

Manual

Accompagnant le GPHF-Minilab™

Supplément 2018

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 Darmstadt · Allemagne, et le programme Promoting the Quality of Medicines (PQM) de la United States Pharmacopeia (USP)

* * *

Copyright © GPHF

* * *

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 pendant des 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, 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 inférieure aux standard menaçant la santé de millions d'individus vivant dans les pays en voie de développement. Dans le monde entier, plus de 800 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>Grand nombre d'antiallergiques et anti-inflammatoires en vente libre</i>	
6.97 Acide méfénamique en tant que base en comprimés et gélules	4
6.98 Cétirizine en tant que sel de dichlorhydrate en comprimés et gélules	8
6.99 Chlorphénamine (Chlorphéniramine) en tant que sel de maléate en comprimés et gélules combinés ou non au paracétamol, à la phényléphrine et al.	12
6.100 Diclofénac en tant que sel de sodium ou potassium en comprimés et gélules combinés ou non à la paracétamol	16
6.101 Naproxène en tant que base ou sel de sodium en comprimés et gélules	20
Tableau synoptique des procédures de test chromatographiques.....	24
<i>Supplément au Volume II, Chapitre 7</i>	
Liste actualisée des substances témoin du GPHF-Minilab™.....	25
<i>Supplément au Volume II, Chapitre 10</i>	
Santé & Sécurité.....	27

6.97 Acide méfénamique

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 250 ou 500 mg d'acide méfénamique.

II. TEST DE DÉSINTÉGRATION

Tous les comprimés et gélules d'acide méfénamique 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, ou stockés de façon inadéquate 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

L'acide méfénamique est extrait des comprimés et gélules à l'aide de solution de méthanol ammoniacquée et déterminés 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-µl 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) Cuve d'immersion (bêcher de 250 ml)
- 20) Méthanol
- 21) Toluène
- 22) Acétate d'éthyle
- 23) Ammonium hydroxyde 25%
- 24) Solution d'acide acétique 96%
- 25) Solution d'acide sulfurique 96%
- 26) Substance témoin, des comprimés d'acide méfénamique 500 mg, par exemple

<p>III. PRÉPARATION DE LA SOLUTION TÉMOIN DU STOCK</p>	<p>Pour la préparation de la solution témoin du stock, il faut un étalon de référence, des comprimés contenant 500 mg d'acide méfénamique, par exemple. 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 verre de laboratoire de 50 ml et rincer toute la poudre obtenue à l'aide de 23 ml de méthanol, puis de 2 ml de solution d'ammonium hydroxyde concentré 25 % en utilisant à chaque fois une pipette graduée appropriée. 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 20 mg d'acide méfénamique total par ml et être étiquetée en tant que 'Solution Témoin du Stock d'Acide Méfénamique'. Ne préparer cette solution que juste avant chaque test. Continuer à travailler avec le liquide clair ou trouble.</p>
<p>IV. PRÉPARATION DE LA SOLUTION TÉMOIN D'USAGE 100% (LIMITE SUPÉRIEURE)</p>	<p>A l'aide des pipettes graduées, introduire 1 ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 25 ml et ajouter 15 ml de méthanol. Fermer et agiter la fiole. La solution obtenue doit contenir 1,25 mg d'acide méfénamique total par ml et être étiquetée en tant que 'Solution Témoin d'Usage d'Acide Méfénamique 100%'.</p> <p>Cette solution d'usage supérieure constitue un médicament de bonne qualité contenant 100% d'acide méfénamique.</p>
<p>V. PRÉPARATION DE LA SOLUTION TÉMOIN D'USAGE 80% (LIMITE INFÉRIEURE)</p>	<p>A l'aide des pipettes graduées, introduire 1 ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 25 ml et ajouter 19 ml de méthanol. Fermer et agiter la fiole. La solution obtenue doit contenir 1 mg d'acide méfénamique total par ml et être étiquetée en tant que 'Solution Témoin d'Usage d'Acide Méfénamique 80%'.</p> <p>Cette solution témoin d'usage inférieure représente un produit de moindre qualité contenant seulement 80% d'acide méfénamique 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.</p>
<p>VI. PRÉPARATION DE LA SOLUTION ESSAI DU STOCK À PARTIR D'UN PRODUIT DÉCLARANT UNE TENEUR DE 250 MG D' ACIDE MÉFÉNAMIQUE PAR UNITÉ</p> <p>500 MG D'ACIDE MÉFÉNAMIQUE PAR UNITÉ</p>	<p>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 à la fin. Pour l'extraction, ajouter 11,5 ml de méthanol et 1 ml d'ammonium hydroxyde concentrée 25% en utilisant à chaque fois une pipette graduée appropriée; 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.</p> <p>Prendre un comprimé ou gélule entiers et extraire la poudre obtenue à l'aide de 23 ml de méthanol et de 2 ml d'ammonium hydroxyde 25% en utilisant une pipette graduée et un flacon de verre de laboratoire de 50 ml. Continuer à travailler comme ci-dessus.</p> <p>Toutes les solutions essai du stock doivent finalement contenir 20 mg d'acide méfénamique total par ml et être étiquetées en tant que 'Solution Essai du Stock d'Acide Méfénamique'. Ne préparer ces solutions que juste avant chaque test. Continuer à travailler avec les liquides clairs ou troubles.</p>
<p>VII. PRÉPARATION DE LA SOLUTION ESSAI D'USAGE</p>	<p>A l'aide des pipettes graduées, introduire 1 ml de la solution essai du stock dans une fiole de 25 ml et ajouter 15 ml de méthanol. Fermer et agiter la fiole. Etiqueter en tant que 'Solution Essai d'Usage d'Acide Méfénamique'.</p> <p>La concentration escomptée d'acide méfénamique dans cette solution essai d'usage est de 1,25 mg par ml et doit égaler la concentration d'acide méfénamique de la solution témoin d'usage supérieure ci-dessus.</p>

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 de substance active 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.

Sécher ensuite doucement les taches. A cet effet, tenir la plaque chromatique pendant 30 secondes environ au-dessus de l'air chaud d'une plaque chauffante à l'aide des pincettes fournies jusqu'à disparition complète de l'odeur d'ammoniacale. Ne pas entrer en contact direct avec la plaque chaude.

IX. DÉVELOPPEMENT DU CHROMATOGRAMME

A l'aide des pipettes graduées, introduire 15 ml de toluène, 5 ml d'acétate d'éthyle et 1 ml de la solution d'acide acétique 96% 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 10 minutes environ. Retirer la plaque de la cuve, marquer le niveau atteint par le solvant, puis faire évaporer tout excès de solvant jusqu'à disparition complète de l'odeur d'acide acétique en utilisant la plaque chauffante au besoin.

X. RÉVÉLATION DES TACHES

Sécher tout reste de solvant et exposer la plaque à la lumière UV de 254 nm en utilisant la lampe à batterie fournie. Utiliser cette méthode de détection à des fins d'identification et de quantification de l'acide méfénamique. Une vérification supplémentaire de l'identité et de la teneur en substance active peut être réalisée par observation de la plaque à la lumière du jour après la coloration à l'iode. La coloration à la vapeur iodée demandera une minute environ.

La plaque iodée peut être utilisée pour une identification supplémentaire de l'acide méfénamique quand on utilise de l'acide sulfurique et de la chaleur entraînant une très forte fluorescence difficilement observable avec tout autre composant actif à la lumière UV de 254 et 365 nm. Optimiser d'abord l'évaporation d'iode en utilisant la plaque chauffante. Remplir ensuite le bécher de plastique de 250 ml fourni de 190 ml de méthanol, suivi de 10 ml de solution d'acide sulfurique concentrée 96% et mélanger doucement. Laisser refroidir le mélange et immerger la plaque chromatique dans la solution de coloration en utilisant une paire de pincettes. Retirer immédiatement la plaque de la solution et laisser s'écouler l'excédent de liquide sur le papier tissu. Essuyer le reste de liquide au dos de la plaque et continuer à sécher la solution de coloration avec la plaque chauffante fournie. Après un réchauffement de deux minutes environ, exposer la plaque à la lumière UV de 254 et 365 nm dans une pièce sombre. Le procédé de coloration est représenté avec une solution de coloration à la ninhydrine à la page 26 du manuel principal de l'année 2008.

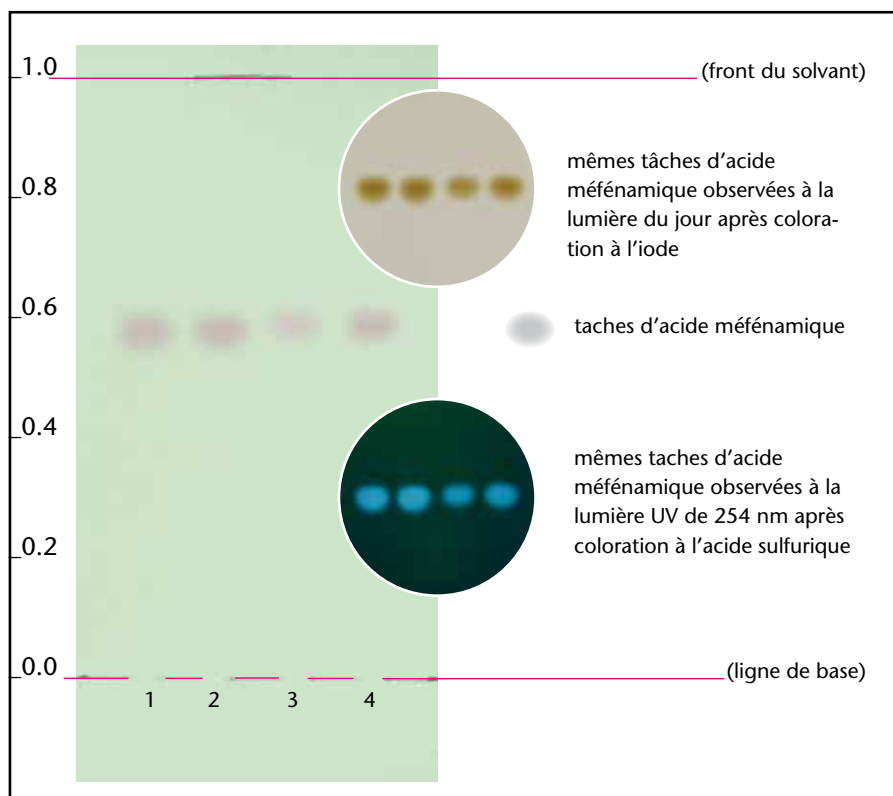
XI. CHROMATOPLAQUE OBSERVÉE À LA LUMIÈRE UV DE 254 NM

Développement n°1:
Solution témoin supérieure représentant 100% d'acide de méfénamique total

Développement n°2:
Un produit de bonne qualité à teneur acceptable en acide méfénamique

Développement n°3:
Un produit de basse qualité à teneur inacceptable en acide méfénamique

Développement n°4:
Solution témoin inférieure représentant 80% d'acide méfénamique total



XII. OBSERVATIONS À LA LUMIÈRE UV DE 254 NM

Une forte tache bleu-violette à une distance de déplacement de 0,57 environ, indique la présence d'acide méfénamique dans la solution essai. Des taches supplémentaires générées par la solution essai indiqueront d'autres substances actives ou une détérioration des produits. Hormis la détérioration, une plus petite tache d'acide méfénamique pourrait provenir d'une faible teneur en acide méfénamique et l'absence de tache, à une absence complète d'acide méfénamique. Les agents auxiliaires inclus dans les différentes compositions peuvent générer quelques taches plus faibles, se déplaçant le long du front du solvant ou apparaissant, près ou sur la ligne de base.

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

Quand on expose la plaque à la vapeur d'iode, toutes les taches d'acide méfénamique déjà observées à 254 nm se colorent maintenant en brun-orange. Continuer à observer la plaque quand l'iode s'évapore. Les taches reflétant une mauvaise qualité de produit disparaîtront d'abord, suivies progressivement des taches de référence, indiquant une teneur en substance active de 80 et 100 pour cent, respectivement. Des taches faibles provenant d'agents auxiliaires peuvent obtenir une coloration plus prononcée maintenant.

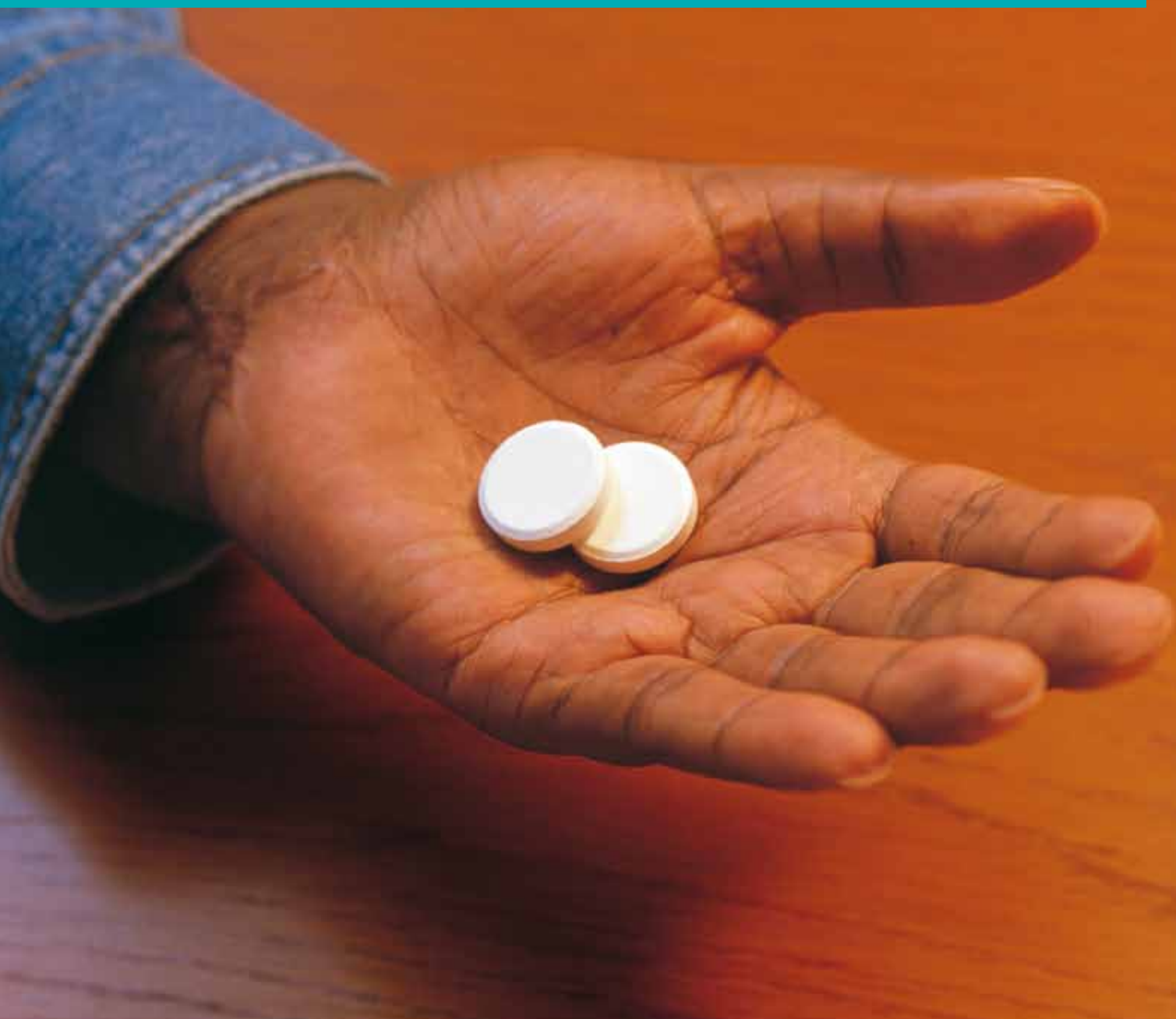
XIV. OBSERVATIONS À LA LUMIÈRE DE 254 ET 365 NM APRÈS COLORATION À L'ACIDE SULFURIQUE

Quand on expose la plaque à la lumière UV de 254 et 365 nm dans une pièce sombre après le réchauffement à l'acide sulfurique, toutes les taches d'acide méfénamique déjà observées au moyen d'autres méthodes de détection présentent maintenant une très forte fluorescence difficilement observable avec toute autre substance active.

XV. RÉSULTATS & MESURES À PRENDRE

La tache d'acide méfénamique 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