

Manuel

Accompagnant le GPHF-Minilab™

Révision et supplément
2022
couvre désormais
107 principes actifs

Tests physiques & Chromatographie sur couche mince



Richard W. O. Jähnke et Kornelia Dwornik



Une association caritative avec le
soutien bénévole de Merck KGaA,
Darmstadt, Allemagne

Remarques préliminaires

En plus des tests physiques, ce “Guide concis de contrôle de qualité des médicaments essentiels et autres agents actifs” contient un ensemble de cent sept protocoles de tests chromatographiques sur couche mince pour cent sept principes actifs pharmaceutiques essentiels incluant un grand nombre de formules liquides et solides, formes salines, dosages et produits combinés à dose fixe. Ce catalogue de procédés transforme la science en une pratique de travail. Il constitue la base de tout GPHF-Minilab™, un mini laboratoire portable mis au point pour les institutions de la santé publique et autres organismes de santé dans le but d’obtenir un contrôle de qualité rapide des médicaments dans les pays à revenus faibles et moyens. Le Global Pharma Health Fund (GPHF), une organisation caritative financée par les dons de la société Merck KGaA Darmstadt (Allemagne) a initié et soutenu le développement des Minilabs et de la méthode de travail associée. D’autres organisations ont apporté leur contribution, tel le programme Promoting the Quality of Medicines (PQM) réalisé par le United States Pharmacopeial Convention (USP). Les tests des Minilab fournissent des résultats rapides, économiques et fiables dans la détection de médicaments contrefaits pour lesquels les contenus diffèrent, sont plus élevés ou plus faibles que l’indication d’étiquette. Les lectures d’analyse sont semi-quantitatives et aptes à une utilisation interne. Pour un travail de médecine légale, les échantillons doivent être soumis à un test à part entière.

La qualité des médicaments administrés aux patients constitue à l’heure actuelle un des soucis majeurs de nombreuses organisations nationales et internationales de santé publique. Confronté à la mise en circulation de médicaments contrefaits ou de qualité médiocre à l’échelle mondiale mais avec le fardeau le plus lourd dans les pays en voie de développement, le Minilab et son inventaire de méthodes visent à rendre plus largement accessibles les contrôles de base, non sophistiqués, de la qualité des médicaments et les tests de diligence raisonnable. Une meilleure aptitude à effectuer des tests sur médicaments avec les Minilabs™ permettra aux pouvoirs publics et autres acteurs de réaliser plus souvent des opérations de surveillance post-marketing. Celles-ci aideront à détecter les médicaments falsifiés et à identifier d’autres problèmes liés à la qualité des médicaments: les données ainsi obtenues serviront à la protection des patients. Des centaines de Minilabs ont déjà été délivrés dans plus de quatre-vingt-dix pays en Afrique, Asie-Pacifique et en Amérique latine. Les données générées à l’aide du GPHF-Minilab™ ont permis de détecter avec efficacité des médicaments antipaludiques et antibactériens contrefaits ne contenant aucun ingrédient actif pharmaceutique et ont entraîné plusieurs fois le déclenchement d’alertes mondiales pour des produits médicaux par l’Organisation Mondiale pour la Santé (OMS). Les Minilabs sauvent des vies.

Sur le terrain, le GPHF travaille avec des organismes de formation publics, privés et confessionnels afin de progresser les connaissances pharmaceutiques. Ces collaborations aident à créer une compétence au niveau local et régional dans l’assurance de qualité pharmaceutique. Elles contribuent aussi à consolider les systèmes pharmaceutiques ainsi que l’accès à des médicaments de qualité conforme. Le GPHF propose aussi des cours de formation pour familiariser les utilisateurs du Minilab avec les procédures de test de médicaments contrefaits décrits dans ce manuel.

Le Global Pharma Health Fund publie ce manuel depuis 1998 et réalise chaque année une mise à jour. Depuis 2010, le manuel est publié en association avec le programme ‘Promoting the Quality of Medicines’ de USP. A cet endroit, le GPHF tient à remercier toutes celles et ceux qui ont apporté leur contribution à ce manuel au cours de toutes ces années. La révision et le complément actuels sont le résultat d’une expérience acquise au cours des vingt dernières années. Pour toutes questions concernant les éditions et suppléments antérieures, ou tous points concernant le nouveau manuel, veuillez faire parvenir un e-mail à info@gphf.org. Pour l’acquisition d’un Minilab entièrement équipé, de manuels ou de pièces de rechange, veuillez contacter l’organisme de logistique agréé Technologie Transfer Marburg sur ttm@ttmgermany.de.

Assistance à la mise en œuvre des Minilabs

par

Belgium Development Agency: www.enabel.be
Crown Agents (UK): www.crownagents.com
Ecumenical Pharmaceutical Network (KE): www.epnetwork.org
French Embassy Police Attaché: www.kh.ambafrance.org
German Agency for International Cooperation: www.giz.de
German Doctors: www.german-doctors.de
German Institute for Medical Mission: www.difaem.de
German Medical Aid Organization *Action Medeor*: www.medeor.de
Management Sciences for Health (US): www.msh.org
Medical Mission Institute Würzburg: www.medmissio.de
Merck KGaA Darmstadt (DE): www.merckgroup.com
Mission for Essential Drugs and Supplies: www.meds.or.ke
Pan American Health Organization: www.paho.org
USAID Promoting the Quality of Medicines program implemented
by the U.S. Pharmacopeial Convention: www.usp-pqm.org
Royal Tropical Institute: www.kit.nl
Swiss Tropical and Public Health Institute: www.swisstph.ch
The National Metrology Institute of Germany: www.ptb.de
World Health Organization: www.who.int
United Nations Office for Project Services: www.unops.org
et bien d’autres encore

Protocoles du Minilab triés par classe thérapeutique*

Maladies transmissibles

Antibactériens

Acide clavulanique
Amoxicilline
Ampicilline
Azithromycine
Benzathine benzylpénicilline
Benzylpénicilline
Céfalexine
Céfazoline
Céfixime
Céfotaxime
Cefpodoxime
Ceftriaxone
Céfuroxime
Chloramphénicol
Chlorhexidine
Ciprofloxacine
Clarithromycine
Clindamycine
Cloxacilline
Doxycycline
Erythromycine
Gentamicine
Lévofloxacine
Métronidazole
Moxifloxacine
Ofloxacine
Phénoxyéthylpénicilline
Procaïne benzylpénicilline
Sulfaméthoxazole/Triméthoprim
Tétracycline

Antimycobactériens

Acide para-aminosalicylique
Amikacine
Capréomycine
Cyclosérine
Dapsone
Ethambutol
Ethionamide
Isoniazide
Kanamycine
Lévofloxacine
Moxifloxacine
Ofloxacine
Protionamide
Pyrazinamide
Rifampicine
Streptomycine

Antipaludiques

Amodiaquine
Artéméter
Artésunate
Atovaquone
Chloroquine
Dihydroartémisinine
Doxycycline
Halofantrine
Luméfantine
Méfloquine
Pipéraquine
Primaquine
Proguanil
Pyriméthamine
Pyronaridine
Quinine
Sulfadoxine
Sulfaméthoxy-pyrazine

Anti(rétro)viraux

Aciclovir
Didanosine
Efavirenz
Indinavir
Lamivudine
Névirapine
Oséltamivir
Ritonavir
Stavudine
Zidovudine

Anthelminthiques

Albendazole
Mébendazole
Praziquantel

Antifongiques

Fluconazole
Griséofulvine

Maladies non transmissibles

Analgésiques

Acide acétylsalicylique
Acide ménéamique
Diclofénac
Naproxène
Paracétamol

Agents antiallergiques

Cétirizine
Chlorphénamine
Dexaméthasone
Prednisolone

Antiasthmatiques

Aminophylline
Salbutamol

Agents cardiovasculaires

Amlodipine
Aténolol
Bisoprolol
Captopril
Furosémide
Hydrochlorothiazide
Irbésartan
Lisinopril
Losartan
Méthyldopa
Nifédipine
Simvastatine
Telmisartan
Valsartan

Agents endocriniens

Clomifène
Glibenclamide
Metformine

Agents gastro-intestinaux

Métoclopramide
Oméprazole
Ranitidine

*Les combinaisons à dose fixe habituelles sont incluses. Pour plus de détails à ce sujet, voir l'ordre alphabétique dans la table des matières.

Table des matières

1	Introduction.....	14
2	Santé & sécurité.....	18
3	Inspection physique	19
4	Vérification du poids.....	22
5	Test de désintégration	23
6	Chromatographie sur couche mince (CCM)	24
6.1	Structure générale de la CCM	24
6.2	Phase mobile	25
6.3	Phase stationnaire	26
6.4	Collecte d'échantillons	26
6.5	Préparation d'échantillon	27
6.6	Dépôt d'échantillon	31
6.7	Développement du chromatogramme	33
6.8	Révélant de taches	34
6.9	Résultat et mode d'explication	37
6.10	Calcul du rapport frontal (valeur R _f).....	38
6.11	Nettoyage et élimination	39
6.12	Réassemblage du Minilab.....	39
7	Protocoles d'essai CCM individuels*.....	41
7.1	Aciclovir	42
7.2	Acide acétylsalicylique y compris les co-formules avec paracétamol, caféine et clopidogrel	46
7.3	Acide clavulanique en tant que potassium combiné à l'amoxicilline	50
7.4	Acide méfénamique	54
7.5	Acide para-aminosalicylique (PAS) et le sel de sodium du PAS dans les granulés à libération modifiée.....	58
7.6	Albendazole	62
7.7	Amikacine en tant que sulfate dans les solutions et poudres pour injection.....	66
7.8	Aminophylline (théophylline éthylènediamine).....	70
7.9	Amlodipine en tant que bésylate/mésylate combinée ou non aux inhibiteurs de l'ECA, aux sartans, à l'hydrochlorothiazide et à l'aténolol.....	74
7.10	Amodiaquine en tant que chlorhydrate combinée ou non à l'artésunate	78
7.11	Amoxicilline trihydratée combinée ou non à l'acide clavulanique dans les comprimés, gélules et sirops secs	82
7.12	Ampicilline trihydratée dans les comprimés et gélules.....	86
7.13A	Artéméther combiné à la luméfántrine dans les comprimés classiques ou dispersibles et sirops secs.....	90
7.13B	Artéméther monodosé dans les liquides huileux injectables	94
7.14	Artésunate à usage oral et parentéral combiné ou non à l'amodiaquine, à la méfloquine, à la sulfadoxine et al.	98
7.15	Aténolol combiné ou non à l'amlodipine, à la nifédipine et à l'hydrochlorothiazide	102
7.16	Atovaquone combinée au proguanil	106
7.17	Azithromycine.....	110
7.18	Benzathine benzylpénicilline dans les poudres pour injection	114
7.19	Benzylpénicilline en tant que sodium ou potassium dans les poudres pour injection	118
7.20	Bisoprolol en tant que fumarate combiné ou non à l'hydrochlorothiazide	122

* Par défaut, les comprimés et gélules monodosés, solubles instantanément et non modifiés contenant l'ingrédient pharmaceutique actif par base libre forment le fondement pour chaque protocole d'essai. Toute autre inclusion des formes de sel, des formulations galéniques et des produits combinés à dose fixe est nommée séparément. De plus, chaque protocole comprend un certain nombre teneurs posologiques.

7.21	Capréomycine en tant que sulfate dans les poudres pour injection.....	126
7.22	Captopril combiné ou non à l'hydrochlorothiazide.....	130
7.23	Céfalexine monohydratée.....	134
7.24	Céfazoline en tant que sodium dans les poudres pour injection.....	138
7.25	Céfixime trihydraté.....	142
7.26	Céfotaxime en tant que sodium combiné ou non au sulbactam dans les poudres pour injection.....	146
7.27	Cefpodoxime proxétile.....	150
7.28	Ceftriaxone en tant que sodium dans les poudres pour injection	154
7.29	Céfuroxime axétile.....	158
7.30	Cétirizine en tant que dichlorhydrate.....	162
7.31	Chloramphénicol.....	166
7.32	Chlorhexidine en tant que digluconate combinée ou non au cétrimide dans les solutions et gels topiques.....	170
7.33	Chloroquine en tant que phosphate ou sulfate.....	174
7.34	Chlorphénamine en tant que maléate.....	178
7.35	Ciprofloxacine en tant que base libre ou sel de chlorhydrate	182
7.36	Clarithromycine.....	186
7.37	Clindamycine en tant que chlorhydrate.....	190
7.38	Clomifène en tant que citrate.....	194
7.39	Cloxacilline sodique monohydratée.....	198
7.40	Cyclosérine	202
7.41	Dapsone.....	206
7.42	Dexaméthasone en comprimés.....	210
7.43	Dexaméthasone-21-phosphate en tant que sel disodique pour les solutions injectables.....	214
7.44	Diclofénac en tant que sodium/potassium combiné ou non au paracétamol et al.....	218
7.45	Didanosine	222
7.46	Dihydroartémisinine combinée à la pipéraquline phosphate.....	226
7.47	Doxycycline en tant que monohydrate et hyclate.....	230
7.48	Efavirenz combiné ou non à la lamivudine, à l'emtricitabine et au ténofovir.....	234
7.49	Erythromycine stéarate.....	238
7.50	Ethambutol en tant que chlorhydrate combiné ou non à la rifampicine, à l'isoniazide et au pyrazinamide.....	242
7.51	Ethionamide.....	246
7.52	Fluconazole	250
7.53	Furosémide.....	254
7.54	Gentamicine en tant que sulfate dans les solutions injectables.....	258
7.55	Glibenclamide combiné ou non à la metformine	262
7.56	Griséofulvine.....	266
7.57	Halofantrine en tant que chlorhydrate	270
7.58	Hydrochlorothiazide combiné ou non à l'amlodipine, au bisoprolol, au captopril, à l'énalapril, au lisinopril, au méthildopa et certains sartans ..	274
7.59	Indinavir en tant que sulfate.....	278
7.60	Irbésartan combiné ou non à l'hydrochlorothiazide ou à l'amlodipine.....	282
7.61	Isoniazide combiné ou non à la rifampicine, au pyrazinamide et à l'éthambutol.....	286
7.62	Kanamycine en tant que sulfate dans les solutions et poudres pour injection	290
7.63	Lamivudine combinée ou non à la zidovudine, à la stavudine, à la névirapine, à l'émtricitabine et au ténofovir.....	294
7.64	Lévofloxacine hémi-hydraté	298
7.65	Lisinopril dihydraté combiné ou non à l'hydrochlorothiazide ou à l'amlodipine	302
7.66	Losartan potassique combiné ou non à l'hydrochlorothiazide ou à l'amlodipine	306
7.67	Luméfántrine combiné à l'artéméthér dans les comprimés classiques ou dispersibles et sirops secs.....	310
7.68	Mébendazole	314
7.69	Méfloquine en tant que chlorhydrate combinée ou non à l'artésunate	318
7.70	Metformine en tant que chlorhydrate en combinaison avec ou sans empaglifozine, glibenclamide, glimépiride, sitagliptine et vildagliptine ..	322
7.71	Méthildopa anhydre/sesquihydrate combinée ou non à l'hydrochlorothiazide	326
7.72	Métoclopramide en tant que chlorhydrate monohydraté.....	330
7.73	Métronidazole	334
7.74	Moxifloxacine en tant que chlorhydrate.....	338
7.75	Naproxène sodique ou base libre.....	342
7.76	Névirapine combinée ou non à la zidovudine, à la lamivudine et à la stavudine.....	346
7.77	Nifédipine combinée ou non à l'aténolol y compris les formules à libération prolongée.....	350
7.78	Ofloxacine	354
7.79	Oméprazole.....	358
7.80	Oséltamivir	362
7.81	Paracétamol y compris les co-formules au diclofénac, à l'acide acétylsalicylique et à la caféine, chlorphénamine, codéine et al. ..	366
7.82	Phénoxy-méthylpénicilline potassique	370

7.83	Piperaquine en tant que phosphate combinée à la dihydroartémisinine.....	374
7.84	Praziquantel	378
7.85	Prednisolone	382
7.86	Primaquine en tant que diphosphate.....	386
7.87	Procaïne benzylpénicilline dans les poudres pour injection y compris les formules renforcées	390
7.88	Proguanil en tant que chlorhydrate combiné à l'atovaquone	394
7.89	Protionamide	398
7.90	Pyrazinamide combiné ou non à la rifampicine, à l'isoniazide et à l'éthambutol.....	402
7.91	Pyriméthamine combinée aux différents sulfamidés et à l'artésunate.....	406
7.92	Pyronaridine en tant que tétraphosphate combinée à l'artésunate.....	410
7.93	Quinine y compris toutes ses formes habituelles de sel pour usage oral et parentéral.....	414
7.94	Ranitidine en tant que chlorhydrate.....	418
7.95	Rifampicine combinée ou non à l'isoniazide, au pyrazinamide et à l'éthambutol	422
7.96	Ritonavir combiné ou non au lopinavir.....	426
7.97	Salbutamol en tant que sulfate dans les comprimés, gélules et solutions pour respirateurs.....	430
7.98	Simvastatine	434
7.99	Stavudine combinée ou non à la lamivudine et à la névirapine	438
7.100	Streptomycine en tant que sulfate dans les poudres pour injection	442
7.101	Sulfadoxine combinée à la pyriméthamine et à l'artésunate.....	446
7.102	Sulfaméthoxazole combiné au triméthoprim (cotrimoxazole).....	450
7.103	Sulfaméthoxypyrazine combinée à la pyriméthamine et à l'artésunate.....	454
7.104	Telmisartan combiné ou non à l'hydrochlorothiazide ou à l'amlodipine	458
7.105	Tétracycline en tant que chlorhydrate	462
7.106	Valsartan combiné ou non à l'hydrochlorothiazide ou/et à l'amlodipine	466
7.107	Zidovudine combinée ou non à la lamivudine et à la névirapine.....	470

8	Liste des articles d'inventaire du Minilab	474
----------	---	-----



7.3 Acide clavulanique en tant que potassium combiné à l'amoxicilline

Examen primaire du médicament via inspection physique

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. Inscrire les résultats. Prendre éventuellement des photos avec un appareil-photo de smartphone. Chaque comprimé ou gélule contient généralement 125 mg d'acide clavulanique, de préférence sous forme de clavulanate de potassium combiné à 250, 500 ou 875 mg d'amoxicilline anhydre. Des comprimés ou gélules à faible teneur en acide clavulanique, 62,5 mg par exemple, sont connues. En outre, d'associations à

dose fixe d'acide clavulanique sont souvent présentées sous forme de poudre pour suspensions orales. Indépendamment de la quantité totale d'ingrédients actifs dans le sirop sec, chaque 5 ml de la suspension prête à l'emploi contient habituellement 125 ou 250 mg d'amoxicilline et 31,25 ou 62,5 mg d'acide clavulanique, respectivement. Vérifier le poids total des comprimés ou le poids de remplissage des gélules et des flacons de sirop sec en utilisant la balance électronique de poche fournie. Toutes les formules de comprimés et gélules d'acide clavulanique à libération rapide doivent aussi réussir le test de désintégration. Ils doivent se désintégrer dans l'eau à 37°C en moins de 30 minutes.

Une formule à libération rapide présente un défaut majeur si elle ne réussit pas ce test.

II. RESULTATS ET MESURES A PRENDRE

Les médicaments d'origine 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 dans des conditions inadaptées, doivent être soumis à un essai de chromatographie sur couche mince.

Vérification de l'identité et de la teneur en principe actif via le test de CCM

I. PRINCIPE DU TEST

Le clavulanate de potassium est extrait des comprimés et gélules d'amoxicilline avec un volume d'eau connu, dont la présence et la teneur sont ensuite vérifiées par chromatographie sur couche mince (CCM) en référence à une substance témoin appropriée. Pour une vérification rapide de la qualité de la fraction d'amoxicilline, veuillez consulter le protocole correspondant de ce manuel.

II. EQUIPEMENT ET REACTIFS

- | | |
|--|---|
| 1) Pilon | 13) Plaque chauffante |
| 2) Feuille d'aluminium | 14) Papier filtre |
| 3) Entonnoir | 15) Paire de ciseaux |
| 4) Bande adhésive | 16) Paire de pincettes |
| 5) Stylo feutre | 17) Lampe UV de 254 nm |
| 6) Crayon et règle graduée | 18) Cuve d'immersion CCM |
| 7) Fioles de verre de 10 ml | 19) Cuve de révélation à l'iode |
| 8) Kit de pipettes graduées (1 à 25 ml) | 20) Eau |
| 9) Kit de flacons de verre de laboratoire (25 à 100 ml) | 21) Méthanol |
| 10) Plaques d'aluminium CCM Merck pré-enduites au gel de silice 60 F ₂₅₄ , taille 5x10 cm | 22) Ninhydrine |
| 11) Tubes capillaires de verre (2-µl de capacité) | 23) Acétate d'éthyle |
| 12) Cuve chromatographique (réipient de 500-ml) | 24) Solution d'acide acétique 96% |
| | 25) Substance témoin, des comprimés par exemple, contenant une quantité équivalente de 125 mg d'acide clavulanique associée à 500 mg d'amoxicilline |

III. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN DU STOCK

Pour la préparation de la solution témoin du stock, il faut un étalon de référence, des comprimés par exemple, contenant 125 mg d'acide clavulanique combinés à 500 mg d'amoxicilline. Envelopper un comprimé de référence dans une feuille d'aluminium et le réduire en fine poudre en utilisant un pilon. Verser le contenu de la feuille d'aluminium au-dessus d'un flacon de verre de laboratoire de 50 ml et faire écouler tous les résidus solides à l'aide de 25 ml d'eau en utilisant une pipette graduée. Fermer le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de la plus grande partie des solides. Laisser reposer la solution pendant cinq minutes supplémentaires jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon. En plus de l'amoxicilline, la solution obtenue doit contenir

5 mg d'acide clavulanique total par ml et être étiquetée en tant que '*Solution Témoin du Stock d'Acide Clavulanique*'. Ne préparer cette solution que juste avant la réalisation du test. Continuer à travailler avec le liquide trouble.

IV. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN D'USAGE 100% (LIMITE SUPERIEURE)

A l'aide des pipettes graduées, introduire 1 ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 3 ml de méthanol. Fermer et agiter la fiole. La solution obtenue doit contenir 1,25 mg d'acide clavulanique total par ml et être étiquetée en tant que '*Solution Témoin d'Usage d'Acide Clavulanique 100%*'.

Cette solution témoin d'usage supérieure représente un produit de bonne qualité contenant 100% d'acide clavulanique.

V. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN D'USAGE 80% (LIMITE INFERIEURE)

A l'aide des pipettes graduées, introduire 1 ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 4 ml de méthanol. Fermer et agiter la fiole. La solution obtenue doit contenir 1 mg d'acide clavulanique total par ml et être étiquetée en tant que '*Solution Témoin d'Usage de d'Acide Clavulanique 80%*'.

Cette solution témoin d'usage inférieure représente un produit de moindre qualité contenant seulement 80% de la quantité d'acide clavulanique indiquée sur 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 donné.

VI. PREPARATION D'UNE SOLUTION ESSAI DU STOCK A PARTIR D'UN PRODUIT DECLARANT UNE TENEUR EN ACIDE CLAVULANIQUE A 62,5 MG PAR COMPRIME OU GELULE

Prendre une gélule ou un comprimé entier à partir d'un produit pharmaceutique, acquis en magasin ou sur le marché; comme à l'habitude, envelopper un comprimé dans une feuille d'aluminium et le broyer finement. Introduire toute la poudre obtenue dans un flacon de verre de laboratoire de 25 ml. Le contenu d'une gélule doit être introduit directement dans le flacon, ainsi que les deux parties de l'enveloppe de gélule. Pour l'extraction, ajouter 12,5ml d'eau en utilisant une pipette graduée, fermer ensuite le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de la plupart des solides. Laisser reposer la solution pendant cinq minutes supplémentaires jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon.

ACIDE CLAVULANIQUE A 125 MG PAR COMPRIME OU GELULE

Prendre une gélule ou un comprimé entier et extraire la poudre obtenue avec 25 ml d'eau. Continuer à travailler comme ci-dessus.

ACIDE CLAVULANIQUE A 375 MG PAR FLACON

Prendre toute la poudre d'un flacon de sirop sec et l'extraire avec 75 ml d'eau. Continuer à travailler comme ci-dessus.

ACIDE CLAVULANIQUE A 625 MG PAR FLACON

Prendre toute la poudre d'un flacon de sirop sec et l'extraire avec 125 ml d'eau. Continuer à travailler comme ci-dessus.

ACIDE CLAVULANIQUE A 750 MG PAR FLACON

Prendre toute la poudre d'un flacon de sirop sec et l'extraire avec 150 ml d'eau. Continuer à travailler comme ci-dessus.

ACIDE CLAVULANIQUE A 1250 MG PAR FLACON

Prendre toute la poudre d'un flacon de sirop sec et l'extraire avec 250 ml d'eau. Continuer à travailler comme ci-dessus.

En plus de l'amoxicilline, toutes les solutions d'essai du stock produites doivent contenir finalement 5 mg d'acide clavulanique total par ml et être étiquetées en tant que '*Solution d'Essai du Stock d'Acide Clavulanique*'. Ne préparer ces solutions que juste avant chaque test. Continuer à travailler avec les liquides troubles.

VII. PREPARATION DE LA SOLUTION ESSAI D'USAGE

A l'aide des pipettes graduées, introduire 1 ml de solution essai du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 3 ml de méthanol. Fermer, agiter la fiole et l'étiqueter en tant que '*Solution Essai d'Usage d'Acide Clavulanique*'.

La concentration prévue d'acide clavulanique dans la solution essai d'usage est de 1,25 mg

par ml et doit égaler la concentration d'acide clavulanique de la solution témoin d'usage supérieure produite ci-dessus.

VIII. DEPOT D'ECHANTILLON

Tracer une ligne de base parallèle et 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. Même si l'acide clavulanique reste invisible, certains excipients apparaîtront, permettant la vérification. Tous les dépôts 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 aux différentes concentrations et combinaisons de principes actifs dans les solutions d'échantillons. Une différence dans la taille de la tache cependant, est due à un mauvais dépôt. Répéter cette étape si les dépôts ne présentent pas de forme homogène la première fois.

Noter qu'en raison d'une viscosité plus élevée, le remplissage et la vidange des pipettes microcapillaires peut demander un certain temps lors de la manipulation de solutions d'essai aqueuses provenant de sirops secs. Néanmoins, le remplissage et la vidange des micropipettes d'un bout à l'autre sont essentiels pour un travail quantitatif correct. Alors, prendre le temps et rester précis. Comme des traces d'eau causent des taches floues ou un étirement de celles-ci, sécher complètement tout le solvant d'extraction avant que le chromatogramme ne se développe. Afin d'éliminer rapidement et complètement toute l'eau résiduelle, il est normalement conseillé de sécher la chromatoplaque à la température maximale. Cependant, dans ce cas, la solution d'essai contient aussi de l'acide clavulanique très sensible à la chaleur. Par conséquent, le séchage des taches doit passer d'un séchage à chaud et rapide à un séchage tiède et long. A cet effet, tenir la plaque chromatographique à l'aide d'une paire de pincettes et secouer dans le courant d'air chaud juste au-dessus de la plaque chauffante pendant environ deux minutes. De façon intermittente, faire en sorte que la plaque chromatographique touche directement la plaque chauffante pendant une fraction de seconde. Garder à l'esprit que la chromatoplaque doit rester tiède à tout moment. Lorsque la feuille chromatographique devient chaude, d'acide clavulanique se dégrade facilement!

IX. DEVELOPPEMENT DU CHROMATOGRAMME

A l'aide des pipettes graduées, introduire 15 ml d'acétate d'éthyle, 5 ml solution d'acide acétique 96% et 5 ml d'eau dans le récipient 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 30 minutes environ. Retirer la plaque de la cuve et marquer le niveau atteint par le solvant. Puis faire évaporer tout excès de solvant avant la détection des taches en gardant à l'esprit que l'acide clavulanique se dégrade facilement lorsque la plaque chromatographique devient trop chaude. A cet effet, tenir la plaque chromatographique à l'aide d'une paire de pincettes et secouer dans le courant d'air chaud juste au-dessus de la plaque chauffante pendant environ trois minutes. Par intermittence, faire en sorte que la plaque chromatographique touche directement la plaque chauffante pendant une fraction de seconde. Cependant, la chromatoplaque ne doit rester que tiède. Lorsque la feuille chromatographique devient chaude, les taches d'acide clavulanique disparaîtront progressivement.

X. REVELATION DES TACHES

Sécher tous les résidus de solvant et observer la chromatoplaque à la lumière UV de 254 nm en utilisant la lampe à piles fournie. Après avoir procédé à la vérification de la présence ou absence de composants étrangers, la chromatoplaque peut être exposée à la vapeur d'iode. Utiliser la coloration à l'iode à des fins d'identification et de quantification du clavulanate de potassium en tant qu'acide clavulanique. 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 coloration à la ninhydrine. La ninhydrine détecte également l'aspartame dans les situations où cet édulcorant non saccharidique a été utilisé dans des sirops secs.

CHROMATOGRAMME OBSERVE A LA LUMIERE DU JOURS APRES COLORATION A L'IODE

Développement n°1:

Solution témoin supérieure représentant 100% d'acide clavulanique total

Développement n°2:

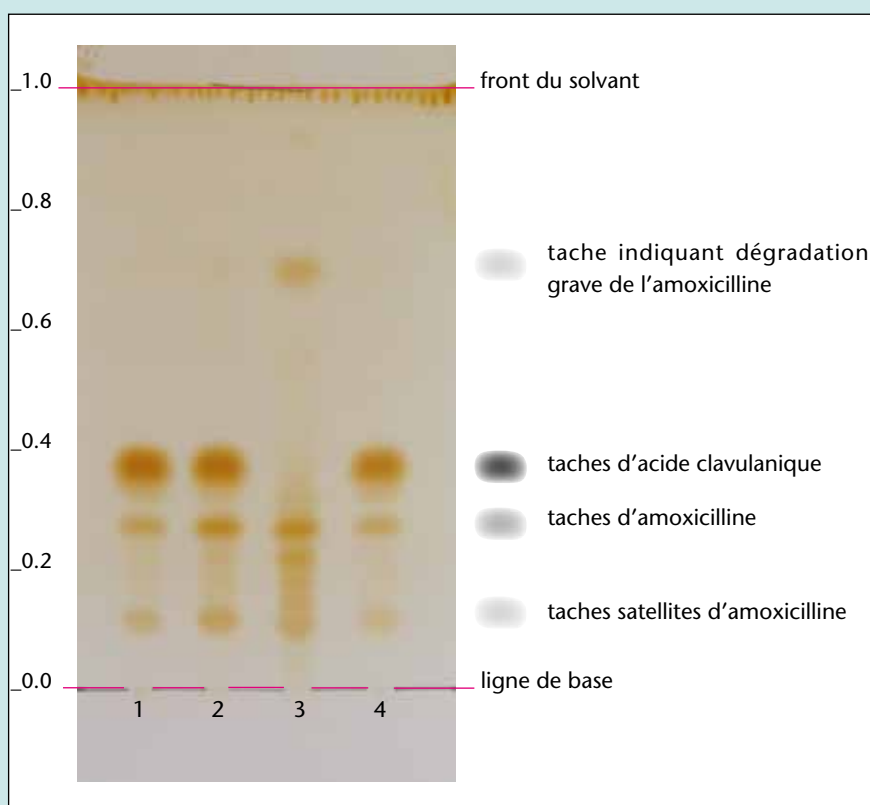
Un médicament d'association à dose fixe de bonne qualité à teneur acceptable en acide clavulanique

Développement n°3:

Un médicament d'association à dose fixe où l'acide clavulanique est absent et où l'amoxicilline se dégrade

Développement n°4:

Solution témoin inférieure représentant 80% d'acide clavulanique total



XI. OBSERVATIONS A LA LUMIERE UV DE 254 NM

L'acide clavulanique reste invisible et les taches à une distance de déplacement d'env. 0,28 indiquent la présence d'amoxicilline dans la solution essai. Des taches foncées supplémentaires générées par la solution essai indiquent la présence d'autres substances actives. Pour une vérification supplémentaire de l'identité et du contenu d'amoxicilline, suivez le protocole correspondant indiqué dans ce manuel.

XII. OBSERVATIONS A LA LUMIERE DU JOUR APRES COLORATION A L'IODE

Une forte tache brun-jaune à une distance de déplacement d'env. 0,38 indique la présence d'acide clavulanique dans la solution essai. Les taches d'amoxicilline déjà observées à 254 nm se colorent maintenant en un brun jaunâtre aussi. Des taches foncées supplémentaires générées par la solution essai indiquent la présence d'autres substances actives ou une détérioration d'acide clavulanique ou d'amoxicilline; ce dernier cas est plus probable lorsque les taches concernées sont accompagnées d'une tache principale plus petite. Une tache principale plus petite provenant de la solution essai peut indiquer aussi une faible teneur en acide clavulanique; l'absence de tache indique même une absence totale d'acide clavulanique. Continuer à observer la plaque quand l'iode commence à s'évaporer. Les taches révélant des qualités inférieures de médicament disparaissent d'abord, suivies progressivement des taches de référence représentant une teneur en substance active de 80 et 100 pour cent, respectivement. Des agents auxiliaires inclus dans les différents produits finis peuvent générer quelques taches plus faibles se déplaçant le long du front de solvant ou apparaissant près ou sur la ligne de base.

XIII. RESULTATS ET MESURES A PRENDRE

La tache d'acide clavulanique 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. Rejeter le lot si la teneur en substance active ne peut être constatée après un troisième développement. Pour un deuxième jugement, transmettre des échantillons supplémentaires à un laboratoire de contrôle de médicaments entièrement équipé afin d'obtenir un résultat précis quant à la teneur en substance active. 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 des photos de toutes les lectures avec un appareil-photo numérique; éteindre d'abord le flash.

Examen primaire du médicament via inspection physique

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. Inscrire les résultats. Prendre éventuellement des photos avec un appareil-photo de smartphone. Tout comprimé classique ou dispersible contient généralement 20 ou 80 mg d'artéméther combiné à 120 ou 480 mg de luméfántrine, respectivement. Les coformulations d'artéméther-luméfántrine sont souvent présentées sous forme de poudre sèche pour les suspensions orales contenant

généralement 180 ou 360 mg d'artéméther et 1080 ou 2160 mg de luméfántrine par bouteille, respectivement. Indépendamment de la concentration d'ingrédients actifs dans la poudre sèche, la suspension finale doit contenir 15 mg d'artéméther et 90 mg de luméfántrine pour 5 ml. Vérifier le poids total des comprimés ou le poids de remplissage des gélules et des sirops secs à l'aide de la balance électronique de poche fournie. Toutes les formules de comprimés et gélules d'artéméther à libération rapide doivent aussi réussir le test de désintégration. Ils doivent se désintégrer dans l'eau à 37°C en moins de 30 minutes. Une formule à

libération rapide présente un défaut majeur si elle ne réussit pas ce test.

II. RESULTATS ET MESURES A PRENDRE

Les médicaments d'origine 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 dans des conditions inadaptées, doivent être soumis à un essai de chromatographie sur couche mince.

Vérification de l'identité et de la teneur en principe actif via le test de CCM

I. PRINCIPE DU TEST

Combiné ou non à la luméfántrine, d'artéméther est extrait des comprimés classiques et dispersibles et de la poudre pour suspensions orale à l'aide d'un volume défini d'un mélange de méthanol et de solution d'acide acétique 96%, dont la présence et la teneur sont ensuite vérifiées par chromatographie sur couche mince (CCM) en référence à une substance témoin appropriée. Pour une vérification rapide de la fraction de luméfántrine, veuillez consulter le protocole correspondant présenté dans ce manuel.

II. EQUIPEMENT ET REACTIFS

- | | |
|--|--|
| 1) Pilon | 14) Papier filtre |
| 2) Feuille d'aluminium | 15) Paire de ciseaux |
| 3) Entonnoir | 16) Paire de pincettes |
| 4) Bande adhésive | 17) Lampe UV de 254 nm |
| 5) Stylo feutre | 18) Lampe UV de 366 nm |
| 6) Crayon et règle graduée | 19) Cuve d'immersion (bêcher de 250 ml) |
| 7) Fioles de verre de 10 ml | 20) Toluène |
| 8) Kit de pipettes graduées (1 à 25 ml) | 21) Méthanol |
| 9) Kit de flacons de verre de laboratoire (25 à 100 ml) | 22) Acétate d'éthyle |
| 10) Plaques d'aluminium CCM Merck pré-enduites au gel de silice 60 F ₂₅₄ taille 5x10 cm | 23) Solution d'acide acétique 96% |
| 11) Tubes capillaires de verre (2-μl de capacité) | 24) Solution d'acide sulfurique 96% |
| 12) Cuve chromatographique (récipient de 500-ml) | 25) Balance de poche électronique |
| 13) Plaque chauffante | 26) Substance témoin, par exemple, des comprimés contenant 20 mg d'artéméther combinés à 120 mg de luméfántrine ou, alternativement, d'artéméther en tant que substance pure de provenance commerciale |

III. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN DU STOCK

Si des comprimés de référence contenant 20 mg d'artéméther combinés ou non à 120 mg de luméfántrine sont fournis, envelopper un comprimé 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 25 ml et faire écouler tous les résidus solides à l'aide de 4,5 ml de méthanol, puis de 0,5 ml de solution d'acide acétique 96% 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 supplémentaires jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon. En plus de la luméfántrine, la solution obtenue doit contenir 4 mg d'artéméther total par ml et être étiquetée en tant que 'Solution Témoin du Stock d'Artéméther'. Ne préparer cette solution que juste avant chaque test. Continuer à travailler avec le liquide clair ou trouble.

Si les comprimés de référence sont remplacés par de la poudre d'artéméther de haute pureté proche de 100 %, peser correctement environ 0,3 g avec la balance électronique de poche fournie. Dissoudre la poudre obtenue dans 67,5 ml de méthanol suivi de 7,5 ml de solution d'acide acétique 96% pour obtenir à nouveau une solution contenant 4 mg d'artéméther total par ml de solvant d'extraction. Adapter la quantité de solvant d'extraction lorsque le résultat de pesée diffère du poids cible. Pour surmonter l'inertie dynamique de la balance et afin d'assurer des lectures correctes, retirer la feuille d'aluminium ou tapoter légèrement le plateau de pesée avec un stylo ou une spatule à chaque fois après avoir ajouté ou soustrait quelques milligrammes supplémentaires. Afin d'assurer une dissolution complète, respecter les temps d'agitation et de repos mentionnés ci-dessus. Étiqueter comme ci-dessus. La solution finale obtenue doit être claire, sans aucune matière solide résiduelle observable. Ne préparer cette solution que juste avant chaque test.

IV. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN D'USAGE 100% (LIMITE SUPERIEURE)

A l'aide des pipettes graduées, introduire 2 ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 2 ml de méthanol. Fermer et agiter la fiole. La solution obtenue doit contenir 2 mg d'artéméther total par ml et être étiquetée en tant que '*Solution Témoin d'Usage d'Artéméther 100%*'.

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

V. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN D'USAGE 80% (LIMITE INFERIEURE)

A l'aide des pipettes graduées, introduire 2 ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 3 ml de méthanol. Fermer et agiter la fiole. La solution obtenue doit contenir 1,6 mg d'artéméther total par ml et être étiquetée en tant que '*Solution Témoin d'Usage d'Artéméther 80%*'.

Cette solution témoin d'usage inférieure constitue un produit de moindre qualité contenant seulement 80% de la quantité d'artéméther indiquée sur l'étiquette du médicament. Dans la recherche présente, ce niveau de teneur en substance active représente la limite la plus basse acceptable pour tout produit pharmaceutique donné.

VI. PREPARATION DE LA SOLUTION ESSAI DU STOCK A PARTIR D'UN COMPRIME DECLARANT UNE TENEUR EN ARTEMETHER DE 20 MG

Prendre un comprimé entier provenant d'un produit pharmaceutique approprié, acquis en magasin ou sur le marché; comme à l'habitude, les comprimés doivent être enveloppés dans une feuille d'aluminium et broyés finement. Introduire toute la poudre obtenue dans un flacon de verre de laboratoire de 25 ml. Pour l'extraction, ajouter 5 ml de méthanol puis 0,55 de solution d'acide acétique 96% en utilisant des pipettes graduées. Fermer ensuite le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de la plupart des solides. Laisser reposer la solution pendant cinq minutes supplémentaires jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon.

COMPRIME DECLARANT UNE TENEUR EN ARTEMETHER DE 80 MG

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière et extraire la poudre obtenue à l'aide de 20 ml de méthanol suivi de 2,2 ml de solution d'acide acétique 96%, en utilisant à chaque fois une pipette graduée appropriée et un flacon de 25 ml en tant que récipient de mélange. Continuer à travailler comme indiqué ci-dessus.

POUDRE POUR SOLUTION ORALE DECLARANT UNE TENEUR DE 180 MG D'ARTEMETHER PAR FLACON

Prendre un flacon complet d'un produit pharmaceutique approprié, prélevé en magasin ou sur le marché. Pour extraire l'artéméther, ajouter à la poudre sèche présente dans le flacon d'origine 45 ml de méthanol, puis 5 ml de solution d'acide acétique 96% en utilisant un kit adapté de pipettes graduées. Fermer le flacon et agiter fermement pendant trois minutes environ. Laisser reposer le mélange pendant cinq minutes supplémentaires jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon.

POUDRE POUR SOLUTION ORALE DECLARANT UNE TENEUR DE 360 MG D'ARTEMETHER PAR FLACON

Prendre un flacon complet d'un produit pharmaceutique approprié, prélevé en magasin ou sur le marché. Pour extraire l'artéméther, ajouter à la poudre sèche présente dans le flacon d'origine 90 ml de méthanol, puis 10 ml de solution d'acide acétique 96% en utilisant un kit adapté de pipettes graduées. Fermer le flacon et agiter fermement pendant trois minutes environ. Laisser reposer le mélange pendant cinq minutes supplémentaires jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon.

En plus de la luméfántrine, toutes les solutions essai du stock produites doivent contenir finalement 3,6 mg d'artéméther total par ml et être étiquetées en tant que '*Solution Essai du Stock d'Artéméther*'. Ne préparer ces solutions que juste avant la réalisation du test. Continuer à travailler avec les liquides clairs ou troubles.

Noter que toutes les solutions d'essai du stock d'artéméther obtenues peuvent être utilisées pour préparer tous les deux, des solutions d'essai d'usage d'artéméther et de

luméfantrine. Pour ce faire, suivre ce protocole d'essai et celui pour la luméfantrine également présenté dans ce manuel.

VII. PREPARATION DE LA SOLUTION ESSAI D'USAGE

A l'aide des pipettes graduées, introduire 2,5 ml de la solution essai du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 2 ml de méthanol. Fermer, agiter la fiole et étiqueter en tant que '*Solution Essai d'Usage d'Artéméther*'.

La concentration prévue d'artéméther dans la solution essai d'usage est de 2 mg par ml et doit égaler la concentration d'artéméther de la solution témoin d'usage supérieure obtenue ci-dessus.

VIII. DEPOT D'ECHANTILLON

Tracer une ligne de base parallèle et 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. Même si l'artéméther lui-même reste invisible, les excipients et autres composants du médicament apparaîtront, facilitant ainsi la vérification. Tous les dépôts 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 mauvais dépôt. 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 chromatographique à l'aide d'une paire de pincettes dans le courant d'air chaud juste au-dessus de la plaque chauffante pendant 30 secondes environ.

IX. DEVELOPPEMENT DU CHROMATOGRAMME

A l'aide des pipettes graduées, introduire 18 ml de toluène, 4 ml d'acétate d'éthyle et 2 ml de solution d'acide acétique 96% dans le récipient utilisé en tant que cuve chromatographique. Fermer la cuve et mélanger fermement. Border les parois de la cuve avec du papier filtre et attendre environ 15 minutes afin d'assurer la saturation de la cuve par les vapeurs de solvant. Déposer avec précaution la plaque CCM chargée dans la cuve. Fermer la cuve et réaliser le développement de la chromatoplaque jusqu'à ce que la ligne de front du solvant se soit déplacée sur une longueur de trois-quarts de la plaque; la durée du développement est de 10 minutes environ. Retirer la plaque de la cuve, marquer la ligne de front du solvant et faire évaporer tout résidu de solvant. A cet effet, tenir la plaque chromatographique à l'aide d'une paire de pincettes dans le courant d'air chaud juste au-dessus de la plaque chauffante pendant environ deux minutes.

X. REVELATION DES TACHES

Quand on travaille sur de médicaments de combinaisons à dose fixe, il est préférable de vérifier la présence de luméfantrine avant celle d'artéméther. A cet effet, exposer d'abord la chromatoplaque sèche à la lumière UV de 254 nm en utilisant la lampe à piles fournie.

Pour la révélation de la fraction d'artéméther, exposer la chromatoplaque à la coloration à l'acide sulfurique. Remplir à cet effet le béccher plastique de 250 ml fourni de 190 ml de méthanol, puis de 10 ml de solution d'acide sulfurique concentrée et agiter doucement. Laisser refroidir le mélange et immerger à l'envers la chromatoplaque dans la solution de coloration en utilisant une paire de pincettes. Retirer immédiatement la plaque de la solution de révélation et faire écouler le surplus de liquide sur un papier tissu. Essuyer le liquide résiduel au dos de la plaque et continuer à sécher toute la solution de coloration sur la plaque chauffante fournie. Au cours du réchauffement, toutes les taches d'artéméther apparaissent progressivement à la lumière du jour. Utiliser cette méthode de détection à la fois pour l'identification de l'artéméther et à des fins de quantification. Noter que l'opération de coloration réalisée à l'aide de la solution d'acide sulfurique est très semblable à celle réalisée à l'aide de la ninhydrine illustrée à la page 36 de ce manuel.

Après la coloration à l'acide sulfurique et la lecture de la chromatoplaque à la lumière du jour, une vérification supplémentaire de l'identité et du contenu de l'artéméther peut être réalisée par exposition de la plaque à la lumière UV de 366 nm dans une pièce de travail sombre.

XI. OBSERVATIONS A LA LUMIERE UV DE 254 NM AVANT LA COLORATION

L'artéméther lui-même reste presque invisible et aucune autre tache ne doit être révélée à moins que le médicament à l'étude ne soit présenté comme un produit à formule combinée.

CHROMATOGRAMME OBSERVE A LA
LUMIERE DU JOUR APRES COLORA-
TION A L'ACIDE SULFURIC

Développement n°1:

Solution témoin supérieure représentant
100% d'artéméthér total

Développement n°2:

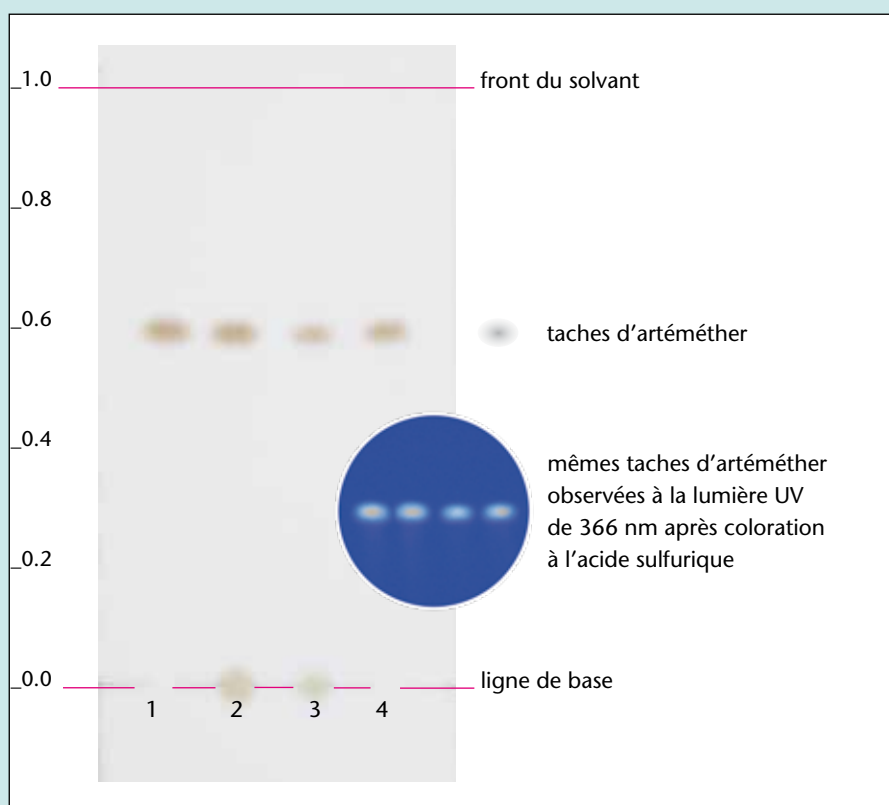
Un médicament de bonne qualité à teneur
acceptable en artéméthér

Développement n°3:

Un médicament de basse qualité à teneur
faible inacceptable en artéméthér

Développement n°4:

Solution témoin inférieure représentant
80% d'artéméthér total



Dans ce dernier cas, une tache violet foncé à une distance de déplacement de 0,20 environ, signale la présence de luméfantine et dans le cas de poudre sèche pour suspension orale, une deuxième tache foncée à une distance comprise entre 0,40 et 0,50, la présence de conservant de la famille du benzoate ou du parabène. La saccharine de sodium en tant qu'édulcorant dans les comprimés dispersibles se déposerait à 0,20 env. mais reste au-dessous de la limite de détection en raison des fortes dilutions pendant la préparation d'échantillon. Pour une meilleure identification de la fraction de luméfantine, veuillez consulter la page 310 de ce manuel.

XII. OBSERVATIONS A LA LUMIERE DU
JOUR APRES COLORATION A
L'ACIDE SULFURIQUE

Une tache marron foncé à une distance d'environ 0,58 indique la présence d'artéméthér dans la solution essai. Les agents auxiliaires intégrés dans différents comprimés et différentes formules de poudre par exemple, peuvent faire apparaître d'autres taches sur la ligne de base. A part cela, aucune autre tache ne doit être visible, même si l'artéméthér est combiné à la luméfantine. Des taches foncées supplémentaires générées par la solution de test indiquent la présence d'autres agents actifs ou une dégradation de l'artéméthér. Ce dernier cas est plus probable lorsque les nouvelles taches sont associées à une tache principale plus petite. Une tache principale plus petite provenant de la solution essai peut indiquer aussi une faible teneur en artéméthér; l'absence de tache indique même une absence totale d'artéméthér.

XIII. OBSERVATIONS A LA LUMIERE UV DE
366 NM APRES COLORATION A
L'ACIDE SULFURIQUE

Quand on expose la chromatoplaque à la lumière UV de 366 nm après le réchauffement à l'acide sulfurique, toutes les taches marron d'artéméthér préalablement observées à la lumière du jour présentent maintenant une fluorescence blanchâtre.

XIV. RESULTATS & MESURES A PRENDRE

La tache d'artéméthér 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. Rejeter 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 des photos de toutes les lectures avec un appareil-photo numérique; éteindre d'abord le flash.

7.49 Erythromycine stéarate

Examen primaire du médicament via inspection physique

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. Inscrire les résultats. Prendre éventuellement des photos avec un appareil-photo de smartphone. Chaque comprimé ou gélule contient en général du stéarate d'érythromycine en une quantité équivalente à 250 ou 500 mg d'érythromycine base libre. Suivant les régions géographiques, on peut

aussi observer des concentrations de base libre de 180 ou 360 mg. D'autres dosages et dérivatifs salins sont connus. Vérifier le poids total des comprimés ou le poids de remplissage des gélules en utilisant la balance électronique de poche fournie. Toutes les formules de comprimés et gélules d'érythromycine à libération rapide doivent aussi réussir le test de désintégration. Ils doivent se désintégrer dans l'eau à 37°C en moins de 30 minutes. Une formule à libération rapide présente un défaut majeur si elle ne réussit pas ce test.

II. RESULTATS ET MESURES A PRENDRE

Les médicaments d'origine 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 dans des conditions inadaptées, doivent être soumis à un essai de chromatographie sur couche mince.

Vérification de l'identité et de la teneur en principe actif via le test de CCM

I. PRINCIPE DU TEST

L'érythromycine stéarate ou sa base équivalente sont extraites des comprimés et gélules avec un volume connu de méthanol, dont leur présence et teneur sont ensuite vérifiées par chromatographie sur couche mince (CCM) en référence à une substance témoin appropriée.

II. EQUIPEMENT ET REACTIFS

- | | |
|--|--|
| 1) Pilon | 13) Plaque chauffante |
| 2) Feuille d'aluminium | 14) Papier filtre |
| 3) Entonnoir | 15) Paire de ciseaux |
| 4) Bande adhésive | 16) Paire de pincettes |
| 5) Stylo feutre | 17) Lampe UV de 254 nm |
| 6) Crayon et règle graduée | 18) Cuve de révélation à l'iode |
| 7) Fioles de verre de 10 ml | 19) Acétate d'éthyle |
| 8) Kit de pipettes graduées (1 à 25 ml) | 20) Méthanol |
| 9) Kit de flacons de verre de laboratoire (25 à 100 ml) | 21) Solution d'ammoniaque 25% |
| 10) Plaques d'aluminium CCM Merck pré-enduites au gel de silice 60 F ₂₅₄ taille 5 x 10 cm | 22) Solution d'acide acétique 96% |
| 11) Tubes capillaires de verre de 2 µl de capacité | 23) Substance témoin, par exemple, des comprimés contenant du stéarate d'érythromycine en une quantité équivalente à 250 ou à 500 mg de base libre d'érythromycine |
| 12) Cuve chromatographique (récipient de 500 ml) | |

III. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN DU STOCK

Pour la préparation de la solution témoin du stock, il faut un étalon de référence, par exemple des comprimés contenant 347 ou 694 mg de stéarate d'érythromycine équivalent à 250 ou à 500 mg de base libre d'érythromycine. Envelopper un comprimé de référence dans une feuille d'aluminium et le réduire en fine poudre en utilisant un pilon. Verser le contenu de la feuille d'aluminium d'un flacon de 100 ml. Selon que l'on utilise 250 ou 500 mg de base libre d'érythromycine, rincer les résidus de poudre de la feuille d'aluminium avec 25 ou 50 ml de méthanol à l'aide de pipettes appropriées. Fermer le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de la plus grande partie des solides. Laisser reposer la solution pendant cinq autres minutes jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon. La solution obtenue doit contenir 10 mg d'érythromycine base libre par ml et être étiquetée en tant que 'Solution Témoin du Stock d'Erythromycine'. Ne préparer cette solution que juste avant chaque test. Continuer à travailler avec le liquide clair ou même trouble.

IV. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN D'USAGE 100% (LIMITE SUPERIEURE)

La solution témoin du stock ne nécessite pas de dilution supplémentaire. Elle constitue déjà la concentration d'usage finale de 10 mg d'érythromycine base libre par ml. Pour faciliter la manipulation, une partie du liquide de surface peut être transféré dans une fiole de 10 ml.

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

V. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN D'USAGE 80% (LIMITE INFERIEURE)

Introduire à l'aide de la pipette graduée 4 ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 1 ml de méthanol. Fermer et agiter la fiole. Cette solution doit contenir 8 mg de substance active par ml et être étiquetée en tant que '*Solution Témoin d'Usage d'Erythromycine 80%*'.

Cette solution témoin d'usage inférieure constitue un médicament de basse qualité contenant seulement 80% de la quantité d'érythromycine indiquée sur 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 donné.

VI. PREPARATION DE LA SOLUTION ESSAI DU STOCK D'UN MEDICA- MENT DECLARANT UNE TENEUR EN BASE LIBRE D'ERYTHRO- MYCINE A 250 MG L'UNITE

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière à partir d'un produit pharmaceutique approprié prélevé en magasin ou sur le marché. Comme à l'habitude, envelopper les comprimés dans une feuille d'aluminium et les réduire en fine poudre à l'aide d'un pilon avant de les introduire dans un flacon de laboratoire approprié de 50 ml. La poudre obtenue à partir d'une gélule doit être introduite directement dans le flacon, ainsi que les deux parties vides de l'enveloppe de gélule en dernier lieu. Pour l'extraction, introduire alors 25 ml de méthanol à l'aide d'une pipette graduée, fermer le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de la plupart des matières solides. Laisser reposer la solution pendant cinq minutes supplémentaires jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon.

ERYTHROMYCINE BASE LIBRE A 360
MG (STEARATE D'ERYTHROMYCINE
A 500 MG) L'UNITE

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière et extraire la poudre obtenue à l'aide de 36 ml de méthanol en utilisant une pipette graduée et un flacon de 50 ml en tant que récipient de solution essai du stock. Continuer à travailler comme ci-dessus.

ERYTHROMYCINE BASE LIBRE A 500
MG L'UNITE

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière et extraire la poudre obtenue à l'aide de 50 ml de méthanol en utilisant une pipette graduée et un flacon de 100 ml en tant que récipient de solution essai du stock. Continuer à travailler comme ci-dessus.

Toutes les solutions produites doivent contenir finalement 10 mg de substance active par ml et être étiquetées en tant que '*Solution Essai du Stock d'Erythromycine*'. Ne préparer ces solutions que juste avant chaque test. Continuer à travailler avec les liquides clairs ou même troubles.

VII. PREPARATION DE LA SOLUTION ESSAI D'USAGE

La solution essai du stock d'érythromycine ne nécessite pas de dilution supplémentaire. Elle constitue déjà la concentration d'usage finale de 10 mg d'érythromycine base libre par ml. Si elle est préparée à partir d'un produit de haute qualité, la solution essai d'usage doit égaler la concentration d'érythromycine base libre de la solution témoin d'usage supérieure comme ci-dessus.

VIII. DEPOT D'ECHANTILLON

Tracer une ligne de base parallèle et à environ 1,5 cm de l'extrémité inférieure de la plaque CCM et déposer 2 µl de chaque solution essai et témoin comme il est illustré sur 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. Même si l'érythromycine elle-même reste invisible, les excipients et autres composants actifs apparaîtront, ce qui facilitera le contrôle. Toutes les taches d'échantillon doivent être rondes de forme et également réparties sur la ligne de base. Bien qu'elles puissent différer en intensité, elles ne doivent jamais différer en diamètre. Des intensités différentes sont dues aux quantités résiduelles d'excipients de comprimés ou de gélules 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 mauvais dépôt. 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 chromatographique à l'aide d'une paire de pincettes dans le courant d'air chaud juste au-dessus de la plaque chauffante pendant 30 secondes environ.

IX. DEVELOPPEMENT DU CHROMATOGRAMME

A) Vérification de la teneur en érythromycine: à l'aide des pipettes graduées, introduire 20 ml de méthanol, 5 ml d'acétate d'éthyle et 0,5 ml de solution d'ammoniaque 25% dans une cuve utilisée en tant que chambre de développement. 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, fermer et 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 au moyen d'un trait fin, puis faire évaporer le surplus de solvant pendant 2 minutes environ sur la plaque chauffante fournie.

B) Du stéarate d'érythromycine contre d'azithromycine: afin de marquer clairement la différence dans la distance de déplacement entre les deux composants de médicaments, modifier le pH de la phase mobile ci-dessus en ajoutant 1 ml de solution d'acide acétique 96% et réaliser un second développement avec une nouvelle plaque. Utiliser le papier indicateur pH fourni pour vérifier l'acidité de la phase mobile après avoir agité fermement. Le papier jaune doit se colorer finalement en rouge clair et toute odeur d'ammoniaque doit avoir disparue.

X. REVELATION DES TACHES

Sécher tous les résidus de solvant et colorer la chromatoplaque à la vapeur d'iode pendant une minute environ. Oter la plaque de la cuve iodée et l'observer à la lumière du jour. Utiliser cette méthode de révélation à des fins d'identification et de quantification de l'érythromycine et de l'azithromycine.

Une vérification supplémentaire de l'identité et de la teneur en stéarate d'érythromycine peut être réalisée lors de la coloration de la chromatoplaque d'iode avec de l'acide sulfurique dans la chaleur. Remplir à cet effet le bécher en plastique de 250 ml fourni à l'aide de 190 ml de méthanol, puis de 10 ml de solution d'acide sulfurique concentrée et mélanger doucement. Laisser reposer le mélange et immerger la chromatoplaque dans la solution de coloration en utilisant une paire de pincettes. Retirer immédiatement la plaque et faire écouler le surplus de solution sur du papier tissu. Essuyer le liquide résiduel au dos de la plaque et continuer à sécher toute la solution de coloration sur la plaque chauffante fournie. Pendant le réchauffement, tous les taches d'érythromycine et d'azithromycine deviendront progressivement visibles à la lumière du jour.

XI. OBSERVATIONS A LA LUMIERE DU JOUR APRES COLORATION A L'IODE

Phase mobile A: une tache foncée brun-orange à une distance de déplacement d'env. 0,62 indique la présence de stéarate d'érythromycine dans la solution de test. Des taches foncées supplémentaires générées par la solution de test indiquent la présence d'autres agents actifs ou une dégradation d'érythromycine; ce dernier cas est plus probable quand la tache est accompagnée d'une tache principale plus petite. Une tache principale plus petite provenant de la solution essai peut indiquer aussi une faible teneur en stéarate d'érythromycine;

CHROMATOGRAMME PROVENANT DE LA PHASE MOBILE «A» OBSERVE A LA LUMIERE DU JOUR APRES COLORATION A L'IODE

Développement n° 1:

Solution témoin supérieure représentant 100% du stéarate d'érythromycine total

Développement n° 2:

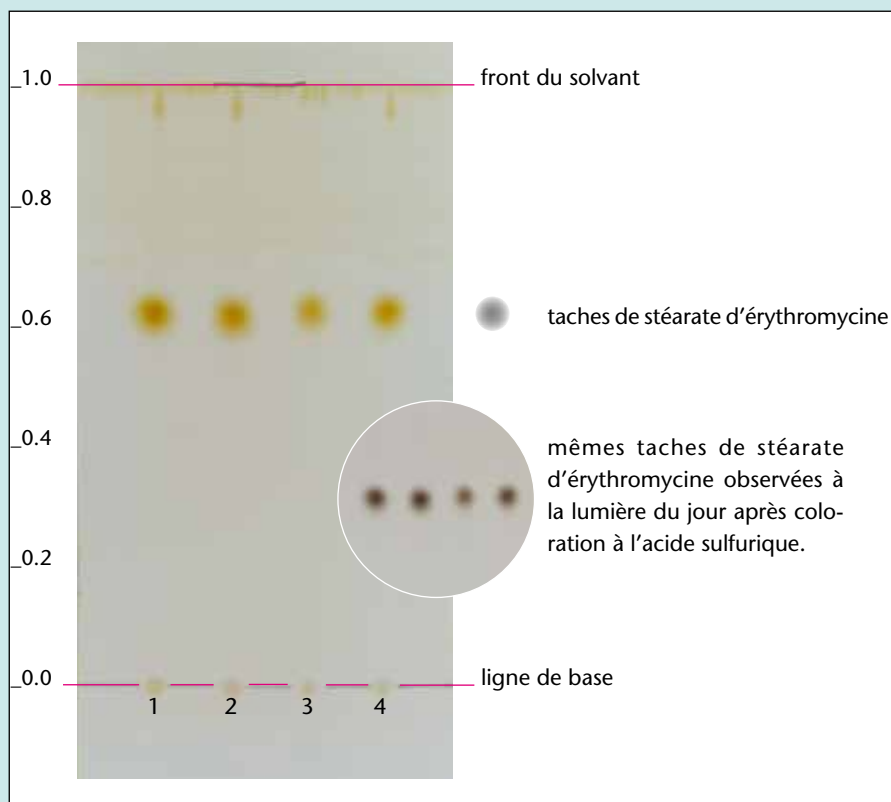
Un médicament de bonne qualité à teneur acceptable en stéarate d'érythromycine

Développement n° 3:

Un médicament de basse qualité à teneur faible inacceptable en stéarate d'érythromycine

Développement n° 4:

Solution témoin inférieure représentant 80% du stéarate d'érythromycine total



l'absence de tache indique même une absence totale de stéarate d'érythromycine. Des agents auxiliaires inclus dans les différents produits finis peuvent générer quelques taches plus faibles se déplaçant le long du front de solvant ou apparaissant près ou sur la ligne de base. Continuer à observer la plaque quand l'iode commence à s'évaporer. Les taches indiquant une mauvaise qualité de produits disparaissent d'abord, suivies progressivement des taches de référence représentant un contenu de médicament de 80 à 100 pour cent, respectivement.

Phase mobile B: les taches de stéarate d'érythromycine se déplacent à une distance de 0,38 env. suivies des taches d'azithromycine avec un facteur de rétention relatif de 0,28 env. Les taches des deux composants présentent une forme distincte; ceci facilite l'identification.

XII. OBSERVATIONS A LA LUMIERE DU JOUR APRES COLORATION A L'ACIDE SULFURIQUE

En exposant la plaque d'iode à l'acide sulfurique et à la chaleur, toutes les taches d'érythromycine déjà observées après la coloration à l'iode deviennent brun foncé ou même noir. Ceci est valable pour tous les deux, phase mobile «A» et «B». Le même changement de couleur peut également être observé pour l'azithromycine. Les deux composés médicamenteux donnent de très bons résultats ici. Il faut donc réduire de moitié les concentrations de médicaments dans les solutions de travail appropriées pour obtenir de meilleures lectures semi-quantitatives après coloration à l'acide sulfurique.

XIII. RESULTATS ET MESURES A PRENDRE

La tache de stéarate d'érythromycine du chromatogramme obtenue avec la solution essai doit correspondre en termes de couleur, de taille, d'intensité, de forme et de distance parcourue à celle du chromatogramme obtenue avec la solution témoin supérieure et inférieure. Ce résultat doit être atteint pour chaque méthode de révélation. Si ce n'est le cas, répéter le développement depuis le début avec un deuxième échantillon. Rejeter 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 avis. 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 des photos de toutes les lectures avec un appareil-photo numérique; éteindre d'abord le flash.

7.50 Ethambutol en tant que chlorhydrate y compris les associations à dose fixe fréquentes

Examen primaire du médicament via inspection physique

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. Inscrire les résultats. Prendre éventuellement des photos avec un appareil-photo de smartphone. Tout comprimé ou gélule contient en général 100 à 400 mg de chlorhydrate d'éthambutol. Des teneurs plus élevées, par exemple 800 mg de chlorhydrate d'éthambutol sont connues. Vérifier le poids total des comprimés ou le poids de remplissage des

gélules en utilisant la balance électronique de poche fournie. Toutes les formules de comprimés et gélules d'éthambutol à libération rapide doivent aussi réussir le test de désintégration. Ils doivent se désintégrer dans l'eau à 37°C en moins de 30 minutes. Une formule à libération rapide présente un défaut majeur si elle ne réussit pas ce test.

II. RESULTATS ET MESURES A PRENDRE

Les médicaments d'origine 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, ainsi que les médicaments stockés dans de mauvaises conditions, doivent être soumis à un essai de chromatographie sur couche mince.

Vérification de l'identité et de la teneur en principe actif via le test de CCM

I. PRINCIPE DU TEST

Combiné ou non à d'autres antituberculeux, le chlorhydrate d'éthambutol est extrait des comprimés et des gélules à l'aide d'un volume défini de méthanol, dont la présence et la teneur sont ensuite vérifiées par chromatographie sur couche mince (CCM) en référence à une substance témoin appropriée. Lorsque l'éthambutol est associé à la rifampicine, à l'isoniazide ou à la pyrazinamide, consulter également les protocoles pertinents indiqués dans ce manuel pour les analyses ultérieures.

II. EQUIPEMENT ET REACTIFS

- | | |
|--|---|
| 1) Pilon | 13) Plaque chauffante |
| 2) Feuille d'aluminium | 14) Papier filtre |
| 3) Entonnoir | 15) Paire de ciseaux |
| 4) Bande adhésive | 16) Paire de pincettes |
| 5) Stylo feutre | 17) Lampe UV de 254 nm |
| 6) Crayon et règle graduée | 18) Cuve d'immersion (bêcher de 250 ml) |
| 7) Fioles de verre de 10 ml | 19) Ninhydrine |
| 8) Kit de pipettes graduées (1 à 25 ml) | 20) Méthanol |
| 9) Kit de flacons de verre de laboratoire (25 à 100 ml) | 21) Toluène |
| 10) Plaques d'aluminium CCM Merck pré-enduites au gel de silice 60 F ₂₅₄ taille 5 x 10 cm | 22) Solution d'ammoniaque 25% |
| 11) Tubes capillaires de verre de 2 µl de capacité | 23) Solution d'acide acétique 96% |
| 12) Cuve chromatographique (récipient de 500 ml) | 24) Substance témoin, par exemple des comprimés de chlorhydrate d'éthambutol à 400 mg |

III. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN DU STOCK

Pour la préparation de la solution témoin du stock, il faut un étalon de référence, par exemple des comprimés contenant 400 mg d'éthambutol chlorhydrate. 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 au-dessus d'un flacon de 50 ml et faire écouler tous les résidus solides à l'aide de 40 ml de méthanol en utilisant une pipette graduée. Fermer le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de la plus grande partie des solides. Laisser reposer la solution pendant cinq autres minutes jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon. La solution obtenue

doit contenir 10 mg de substance active par ml et être étiquetée en tant que '*Solution Témoin du Stock d'Ethambutol*'. Ne préparer cette solution que juste avant chaque test. Continuer à travailler avec le liquide clair ou même trouble.

IV. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN D'USAGE 100% (LIMITE SUPERIEURE)

Introduire à l'aide d'une pipette graduée 1 ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 7 ml de méthanol. Fermer et agiter le flacon. La solution obtenue doit contenir 1,25 mg de substance active par ml et être étiquetée en tant que '*Solution Témoin d'Usage d'Ethambutol 100%*'.

Cette solution témoin d'usage supérieure représente un médicament de bonne qualité contenant 100% d'éthambutol chlorhydrate.

V. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN D'USAGE 80% (LIMITE INFERIEURE)

Introduire à l'aide d'une pipette graduée 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 1,0 mg de substance active par ml et être étiquetée en tant que '*Solution Témoin d'Usage d'Ethambutol 80%*'.

Cette solution témoin d'usage inférieure constitue un médicament de basse qualité contenant seulement 80% de la quantité d'éthambutol chlorhydrate indiquée sur l'étiquette de produit. Dans la recherche présente, ce niveau de teneur en substance active représente la limite la plus basse acceptable pour un produit pharmaceutique donné.

VI. PREPARATION DE LA SOLUTION ESSAI DU STOCK D'UN MEDICA- MENT DECLARANT UNE TENEUR EN ETHAMBUTOL CHLORHYDRATE A 100 MG L'UNITE

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière à partir d'un produit pharmaceutique approprié prélevé en magasin ou sur le marché. Comme à l'habitude, envelopper les comprimés dans une feuille d'aluminium et les réduire en fine poudre à l'aide d'un pilon avant de les introduire dans un flacon de laboratoire approprié de 25 ml. La poudre obtenue à partir d'une gélule doit être introduite directement dans le flacon, ainsi que les deux parties vides de l'enveloppe de gélule en dernier lieu. Pour l'extraction, ajouter alors 10 ml de méthanol à l'aide d'une pipette graduée, fermer le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de la plupart des matières solides. Laisser reposer la solution pendant cinq minutes encore jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon.

ETHAMBUTOL CHLORHYDRATE A 275 MG L'UNITE

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière et extraire la poudre obtenue à l'aide de 27,5 ml de méthanol en utilisant une pipette graduée et un flacon de 50 ml en tant que récipient de mélange. Continuer à travailler comme ci-dessus.

ETHAMBUTOL CHLORHYDRATE A 400 MG L'UNITE

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière et extraire la poudre obtenue à l'aide de 40 ml de méthanol en utilisant une pipette graduée et un flacon de 50 ml en tant que récipient de mélange. Continuer à travailler comme ci-dessus.

Combinées ou non à d'autres antituberculeux, toutes les solutions produites doivent contenir finalement 10 mg de chlorhydrate d'éthambutol total par ml et être étiquetées en tant que '*Solution Essai du Stock d'Ethambutol*'. Ne préparer ces solutions que juste avant chaque test. Continuer à travailler avec les liquides clairs ou même troubles

VII. PREPARATION DE LA SOLUTION D'ESSAI D'USAGE

Introduire à l'aide d'une pipette graduée 1 ml de la solution essai du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 7 ml de méthanol. Fermer, agiter le flacon et l'étiqueter en tant que '*Solution Essai d'Usage d'Ethambutol*'.

La concentration prévue de chlorhydrate d'éthambutol dans la solution essai d'usage est de 1,25 mg par ml et doit correspondre à la concentration d'éthambutol de la solution témoin d'usage supérieure produite ci-dessus.

VIII. DEPOT D'ECHANTILLON

Tracer une ligne de base parallèle et à environ 1,5 cm de l'extrémité inférieure de la plaque CCM et déposer 2 µl de chaque solution essai et témoin comme il est illustré sur 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. Même si l'éthambutol lui-même reste invisible, certains excipients ou, en cas d'associations à dose fixe, d'autres agents actifs apparaîtront pour faciliter la vérification. Toutes les taches d'échantillon doivent être rondes de forme et également réparties sur la ligne de base. Bien qu'elles puissent différer en intensité, elles ne doivent jamais différer en diamètre. Des intensités différentes sont dues aux quantités résiduelles d'excipients, aux différentes concentrations ou combinaisons de substances actives dans les solutions d'échantillons. Une différence dans la taille de la tache cependant, est due à un mauvais dépôt. 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 chromatographique à l'aide d'une paire de pincettes dans le courant d'air chaud juste au-dessus de la plaque chauffante pendant 30 secondes environ.

IX. DEVELOPPEMENT DU CHROMATOGRAMME

Introduire à l'aide des pipettes graduées 12 ml de méthanol, 10 ml de toluène et 0,5 ml de solution d'ammoniaque 25% dans le récipient utilisé en tant que cuve chromatographique. Fermer la cuve et mélanger complètement. Border les parois de la cuve avec du papier filtre et attendre environ 15 minutes afin d'assurer l'équilibre de la cuve par les vapeurs de solvant. Dans le cas d'associations à dose fixe, juste avant de placer la plaque CCM chargée dans la cuve, sécher à nouveau tout l'espace vide au-dessus des taches de l'échantillon de la ligne de base pendant une minute directement sur la plaque chauffante, assurant ainsi un travail sans humidité avec une chromatoplaque hautement activée. Après l'activation pour une séparation parfaite des médicaments antituberculeux, placer la plaque CCM chargée dans la cuve et fermer avec le bouchon à vis. 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 au moyen d'un trait fin, puis faire sécher tous les résidus de solvant pendant environ deux minutes sur la plaque chauffante fournie. Aucune odeur d'ammoniaque ne doit rester sur la plaque chromatographique.

X. REVELATION DES TACHES

Sécher tous les résidus de solvant et observer la chromatoplaque par irradiation à la lumière UV de 254 nm en utilisant la lampe à piles fournie. Utiliser d'abord cette méthode de révélation dans le cas où l'éthambutol est associé à d'autres substances antituberculeuses.

Pour la détection de l'éthambutol lui-même, sécher extensivement la chromatoplaque jusqu'à ce que l'odeur de la solution d'ammoniaque disparaisse complètement. Ensuite, exposer la plaque chromatographique à une coloration à la ninhydrine comme indiqué à la page 36 de ce manuel. Dissoudre à cet effet 3 g de ninhydrine (environ 10 spatules bien remplies) dans un mélange de 150 ml de méthanol et 30 ml de solution d'acide acétique 96%. Utiliser le bécher plastique fourni pour y transférer la solution colorante. Ceci permet d'immerger la chromatoplaque dans la solution en utilisant une paire de pincettes. Retirer instantanément la plaque de la cuve d'immersion et sécher le dos de la plaque avec du papier tissu. Continuer à sécher la feuille chromatographique sur une plaque chaude et observer l'apparition progressive des taches d'éthambutol. Utiliser cette méthode de révélation à des fins quantitatives. Remarquer que cette méthode de révélation rendra impossible l'observation d'autres taches, telles l'isoniazide ou la pyrazinamide, à la lumière UV de 254 nm.

Noter que la peau entrée en contact avec la solution de ninhydrine se colorera aussi. Cependant, cela n'est pas nuisible à la santé et les taches bleu-violet disparaissent au bout de deux jours.

CHROMATOGRAMME OBSERVE A LA
LUMIERE DU JOUR APRES COLORATION
A LA NINHYDRINE

Développement n° 1:

Solution témoin supérieure représentant
100% d'éthambutol total

Développement n° 2:

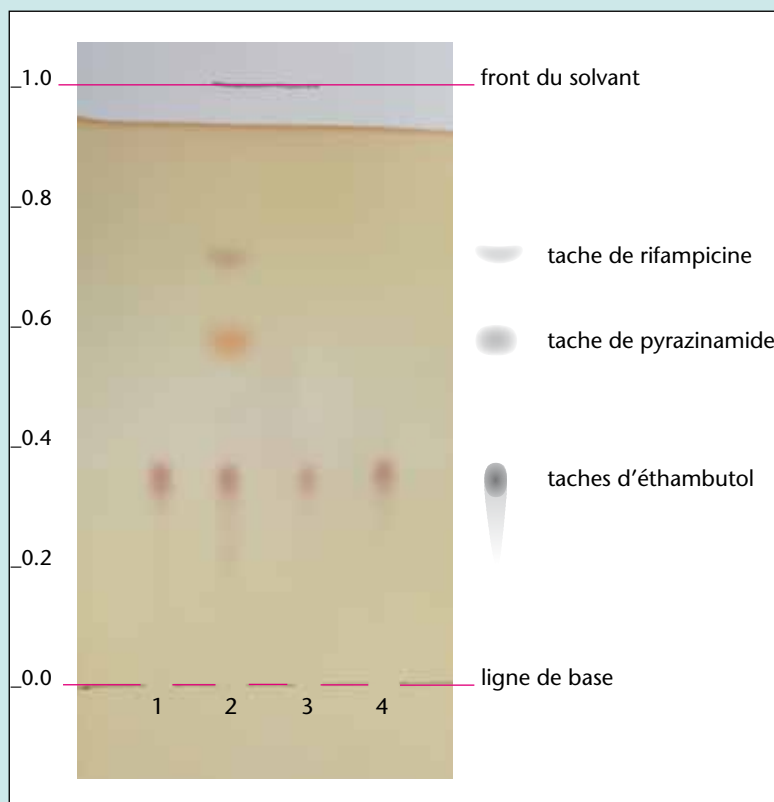
Un médicament d'association à dose fixe
de bonne qualité à teneur acceptable en
éthambutol

Développement n° 3:

Un médicament monodosé de basse qualité
à teneur faible inacceptable en éthambutol

Développement n° 4:

Solution témoin inférieure représentant
80% d'éthambutol total



XI. OBSERVATIONS A LA LUMIERE UV DE
254 NM

L'éthambutol reste invisible et d'autres taches ne doivent pas être révélées, à moins que le médicament examiné soit présenté en un produit composé de plusieurs agents antituberculeux. Dans ce dernier cas, les taches d'isoniazide apparaissent à une distance de parcours de 0,45 environ et les taches de pyrazinamide à une distance d'environ 0,57. Les taches de rifampicine deviennent visibles à une distance de parcours d'environ 0,72 déjà à la lumière du jour. Pour tout cela, consultez également l'image de la page 405.

XII. OBSERVATIONS A LA LUMIERE DU
JOUR APRES COLORATION A LA
NINHYDRINE

Une tache rouge à une distance de parcours d'environ 0,34 indique la présence d'éthambutol dans la solution essai. En plus de l'éthambutol, la rifampicine et pyrazinamide deviennent également visibles. Des taches fortes supplémentaires générées par la solution essai indiquent la présence d'autres substances actives ou une dégradation d'éthambutol; ce dernier cas est plus probable quand les nouvelles taches sont accompagnées d'une tache principale plus petite. Une tache principale plus petite provenant de la solution essai peut indiquer aussi une faible teneur en éthambutol; l'absence de tache indique même une absence totale d'éthambutol. Des agents auxiliaires inclus dans les différents produits finis peuvent générer quelques taches plus faibles se déplaçant le long du front de solvant ou apparaissant près ou sur la ligne de base.

XIII. RESULTATS ET MESURES A PRENDRE

La tache d'éthambutol du chromatogramme obtenue avec la solution essai doit correspondre en termes de couleur, de taille, d'intensité, de forme et de distance parcourue à celle du chromatogramme obtenue avec la solution témoin supérieure et inférieure. Ce résultat doit être atteint pour chaque méthode de révélation. Si ce n'est le cas, répéter le développement depuis le début avec un deuxième échantillon. Rejeter 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 avis. 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 des photos de toutes les lectures avec un appareil-photo numérique; éteindre d'abord le flash.

7.63 Lamivudine y compris les associations à dose fixe fréquentes

Examen primaire du médicament via inspection physique

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. Inscrire les résultats. Prendre éventuellement des photos avec un appareil-photo de smartphone. Chaque comprimé ou gélule contient en général 30, 60, 150 ou 300 mg de lamivudine. Des solutions pour l'administration orale sont généralement présentées en concentrations de 10

mg de lamivudine par ml. La lamivudine est souvent associée à d'autres substances anti-rétrovirales. Vérifier le poids total des comprimés ou le poids de remplissage des gélules en utilisant la balance électronique de poche fournie. Combinées ou non à d'autres médicaments, toutes les formules de comprimés et gélules de lamivudine à libération rapide doivent aussi réussir le test de désintégration. Ils doivent se désintégrer dans l'eau à 37°C en moins de 30 minutes. Une formule à libération rapide présente un défaut majeur si elle ne réussit pas ce test.

II. RESULTATS ET MESURES A PRENDRE

Les médicaments d'origine particulièrement bon marché, les produits pharmaceutiques dont les documents d'accompagnement sont incorrects ou manquants, à forme médicamenteuse ou à emballage défectueux, ou dont les étiquettes sont incomplètes, endommagées, manquantes ou écrites en langue étrangère, ou stockés dans des conditions inadaptées, doivent être soumis à un examen de chromatographie sur couche mince.

Vérification de l'identité et de la teneur en principe actif via le test de CCM

I. PRINCIPE DU TEST

Seul ou en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, les solutions de lamivudine sont diluées et les comprimés ou gélules sont extraits avec un volume d'eau connu, dont la présence et teneur en principe actif sont ensuite vérifiées par chromatographie sur couche mince (CCM) en référence à une substance témoin appropriée. Lorsque la lamivudine est associée à la névirapine, à la stavudine, à la zidovudine, à l'éfavirenz ou au ténofovir, consulter également les protocoles appropriés indiqués dans ce manuel pour les tests ultérieurs.

II. EQUIPEMENT ET REACTIFS

- 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 5 x 10 cm
- 11) Tubes capillaires de verre de 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) Acétate d'éthyle
- 19) Méthanol
- 20) Toluène
- 21) Eau
- 22) Substance témoin, par exemple des comprimés de lamivudine à 150 mg

III. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN DU STOCK

Pour la préparation de la solution témoin du stock, il faut un étalon de référence, par exemple des comprimés contenant 150 mg de lamivudine. Envelopper un comprimé dans une feuille d'aluminium et le réduire en fine poudre en utilisant un pilon. Verser le contenu de la feuille d'aluminium au-dessus d'un flacon de 50 ml et faire écouler tous les résidus solides à l'aide de 30 ml d'eau en utilisant une pipette graduée. Fermer le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de la plupart des solides. Laisser reposer la solution pendant cinq autres minutes jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon. La solution obtenue doit contenir 5 mg de substance active par ml et être étiquetée en tant que '*Solution Témoin du Stock de Lamivudine*'. Ne préparer cette solution que juste avant chaque test. Continuer à travailler avec le liquide clair ou même trouble.

IV. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN D'USAGE 100% (LIMITE SUPERIEURE)

Introduire à l'aide de la pipette graduée 1 ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 3 ml de méthanol. Fermer et agiter la fiole. La solution obtenue doit contenir 1,25 mg de substance active par ml et être étiquetée en tant que '*Solution Témoin d'Usage de Lamivudine 100%*'.

Cette solution témoin d'usage supérieure représente un médicament de bonne qualité contenant 100% de lamivudine.

V. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN D'USAGE 80% (LIMITE INFERIEURE)

Introduire à l'aide de la pipette graduée 1 ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 4 ml de méthanol. Fermer et agiter la fiole. La solution obtenue doit contenir 1,0 mg de substance active par ml et être étiquetée en tant que '*Solution Témoin d'Usage de Lamivudine 80%*'.

Cette solution témoin d'usage inférieure représente un médicament de basse qualité contenant seulement 80% de la quantité de lamivudine indiquée sur l'étiquette du produit. Dans la recherche présente, ce niveau de teneur en substance active constitue la limite la plus basse acceptable pour un produit pharmaceutique donné.

VI. PREPARATION DE LA SOLUTION ESSAI DU STOCK D'UN MEDICAMENT A FORME SOLIDE DECLARANT UNE TENEUR EN LAMIVUDINE A 30 MG L'UNITE

Prendre deux (!) comprimés complets ou gélules entières à partir d'un produit pharmaceutique approprié prélevé en magasin ou sur le marché. Comme à l'habitude, envelopper les deux comprimés dans une feuille d'aluminium et les broyer finement avant de les introduire dans un flacon de laboratoire de 25 ml. La poudre obtenue à partir des gélules doit être introduite directement dans le flacon, ainsi que les deux parties de l'enveloppe des gélules en dernier lieu. Pour l'extraction, ajouter alors 12 ml d'eau à l'aide d'une pipette graduée. Fermer le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de la plupart des parties solides. Laisser reposer la solution pendant cinq minutes supplémentaires jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon.

FORME SOLIDE DECLARANT UNE TENEUR EN LAMIVUDINE A 60 MG L'UNITE

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière. Extraire la poudre obtenue avec 12 ml d'eau à l'aide d'une pipette graduée appropriée et d'un flacon de 25 ml en tant que récipient de mélange. Continuer à travailler comme ci-dessus.

FORME SOLIDE DECLARANT UNE TENEUR EN LAMIVUDINE A 150 MG L'UNITE

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière. Extraire la poudre obtenue avec 30 ml d'eau à l'aide d'une pipette graduée appropriée et d'un flacon de 50 ml en tant que récipient de mélange. Continuer à travailler comme ci-dessus.

FORME SOLIDE DECLARANT UNE TENEUR EN LAMIVUDINE A 300 MG L'UNITE

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière. Extraire la poudre obtenue avec 60 ml d'eau à l'aide d'une pipette graduée appropriée et d'un flacon de 100 ml en tant que récipient de mélange. Continuer à travailler comme ci-dessus.

FORME LIQUIDE DECLARANT UNE TENEUR EN LAMIVUDINE A 10 MG PAR ML

Transférer 2 ml de la solution présentée dans un flacon de laboratoire de 10 ml et diluer avec 2 ml d'eau en utilisant à chaque fois des pipettes graduées appropriées. Fermer le flacon de laboratoire et agiter pour mélanger.

Combinées ou non à d'autres médicaments, toutes les solutions obtenues doivent contenir finalement 5 mg de lamivudine totale par ml et être étiquetées en tant que '*Solution Essai du Stock de Lamivudine*'. Ne préparer ces solutions que juste avant chaque test. Continuer à travailler avec les liquides clairs ou même troubles.

VII. PREPARATION DE LA SOLUTION ESSAI D'USAGE

Introduire à l'aide de la pipette graduée 1 ml de la solution essai du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 3 ml de méthanol. Fermer, agiter la fiole et l'étiqueter en tant que '*Solution Essai d'Usage de Lamivudine*'.

La concentration prévue de lamivudine dans cette solution est de 1,25 mg par ml et doit correspondre à la concentration de lamivudine de la solution témoin d'usage supérieure produite ci-dessus.

VIII. DEPOT D'ECHANTILLON

Tracer une ligne de base parallèle et à environ 1,5 cm de l'extrémité inférieure de la plaque de CCM et déposer 2 µl de chaque solution essai et témoin comme il est montré sur 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. Ils 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. De différentes intensités sont dues aux quantités résiduelles d'excipients et aux différentes concentrations ou combinaisons de substances actives dans les solutions essai. Une différence dans la taille de la tache cependant, est due à un mauvais dépôt. Répéter cette étape si les dépôts ne présentent pas de forme homogène la première fois.

Remarquer que le remplissage et vidage des tubes capillaires peut demander un certain temps, en particulier lorsque l'on travaille sur des solutions essais aqueuses. Comme les traces d'eau causent des étirements de taches, sécher complètement tous les solvants d'extraction avant le développement de la chromatoplaque. A cet effet, tenir la plaque chromatographique à l'aide d'une paire de pincettes dans le courant d'air chaud juste au-dessus de la plaque chauffante pendant 30 secondes environ. Lorsque la lamivudine est associée au ténofovir, sécher doucement les taches en déplaçant la chromatoplaque à l'air d'avant en arrière. Toute utilisation de la plaque chauffante entraînera une dégradation instantanée du complexe fumarate de ténofovir disoproxil thermolabile et doit être évitée en tout temps.

IX. DEVELOPPEMENT DU CHROMATOGRAMME

Introduire à l'aide de la pipette graduée 11 ml d'acétate d'éthyle, 5 ml de méthanol et 4 ml de toluène dans le récipient utilisé en tant que cuve chromatographique. Fermer la cuve et mélanger complètement. Border les parois de la cuve avec du papier filtre et attendre environ 15 minutes afin d'assurer l'équilibre de la cuve par les vapeurs de solvant. Placer avec précaution la plaque CCM chargée dans la cuve et fermer avec le bouchon à vis. 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 au moyen d'un trait fin, puis faire sécher tous les résidus de solvant sur la plaque chauffante fournie au besoin.

X. REVELATION DES TACHES

Sécher tous les résidus de solvant et observer la chromatoplaque par irradiation à la lumière UV de 254 nm en utilisant la lampe à piles fournie. Utiliser cette méthode de révélation à des fins d'identification et de quantification.

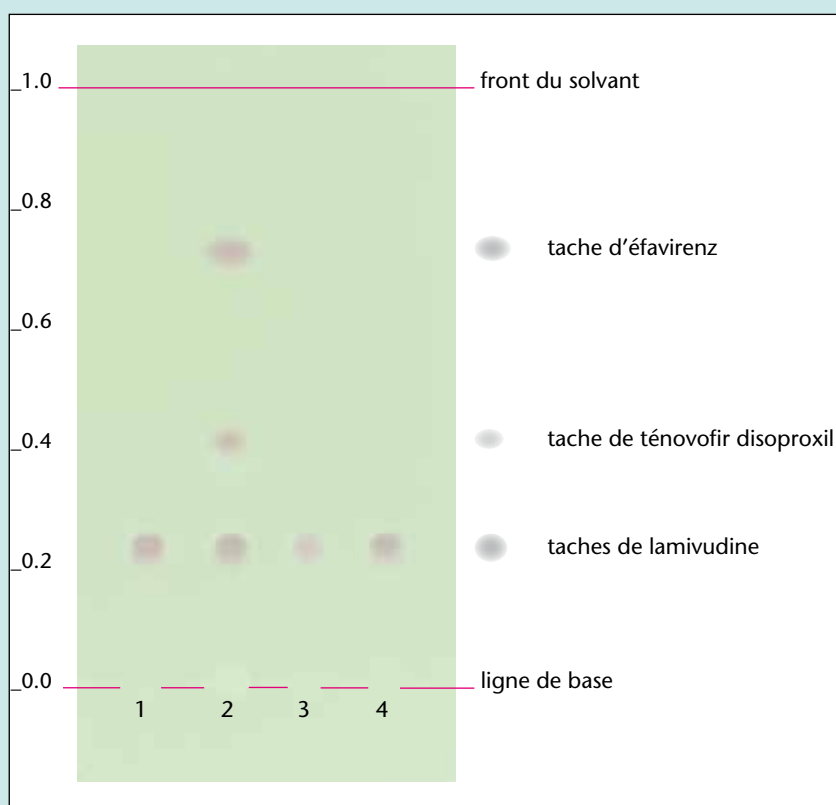
CHROMATOGRAMME OBSERVE A LA LUMIERE UV DE 254 NM

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

Développement n° 2:
Un médicament d'association à dose fixe triple de bonne qualité à teneur acceptable en lamivudine

Développement n° 3:
Un médicament monodosé de basse qualité à teneur faible inacceptable en lamivudine

Développement n° 4:
Solution témoin inférieure représentant 80% de lamivudine totale



XI. OBSERVATIONS A LA LUMIERE UV DE 254 NM

La présence de lamivudine dans la solution essai est indiquée par une forte tache bleu-violet à une distance de parcours d'environ 0,23. Quand elle est associée à d'autres médicaments antirétroviraux, une tache avec un facteur de rétention relatif d'environ 0,42 indiquerait en outre la présence de ténofovir disoproxil, une tache à environ 0,62 la présence de névirapine ou de zidovudine et une tache à environ 0,72 la présence d'éfavirenz. Des taches foncées supplémentaires générées par la solution essai signalent la présence d'autres substances actives ou une dégradation de lamivudine, ce dernier cas est plus probable lorsque ces taches sont accompagnées d'une tache principale plus petite. Une tache principale plus petite provenant de la solution essai peut indiquer aussi une faible teneur en lamivudine; l'absence de tache indique même une absence totale de lamivudine. Des agents auxiliaires inclus dans les différents produits finis peuvent générer quelques taches plus faibles se déplaçant le long du front de solvant ou apparaissant près ou sur la ligne de base.

XII. RESULTATS ET MESURES A PRENDRE

La tache de lamivudine du chromatogramme obtenue avec la solution essai doit correspondre en termes de couleur, de taille, d'intensité, de forme et de distance parcourue à celle du chromatogramme obtenue avec la solution témoin supérieure et inférieure. Ce résultat doit être atteint pour chaque méthode de révélation. Si ce n'est le cas, répéter le développement depuis le début avec un deuxième échantillon. Rejeter 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 avis. 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.

7.74 Moxifloxacin en tant que chlorhydrate

Examen primaire du médicament via inspection physique

I. INSPECTION PHYSIQUE

Chercher les anomalies d'étiquetage, d'emballage et de forme galénique comme décrit dans les premiers chapitres sur des méthodes et opérations générales et puis signaler les résultats. Prendre des photos, par exemple, avec un appareil photo de smartphone si possible. Chaque comprimé ou gélule contient généralement 436,8 mg de chlorhydrate de moxifloxacin. Cette teneur est exprimée par la déclaration habituelle sur l'étiquette de 400 mg de base libre de moxifloxacin. Il y a des déclarations sur

l'étiquette indiquant 400 mg de chlorhydrate de moxifloxacin, mais ces produits peuvent prêter à confusion parce qu'ils ne contiennent dans ce cas que 367 mg de base libre de moxifloxacin. Vérifier le poids total des comprimés ou le poids de remplissage des gélules à l'aide de la balance de poche électronique fournie. Tous les comprimés et gélules de moxifloxacin à libération immédiate doivent également réussir le test de désintégration. Ils doivent se désintégrer dans l'eau à 37°C en moins de 30 minutes. Un échec d'un produit à libération immédiate représenterait une anomalie majeure.

II. RESULTATS ET MESURES A PRENDRE

Les médicaments d'origine particulièrement bon marché, les produits pharmaceutiques dont les documents d'accompagnement sont incorrects ou manquants, à forme médicamenteuse ou à emballage défectueux, ou dont les étiquettes sont incomplètes, endommagées, manquantes ou écrites en langue étrangère, ou stockés dans des conditions inadaptées, doivent être soumis à un examen de chromatographie sur couche mince.

Vérification de l'identité et de la teneur en principe actif via le test de CCM

I. PRINCIPE DU TEST

Le chlorhydrate de moxifloxacin est extrait des comprimés et gélules avec un volume connu de méthanol, dont la présence et la teneur sont ensuite vérifiées par chromatographie sur couche mince (CCM) en se référant à une substance témoin appropriée.

II. EQUIPEMENT ET REACTIFS

- | | |
|--|--|
| 1) Pilon | 13) Plaque chauffante |
| 2) Feuille d'aluminium | 14) Papier filtre |
| 3) Entonnoir | 15) Paire de ciseaux |
| 4) Bande adhésive | 16) Paire de pincettes |
| 5) Stylo feutre | 17) Lampe UV de 254 nm |
| 6) Crayon et règle graduée | 18) Lampe UV de 366 nm |
| 7) Fioles de verre de 10 ml | 19) Cuve d'immersion (bêcher de 250 ml) |
| 8) Kit de pipettes graduées (1 à 25 ml) | 20) Ninhydrine |
| 9) Kit de flacons de verre de laboratoire (25 à 100 ml) | 21) Méthanol |
| 10) Plaques d'aluminium CCM Merck pré-enduites au gel de silice 60 F ₂₅₄ taille 5x10 cm | 22) Eau |
| 11) Tubes capillaires de verre (2-µl de capacité) | 23) Solution d'ammoniaque 25% |
| 12) Cuve chromatographique (récipient de 500 ml) | 24) Solution d'acide acétique 96% |
| | 25) Substance témoin, par exemple des comprimés contenant du chlorhydrate de moxifloxacin en une quantité équivalente à 400 mg de base libre de moxifloxacin |

III. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN DU STOCK

Pour la préparation de la solution témoin du stock, il faut un étalon de référence, des comprimés par exemple, contenant un équivalent de 400 mg de moxifloxacin base. Envelopper un comprimé de référence dans une feuille d'aluminium et le réduire en fine poudre en utilisant un pilon. Verser le contenu de la feuille d'aluminium au-dessus d'un flacon de verre de laboratoire de 50 ml et faire écouler tous les résidus solides à l'aide de 40 ml de méthanol en utilisant une pipette graduée. Fermer le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de la plus grande partie des solides. Laisser reposer pendant cinq autres

minutes jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon. La solution obtenue doit contenir 10 mg de substance active par ml et être étiquetée en tant que 'Solution Témoin du Stock de Moxifloxacin'. Ne préparer cette solution que juste avant la réalisation du test. Continuer à travailler avec le liquide clair ou trouble.

IV. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN D'USAGE 100% (LIMITE SUPERIEURE)

A l'aide d'une pipette graduée, introduire 1 ml de la solution témoin du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 7 ml de méthanol. Fermer et agiter la fiole. La solution obtenue doit contenir 1,25 mg de moxifloxacin par ml et être étiquetée en tant que 'Solution Témoin d'Usage de Moxifloxacin 100%'.

Cette solution témoin d'usage supérieure représente un produit de bonne qualité contenant 100 % de moxifloxacin.

V. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN D'USAGE 80% (LIMITE INFÉRIEURE)

A l'aide d'une pipette graduée, 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 moxifloxacin par ml et être étiquetée en tant que 'Solution Témoin d'Usage de Moxifloxacin 80%'.

Cette solution témoin d'usage inférieure représente un produit de moindre qualité contenant seulement 80% de la quantité de moxifloxacin base indiquée sur l'étiquette du médicament. Dans la recherche présente, ce niveau de teneur en substance active représente la limite la plus basse acceptable pour un produit pharmaceutique donné.

VI. PREPARATION D'UNE SOLUTION ESSAI DU STOCK D'UN MÉDICAMENT DECLARANT UNE TENEUR EN MOXIFLOXACINE BASE A 367 MG L'UNITE

Prendre un comprimé entier ou une gélule à partir d'un produit pharmaceutique, prélevé en magasin ou sur le marché; comme à l'habitude, envelopper un comprimé dans une feuille d'aluminium et le broyer finement. Introduire toute la poudre obtenue dans un flacon de verre de laboratoire de 50 ml. Le contenu obtenu à partir d'une gélule doit être introduit directement dans le flacon, ainsi que les deux parties vides de l'enveloppe de gélule en dernier. Pour l'extraction, ajouter 36,7 ml de méthanol en utilisant une pipette graduée; fermer ensuite le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de la plupart des solides. Laisser reposer la solution pendant cinq autres minutes jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon.

MOXIFLOXACINE BASE A 400 MG L'UNITE

Prendre un comprimé entier ou une gélule et extraire la poudre obtenue à l'aide de 40 ml de méthanol en utilisant une pipette graduée appropriée et un flacon de verre de laboratoire de 50 ml en tant que récipient de mélange. Continuer à travailler comme ci-dessus.

Toutes les solutions essai du stock produites doivent finalement contenir 10 mg de base libre de moxifloxacin par ml et être étiquetées en tant que 'Solution Essai du Stock de Moxifloxacin'. Ne préparer ces solutions que juste avant chaque test. Continuer à travailler avec les liquides clairs ou troubles.

VII. PREPARATION DE LA SOLUTION ESSAI D'USAGE

A l'aide d'une pipette graduée, introduire 1 ml de solution essai du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 7 ml de méthanol. Fermer, agiter la fiole et l'étiqueter en tant que 'Solution Essai d'Usage de Moxifloxacin'.

La concentration escomptée de moxifloxacin base dans cette solution essai d'usage est de 1,25 mg par ml et doit égaler la concentration de moxifloxacin de la solution témoin d'usage supérieure produite ci-dessus.

VIII. DEPOT D'ECHANTILLON

Tracer une ligne de base parallèle et 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. Ils 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 de comprimés ou de gélules 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 mauvais dépôt. Répéter cette étape si les dépôts ne présentent pas de forme homogène la première fois.

Sécher doucement les taches. Pour cela, tenir la plaque CCM avec la paire de pincettes fournie dans le flux d'air chaud juste au-dessus de la plaque chauffante pendant environ 30 secondes.

IX. DEVELOPPEMENT DU CHROMATOGRAMME

A l'aide des pipettes graduées, introduire 12 ml de méthanol, 4 ml de solution d'ammoniaque 25% et 4 ml d'eau dans le récipient 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. Placer avec précaution la plaque CCM chargée dans la cuve et fermer avec le bouchon à vis. Laisser le front du solvant se déplacer sur une longueur correspondant aux trois-quarts de la plaque environ; la durée du développement est de 40 minutes environ. Retirer la plaque de la cuve, marquer le niveau atteint par le solvant au moyen d'un trait fin, puis sécher sur la plaque chauffante fournie pendant environ deux minutes.

X. REVELATION DES TACHES

Sécher tous les résidus de solvant et observer d'abord la chromatoplaque par irradiation à la lumière UV de 254 nm et puis à la lumière UV de 366 nm en utilisant les deux différentes lampes fluorescentes à piles fournies. Utiliser les deux méthodes de révélation à des fins d'identification et de quantification. S'assurer que la pièce de travail est parfaitement obscure comprenant seulement un faible ou aucun éclairage lors du travail avec la lampe UV à 366 nm.

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 la ninhydrine. Pour cela peser 3 g de ninhydrine (environ 10 fois une spatule bien remplie) et les dissoudre dans un mélange de 150 ml de méthanol et de 30 ml de solution d'acide acétique 96% à l'aide du bécher de 250 ml fourni. Immerger la plaque CCM à l'envers dans la solution de coloration en utilisant une paire de pincettes. Retirer immédiatement la plaque de la solution et laisser le liquide en excès couler sur un papier de soie. Attendre encore une minute, essuyer tout liquide résiduel à l'arrière de la plaque et puis continuer à sécher toute la solution de coloration au niveau maximum de la plaque chauffante fournie. Pendant le chauffage, toutes les taches de moxifloxacin deviennent progressivement visibles à la lumière du jour après environ une minute. Le processus de coloration à la ninhydrine est illustré à la page 36 de ce manuel. Noter que la peau contaminée avec une solution de ninhydrine sera également tachée. Toutefois, cela n'est pas dangereux pour la santé et les taches violettes disparaîtront au bout d'un jour ou deux.

XI. OBSERVATIONS A LA LUMIERE UV DE 254 NM

La présence de moxifloxacin dans la solution essai est signalée par une tache bleu-violet à une distance de déplacement de 0,78 environ. Des taches foncées supplémentaires générées par la solution essai indiquent la présence d'autres substances actives ou une détérioration de moxifloxacin; ce dernier cas est plus probable lorsque les taches sont accompagnées d'une tache principale plus petite. Une tache principale plus petite de la solution essai peut également indiquer une faible teneur en moxifloxacin et s'il n'y a aucune tache, cela signifierait une absence totale de moxifloxacin. Les agents auxiliaires incorporés dans

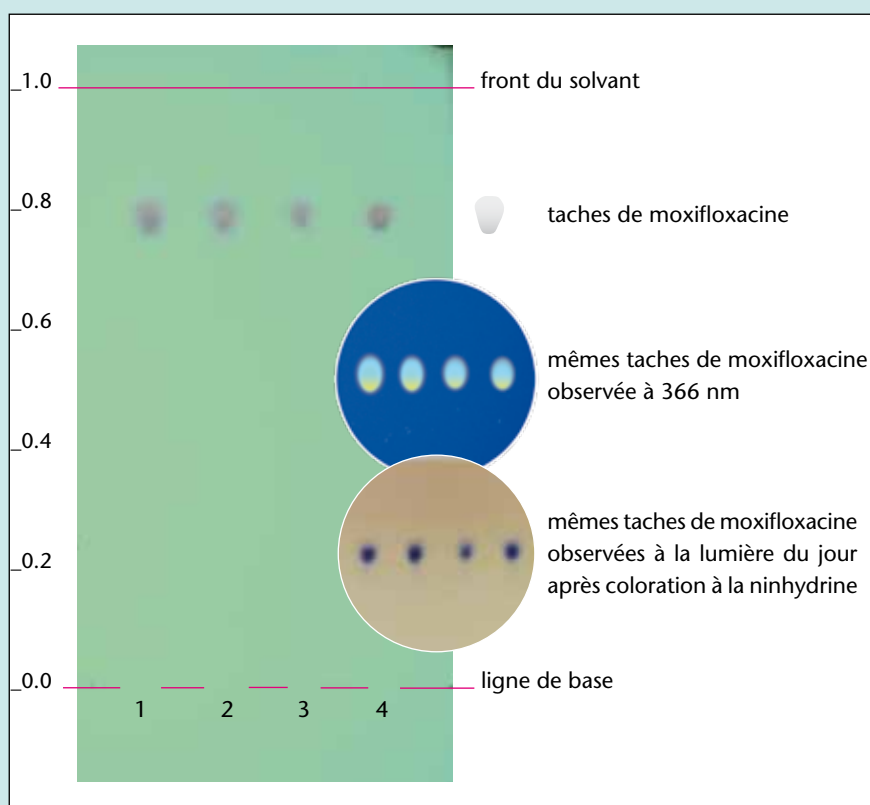
CHROMATOGRAMME OBSERVE A LA LUMIERE UV DE 254 NM

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

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

Développement n°3:
Un médicament de basse qualité à teneur
faible inacceptable en moxifloxacin

Développement n°4:
Solution témoin inférieure représentant
80% de moxifloxacin totale



différents produits finis peuvent provoquer des taches plus pâles se déplaçant le long du front des solvants ou émergeant près ou sur la ligne de base.

XII. OBSERVATIONS A LA LUMIERE UV DE 366 NM

Quand on expose la chromatoplaque à la lumière UV de 366 nm dans une pièce sombre, toutes les taches de moxifloxacin déjà observées à la lumière UV de 254 nm doivent présenter alors une intense fluorescence bleu-jaunâtre. Ne pas oublier que la couleur observée ici n'a qu'une valeur indicative. La teinte réelle de la tache de référence sur la plaque chromatographique sera valable pour la prise de décision.

XIII. OBSERVATIONS A LA LUMIERE DU JOUR APRES COLORATION A LA NINHYDRINE

Lorsque la plaque CCM est exposée à la ninhydrine et à la chaleur, toutes les taches de moxifloxacin déjà observées à 254 et 366 nm se transforment maintenant en une couleur bleue distincte. Cela facilitera l'identification lorsque la moxifloxacin est directement comparée à d'autres antibiotiques fluoroquinolones.

XIV. RESULTATS ET MESURES A PRENDRE

La tache de moxifloxacin 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. Rejeter 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 résultat précis quant à la teneur en substance active. 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 des photos de tous les résultats avec un appareil photo numérique désactivant d'abord le flash.

7.86 Primaquine en tant que diphosphate

Examen primaire du médicament via inspection physique

I. INSPECTION PHYSIQUE

Chercher les anomalies d'étiquetage, d'emballage et de forme galénique comme décrit dans les premiers chapitres sur des méthodes et opérations générales et puis signaler les résultats. Prendre des photos, par exemple, avec un appareil photo de smartphone si possible. Chaque comprimé ou gélule contient généralement environ 8,75, 13,15 ou 26,3 mg de diphosphate de primaquine. Cette teneur est exprimée par la déclaration habituelle sur l'étiquette

de 5, 7,5 ou 15 mg de base libre de primaquine, respectivement. Le contenu d'une gélule ou la partie brisée d'un comprimé doit être orange-brun. Vérifier le poids total des comprimés ou le poids de remplissage des gélules à l'aide de la balance de poche électronique fournie. Tous les comprimés et gélules de primaquine à libération immédiate doivent également réussir le test de désintégration. Ils doivent se désintégrer dans l'eau à 37°C en moins de 30 minutes. Un échec d'un produit à libération immédiate représenterait une anomalie majeure.

II. RESULTATS ET MESURES A PRENDRE

Les médicaments d'origine particulièrement bon marché, les produits pharmaceutiques dont les documents d'accompagnement sont incorrects ou manquants, à forme médicamenteuse ou à emballage défectueux, ou dont les étiquettes sont incomplètes, endommagées, manquantes ou écrites en langue étrangère ou conservés dans de mauvaises conditions doivent être soumis à un essai de chromatographie sur couche mince.

Vérification de l'identité et de la teneur en principe actif via le test de CCM

I. PRINCIPE DU TEST

La primaquine est extraite des comprimés et gélules à l'aide d'un volume connu d'eau, dont la présence et la teneur sont ensuite vérifiées par chromatographie sur couche mince (CCM) en se référant à une substance témoin appropriée.

II. EQUIPEMENT ET REACTIFS

- | | |
|--|--|
| 1) Pilon | 14) Papier filtre |
| 2) Feuille d'aluminium | 15) Spatule |
| 3) Entonnoir | 16) Paire de ciseaux |
| 4) Bande adhésive | 17) Paire de pincettes |
| 5) Stylo feutre | 18) Lampe UV de 254 nm |
| 6) Crayon et règle graduée | 19) Cuve d'immersion
(bêcher de 250 ml) |
| 7) Fioles de verre de 10 ml | 20) Cuve de révélation à l'iode |
| 8) Kit de pipettes graduées
(1 à 25 ml) | 21) Eau |
| 9) Kit de flacons de verre de laboratoire
(25 à 100 ml) | 22) Méthanol |
| 10) Plaques d'aluminium CCM Merck
pré-enduites au gel de silice 60 F ₂₅₄
taille 5 x 10 cm | 23) Ninhydrine |
| 11) Tubes capillaires de verre de 2 µl de
capacité | 24) Acétate d'éthyle |
| 12) Cuve chromatographique
(récipient de 500 ml) | 25) Solution d'ammoniaque 25% |
| 13) Plaque chauffante | 26) Solution d'acide acétique 96% |
| | 27) Balance de poche électronique |
| | 28) Substance témoin, par exemple,
diphosphate de primaquine en tant
que substance pure de provenance
commerciale |

III. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN DU STOCK

La préparation de la solution témoin du stock nécessite du diphosphate de primaquine en tant que substance pure ou matière première de haute pureté appropriée à des fins de référence. Placer une feuille d'aluminium sur le plateau de la balance de poche électronique fournie, mettre la balance à zéro et peser correctement environ 0,3 g de diphosphate de primaquine à l'aide d'une spatule. Verser avec précaution le contenu de la feuille d'aluminium dans un flacon en verre de laboratoire de 25 ml et faire écouler tous les résidus solides à l'aide de 17,1 ml d'eau en utilisant une pipette graduée. Noter à chaque fois le résultat de pesée exact et ajuster la quantité d'eau de dissolution de manière appropriée, par exemple en utilisant 16,5 ml d'eau lorsque 0,29 g ou 18,2 ml d'eau lorsque 0,32 g de la solution témoin ont été obtenus du récipient. Fermer le flacon et agiter jusqu'à dissolution de tous les solides. Continuer à travailler avec le liquide surnageant clair ou même trouble. Fermer le flacon de laboratoire et agiter jusqu'à ce que tous les solides soient dissous. Pourvu que la

pureté de l'étalon de référence soit proche de 100%, la solution finale obtenue doit contenir environ 10 mg de primaquine totale par base libre par ml et être étiquetée en tant que 'Solution Témoin de Stock de primaquine'. Préparer cette solution juste avant chaque test.

Remarque importante: la balance fournie ne permet pas de gérer parfaitement des quantités inférieures à 0,25 g. L'écart type relatif de +/- 2% est considéré comme trop élevé. Lorsque les quantités mesurées sont plus élevées, l'écart ne diminue qu'à environ +/- 1%. De plus, la balance ne prendra pas facilement en compte les changements de quelques milligrammes ajoutés ou supprimés à l'approche prudente du poids cible de 0,3 g. Par conséquent, soulever la feuille d'aluminium ou taper sur le plateau de pesée avec un stylo ou une spatule à chaque fois que quelques milligrammes supplémentaires ont été ajoutés ou supprimés, surmontant ainsi toute inertie dynamique et assurant des lectures correctes.

IV. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN D'USAGE 100% (LIMITE SUPERIEURE)

Introduire à l'aide des pipettes graduées 1 ml de la solution témoin du stock dans un flacon de 10 ml et ajouter 9 ml d'eau. Fermer et agiter le flacon. La solution obtenue doit contenir 1 mg de primaquine totale par ml et être étiquetée en tant que 'Solution Témoin de Stock de Primaquine 100%'.

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

V. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN D'USAGE 80% (LIMITE INFERIEURE)

Introduire à l'aide des pipettes graduées 1 ml de la solution témoin du stock dans un flacon de 25 ml et ajouter 11,5 ml d'eau. Fermer et agiter la fiole. La solution obtenue doit contenir 0,8 mg de primaquine totale par ml et être étiquetée en tant que 'Solution Témoin d'Usage de Primaquine 80%'.

Cette solution témoin d'usage inférieure constitue un médicament de basse qualité contenant seulement 80% de la quantité de primaquine indiquée sur 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 donné.

VI. PREPARATION DE LA SOLUTION ESSAI DU STOCK D'UN MEDICA- MENT DECLARANT UNE TENEUR EN PRIMAQUINE A 5 MG L'UNITE

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière à partir d'un produit pharmaceutique approprié prélevé en magasin ou sur le marché. Comme à l'habitude, les comprimés sont enveloppés dans une feuille d'aluminium et réduits en fine poudre. Introduire toute la poudre obtenue dans un flacon de laboratoire de 25 ml. La poudre obtenue à partir des gélules doit être introduite directement dans le flacon, ainsi que les deux parties vides de l'enveloppe des gélules en dernier lieu. Pour l'extraction, ajouter 5 ml d'eau en utilisant une pipette graduée, fermer ensuite le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de la plupart des solides. Laisser reposer la solution pendant cinq autres minutes jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon.

PRIMAQUINE A 7,5 MG L'UNITE

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière et extraire la poudre obtenue à l'aide de 7,5 ml d'eau en utilisant une pipette graduée et un flacon de 25 ml en tant que récipient de mélange. Continuer à travailler comme ci-dessus.

PRIMAQUINE A 15 MG L'UNITE

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière et extraire la poudre obtenue à l'aide de 15 ml d'eau en utilisant une pipette graduée et un flacon de 25 ml en tant que récipient de mélange. Continuer à travailler comme ci-dessus.

Toutes les solutions obtenues doivent contenir finalement 1 mg de primaquine totale par ml et être étiquetées en tant que 'Solution Essai du Stock de Primaquine'. Ne préparer ces solutions que juste avant chaque test. Continuer à travailler avec les liquides clairs ou même troubles.

VII. PREPARATION DE LA SOLUTION ESSAI D'USAGE

Les solutions essai du stock de primaquine ne nécessitent pas de dilution supplémentaire. Elles représentent déjà la concentration d'usage finale de 1 mg de primaquine totale par ml. Si elles sont préparées à partir de produits de haute qualité, les concentrations de primaquine doivent correspondre à la solution témoin d'usage supérieure produite ci-dessus.

VIII. DEPOT D'ECHANTILLON

Tracer une ligne de base parallèle et à environ 1,5 cm de l'extrémité inférieure de la plaque de CCM et déposer 2 µl de chaque solution essai et témoin comme il est montré sur 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. Ils 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 de comprimés ou de gélules 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 mauvais dépôt. Répéter cette étape si les dépôts ne présentent pas de forme homogène la première fois.

Remarquer que le remplissage et le vidage des tubes capillaires peut demander un certain temps, en particulier lorsque l'on travaille sur des solutions essais aqueuses. Comme les traces d'eau causent des étirements de taches, sécher complètement tous les solvants d'extraction avant le développement. A cet effet, tenir la chromatoplaque à l'aide d'une paire de pincettes dans le courant d'air chaud juste au-dessus de la plaque chauffante pendant une minute environ.

IX. DEVELOPPEMENT DU CHROMATOGRAMME

Introduire à l'aide des pipettes graduées 20 ml de méthanol, 5 ml d'acétate d'éthyle et 0,5 ml de solution d'ammoniaque 25% dans le récipient utilisé en tant que cuve chromatographique. Fermer la cuve et mélanger complètement. Border les parois de la cuve avec du papier filtre et attendre environ 15 minutes afin d'assurer la saturation de la cuve par les vapeurs de solvant. Placer avec précaution la plaque CCM chargée dans la cuve et fermer avec le bouchon à vis. 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 au moyen d'un trait fin, puis faire sécher tous les résidus de solvant pendant environ deux minutes sur la plaque chauffante fournie.

X. REVELATION DES TACHES

Sécher tout solvant résiduel et exposer la plaque CCM à une lumière UV de 254 nm à l'aide de la lampe à piles fournie. Utiliser cette méthode de détection à des fins d'identification et de quantification de la primaquine. Une vérification supplémentaire de l'identité et du contenu du médicament peut être obtenue lors de l'observation de la plaque à la lumière du jour après coloration à l'iode.

Au lieu de la coloration à l'iode, une coloration à la ninhydrine est également possible. Pour cela peser 3 g de ninhydrine (environ 10 fois une spatule bien remplie) et les dissoudre dans un mélange de 150 ml de méthanol et de 30 ml de solution d'acide acétique 96%. Immerger la plaque CCM dans la solution de coloration en utilisant une paire de pincettes. Retirer immédiatement la plaque de la solution et laisser le liquide en excès couler sur un papier de soie. Attendre encore une minute, essuyer tout liquide résiduel à l'arrière de la plaque et puis continuer à sécher toute la solution de coloration au niveau maximum de la plaque chauffante fournie. Pendant le chauffage, toutes les taches de primaquine deviennent progressivement visibles à la lumière du jour après environ une minute. Le processus de coloration à la ninhydrine est illustré à la page 36 de ce manuel. Noter que la peau contaminée avec une solution de ninhydrine sera également tachée. Toutefois, cela n'est pas dangereux pour la santé et les taches violettes disparaîtront au bout d'un jour ou deux.

CHROMATOGRAMME OBSERVE A LA LUMIERE UV DE 254 NM

Développement n° 1:

Solution témoin supérieure représentant 100% de primaquine totale

Développement n° 2:

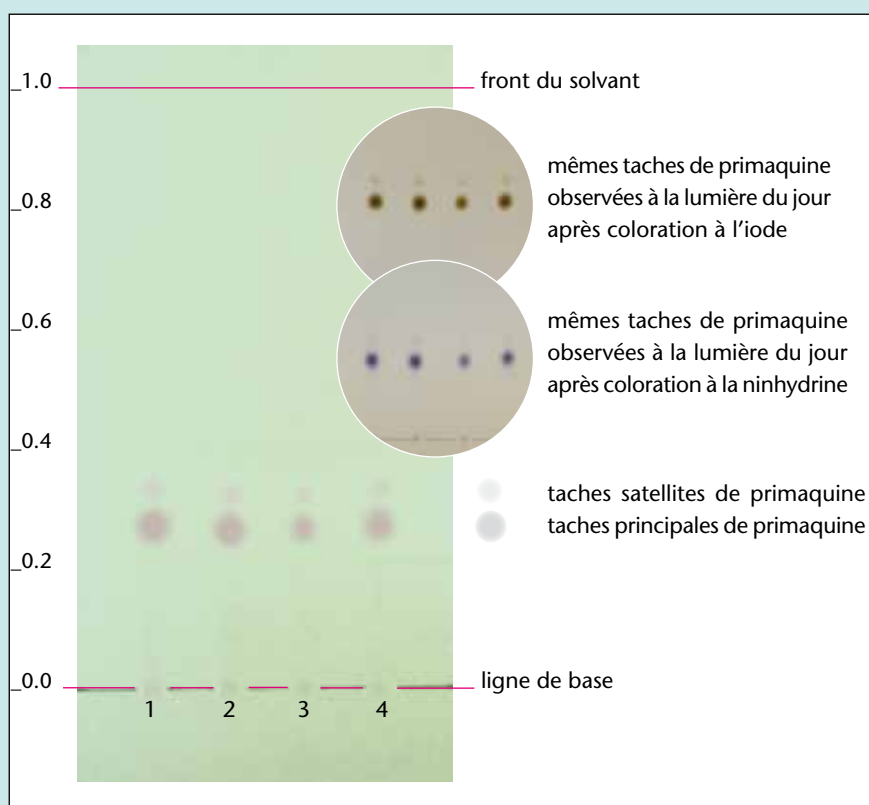
Un médicament de bonne qualité à teneur acceptable en primaquine

Développement n° 3:

Un médicament de basse qualité à teneur faible inacceptable en primaquine

Développement n° 4:

Solution témoin inférieure représentant 80% de primaquine totale



XI. OBSERVATIONS A LA LUMIERE UV DE 254 NM

La présence de primaquine dans la solution essai est signalée par une forte tache bleu-violet, située à une distance de parcours d'environ 0,27 combinée à une tache satellite plus petite située juste au-dessus de la tache principale. Des taches foncées supplémentaires générées par la solution essai indiquent la présence d'autres substances actives ou même une dégradation de primaquine; ce dernier cas est plus probable lorsque les nouvelles taches sont accompagnées d'une tache principale plus petite. Une tache principale plus petite de la solution essai peut également indiquer une faible teneur en primaquine et s'il n'y a aucune tache, cela signifierait une absence totale de primaquine.

XII. OBSERVATIONS A LA LUMIERE DU JOUR APRES COLORATION A L'IODE

En exposant la chromatoplaque à la vapeur d'iode, toutes les taches déjà observées à 254 nm deviennent noir verdâtre. La primaquine est ici très performante et la couleur reste stable. Les agents auxiliaires incorporés dans différents produits finis peuvent provoquer des taches plus pâles se déplaçant le long du front des solvants ou émergeant près ou sur la ligne de base.

XIII. OBSERVATIONS A LA LUMIERE DU JOUR APRES COLORATION A LA NINHYDRINE

Lors de l'exposition d'une deuxième plaque chromatographique à la ninhydrine et à la chaleur, toutes les taches de primaquine précédemment observées à une lumière UV de 254 nm virent maintenant au lilas. Cela facilitera la lecture et l'interprétation ultérieures des essais.

XIV. RESULTATS ET MESURES A PRENDRE

La tache de primaquine du chromatogramme obtenue avec la solution essai doit correspondre en termes de couleur, de taille, d'intensité, de forme et de distance parcourue à celle du chromatogramme obtenue avec la solution témoin supérieure et inférieure. Ce résultat doit être atteint pour chaque méthode de révélation. Si ce n'est le cas, répéter le développement depuis le début avec un deuxième échantillon. Rejeter 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 avis. 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 des photos de tous les résultats avec un appareil photo numérique désactivant d'abord le flash.

Examen primaire du médicament via inspection physique

I. INSPECTION PHYSIQUE

Chercher les anomalies d'étiquetage, d'emballage et de forme galénique comme décrit dans les premiers chapitres sur des méthodes et opérations générales et puis signaler les résultats. Prendre des photos, par exemple, avec un appareil photo de smartphone si possible. Chaque comprimé ou gélule contient généralement 300 mg de sulfate de quinine. Il existe également d'autres dosages de 100, 200, 250 et 500 mg de sulfate de quinine. Divers médicaments peuvent présenter de la quinine sous différentes formes de sel où la quantité de 100 mg de la base libre de quinine est égale

à environ 121 mg de sulfate de quinine, 122 mg de dichlorhydrate de quinine, 122 mg de chlorhydrate de quinine dihydrate et 170 mg de bisulfate de quinine. Le dosage habituellement indiqué sur les étiquettes des produits fait généralement référence au sel de quinine plutôt qu'à la base libre. Les solutions injectables de quinine doivent être limpides et exemptes de particules. Vérifier le poids total des comprimés ou le poids de remplissage des gélules à l'aide de la balance de poche électronique fournie. Tous les comprimés et gélules de quinine à libération immédiate doivent également réussir le test de désintégration. Ils doivent se désintégrer dans l'eau à 37°C en moins

de 30 minutes. Un échec d'un produit à libération immédiate représenterait une anomalie majeure.

II. RESULTATS ET MESURES A PRENDRE

Les médicaments d'origine particulièrement bon marché, les produits pharmaceutiques dont les documents d'accompagnement sont incorrects ou manquants, à forme médicamenteuse ou à emballage défectueux, ou dont les étiquettes sont incomplètes, endommagées, manquantes ou écrites en langue étrangère ou conservés dans de mauvaises conditions doivent être soumis à un essai de chromatographie sur couche mince.

Vérification de l'identité et de la teneur en principe actif via le test de CCM

I. PRINCIPE DU TEST

Les liquides injectables de quinine sont dilués et l'extraction des comprimés ou gélules est réalisée avec un volume connu de méthanol et leur teneur en quinine est ensuite vérifiée par chromatographie sur couche mince (CCM) en référence à une substance témoin. Les dilutions sont semblables pour le sulfate de quinine ou toute forme saline chlorhydrique car leur contenu de quinine à la base est sensiblement le même à chaque fois. Des adaptations doivent être effectuées pour le bisulfate ou les autres sels de quinine moins communs. Ces produits ne sont pas inclus dans ce manuel.

II. EQUIPEMENT ET REACTIFS

- | | |
|--|--|
| 1) Pilon | 13) Plaque chauffante |
| 2) Feuille d'aluminium | 14) Papier filtre |
| 3) Entonnoir | 15) Paire de ciseaux |
| 4) Bande adhésive | 16) Paire de pincettes |
| 5) Stylo feutre | 17) Lampe UV de 254 nm |
| 6) Crayon et règle graduée | 18) Lampe UV de 366 nm |
| 7) Fioles de verre de 10 ml | 19) Cuve de révélation à l'iode |
| 8) Kit de pipettes graduées (1 à 25 ml) | 20) Méthanol |
| 9) Kit de flacons de verre de laboratoire (25 à 100 ml) | 21) Solution d'ammoniaque 25% |
| 10) Plaques d'aluminium CCM Merck pré-enduites au gel de silice 60 F ₂₅₄ , taille 5 x 10 cm | 22) Balance de poche électronique |
| 11) Tubes capillaires de verre de 2 µl de capacité | 23) Substance témoin, par exemple, des comprimés contenant 300 mg de sulfate de quinine ou, au contraire, du sel d'hémisulfate de quinine monohydraté comme substance pure de provenance commerciale |
| 12) Cuve chromatographique (récipient de 500 ml) | |

III. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN DU STOCK

Si des comprimés de référence contenant 300 mg de sulfate de quinine sont fournis, envelopper un comprimé 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 faire écouler toute la poudre obtenue à l'aide de 30 ml de méthanol en utilisant une pipette graduée. Refermer le flacon de laboratoire et bien agiter pendant 3 minutes env. jusqu'à dissolution de la plupart des solides. Laisser reposer la solution pendant 5 minutes supplémentaires jusqu'à ce que les résidus non dissous se

déposent au fond du flacon. La solution obtenue doit contenir 10 mg de sulfate de quinine ou environ 8,3 mg de base libre de quinine par ml et être étiquetée en tant que '*Solution Témoin du Stock de Quinine*'. Ne préparer cette solution que juste avant chaque test. Continuer à travailler avec le liquide clair ou trouble.

Si les comprimés de référence sont remplacés par du sel d'hémisulfate de quinine monohydraté de haute pureté proche de 100%, peser correctement environ 0,3 g de substance pure avec la balance de poche électronique fournie. Transférer toute la poudre obtenue dans un flacon en verre de laboratoire de 50 ml et dissoudre dans 30 ml de méthanol pour obtenir à nouveau une solution contenant 10 mg de sulfate de quinine total par ml de solvant d'extraction. Bien agiter jusqu'à dissolution complète de la poudre. Adapter la quantité de solvant d'extraction lorsque le résultat de pesée diffère du poids cible. Pour surmonter l'inertie dynamique de la balance de poche et d'assurer des lectures correctes, retirer le bateau de pesée d'aluminium ou tapoter légèrement le plateau de pesée avec un stylo ou une spatule à chaque fois après avoir ajouté ou soustrait quelques milligrammes supplémentaires. Afin d'assurer une dissolution complète, respecter les temps d'agitation et de repos mentionnés ci-dessus. Étiqueter comme ci-dessus. Ne préparer cette solution que juste avant chaque test. La solution finale obtenue doit être claire, sans aucune matière solide résiduelle observable.

IV. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN D'USAGE 100% (LIMITE SUPERIEURE)

Introduire à l'aide de la pipette graduée 1 ml de la solution témoin du stock dans un fiole de 10 ml et ajouter 7 ml de méthanol. Fermer et agiter la fiole. La solution obtenue doit contenir 1,25 mg de sulfate de quinine ou environ 1,0 mg de quinine à la base par ml et être étiquetée en tant que '*Solution Témoin d'Usage de Quinine 100%*'. Cette solution témoin d'usage supérieure constitue un médicament de bonne qualité contenant 100% de quinine.

V. PREPARATION DE LA SOLUTION TEMOIN D'USAGE 80% (LIMITE INFERIEURE)

Introduire à l'aide de la pipette graduée 1 ml de la solution témoin du stock dans un fiole de 10 ml et ajouter 9 ml de méthanol. Fermer et agiter la fiole. La solution obtenue doit contenir 1,0 mg de sulfate de quinine ou environ 0,8 mg de quinine à la base par ml et être étiquetée en tant que '*Solution Témoin d'Usage de Quinine 80%*'. Cette solution témoin d'usage inférieure constitue un médicament de basse qualité contenant seulement 80% de la quantité de quinine indiquée sur 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 donné.

VI. PREPARATION DE LA SOLUTION ESSAI DU STOCK A PARTIR D'UN PRODUIT DECLARANT CONTENIR 200 MG DE SULFATE OU DE CHLOR- HYDRATE DE QUININE PAR UNITE

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière à partir d'un produit pharmaceutique approprié prélevé en magasin ou sur le marché. Comme à l'habitude, les comprimés sont enveloppés dans une feuille d'aluminium et réduits en fine poudre. Introduire toute la poudre obtenue dans un flacon de laboratoire de 25 ml. La poudre obtenue à partir de gélule doit être introduite directement dans le flacon, ainsi que les deux parties vides de l'enveloppe de gélule en dernier lieu. Pour l'extraction, ajouter 20 ml de méthanol en utilisant des pipettes graduées, fermer ensuite le flacon et agiter pendant trois minutes environ jusqu'à dissolution de la plupart des solides. Laisser reposer la solution pendant cinq autres minutes jusqu'à ce que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon.

250 MG DE CHLORHYDRATE/
DE SULFATE DE QUININE PAR
COMPRIMÉ OU GELULE

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière et extraire la poudre obtenue à l'aide de 25 ml de méthanol en utilisant des pipettes graduées adaptées et un flacon de 50 ml en tant que récipient de mélange. Continuer à travailler comme ci-dessus.

300 MG DE CHLORHYDRATE/
DE SULFATE DE QUININE PAR
COMPRIMÉ OU GELULE

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière et extraire la poudre obtenue à l'aide de 30 ml de méthanol en utilisant des pipettes graduées adaptées et un flacon de 50 ml en tant que récipient de mélange. Continuer à travailler comme ci-dessus.

500 MG DE CHLORHYDRATE/
DE SULFATE DE QUININE PAR
COMPRIMÉ OU GELULE

Prendre un comprimé complet ou une gélule entière et extraire la poudre obtenue à l'aide de 50 ml de méthanol en utilisant des pipettes graduées adaptées et un flacon de 100 ml en tant que récipient de mélange. Continuer à travailler comme ci-dessus.

250 MG DE CHLORHYDRATE DE QUININE PAR ML DE LIQUIDE

Diluer 1 ml de liquide injectable avec 24 ml de méthanol en utilisant des pipettes graduées appropriées et un flacon de verre de laboratoire de 25 ml.

300 MG DE CHLORHYDRATE DE QUININE PAR ML DE LIQUIDE

Diluer 1 ml de liquide injectable avec 29 ml de méthanol en utilisant des pipettes graduées appropriées et un flacon de verre de laboratoire de 50 ml.

Toutes les solutions obtenues doivent contenir finalement 10 mg de sulfate de quinine ou 10 mg de chlorhydrate de quinine par ml équivalant toujours à 8,3 mg de quinine à la base environ et être étiquetées en tant que '*Solution Essai du Stock de Quinine*'. Ne préparer ces solutions que juste avant chaque test. Continuer à travailler avec les liquides clairs ou même troubles.

VII. PREPARATION DE LA SOLUTION ESSAI D'USAGE

Introduire à l'aide de la pipette graduée 1 ml de la solution essai du stock dans une fiole de 10 ml et ajouter 7 ml de méthanol. Fermer, agiter la fiole et l'étiqueter en tant que '*Solution Essai d'Usage de Quinine*'.

La concentration prévue de sulfate ou chlorhydrate de quinine dans les solutions essai d'usage est de 1,25 mg par ml et doit correspondre à la concentration de quinine de la solution témoin d'usage supérieure produite ci-dessus.

VIII. DEPOT D'ECHANTILLON

Tracer une ligne de base parallèle et à environ 1,5 cm de l'extrémité inférieure de la plaque de CCM et déposer 2 µl de chaque solution essai et témoin comme il est montré sur 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. Ils 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 de comprimés ou de gélules 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 mauvais dépôt. Répéter cette étape si les dépôts ne présentent pas de forme homogène la première fois.

Sécher doucement les taches. Pour cela, tenir la plaque CCM avec la paire de pincettes fournie dans le flux d'air chaud juste au-dessus de la plaque chauffante pendant environ 30 secondes.

IX. DEVELOPPEMENT DU CHROMATOGRAMME

Introduire à l'aide de la pipette graduée 20 ml de méthanol et 0,5 ml de solution d'ammoniaque 25% dans le récipient utilisé en tant que cuve chromatographique. Fermer la cuve et mélanger complètement. Border les parois de la cuve avec du papier filtre et attendre environ 15 minutes afin d'assurer la saturation de la cuve par les vapeurs de solvant. Placer avec précaution la plaque CCM chargée dans la cuve et fermer avec le bouchon à vis. Laisser le front du solvant se déplacer sur une longueur correspondant aux trois-quarts de la plaque environ; la durée du développement est de 20 minutes environ. Retirer la plaque de la cuve, marquer le niveau atteint par le solvant au moyen d'un trait fin, puis faire sécher tous les résidus de solvant pendant environ une minute sur la plaque chauffante fournie.

X. REVELATION DES TACHES

Sécher tous les résidus de solvant et observer la plaque par irradiation à la lumière UV de 254 nm en utilisant la lampe à piles fournie. Utiliser cette méthode de révélation à des fins d'identification et de quantification. Une vérification supplémentaire de l'identité et de la teneur en substance active peut être réalisée par observation de la plaque a) par irradiation à la lumière UV de 366 nm dans une pièce sombre et b) à la lumière du jour après coloration à l'iode. La coloration iodée complète peut prendre jusqu'à une minute.

XI. OBSERVATIONS A LA LUMIERE UV DE 254 NM

La présence de quinine dans la solution essai est signalée par une forte tache bleu-violet située à une distance de parcours d'environ 0,59. Des taches fortes supplémentaires générées par la solution essai indiquent la présence d'autres substances actives ou une dégradation de

CHROMATOGRAMME OBSERVE A LA LUMIERE UV DE 254 NM

Développement n° 1:

Solution témoin supérieure représentant 100% de quinine totale

Développement n° 2:

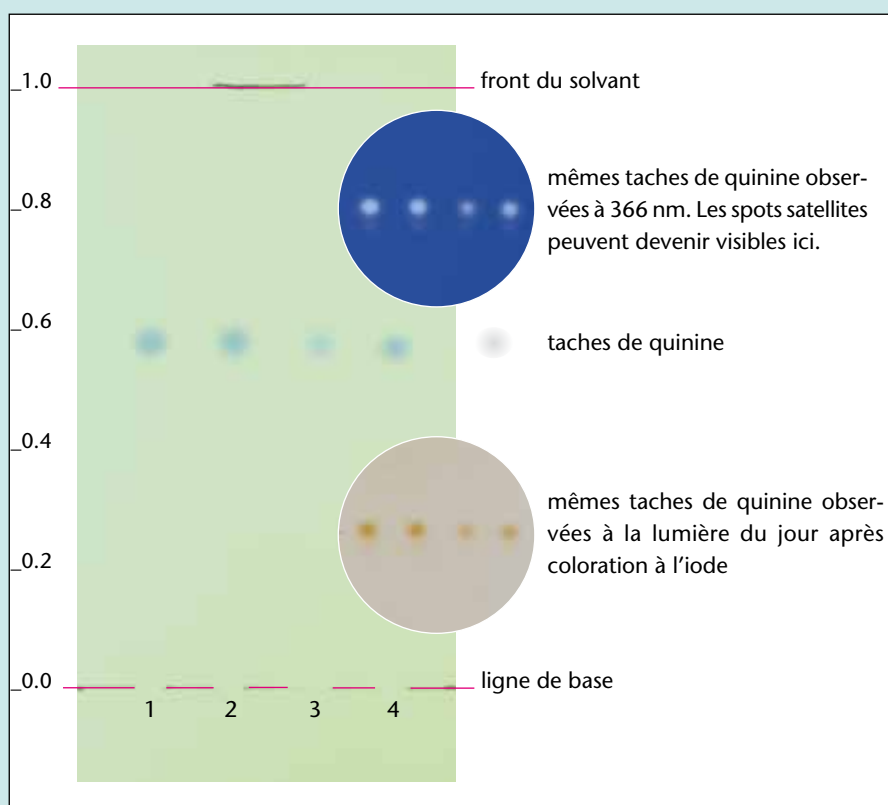
Un médicament de bonne qualité à teneur acceptable en quinine

Développement n° 3:

Un médicament de basse qualité à teneur faible inacceptable en quinine

Développement n° 4:

Solution témoin inférieure représentant 80% de quinine totale



quinine; ce dernier cas est plus probable lorsque les nouvelles taches sont accompagnées d'une tache principale plus petite. Une tache principale plus petite de la solution essai peut également indiquer une faible teneur en quinine et s'il n'y a aucune tache, cela signifierait une absence totale de quinine. Les agents auxiliaires incorporés dans différents produits finis peuvent provoquer des taches plus pâles se déplaçant le long du front des solvants ou émergeant près ou sur la ligne de base.

XII. OBSERVATIONS A LA LUMIERE UV DE 366 NM

Lors d'une exposition à 366 nm dans une pièce sombre, la fluorescence bleue observée pour les taches de quinine à 254 nm virent à une fluorescence blanche intense. De plus, dans des conditions de détection idéales, un point satellite mineur provenant probablement de la dihydroquinine deviendra visible juste en dessous de chaque tache de quinine. Cette dernière observation soulignera davantage l'existence de quinine dans la solution essai.

XIII. OBSERVATIONS A LA LUMIERE DU JOUR APRES COLORATION A L'IODE

Quand on expose la chromatoplaque à la vapeur d'iode, toutes les taches de quinine déjà observées à 254 nm et à 366 nm se colorent maintenant en un brun jaunâtre. Continuer à observer la plaque quand l'iode commence à s'évaporer. Les taches reflétant des qualités de produit moindres disparaissent d'abord, suivies progressivement des taches de référence représentant une teneur en substance active acceptable de 80 et 100 pour cent, respectivement.

XIV. RESULTATS ET MESURES A PRENDRE

La tache de quinine du chromatogramme obtenue avec la solution essai doit correspondre en termes de couleur, de taille, d'intensité, de forme et de distance parcourue à celle du chromatogramme obtenue avec la solution témoin supérieure et inférieure. Ce résultat doit être atteint pour chaque méthode de révélation. Si ce n'est le cas, répéter le développement depuis le début avec un deuxième échantillon. Rejeter 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 avis. 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 des photos de tous les résultats avec un appareil photo numérique désactivant d'abord le flash.

8 Liste des articles d'inventaire du Minilab

La première, la deuxième et la troisième liste d'articles en inventaire ci-dessous donnent un aperçu du type et des quantités d'équipement, de produits chimiques et d'échantillons de contrôle fournis avec une commande régulière de GPHF-Minilab™. La quatrième liste indique les échantillons témoins facultatifs à utiliser uniquement pour les projets d'experts ou lorsque des préférences régionales spécifiques en matière de pharmacothérapie deviennent applicables, par exemple, les échantillons de référence antiviraux et antirétroviraux pour les programmes relatifs à la grippe

aviaire et au VIH/sida. Les échantillons de contrôle optionnels comprennent également des articles qui sont très coûteux, qui nécessitent un stockage à une température inférieure à la température ambiante ou qui sont difficiles à obtenir. Minilabs peut également être adapté pour répondre aux besoins spécifiques des pays où le paludisme et la tuberculose sont endémiques. Le partenaire logistique du Global Pharma Health Fund, Technologie Transfer Marburg, maintient un stock approprié d'articles d'inventaire prêts à être expédiés dans le monde entier. La gestion des commandes y sera facilitée et

les erreurs seront évitées lors de l'utilisation des numéros de catalogue indiqués dans le tableau ci-dessous. Il n'y a pas de montant minimum de commande. Les coordonnées de contact pour l'achat d'articles de remplacement ou de kits Minilab complets sont les suivantes:

Technologie Transfer Marburg
Industriestraße 10
35091 Cölbe, Allemagne
Tél.: +49-6421-8737-30
Fax: +49-6421-8737-37
ttm@ttm-germany.de

1. Équipement de laboratoire du GPHF-Minilab

N° de réf.	Article	Qté
	Instruction et guide	
AG040070	Manuel Minilab Version 2022 avec des tests CCM sur 107 principes actifs	1
	Santé et Sécurité	
AG020046	Lunettes de sécurité avec protection contre les rayons UV	1
	Inspection physique	
AG020045	Pied à coulisse, mesure jusqu'à 190 mm	1
AG020025	Règle graduée, 20 cm de longueur	1
AG020057	Balance de poche électronique avec mode d'emploi, précision 0,01 g, poids max. 60 g	1
AG020101	Poids de calibrage, 50 g	1
AG020102	Boîtier pour poids de calibrage	1
	Test de désintégration	5
AG020021	Flacon laboratoire en verre avec capuchon fileté, contenance 125 ml	5
AG020049	Thermomètre, alcool centigrade, 0-100 °C	1
AG020018	Minuterie pré réglée, 60 min.	1
	Préparation des solutions du stock et d'usage	1
AG020008	Spatule, double extrémités, manche acier inoxydable, longueur 210 mm	1
AG020038	Pilon, longueur 150 mm, diamètre de tête 36 mm	1
AG020044	Paire de ciseaux, longueur 250 mm	1
AG020047	Lame de coupe	1
AG020001	Feuille d'aluminium d'une épaisseur de 30 µm, 45 x 1000 cm	1
AG020050	Entonnoir en polypropylène, 65/9 mm	3
AG020020	Flacon laboratoire en verre avec capuchon fileté, contenance 10 ml	20
AG020022	Flacon laboratoire en verre avec capuchon fileté, contenance 25 ml	6
AG020024	Flacon laboratoire en verre avec capuchon fileté, contenance 50 ml	15
**	Flacon laboratoire en verre avec capuchon fileté, contenance 125 ml (cf. test de désintégration ci-dessus)	
AG020026	Pipette graduée (0,01 ml), capacité de remplissage 1 ml	10
AG020028	Pipette graduée (0,01 ml), capacité de remplissage 2 ml	5
AG020030	Pipette graduée (0,1 ml), capacité de remplissage 5 ml	10
AG020027	Pipette graduée (0,1 ml), capacité de remplissage 10 ml	10
AG020029	Pipette graduée (0,1 ml), capacité de remplissage 25 ml	5
AG020037	Propipette/Poire à pipeter en caoutchouc	1
AG020041	Support à éprouvettes pour pipettes graduées etc., 40 trous, démonté	1
AG020012	Papier pH 1-14 indicateur universel, un rouleau avec échelle de couleurs	1
	Suite du tableau à la page suivante	

N° de réf.	Article	Qté
	Etiquetage des solutions du stock et d'usage	
AG020009	Bande adhésive pour étiquettes	1
AG020019	Stylo feutre, noir, résistant à l'eau	2
	Dépôt d'échantillon	
AG020005	Crayon mou	1
AG020006	Taille-crayon	1
**	Règle graduée, 20 cm de longueur (cf. inspection physique ci-dessus)	
AG020061	Tube capillaire de verre de 2-µl de capacité, paquet de 10 x 100	1
AG020011	Plaque chauffante (du fer de voyage)	1
AG020054	Prise d'adaptation pour l'utilisation universelle d'appareils électriques	1
	Préparation de la phase mobile	
AG020033	Pipette compte-gouttes (pipette de transfert) de polypropylène de 3 ml, graduées 0,5	10
**	Jeu de pipettes graduées (cf. ci-dessus)	
	Plaques chromatographiques à couche mince (CCM)	
AG020007	Feuille d'aluminium CCM de Merck pré-enduites au gel de silice 60 F254, 5 x 10 cm, lot de 50	8
	Développement du chromatogramme	
AG020023	Cuve chromatographique: flacon en verre de 500 ml avec capuchon fileté	1
AG020043	Disque de papier filtre, 150 mm de diamètre, lot de 100	3
**	Minuterie pré-réglée (cf. test de désintégration ci-dessus)	
	Révélation des taches	
AG020055	Lampe UV fournissant une lumière de 254 nm plus un paquet de 4 piles	1
AG020056	Lampe UV fournissant une lumière de 366 nm plus un paquet de 4 piles	1
AG020060	Piles de remplacement pour lampes UV, paquet de 4 piles	2
**	Plaque chauffante (cf. dépôt de l'échantillon ci-dessus)	
AG020059	Cuve d'immersion: bécier en plastique de 250 ml, 65 mm de diamètre	1
AG020023	Cuve de révélation à l'iode: flacon de verre de 500 ml avec capuchon fileté	1
AG020035	Paire de pincettes, manche acier inoxydable, longueur 130 mm	1
AG020010	Tige en verre pour agitation, ø 5mm, longueur 200 mm	2
	Emballage	
AG020014	Valise robuste de transport aérien	1
AG020100	Ensemble d'éléments intérieurs pour la valise	1
AG020058	Cadenas	2

2. Réactifs et solvants du GPHF-Minilab

N° de réf.	Article	Qté
	Produits chimiques de qualité analytique de provenance commerciale	
AG010007	Acétate d'éthyle, 1000 ml	3
AG010001	Acétone, 1000 ml	4
AG010006	Acide acétique à 96% (solution de), 1000 ml	2
AG010035	Acide chlorhydrique à 32% (solution de), 1000 ml	1
AG010018	Acide sulfurique concentré à 96% (solution de), 1000 ml	1
AG010034	Ammoniaque à 25% (solution de), 1000 ml	1
AG010037	Butanol-n, 1000 ml (remplaçable par isobutanol, mais les valeurs Rf correspondantes seront inférieures)	1
AG010036	Chlorure de sodium, 500 g	1
AG010013	Chlorure de magnésium hexahydraté 250 g	1
AG010010	Iode, 100 g	1
AG010014	Méthanol (alcool méthylique), 1000 ml	15
AG010039	Ninhydrine, 50 g	1
AG010020	Toluène, 1000 ml	1

3. Échantillons de contrôle du GPHF-Minilab (approvisionnement régulier)		
N° de réf.	Article	Qté
	Echantillons de référence sur les substances antibactériennes	
AG030092	Acide clavulanique/amoxicilline 125/500 mg - tube de 10	1
AG030004	Amoxicilline 500 mg - tube de 20	1
AG030168	Ampicilline trihydratée - flacon de 5 g	1
AG030086	Azithromycine 250 mg - tube de 20	1
AG030113	Benzylpénicilline potassium - flacon de 25 g (sert les trois: benzylpénicilline sodique/procaïne/benzathine)	1
AG030182	Céfalexine 500 mg - tube de 20	1
AG030098	Céfazoline sodium - flacon de 5 g	1
AG030120	Céfixime 400 mg - tube de 10 (livraison en attente)	
AG030134	Céfotaxime sodium - flacon de 5 g	1
AG030123	Cefpodoxime 100 mg (en tant que cefpodoxime proxétile) - tube de 10	1
AG030099	Ceftriaxone (hémiheptahydrate de sel disodé de ceftriaxone) - flacon de 5 g	1
AG030066	Céfuroxime 250 mg (en tant que céfuroxime axetile) - tube de 10	1
AG030135	Chloramphénicol - flacon de 25 g	1
AG030044	Ciprofloxacine 250 mg (en tant que chlorhydrate) - tube de 20	1
AG030091	Clarithromycine 250 mg - tube de 20	1
AG030137	Clindamycine 300 mg (en tant que chlorhydrate) - tube de 20	1
AG030138	Cloxacilline sodique monohydratée - flacon de 5 g	1
AG130112	Doxycycline 100 mg (en tant qu'hydrate) - tube de 20	1
AG030174	Erythromycine 250 mg (en tant que stéarate) - tube de 20 (livraison en attente)	
AG130114	Gentamicine sulfate - flacon de 5 g	1
AG030067	Lévofloxacine 250 mg - tube de 10	1
AG030026	Métronidazole 250 mg - tube de 20	1
AG030093	Ofloxacine 200 mg - tube de 10	1
AG030155	Phénoxyéthylpénicilline 590 mg/1,000,000 UI (en tant que potassium) - tube de 20	1
AG030012	Sulfaméthoxazole/triméthoprim (cotrimoxazole) 100/20 mg - tube de 20	1
AG030176	Tétracycline chlorhydrate - flacon de 25 g	1
	Echantillons de référence sur les substances antipaludiques	
AG030162	Amodiaquine (en tant que dichlorhydrate dihydraté) - flacon de 5 g	1
AG030157	Artéméter - flacon de 5 g	1
AG030158	Artésunate - flacon de 5 g	1
AG030175	Atovaquone/proguanil chlorhydrate 62,5/25 mg - tube de 20	1
AG030171	Chloroquine diphosphate - flacon de 25 g	1
AG030159	Dihydroartémisinine - flacon de 5 g	1
AG030160	Luméfantine - flacon de 5 g	1
AG030087	Pipéraquine tétraphosphate 320 mg - tube de 20 (livraison en attente)	
AG030139	Primaquine diphosphate - flacon de 5 g	1
**	Proguanil chlorhydrate - utiliser l'atovaquone/proguanil HCl 62,5/25 mg en comprimés co-formulés ci-dessus	
AG030140	Pyriméthamine 25 mg - tube de 20	1
AG030172	Quinine sulfate (du sel d'hémisulfate de quinine monohydraté) - flacon de 5 g	1
AG030167	Sulfadoxine - flacon de 5 g	1
	Echantillons de référence sur les substances antimycobactériennes	
AG030096	Acide anhydre para-aminosalicylique (PAS, 4-amino-2-acide hydroxybenzoïque) - flacon de 5 g	1
AG030088	Cyclosérine 250 mg - tube de 10	1
AG030127	Dapsone 50 mg - tube de 20	1
AG030015	Ethambutol chlorhydrate 400 mg - tube de 20	1
	Suite du tableau page suivante	

N° de réf.	Article	Qté
AG030089	Ethionamide 250 mg - tube de 10	1
AG030020	Isoniazide 100 mg - tube de 20	1
AG030094	Kanamycine monosulfate - flacon de 5 g	1
AG030067	Lévofoxacine 250 mg - tube de 10	1
AG030068	Moxifloxacin 400 mg - tube de 10	1
AG030093	Ofloxacin 200 mg - tube de 10	1
AG030070	Protionamide 250 mg - tube de 10	1
AG030033	Pyrazinamide 500 mg - tube de 20	1
AG030035	Rifampicine 150 mg - tube de 20	1
AG030097	Streptomycine hémitrisulfate - flacon de 5 g	1
	Echantillons de référence sur les substances anthelminthiques	
AG030166	Albendazole - flacon de 5 g	1
AG030023	Mébendazole 100 mg - tube de 20	1
AG030045	Praziquantel 600 mg - tube de 20	1
	Echantillons de référence sur les substances antifongiques	
AG030142	Fluconazole 50 mg - tube de 10	1
AG030165	Griséofulvine - flacon de 5 g	1
	Echantillons de référence sur les substances cardiovasculaires	
AG030125	Amlodipine 5 mg - tube de 20	1
AG030109	Aténolol 50 mg - tube de 20	1
AG030110	Bisoprolol 5 mg (en tant que fumarate) - tube de 40	1
AG030111	Captopril 50 mg - tube de 20	1
AG030016	Furosémide 40 mg - tube de 20	1
AG030107	Hydrochlorothiazide 25 mg - tube de 20	1
AG030183	Irbésartan 150 mg - tube de 20	1
AG030143	Lisinopril 10 mg - tube de 20	1
AG030184	Losartan potassique 50 mg - tube de 20	1
AG030185	Méthyl dopa 125 mg - tube de 20	1
AG030144	Nifédipine 20 mg - tube de 20	1
AG030145	Simvastatine 20 mg - tube de 20	1
AG030186	Telmisartan 20 mg - tube de 20	1
AG030187	Valsartan 80 mg - tube de 20	1
	Echantillons de référence sur les substances analgésiques	
AG030128	Acide acétylsalicylique 100 mg - tube de 20	1
AG030154	Acide méfénamique - flacon de 25 g	1
AG030131	Diclofénac sodique 25 mg - tube de 20	1
AG030133	Naproxène 250 mg - tube de 20	1
AG030029	Paracétamol 500 mg - tube de 20	1
	Echantillons de référence sur les substances antiallergiques et antiasthmatiques	
AG030169	Aminophylline étant servie par la théophylline - flacon de 25 g	1
AG030129	Cétirizine dichlorhydrate 10 mg - tube de 20	1
AG030136	Chlorphénamine maléate - flacon de 25 g	1
AG030178	Dexaméthasone 8 mg - tube de 20	1
AG030031	Prednisolone 5 mg - tube de 100	1
AG030146	Salbutamol hémisulfate - flacon de 5 g	1
	Echantillons de référence sur les substances endocriniennes	
AG030108	Clomifène citrate 50 mg - tube de 20	1

AG030017	Glibenclamide 5 mg - tube de 40	1
AG030102	Metformine chlorhydrate 500 mg - tube de 20	1
	Echantillons de référence sur les substances gastro-intestinales	
AG030148	Métoclopramide chlorhydrate 10 mg - tube de 20	1
AG030149	Oméprazole 20 mg - tube de 20	1
AG030173	Ranitidine chlorhydrate - flacon de 5 g	1

4. Échantillons de contrôle du GPHF-Minilab (approvisionnement facultatif)

N° de réf.	Article	
	Echantillons de référence sur les substances antibactériennes	
AG030126	Chlorhexidine (en tant que diacétate) - flacon de 5 g	
	Echantillons de référence sur les substances antipaludéennes	
AG030071	Halofantrine chlorhydrate 250 mg - tube de 10 (en attente d'approv.)	
AG030177	Méfloquine chlorhydrate - flacon de 1 g	
AG030090	Pyronaridine tétraphosphate/Artesunate 180/60 mg - tube de 20 (en attente d'approv.)	
AG030151	Sulfaméthoxypyrazine - flacon de 5 g (en attente d'approv.)	
	Echantillons de référence sur les substances antimycobactériennes	
AG030100	Amikacine disulfate - flacon de 5 g	
AG030101	Capréomycine disulfate - flacon de 5 g	
	Echantillons de référence sur les substances anthelminthiques	
AG030163	Praziquantel - flacon de 5 g	
	Echantillons de référence sur les substances anti(rétro)virales	
AG030152	Aciclovir 200 mg - tube de 10	
AG030048	Didanosine 200 mg - tube de 10 (en attente d'approv.)	
AG030116	Efavirenz 50 mg - tube de 10	
AG030161	Efavirenz 600 mg - tube de 10	
AG030049	Indinavir 200 mg - tube de 10	
AG030050	Lamivudine 150 mg - tube de 10	
AG030051	Névirapine 200 mg - tube de 10	
AG030041	Oseltamivir 75 mg - tube de 10	
AG030115	Ritonavir 100 mg - tube de 10	
AG030053	Stavudine 40 mg - tube de 10	
AG030103	Zidovudine 100 mg - tube de 10	
	Echantillons de référence sur les substances antiallergiques et antiasthmatiques	
AG030179	Dexaméthasone-21-phosphate 8 mg - solution de référence en 10 ampoules de 2 ml à 4 mg de dexaméthasone-21-phosphate par ml	

- Pour détecter les médicaments falsifiés et de qualité inférieure dans les pays à revenu faible ou intermédiaire
- Pour protéger les consommateurs et les chaînes d'approvisionnement en médicaments
- Pour augmenter les capacités d'analyse des médicaments prioritaires
- Pour aider à la surveillance de la qualité des médicaments après leur mise sur le marché
- Pour compléter le travail des laboratoires de contrôle des médicaments existants

Le GPHF-Minilab™

est un laboratoire miniature unique qui propose des méthodes d'essai abordables pour une détection rapide et facile des médicaments falsifiés et de qualité inférieure en tant que technologie d'entrée de gamme pour les établissements de soin de santé aux ressources limitées dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

En plus de vingt ans de travail de projet, le GPHF-Minilab™ a fait ses preuves dans près de 100 pays.

Une révision complète des méthodes et opérations générales du Minilab et de ses protocoles d'essai tirés des principaux manuels publiés en 1998, 2008 et 2020 et de leurs nombreuses extensions publiées chaque année.

Complété par des protocoles de test supplémentaires pour les nouvelles substances pharmaceutiques actives que l'on trouve souvent dans les traitements médicaux prioritaires pour les maladies transmissibles et non transmissibles, le nouveau manuel propose désormais des méthodes de test pour 107 substances actives afin de vérifier la qualité d'une multitude de produits pharmaceutiques finis de manière rapide, simple et économique.



Global Pharma Health Fund
www.gphf.org