

Manual

Accompagnant le GPHF-Minilab™

Supplément 2017

Volume II

TESTS DE CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE



Une organisation caritative
créée et soutenue
par Merck



Le programme Promoting the Quality of Medicines (PQM), financé par l'U.S. Agency for International Development (USAID), est mis en place par la U. S. Pharmacopeial Convention (USP).

SUPPLÉMENT 2017 AU VOLUME II DES TESTS DE CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE

Rédigé par

Richard W. O. Jähne et Kornelia Dwornik

* * *

Revu par

Sanford Bradby, Yanga Dijiba, Latifa El Hadri, Mustapha Hajjou, Victor Pribluda, Lukas Roth et Souly Phanouvong

* * *

Publié par

le Global Pharma Health Fund (GPHF), une organisation caritative créée et soutenue par Merck à Darmstadt (Allemagne), et le programme Promoting the Quality of Medicines (PQM), mis en place par la United States Pharmacopeial Convention (USP).

* * *

Copyright © GPHF & PQM

* * *

Remerciements

La publication de ce supplément a été rendue possible grâce au généreux soutien financier du peuple américain par l'intermédiaire de la United States Agency for International Development (USAID). Le GPHF et le PQM sont responsables du contenu de ce manuel et celui-ci ne reflète pas nécessairement les opinions de l'USAID ou du Gouvernement des Etats-Unis.

* * *

Le projet GPHF-Minilab™

La prolifération des médicaments contrefaits constitue un danger sérieux pour la santé. L'organisation internationale de la police criminelle (Interpol) estime qu'une proportion inquiétante de dix à trente pour cent de tous les médicaments distribués dans les pays en voie de développement est soit contrefaite, ou présente à la base une qualité insuffisante. La lutte contre les contrefaçons a pour but d'assurer que les investissements réalisés dans les programmes de santé au cours de nombreuses décennies ne sont pas réduits à néant par manque de vigilance.

Afin de lutter contre les médicaments anti-infectieux contrefaits ou de qualité très médiocre infiltrant les organisations d'approvisionnement en médicaments et les programmes prioritaires de traitement des maladies dans les pays à paludisme, tuberculose et VIH/SIDA endémiques, le Global Pharma Health Fund (GPHF) à Francfort, une organisation caritative exclusivement soutenue par Merck à Darmstadt (Allemagne), a développé et organisé la distribution à coût modéré du GPHF-Minilab™, un mini-laboratoire destiné à une vérification rapide de la qualité des médicaments et à la détection de produits pharmaceutiques contrefaits.

Depuis de nombreuses années, les GPHF-Minilabs agissent en tant que défense de première ligne dans la lutte contre les médicaments contrefaits et de qualité substandard menaçant la santé de millions d'individus vivant dans les pays en voie de développement. Dans le monde entier, plus de 750 Minilabs ont déjà été fournis dans 90 pays à travers les régions d'Afrique, d'Asie-Pacifique et d'Amérique latine. La liste des substances médicinales s'allonge toujours plus, ce qui permet de disposer de médicaments traitant les maladies non transmissibles ainsi que la santé de la mère et de l'enfant.

Les institutions gouvernementales de la santé publique et les agences nationales de la sécurité des médicaments en coopération avec l'Organisation Mondiale de la Santé et le programme Promoting the Quality of Medicines (PQM) de la U.S. Pharmacopeia (USP) représentent les principaux partenaires actifs. Ces dernières années, des projets communs de contrôle de qualité des médicaments, mis en place en Asie du sud-est et en Afrique orientale ont permis la saisie par Interpol de millions de comprimés antipaludiques contrefaits ne contenant aucun principe actif.

Un besoin toujours constant de contrôle de qualité des médicaments, simple et de coût abordable dans les pays à bas revenus, constitue aujourd'hui l'un des moteurs principaux dans la mise au point de nouveaux protocoles de tests pour le GPHF-Minilab™. Le besoin de généralisation de tests souligne l'importance de la collaboration avec nos partenaires actifs aux Etats-Unis. Pour une plus grande sécurité des patients et une meilleure situation sanitaire dans les pays en voie de développement, d'autres partenaires sont invités à se joindre à nous.

* * *

Réalisé par Grimm Graphic Design, Ochsenfurt, Allemagne

Table des Matières

Chapitre	Page
Nouvelles procédures individuelles de tests chromatographiques.....	4
<i>Supplément au Volume II, Chapitre 6</i> <i>Médicaments essentiels pour le traitement des maladies contagieuses et cardiovasculaires</i>	
6.91 Amlodipine..... comprimés et gélules, y compris les co-formules d'hydrochlorothiazide, aténolol, énalapril, lisinopril et périndopril arginine	4
6.92 Cefpodoxime proxétil..... comprimés et gélules	8
6.93 Chlorhexidine..... en tant que sel de gluconate dans les solutions et gels à utilisation externe y compris les co-formules de cétrimide	12
6.94 Dapsone..... comprimés et gélules	16
6.95 Efavirenz..... comprimés et gélules, y compris les co-formules de lamivudine, ténofovir et emtricitabine	20
6.96 Névirapine, actualisée..... comprimés, gélules et suspensions y compris les co-formules de zidovudine, lamivudine et stavudine	24
Tableau synoptique des procédures de test chromatographiques.....	28
<i>Supplément au Volume II, Chapitre 7</i>	
Liste actualisée des substances témoin du GPHF-Minilab™.....	29
<i>Supplément au Volume II, Chapitre 10</i>	
Santé & Sécurité.....	31

6.92 Cefpodoxime proxétil

Examen Primaire du Médicament via Inspection Physique & Test de Désintégration

I. INSPECTION PHYSIQUE

Chercher les anomalies d'étiquetage, d'emballage et de forme galénique, comme il est décrit dans les chapitres d'entrée concernant les méthodes et les procédés généraux du manuel principal. Inscrire toutes les caractéristiques de produit en utilisant le formulaire de rapport en tant que guide. Chaque comprimé ou gélule contient généralement 100 à 200 g de cefpodoxime base présentée sous forme d'ester d'oxyéthyle isopropoxy-carbonyl, un promédicament connu sous la dénomination de cefpodoxime proxétil.

II. TEST DE DÉSINTÉGRATION

Tous les comprimés et gélules de cefpodoxime proxétil à libération rapide doivent réussir le test de désintégration comme décrit dans les chapitres d'entrée concernant les méthodes et les procédés généraux du manuel principal. Ils doivent se désintégrer dans l'eau à 37°C en moins de 30 minutes. Dans le cas contraire, le produit présente une anomalie majeure.

III. RÉSULTATS ET MESURES À PRENDRE

Les produits pharmaceutiques particulièrement bon marché, les produits pharmaceutiques dont les documents d'accompagnement manquent ou sont incorrects, à formule médicamenteuse erronée ou à emballage défectueux, à étiquettes incomplètes, endommagées, manquantes ou rédigées en langue étrangère, doivent être soumis à un essai de chromatographie sur couche mince.

Vérification de l'Identité et de la Teneur en Substance Active via le Test de CCM

I. PRINCIPE

La cefpodoxime proxétil est extraite des comprimés et gélules à l'aide de méthanol et déterminée par chromatographie sur couche mince (CCM) en référence à une substance témoin appropriée.

II. EQUIPEMENT ET RÉACTIFS

- 1) Pilon
- 2) Feuille d'aluminium
- 3) Entonnoir
- 4) Bande adhésive
- 5) Stylo feutre
- 6) Crayon et règle graduée
- 7) Fioles de verre de 10 ml
- 8) Kit de pipettes graduées (1 à 25 ml)
- 9) Kit de flacons de verre de laboratoire (25 à 100 ml)
- 10) Plaques d'aluminium CCM Merck pré-enduites au gel de silice 60 F₂₅₄, taille 5x10 cm
- 11) Tubes capillaires de verre (2- μ l de capacité)
- 12) Cuve chromatographique (récipient de 500-ml)
- 13) Plaque chauffante
- 14) Papier filtre
- 15) Paire de ciseaux
- 16) Paire de pincettes
- 17) Lampe UV de 254 nm
- 18) Cuve de révélation à l'iode
- 19) Méthanol
- 20) Toluène
- 21) Substance témoin, des comprimés de cefpodoxime proxétil par exemple, contenant l'équivalent de 100 mg de cefpodoxime base

III. PRÉPARATION DE LA SOLUTION TÉMOIN DE STOCK

Pour la préparation de la solution témoin du stock, il faut un étalon de référence, des comprimés par exemple contenant de la cefpodoxime proxétilel en quantités équivalant à 100 mg de cefpodoxime base. Envelopper un comprimé de référence dans une feuille d'aluminium et le réduire en fine poudre en utilisant un pilon. Verser avec précaution le contenu de la feuille d'aluminium dans un flacon de laboratoire de 25 ml et rincer toute la poudre obtenue à l'aide de 10 ml de méthanol en utilisant une pipette graduée. Refermer le flacon de laboratoire et agiter pendant 3 minutes env. jusqu'à dissolution de la plupart des solides. Laisser reposer la solution pendant 5 minutes encore jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon. La solution obtenue doit contenir 10 mg de cefpodoxime base totale par ml et être étiquetée en tant que 'Solution Témoin du Stock de Cefpodoxime'. Ne préparer cette solution que juste avant chaque test. Continuer à travailler avec le liquide clair ou trouble.

IV. PRÉPARATION DE LA SOLUTION TÉMOIN D'USAGE 100% (LIMITE SUPÉRIEURE)

A l'aide des pipettes graduées, introduire 1 ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 9 ml de méthanol. Fermer et agiter la fiole. La solution obtenue doit contenir 1 mg de cefpodoxime totale par ml et être étiquetée en tant que 'Solution Témoin d'Usage de Cefpodoxime 100%'.

Cette solution témoin d'usage supérieure constitue un médicament de bonne qualité contenant 100% de cefpodoxime proxétilel.

V. PRÉPARATION DE LA SOLUTION TÉMOIN D'USAGE 80% (LIMITE INFÉRIEURE)

A l'aide des pipettes graduées, introduire 1 ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 25 ml et ajouter 11,5 ml de méthanol. Fermer et agiter la fiole. La solution obtenue doit contenir 0,8 mg de cefpodoxime totale par ml et être étiquetée en tant que 'Solution Témoin d'Usage de Cefpodoxime 80%'.

Cette solution témoin d'usage inférieure représente un produit de moindre qualité contenant seulement 80% de la quantité de cefpodoxime proxétilel comme l'indique l'étiquette du produit. Dans la recherche présente, ce niveau de teneur en substance active représente la limite la plus basse acceptable pour un produit pharmaceutique.

VI. PRÉPARATION DE LA SOLUTION ESSAI DU STOCK À PARTIR D'UN PRODUIT DÉCLARANT UNE TENEUR DE 50 MG DE CEFPODOXIME PAR UNITÉ

Prendre un comprimé ou gélule entiers d'un produit pharmaceutique approprié acquis en magasin ou sur le marché. Envelopper comme à l'habitude les comprimés dans une feuille d'aluminium et les réduire en fine poudre. Transférer toute la poudre dans un flacon de verre de laboratoire de 25 ml. La poudre obtenue à partir d'un échantillon de gélule doit être transférée directement dans le flacon avec la coque complète. Pour l'extraction, ajouter 5 ml de méthanol à l'aide d'une pipette graduée; fermer le flacon et agiter pendant trois minutes env. jusqu'à dissolution de la plupart des solides. Laisser reposer la solution pendant cinq minutes encore jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon.

100 MG DE CEFPODOXIME PAR UNITÉ

Prendre un comprimé ou une gélule entiers et procéder à l'extraction de la poudre obtenue à l'aide de 10 ml de méthanol selon la procédure décrite ci-dessus.

200 MG DE CEFPODOXIME PAR UNITÉ

Prendre un comprimé ou gélule entiers et procéder à l'extraction de la poudre obtenue à l'aide de 20 ml de méthanol selon la procédure décrite ci-dessus.

Toutes les solutions essai du stock doivent contenir finalement 10 mg de cefpodoxime totale par ml et être étiquetées en tant que 'Solution Essai du Stock de Cefpodoxime'. Ne préparer ces solutions que juste avant la réalisation de chaque test. Continuer à travailler avec les solutions claires ou troubles obtenues.

VII. PRÉPARATION DE LA SOLUTION ESSAI D'USAGE

A l'aide des pipettes graduées, introduire 1 ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 9 ml de méthanol. Fermer et agiter la fiole. Etiqueter en tant que '*Solution Essai d'Usage de Cefpodoxime*'.

La concentration escomptée de cefpodoxime dans cette solution essai d'usage est de 1 mg par ml et doit égaler la concentration de cefpodoxime de la solution témoin d'usage élevée produite ci-dessus.

VIII. DÉPÔT D'ÉCHANTILLON

Tracer une ligne de base parallèle à environ 1,5 cm de l'extrémité inférieure de la plaque CCM et déposer 2 µl de chaque solution essai et témoin comme le présente la page ci-contre, en utilisant les tubes capillaires fournis.

Il est possible de déposer jusqu'à cinq échantillons sur une plaque. Contrôler l'uniformité de tous les dépôts sous une lampe UV de 254 nm. Tous les échantillons doivent être ronds de forme et également répartis sur la ligne de base. Bien qu'ils puissent différer en intensité, ils ne doivent jamais différer en diamètre. Des intensités différentes sont dues aux quantités résiduelles d'excipients ou à différentes concentrations ou combinaisons des substances actives dans les solutions d'échantillons. Une différence dans la taille de la tache cependant, est due à un dépôt incorrect. Répéter cette étape si les dépôts ne présentent pas de forme homogène la première fois.

Avant le développement, sécher doucement les taches en agitant avec précaution la plaque à l'air. A cette étape, l'utilisation d'une plaque chaude entraînerait une détérioration immédiate de la cefpodoxime proxétil et doit être évitée.

IX. DÉVELOPPEMENT DU CHROMATOGRAMME

A l'aide des pipettes graduées, introduire 10 ml de méthanol et 10 ml de toluène dans le bécher utilisé en tant que cuve chromatographique. Fermer la cuve et mélanger fermement. Border les parois de la cuve à l'aide de papier filtre et attendre environ 15 minutes de façon à assurer la saturation de la chambre par les vapeurs de solvant. Déposer avec précaution la plaque CCM chargée dans la cuve et fermer. Laisser le front du solvant se déplacer sur une longueur correspondant aux trois-quarts de la plaque environ; la durée du développement est de 15 minutes environ. Retirer la plaque de la cuve, marquer le niveau atteint par le solvant, puis faire évaporer tout excès de solvant à l'aide d'une plaque chauffante au besoin.

X. RÉVÉLATION DES TACHES

Sécher tout reste de solvant et exposer la plaque à la lumière UV de 254 nm avant et après la coloration à l'iode en utilisant la lampe à batterie fournie. La coloration à la vapeur d'iode demande une minute environ. Utiliser ces méthodes de détection à des fins d'identification et de quantification de la cefpodoxime.

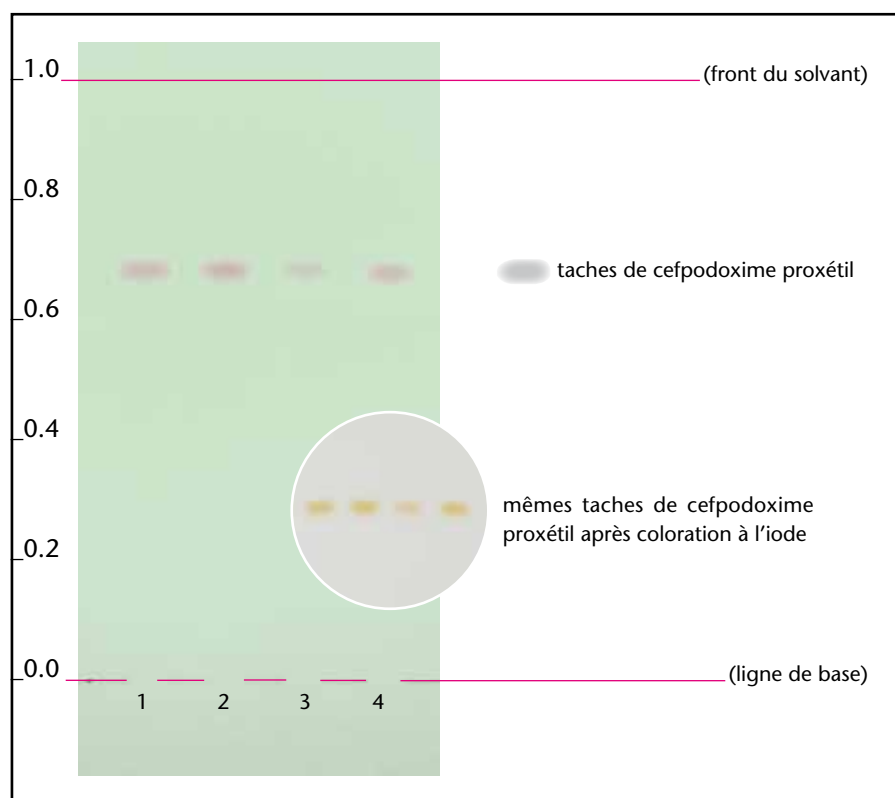
XI. CHROMATOPLAQUE OBSERVÉE À LA LUMIÈRE UV DE 254 NM

Développement n°1:
Solution témoin supérieure représentant
100% de cefpodoxime proxétile totale

Développement n°2:
Un médicament de bonne qualité à teneur
acceptable en cefpodoxime proxétile

Développement n°3:
Un médicament de basse qualité à teneur
inacceptable en cefpodoxime proxétile

Développement n°4:
Solution témoin inférieure représentant
80% cefpodoxime proxétile totale



XII. OBSERVATIONS À LA LUMIÈRE UV DE 254 NM AVANT LA COLORATION À L'IODE

Une tache bleu-violet à une distance de déplacement de 0,69 environ, indique la présence de cefpodoxime dans la solution essai.

XIII. OBSERVATIONS À LA LUMIÈRE DU JOUR APRÈS LA COLORATION À L'IODE

Quand on expose la plaque chromatique à la vapeur d'iode, toutes les taches de cefpodoxime proxétile déjà observées à 254 nm prennent maintenant une coloration brun-orange. D'autres taches brunes générées par la solution essai indiquent la présence d'autres substances actives ou une détérioration de cefpodoxime proxétile; ce cas est plus probable quand la tache est associée à une tache principale plus petite. Une tache principale plus petite provenant de la solution essai peut indiquer aussi une faible teneur en cefpodoxime; l'absence de tache indique aussi une absence totale de cefpodoxime proxétile. Continuer à observer la plaque quand l'iode commence à s'évaporer. Les taches indiquant une faible qualité de produit disparaissent d'abord, suivies des taches de référence représentant un contenu de substance active de 80 à 100 pour cent respectivement. Les agents auxiliaires inclus dans les différentes formules de comprimés ou gélules peuvent générer quelques taches pâles près ou sur la ligne de base ou à proximité du front du solvant.

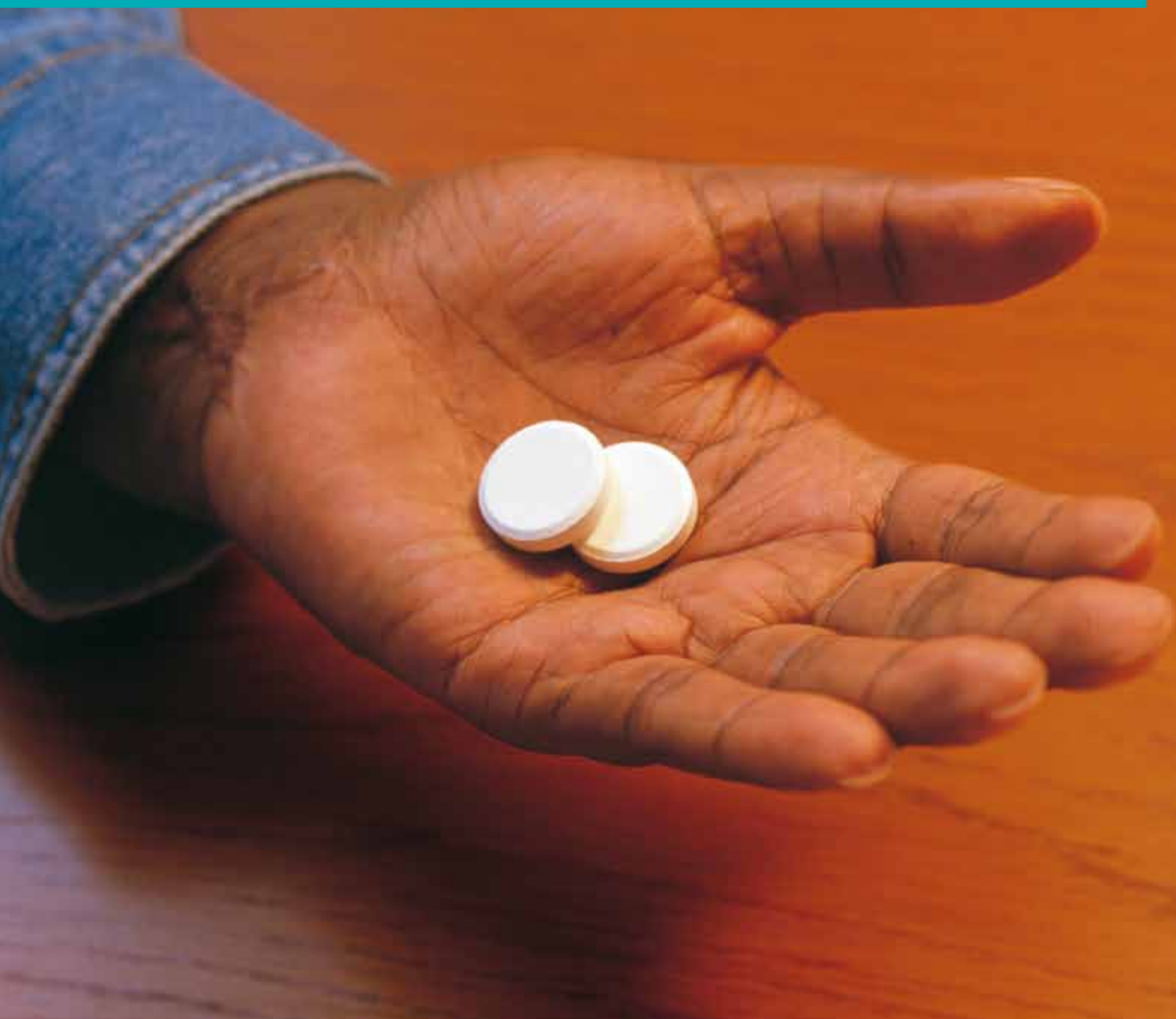
XIV. OBSERVATIONS À LA LUMIÈRE UV DE 254 NM APRÈS LA COLORATION À L'IODE

Toutes les taches de cefpodoxime proxétile déjà observées à 254 nm avant la coloration à l'iode prennent maintenant une coloration nettement plus foncée. Cela facilitera l'analyse ultérieure et l'interprétation.

XV. RÉSULTATS & MESURES À PRENDRE

La tache de cefpodoxime proxétile du chromatogramme obtenue avec la solution essai doit correspondre en termes de couleur, de taille, d'intensité, de forme et de distance parcourue à la tache du chromatogramme obtenue avec la solution témoin supérieure et inférieure. On doit parvenir à ce résultat pour chaque méthode de révélation. Si ce n'est le cas, répéter le développement depuis le début avec un deuxième échantillon. Ecarter le lot si la teneur en substance active ne peut être constatée après un troisième développement. Transmettre des échantillons supplémentaires à un laboratoire de contrôle de médicaments entièrement équipé afin d'obtenir un deuxième jugement. Garder des échantillons et placer le lot en quarantaine jusqu'à la prise d'une décision définitive de rejet ou de mise en circulation des médicaments. A des fins de documentation, prendre une photo de la lecture avec un appareil-photo numérique; éteindre d'abord le flash.

Véritable ou contrefait?



Lutter contre les médicaments contrefaisants · Protéger la vie



Une organisation caritative
créée et soutenue
par Merck

Global Pharma Health Fund
Frankfurt, Allemagne
Tél. +49-69-46939-662
Fax +49-69-46939-852
info@gphf.org · www.gphf.org



Le programme Promoting the Quality of Medicines (PQM), financé par l'U.S. Agency for International Development (USAID), est mis en place par la U. S. Pharmacopeial Convention (USP).

Promoting the Quality of Medicines (PQM)

USP Global Public Health Programs
12601 Twinbrook Parkway
Rockville, MD 20852, USA
Phone +1-301-816-6370
jin@usp.org · www.usp.org/global