

Manuel

Accompagnant le GPHF-Minilab®

**Extension 2004
Autres Antipaludéens**

Quatrième Supplément au Volume II
Chromatographie en Couche Mince



Une initiative des Compagnies Pharmaceutiques de Recherche en Allemagne

Table des matières

Chapitre		Page
	Avant-propos	
1	Procédures d'Opérations Individuelles Standard 5 <i>Supplément au Volume II, Chapitre 7</i>	
	7.37 Amodiaquine 6	
	7.38 Luméfantrine/artéméther (combinaisons à dose fixe) 10	
	7.39 Primaquine 14	
2	Synopsis des Conditions de Travail de Chromatographie 18 <i>Supplément au Volume II, Chapitre 8</i>	
3	Liste Actualisée d'Articles Inventaires du Minilab 19 <i>Supplément au Volume II, Chapitre 10</i>	
4	Consignes de Santé & de Sécurité 23	

7.37 Amodiaquine

Premier Contrôle via Inspection Visuelle & Test de Désintégration

I. INSPECTION VISUELLE

Rechercher les défauts dans l'étiquetage, l'emballage et la contenance comme il est décrit dans les premiers chapitres concernant les méthodes générales et opérations du manuel principal. Relever toutes les caractéristiques de produit à l'aide du Formulaire de Rapport. En général, l'amodiaquine se présente en tant que sel d'hydrochlorure pour une administration orale en concentrations de 200 mg de médicament total par comprimé ou gélule équivalant à 153 mg d'amodiaquine pure. Le dosage est habituellement exprimé en termes de sel d'hydrochlorure.

II. TEST DE DESINTEGRATION

Tous les comprimés et gélules à libération rapide doivent réussir le test de désintégration tel qu'il est décrit aux premiers chapitres du manuel principal concernant les méthodes et opérations générales. Ils doivent se désintégrer dans l'eau à 37°C en moins de 30 minutes. Si le médicament ne réussit pas ce test, il présente un défaut majeur.

III. RESULTATS ET MESURES A PRENDRE

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

Vérification d'Identité et de Contenu de Médicament via la Chromatographie en Couche Mince

I. PRINCIPE

L'amodiaquine chlorhydrate est extraite des comprimés et gélules avec de l'eau et son identité et contenu sont vérifiés par chromatographie en couches minces (CCM) en référence à un médicament authentique standard.

II. MATERIEL ET REACTIFS

- 1) Pilon
- 2) Feuille d'aluminium
- 3) Flacons de verre de laboratoire d'une contenance de 25 à 100 ml
- 4) Entonnoir
- 5) Kit de pipettes droites (1 à 25 ml)
- 6) Fioles 10 ml
- 7) Etiquettes adhésives
- 8) Marqueur
- 9) Crayon
- 10) Plaques d'aluminium CCM Merck pré-enduites de gel de silice 60F254, taille 5x10 cm
- 11) Microcapillaires de verre d'une contenance de 2- μ l
- 12) Plaque chaude
- 13) Chambre de développement CCM (bocal)
- 14) Papier filtre
- 15) Paire de ciseaux
- 16) Paire de pincettes
- 17) Lampe à rayons UV de 254 nm
- 18) Eau
- 19) Méthanol
- 20) Acétate d'éthyle
- 21) Solution d'ammoniaque à 25%
- 22) Médicament standard de référence, par exemple comprimés d'amodiaquine chlorhydrate à 200 mg

III. PREPARATION D'UNE SOLUTION STANDARD DE BASE

La préparation d'une solution standard de base nécessite un produit authentique en tant que référence, par exemple un comprimé contenant 200 mg d'amodiaquine chlorhydrate. Envelopper le comprimé dans une feuille d'aluminium et le réduire en poudre fine à l'aide d'un pilon. Vider avec précaution le contenu de la feuille d'aluminium dans un flacon de verre de laboratoire de 50 ml. Rincer tous les résidus solides à l'aide de 40 ml d'eau en utilisant une pipette droite. Fermer le flacon et agiter pendant 3 minutes environ jusqu'à dissolution de la plupart des parties solides. Laisser reposer le mélange pendant 5 minutes encore et laisser les résidus non dissous se déposer au fond du flacon. La solution obtenue doit contenir 5,0 mg de médicament total par ml et être étiquetée en tant que «*Solution Standard de Base d'Amodiaquine*». Préparer cette solution juste avant chaque test. Continuer à travailler avec le liquide trouble de surface.

IV. PREPARATION D'UNE SOLUTION STANDARD DE TRAVAIL 100% (LIMITE SUPERIEURE DE TRAVAIL)

A l'aide d'une pipette, introduire 1 ml de la solution standard de base dans une fiole de 10 ml et ajouter 7 ml de méthanol. Fermer et agiter la fiole. La solution obtenue doit contenir 0,625 mg de médicament total par ml et être étiquetée en tant que «*Solution Standard de Travail d'Amodiaquine 100%*».

Cette solution standard de travail supérieure représente un produit médical de bonne qualité contenant 100% d'amodiaquine chlorhydrate.

V. PREPARATION D'UNE SOLUTION STANDARD DE TRAVAIL 80% (LIMITE INFERIEURE DE TRAVAIL)

A l'aide d'une pipette, introduire 1 ml de la solution standard de base dans une fiole de 10 ml et ajouter 9 ml de méthanol. Fermer et agiter la fiole. La solution obtenue doit contenir 0,5 mg de médicament total par ml et être étiquetée en tant que «*Solution Standard de Travail d'Amodiaquine 80%*».

Cette solution standard de travail inférieure représente un produit de basse qualité contenant seulement 80% d'amodiaquine chlorhydrate tel que le mentionne l'étiquette du produit. Dans l'état actuel de la recherche, ce médicament représente la limite de qualité inférieure acceptable pour un produit pharmaceutique donné.

VI. PREPARATION D'UNE SOLUTION D'ECHANTILLON DE BASE A PARTIR DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES A CONTENANCE DE 200 MG D'AMODIAQUINE CHLORHYDRATE PAR UNITE

Prendre un comprimé d'un produit pharmaceutique approprié obtenu sur le terrain. Envelopper le comprimé dans une feuille d'aluminium et le réduire en fine poudre à l'aide d'un pilon avant de l'introduire dans un flacon de laboratoire de verre de 50 ml. La poudre obtenue à partir d'une gélule doit être introduite directement dans le flacon en ajoutant également les deux parties de l'enveloppe de gélule. Ajouter alors 40 ml d'eau à l'aide d'une pipette droite. Fermer le flacon et agiter pendant 3 minutes environ jusqu'à dissolution de la plupart des matières solides. Laisser reposer la solution pendant 5 minutes encore et attendre que les résidus non dissous se déposent au fond du flacon. La solution obtenue doit contenir 5,0 mg de médicament total par ml et être étiquetée en tant que «*Solution d'Echantillon de Base d'Amodiaquine*». Préparer cette solution juste avant chaque test. Continuer à travailler avec le liquide trouble de surface ou la dilution claire obtenus.

VII. PREPARATION D'UNE SOLUTION D'ECHANTILLON DE TRAVAIL

A l'aide d'une pipette introduire 1 ml de la solution d'échantillon de base dans une fiole de 10 ml et ajouter 7 ml de méthanol. Fermer, agiter la fiole et étiquetez-la en tant que «*Solution d'Echantillon de Travail d'Amodiaquine*».

La solution obtenue doit contenir 0,625 mg de médicament total par ml et correspondre à la concentration d'amodiaquine chlorhydrate de la solution standard de travail supérieure produite ci-dessus.

VIII. APPLICATION DES TACHES

Tracer une ligne parallèle et à environ 1,5 cm du côté inférieur de la plaquette chromatique et appliquer 2µl de chaque solution de test et solution standard à l'aide des pipettes microcapillaires comme il est indiqué sur la photo ci-dessous.

Il est possible d'appliquer jusqu'à 5 taches sur une plaquette. Contrôler l'uniformité de toutes les taches à l'aide de la lampe à rayons UV de 254 nm. Toutes les taches doivent être de forme ronde et réparties à égale distance sur la ligne d'origine. Même si leur intensité diffère, le diamètre doit être le même. Des intensités différentes sont dues à la présence de résidus de comprimé et excipients de gélule ou à des concentrations différentes de médicaments dans les solutions d'échantillons. Une différence dans la taille de la tache cependant, indique une application incorrecte des taches. Répéter cette étape si une application homogène des taches n'a pu être réalisée la première fois.

IX. DEVELOPPEMENT

A l'aide d'une pipette, introduire 5 ml d'acétate d'éthyle, 20 ml de méthanol et 0,5 ml de solution d'ammoniaque concentrée dans un bocal utilisé en tant que chambre de développement CCM. Fermer la chambre et mélanger soigneusement. Border les parois de la chambre avec du papier filtre et attendre environ 15 minutes pour assurer la saturation de la chambre avec les vapeurs de solvant. Déposer avec précaution dans le bocal la plaquette CCM entachée. Fermer le bocal et laisser la plaquette se développer jusqu'à ce que la ligne de solvant ait évolué aux trois-quarts environ de la longueur de la plaquette. La durée de développement est de 20 minutes à peu près. Retirer alors la plaquette du bocal, marquer la ligne de solvant et procéder à l'évaporation de tout excès de solvant à l'aide d'une plaque chaude, si nécessaire.

X. DETECTION

Sécher tous les résidus de solvant et observer la plaquette chromatique à l'aide de la lampe fluorescente à rayons UV de 254 nm fournie. Utiliser cette méthode de détection à des fins quantitatives.

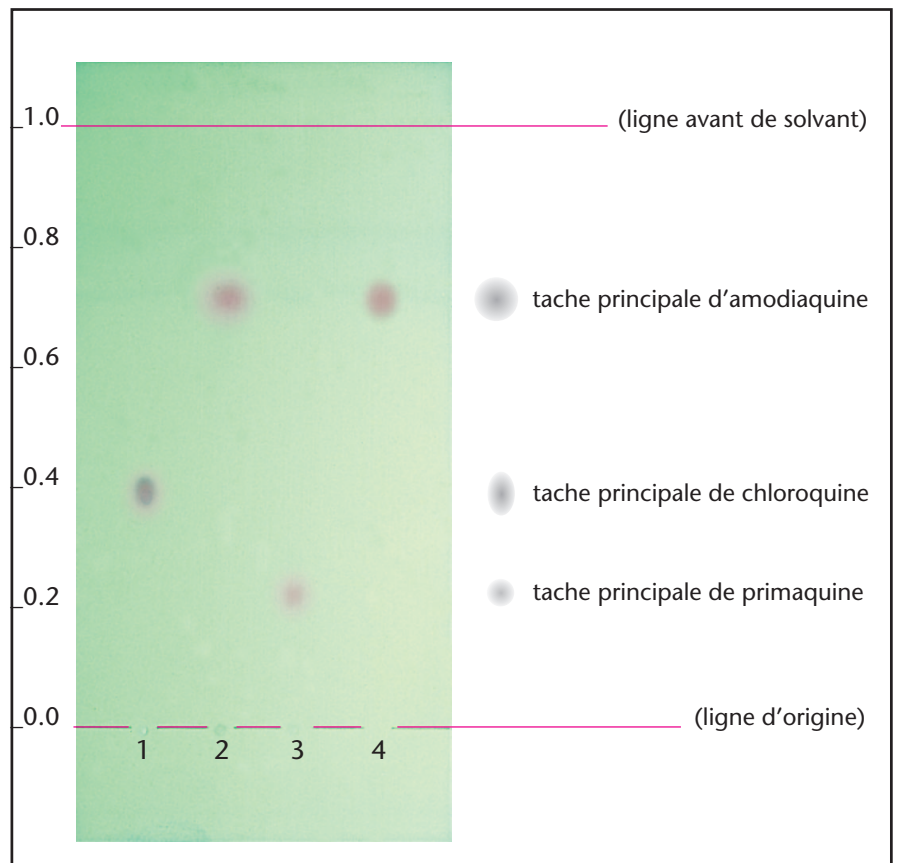
XI. PLAQUETTE CHROMATIQUE OBSERVEE A 254 NM AFIN D'IDENTIFIER L'AMODIAQUINE

Dvpt. n° 1 :
Solution d'échantillon de chloroquine

Dvpt. n° 2 :
Solution d'échantillon d'amodiaquine

Dvpt. n° 3 :
Solution d'échantillon de primaquine

Dvpt. n° 4 :
Solution de référence d'amodiaquine



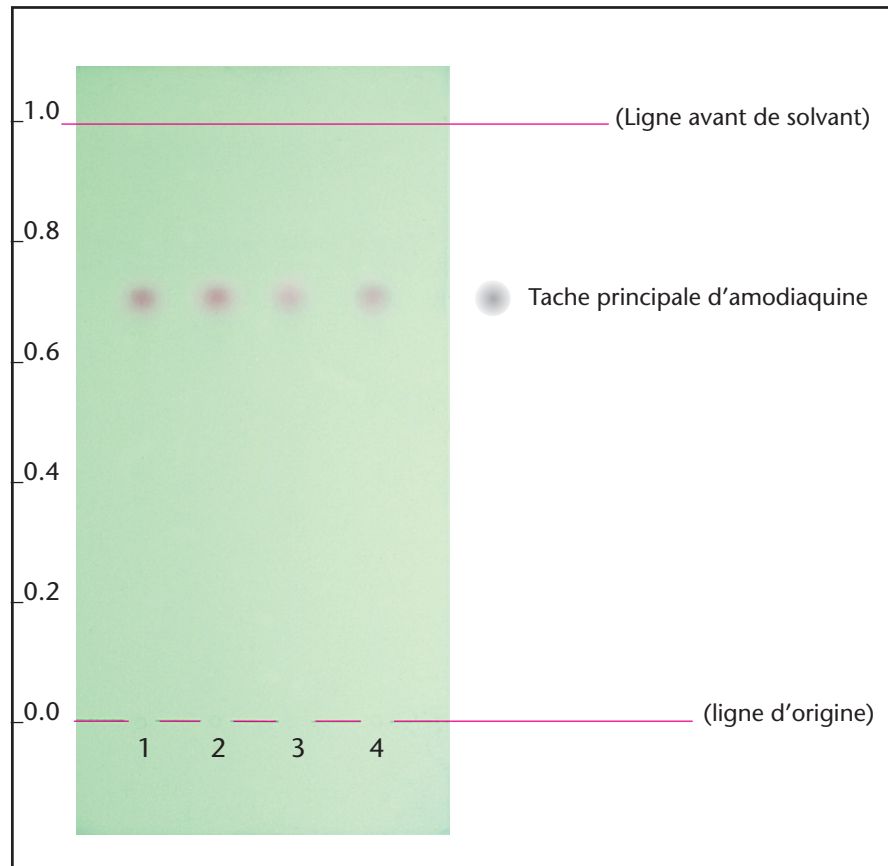
XII. PLAQUETTE CHROMATIQUE OBSERVEE A 254 NM A DES FINS DE QUANTIFICATION DE L'AMODIAQUINE

Dévt. n° 1 :
Limite de travail supérieure d'amodiaquine représentant 100% de médicament total

Dévt. n° 2 :
Un produit pharmaceutique de bonne qualité

Dévt. n° 2 :
Un produit pharmaceutique de basse qualité

Dévt n° 4 :
Limite de travail inférieure d'amodiaquine représentant 80% du médicament total



XIII. OBSERVATIONS A 254 NM

La présence d'amodiaquine est indiquée par une forte tache bleu-violet à une distance de déplacement d'environ 0,72 lorsque la plaquette chromatique est observée au moyen de la lampe à rayons UV fournie avec le mini-laboratoire. D'autres antipaludéens du même groupe quinoline arrêtent leur progression à différents niveaux avec différents facteurs de rétention relative, par exemple la chloroquine à env. 0,40 et la primaquine à env. 0,21. Des taches foncées supplémentaires générées par la solution de test d'amodiaquine indiquent une détérioration de médicament surtout si elles sont associées à une tache principale plus petite. Quelques taches plus faibles apparaissant près ou sur la ligne d'origine de la plaquette chromatique sont généralement dues aux agents auxiliaires composant les différentes formules du produit fini présent sur le marché.

XIV. RESULTATS ET MESURES A PRENDRE

La tache principale de chromatogramme obtenue à l'aide de la solution de test, doit correspondre en termes de couleur, taille, intensité, forme et distance de déplacement à la tache obtenue dans le chromatogramme à l'aide de la solution standard inférieure et supérieure. On doit parvenir à ce résultat pour toute méthode de détection. Si ce n'est le cas, répétez le développement depuis le début à l'aide d'un second échantillon. Ecartez le lot si le contenu du médicament ne peut être constaté au cours d'un troisième développement. Pour un deuxième jugement, transmettre tous les échantillons à un laboratoire de contrôle pharmaceutique entièrement équipé. Conserver les échantillons et placer le lot en quarantaine jusqu'à obtention d'une décision définitive de rejet ou de validation.