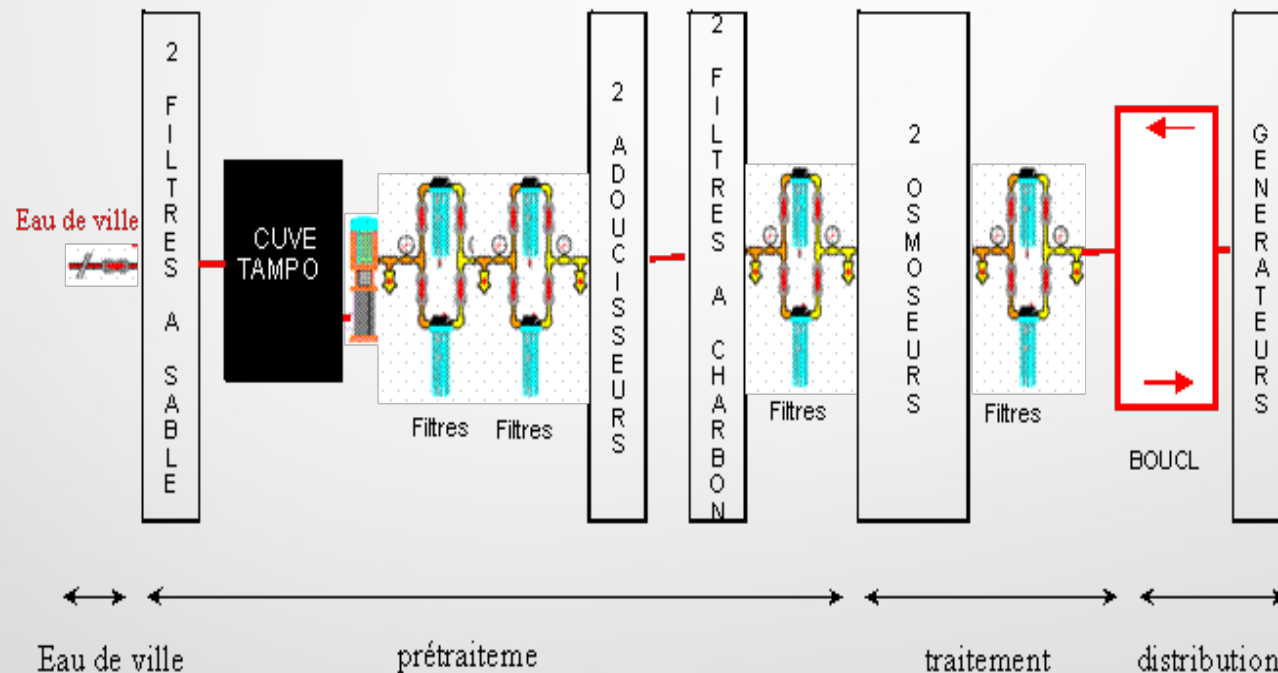
*Circulaire DGOS 2000*: « Il est préconisé de surveiller, au moins trimestriellement, les paramètres physico-chimiques figurant dans la monographie n ° 1167 de la Ph. Eur. »

# Applications au CHU de Montpellier

## Contrôle mensuel des eaux de dialyse (CHU de MTP)

2 outils de production de cette eau qui alimente les générateurs de dialyse:

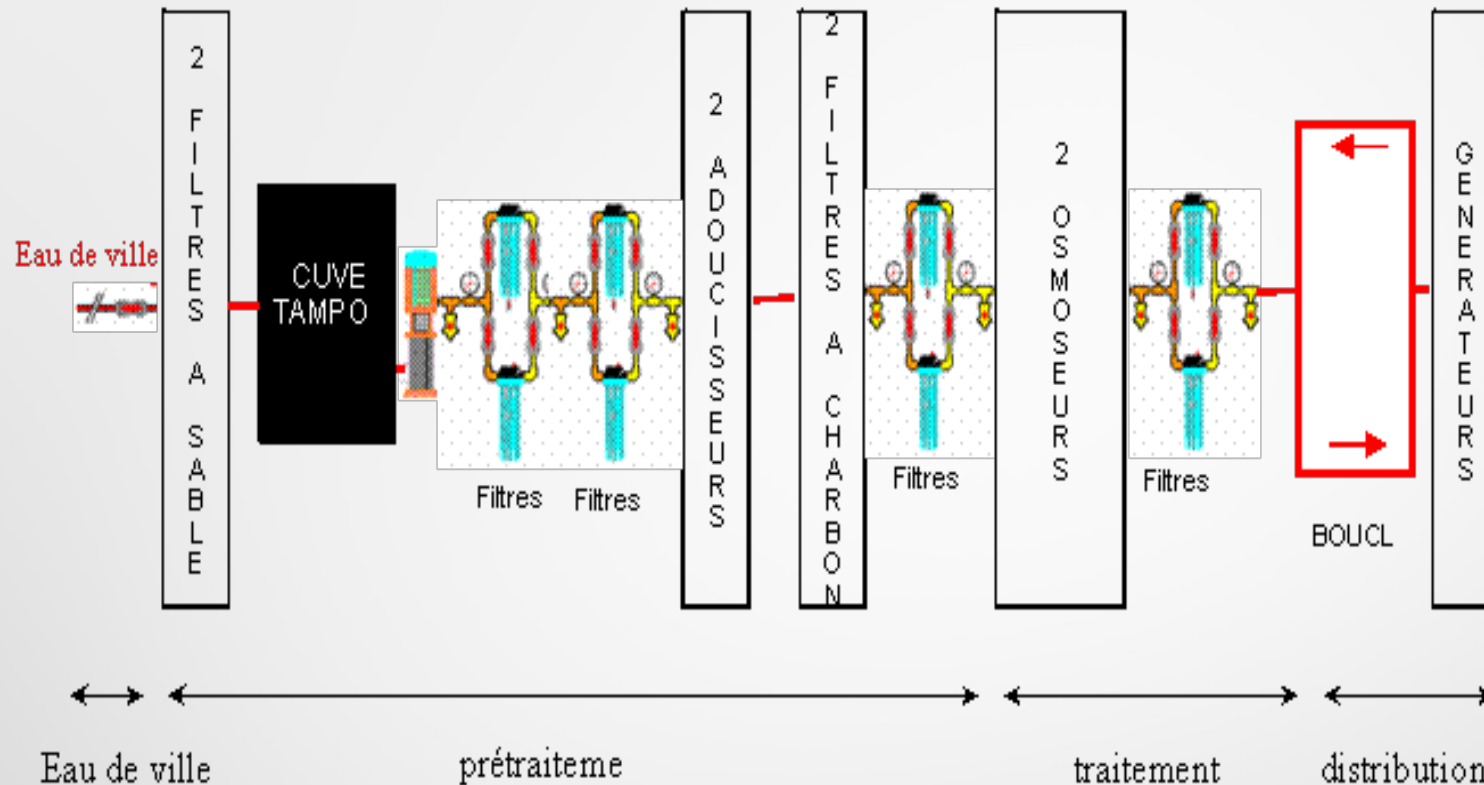
- **Les centrales** (ADV pédiatrie, NSI et réamédicale)



- **Mini-centrales Lopez** mobiles (une zoaine)



## Principe du traitement de l'eau de ville identique dans les 2 cas:



**Filtres** : filtration  $\mu$ métrique qui permet d'éliminer les particules en suspension

**Adoucisseur** : résines échangeuses d'ions qui réduisent la dureté de l'eau (échange le  $\text{Ca}^{2+}$  et le  $\text{Mg}^{2+}$  de l'eau contre du  $\text{Na}^+$ )

**Filtre à charbon** : adsorption chlore libre, chloramines, polluants organiques, substces oxydables

**Osmose inverse** : retire 90% des minéraux dissous dans l'eau, les organiques, bactéries, pyrogènes, métaux lourds

# Applications au CHU de Montpellier

## Contrôle mensuel des eaux de dialyse (CHU de MTP)

Textes réglementaires : [monographies Ph. Eur. 1167](#) (qualité de l'eau)  
circulaires DGOS du [7](#) et [20](#) juin 2000 (cadre réglementaire)

### Contrôles physico-chimique

#### Pq les faire?

En raison de la TOXICITE DES CONTAMINANTS DE L'EAU POUR HD

Les contaminants connus à ce jour sont classiquement répartis en 3 groupes.

#### 1.1. Contaminants inorganiques solubles

##### 1.1.1. Les cations

- **Sodium et potassium**

Le sodium et le potassium, qui peuvent être relargués en quantité importante par les résines échangeuses d'ions saturées, sont à l'origine d'accidents gravissimes : HTA, oedème pulmonaire, vomissements, confusion, tachycardie, tachypnée, coma et mort.

Seuil limite de toxicité : 300 mg/l (13 050 mmol/l)

- **Calcium et magnésium**

Le calcium et le magnésium sont responsable du syndrome de « l'eau dure », caractérisé par nausées, vomissements, flush, hyper ou hypotension, myalgie...

Seuil limite de toxicité : 88 mg/l (2.2 mmol/l)

# Applications au CHU de Montpellier

## Contrôle mensuel des eaux de dialyse (CHU de MTP)

Textes réglementaires : [monographies Ph. Eur. 1167](#) (qualité de l'eau)  
circulaires DGOS du [7](#) et [20](#) juin 2000 (cadre réglementaire)

### Contrôles physico-chimique

#### Pq les faire?

##### 1.1.1. Les cations

- **Aluminium**

L'aluminium est présent en quantité non négligeable dans l'eau de ville comme agent de floculation. Il a provoqué, chez les malades en HD, de nombreuses démences et encéphalopathies fatales avant d'être incriminé.

Seuil limite de toxicité : 60 µg/l

- **Zinc**

Le zinc peut provenir des canalisations dites en « acier inoxydable », sous l'action de l'eau acide. Il provoque nausées, vomissement, fièvre et anémie.

Seuil limite de toxicité : 0.2 mg/l

- **Cuivre, Hg...**

# Applications au CHU de Montpellier

## Contrôle mensuel des eaux de dialyse (CHU de MTP)

Textes réglementaires : [monographies Ph. Eur. 1167](#) (qualité de l'eau)  
circulaires DGOS du [7](#) et [20](#) juin 2000 (cadre réglementaire)

### Contrôles physico-chimique

#### Pq les faire?

#### 1.1. Contaminants inorganiques solubles

##### 1.1.2. Les anions

- **Chlore**

Le chlore, sous forme minérale (hypochlorite) ou organique (chloramines) dénature l'hémoglobine, provoquant hémolyse, anémie hémolytique et méthémoglobinémie. Le risque est permanent car les services sanitaires municipaux peuvent être obligés de surcharger en chlore l'eau du réseau.

Seuil limite de toxicité : 0.25 mg/l (7.05 mmol/l)

- **Nitrates**

Les nitrates ont pour principale origine les engrais. Métabolisés en nitrites, ils sont responsables de méthémoglobinémie accompagnée de cyanose, hypotension et nausées.

- **Sulfates, fluorures, phosphates...**

# Applications au CHU de Montpellier

## Contrôle mensuel des eaux de dialyse (CHU de MTP)

Textes réglementaires : [monographies Ph. Eur. 1167](#) (qualité de l'eau)  
circulaires DGOS du [7](#) et [20](#) juin 2000 (cadre réglementaire)

### Contrôles physico-chimique

Pq les faire?

#### **1.2. Contaminants organiques solubles**

Le rôle des chloramines a déjà été évoqué plus haut.

Les matières organiques communes dans l'eau sont les acides humiques et fulviques issus de la dégradation de la matière végétale. Habituellement présentes sous forme de colloïdes, elles ont un pouvoir colmatant considérable, renforcé par leur capacité à chélater des métaux naturels polyvalents tels le fer, l'aluminium et la silice, eux-mêmes aptes à former des hydroxydes polymérisés colloïdaux.

# Applications au CHU de Montpellier

## Contrôle mensuel des eaux de dialyse (CHU de MTP)

### Contrôles physico-chimique

Lesquels, Comment et pour quelles normes ? [monographies Ph. Eur. 1167](#)

Les tests de routine font appel :

- majoritairement à des kits prêts à l'emploi ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{NH}_4^+$ )
- des bandelettes (peroxydes, acide peracétique)
- des réactions chimiques ( $\text{F}^-$ , Chlore total)
- pH (pH acceptable entre 5,2 et 7)
- Spectrométrie d'absorption atomique (à flamme acétylène)  
( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ )

