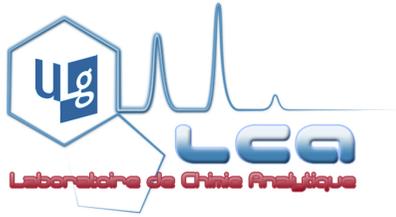


LABORATOIRE DE CHIMIE ANALYTIQUE

Département de Pharmacie
Université de Liège

Professeur Philippe HUBERT



Laboratoire de Chimie analytique

Equipe pluridisciplinaire

- Chercheurs: Pharmaciens, Chimistes, Ingénieur, Statisticien.
- Collaborateurs scientifiques attachés au service : universités étrangères (4), industries pharmaceutiques (5).

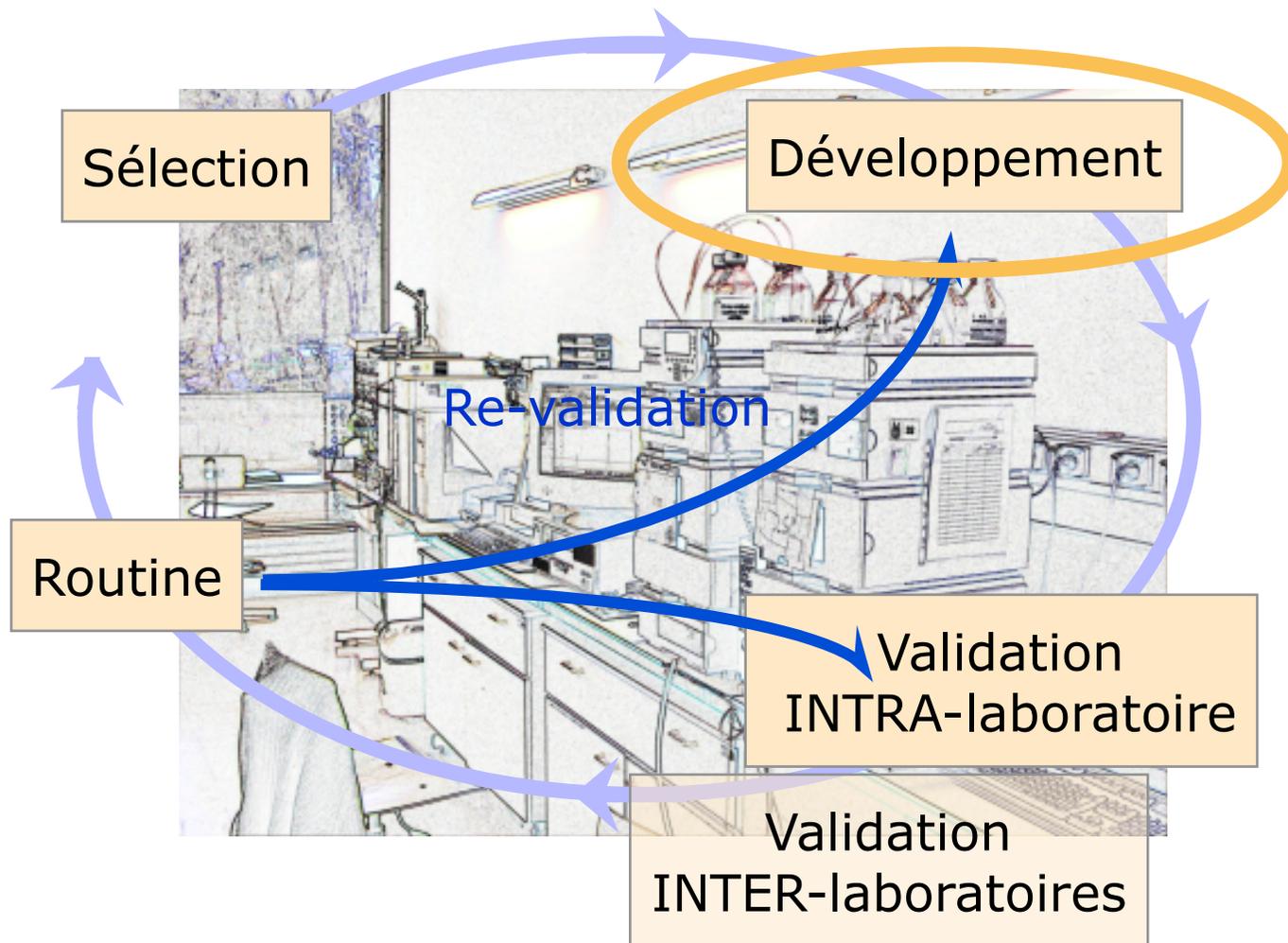
Compétences

- analytique / bioanalytique
- Statistiques / Chimiométriques: Plan d'expériences, Modélisation, Validation, Transfert, Robustesse, Incertitude.

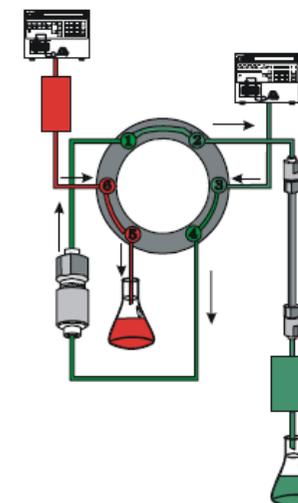
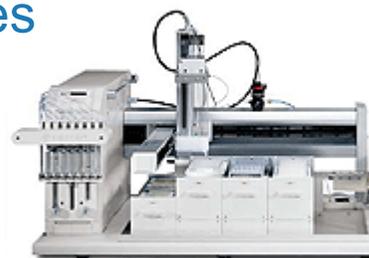
Equipements

- Chromatographie liquide (IC, LC-UV/MS, UPLC).
 - Spectroscopies FTIR, NIR et Raman.
 - Spectroscopies d'absorption atomique en flamme et en four.
-

Cycle de vie des méthodes analytiques

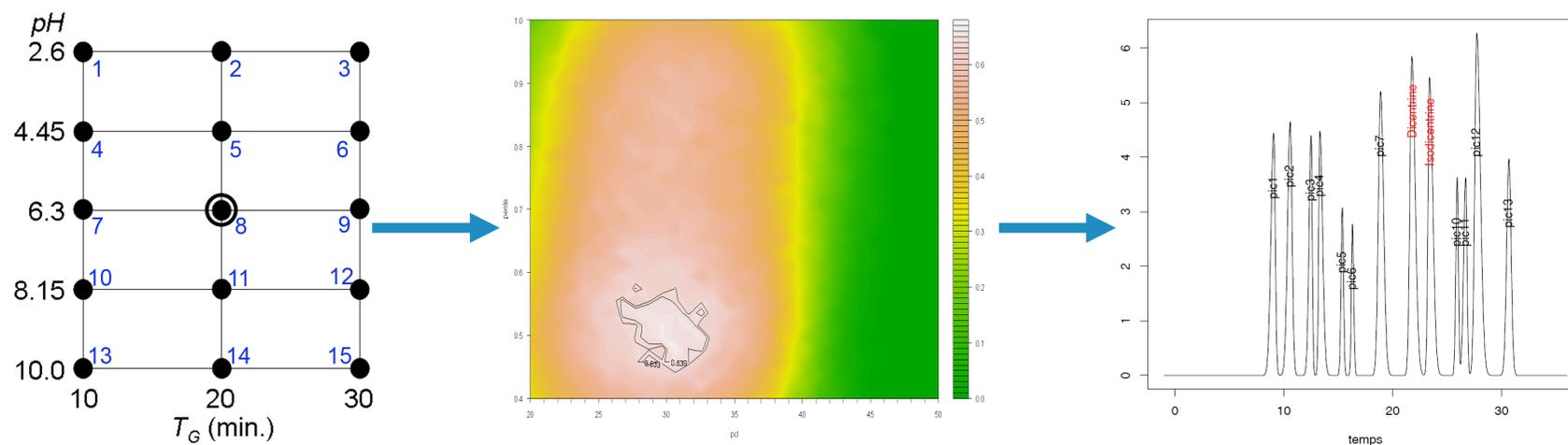


Traitement des échantillons (SPE, SFE, MIP,..) et développement de méthodes pour le dosage des médicaments dans les matrices biologiques

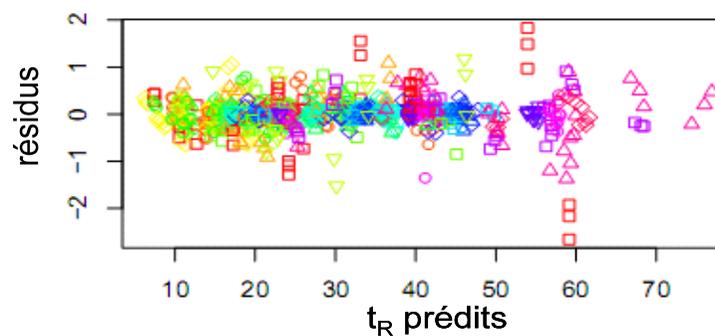
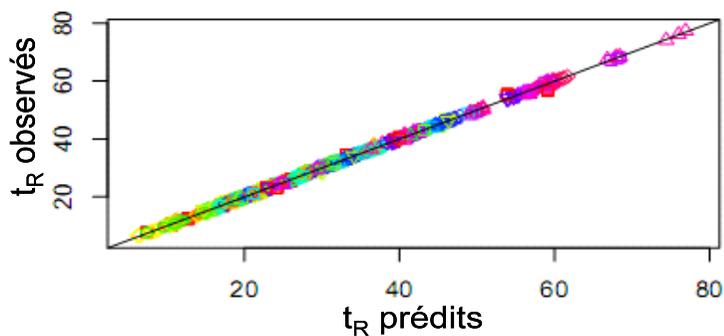


Quality By Design (QbD):

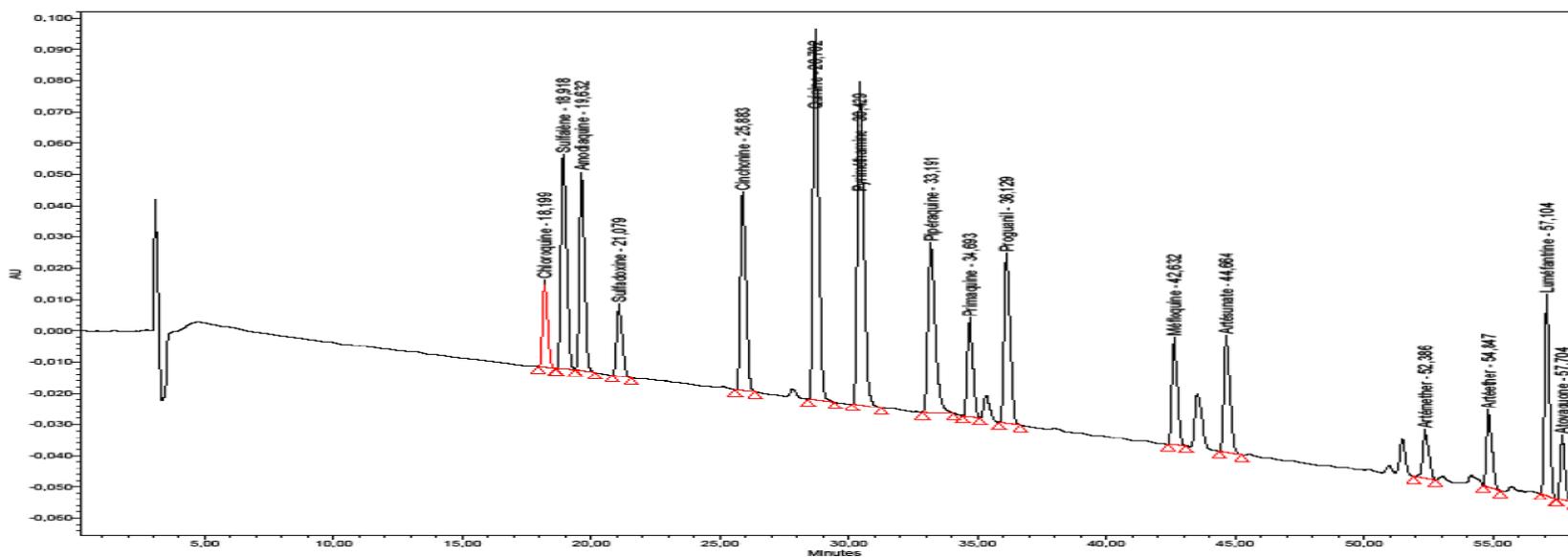
- Développement automatique de méthodes (LC, GC)
- Design Space



Développement



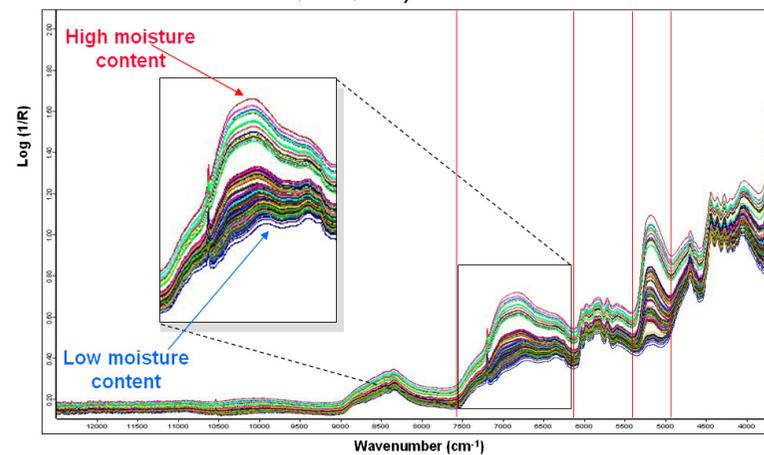
- | | | | |
|---------------|-----------------------|-----------------|----------------|
| □ Piperaquine | □ Mefloquine | □ Quinine | □ Halofantrine |
| ○ Cinchonine | ○ Artemisinine | ○ Sulfadoxine | ○ Arteether |
| △ Chloroquine | △ DihydroArtemisinine | △ Pyrimethamine | △ Lumefantrine |
| ◇ Sulfalene | ◇ Artesunate | ◇ Primaquine | ◇ Atovaquone |
| ▽ Amodiaquine | ▽ Artemether | ▽ Proguanil | |



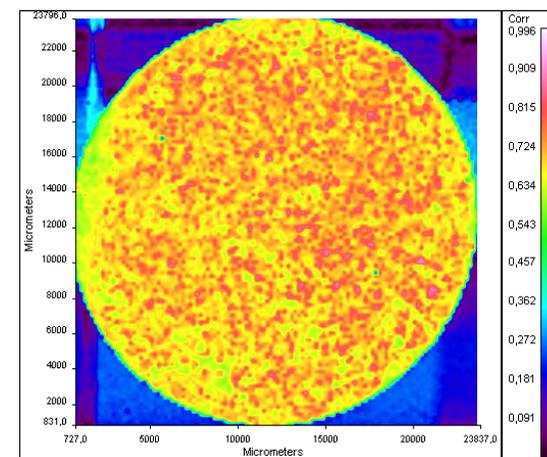
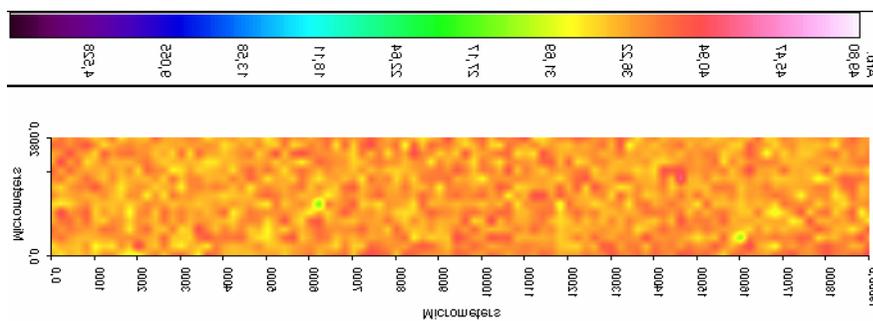
Développement

Développement "PAT compliant":

- Méthodes NIR Off & On-line



- Raman

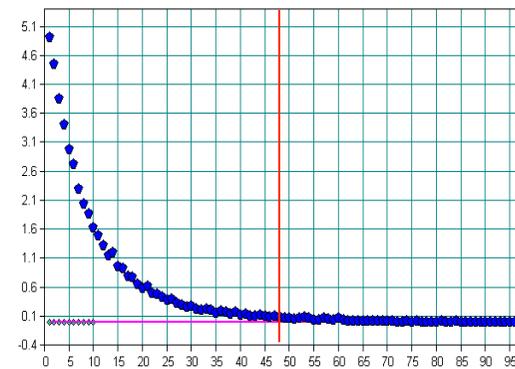
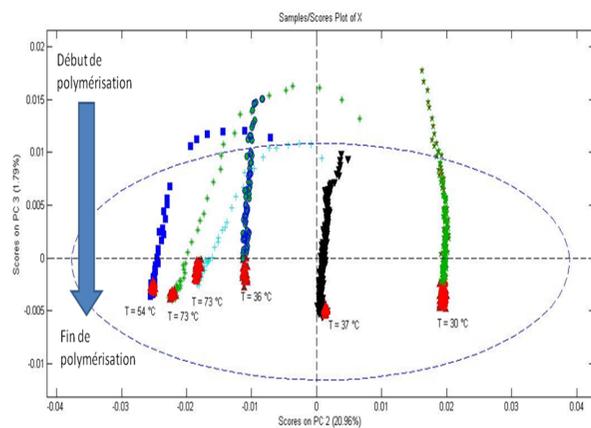


« Process and Analytical Technology (PAT) »

- Système d'analyse et de maîtrise des procédés de fabrication basés sur une mesure en temps réel des paramètres critiques et des traceurs de performance des matières premières, des en-cours et des procédés pour garantir la conformité du produit fini à l'issue du processus.
 - Spectroscopie proche infrarouge (NIR)
 - Identification de matières premières et des contrefaçons, caractérisation de l'état de polymérisation, méthodes Off-line et On-line.
 - Spectroscopie Raman
 - Caractérisation de formes pharmaceutiques.
-

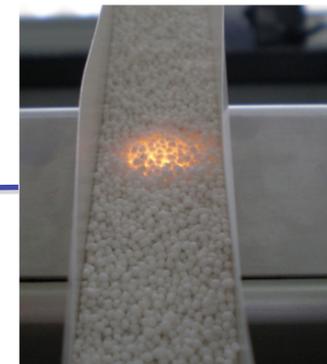
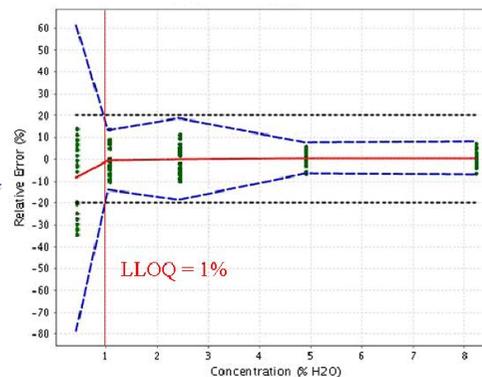
Méthodes qualitatives

- Identification non invasive de matières premières
- Suivi de la cinétique de réactions chimiques



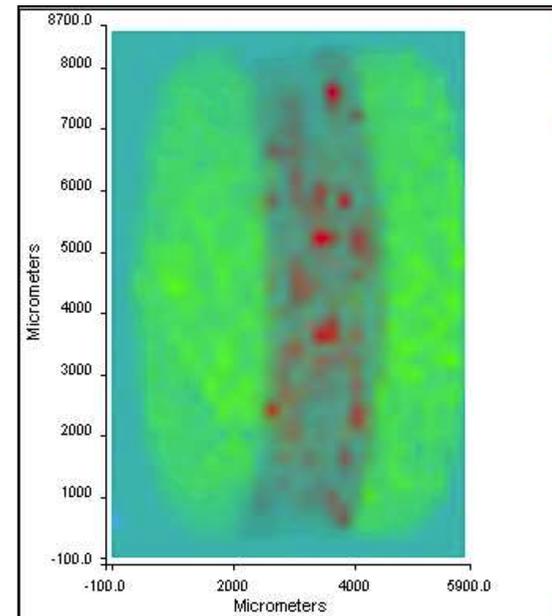
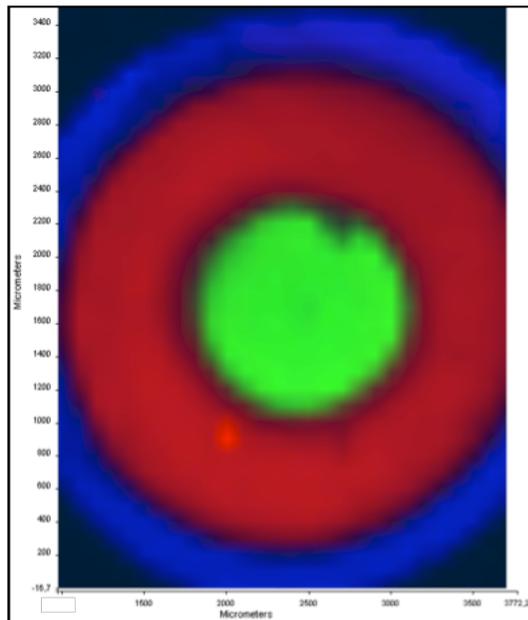
Méthodes quantitatives

- Développement d'outils décisionnels pour la sélection et la validation du modèle mathématique le plus performant et le plus robuste parmi un grand nombre de possibilités en fonction de différents paramètres (outil chimiométrique, prétraitement mathématique, région spectrale, ...).
- Développement de méthodes de dosage Off-line et On-Line.



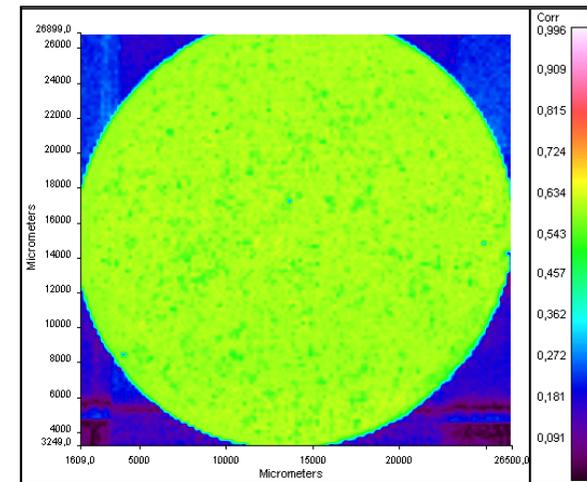
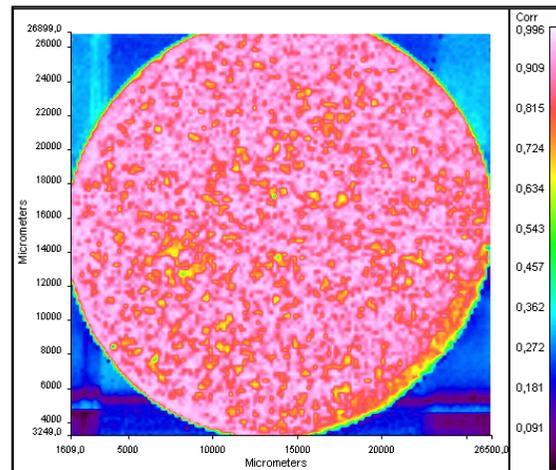
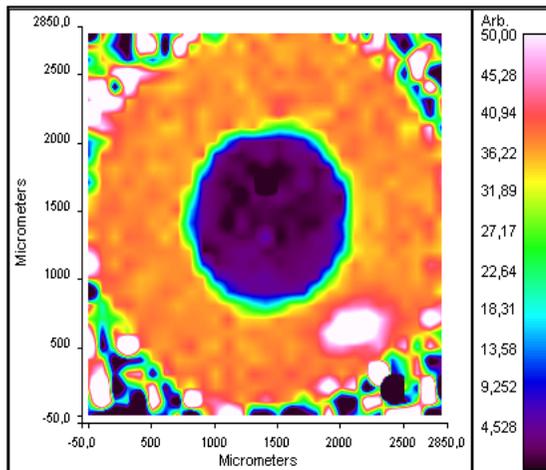
Méthodes qualitatives

- Caractérisation de la structure de formes pharmaceutiques complexes (mapping).

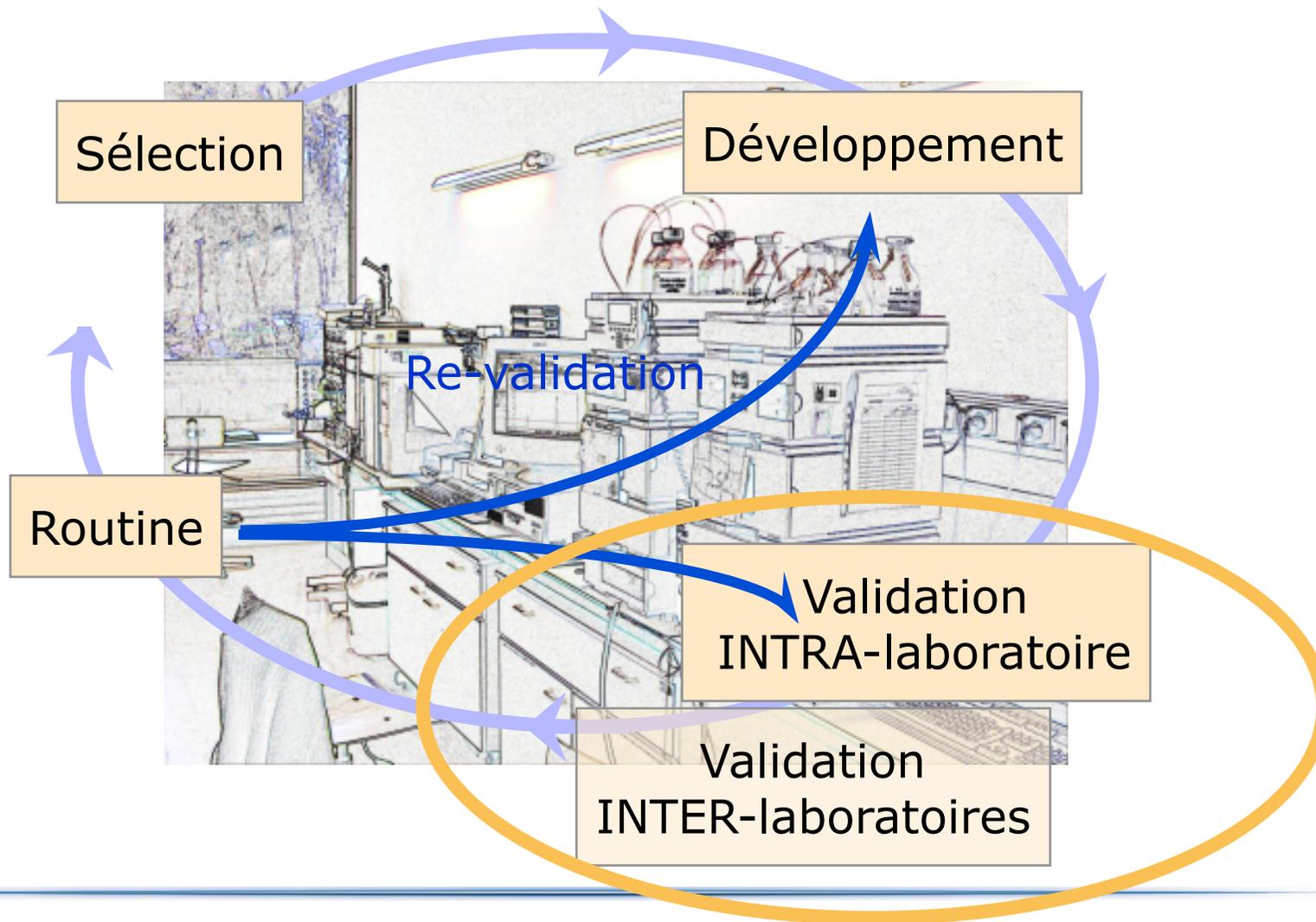


Méthodes qualitatives

- Contrôle de l'homogénéité de formes pharmaceutiques (mapping).



Cycle de vie des méthodes analytiques



Validation et transfert

Validation et Transfert de Méthodes :

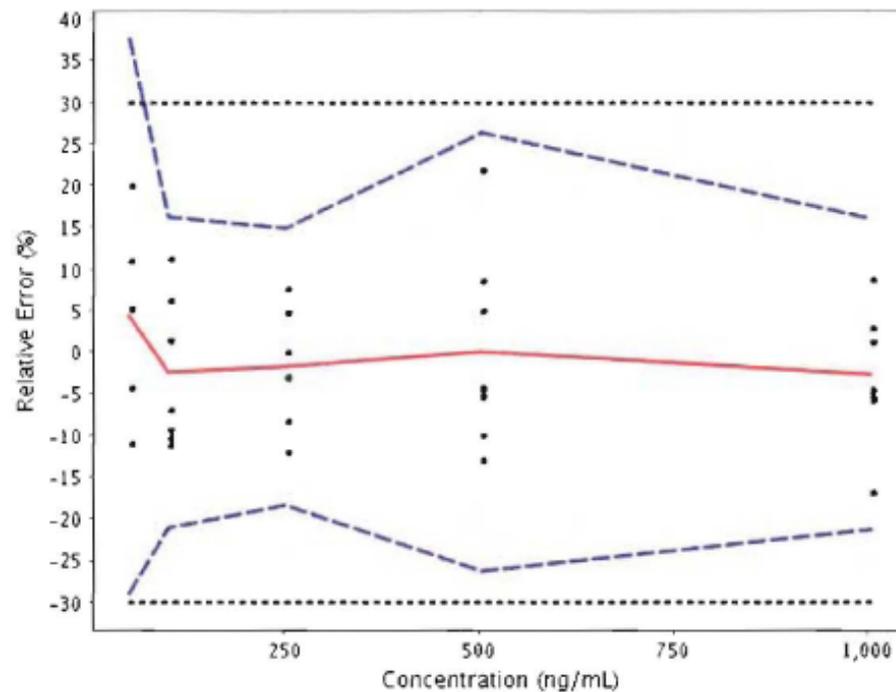
- Erreur totale
- Profil d'exactitude
- Intervalle de tolérance

- Incertitude

Guidance for Industry

Bioanalytical Method Validation

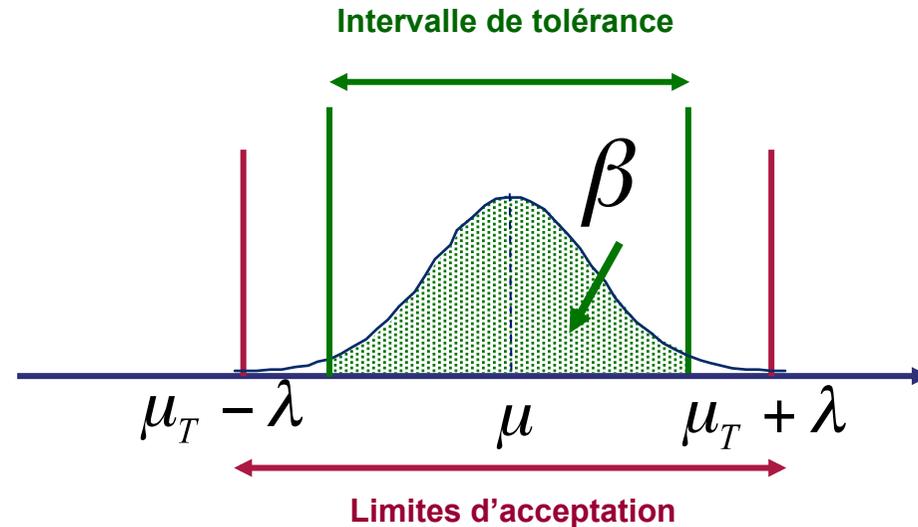
VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES:
TEXT AND METHODOLOGY
Q2(R1)



Intervalles de tolérance

β -Expectation Tolerance Intervals (β TI)

permet de prédire où chaque futur résultat a des chances de se trouver (Wald, 1942).



→ Si le β -expectation tolerance interval est inclus dans les limites d'acceptation, alors la **probabilité que chaque futur résultat soit dans les limites d'acceptation est au moins de β** (ex. 80%).

Intervalles de tolérance

- β -expectation tolerance interval (β TI) est recommandé quand les **futurs résultats individuels** est le **véritable objectif**,
 - càd une **probabilité β** (ou espérance) **que les futurs résultats soient dans les limites d'acceptation** (ex: dosage d'échantillons inconnus en routine)
-

Intervalle de tolérance

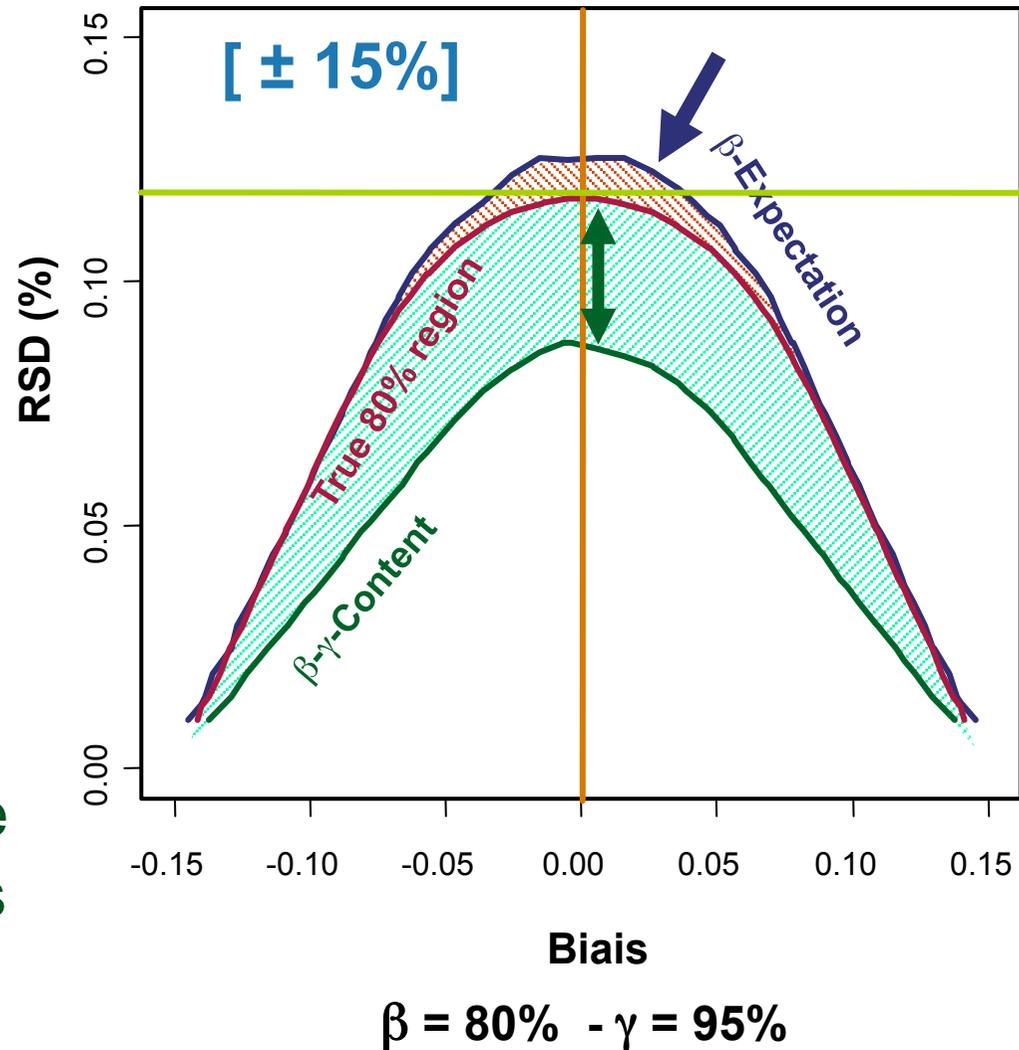
Méthode bioanalytique

Biais = 0

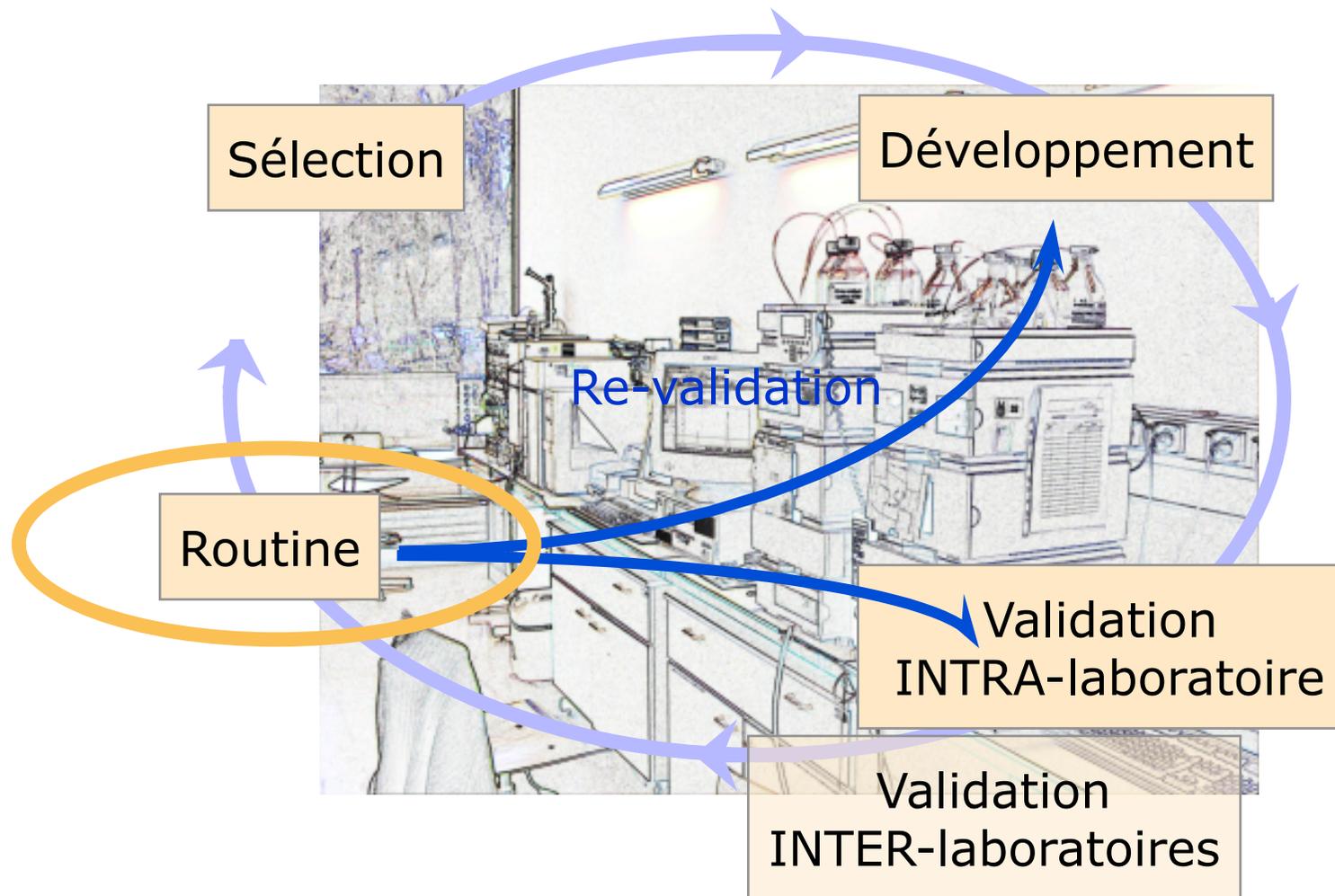
CV = 8%

→ β TI est proche de la vraie région

→ $\beta\gamma$ TI donne un taux de réjection des « bonnes méthodes » ↗



Cycle de vie des méthodes analytiques



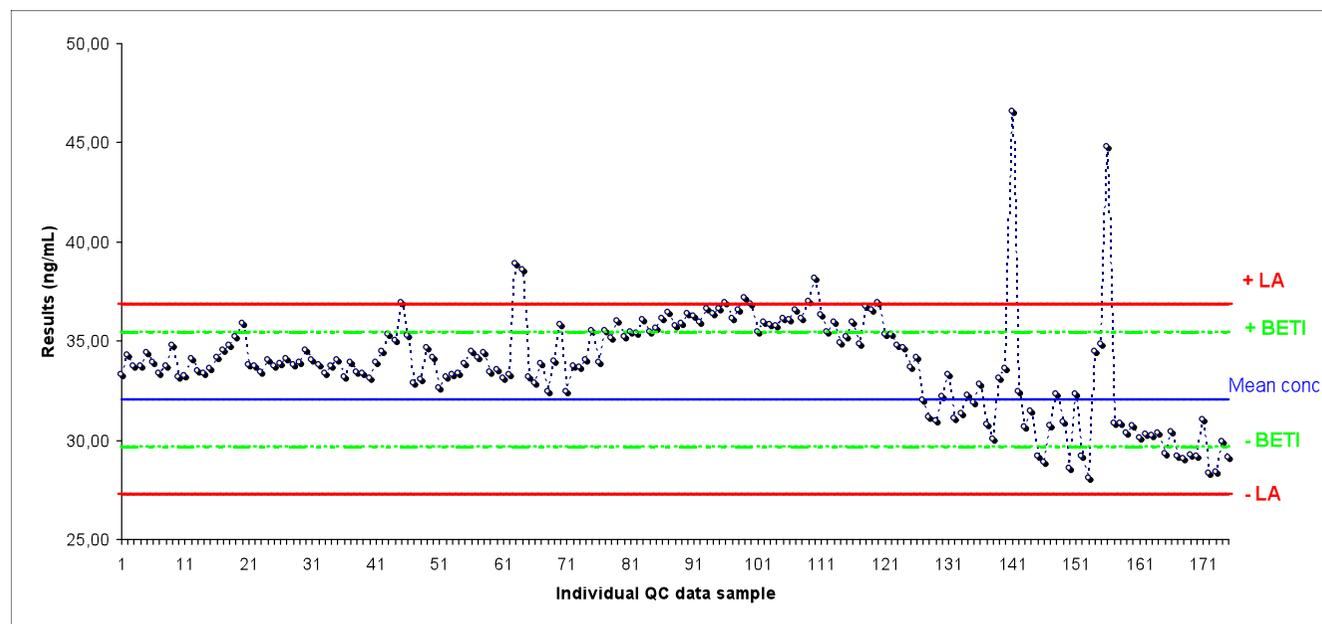
Cartes de contrôle

Cartes de contrôle :

- Incertitude

$$u_x = \sqrt{\sigma_M^2 + \frac{n\sigma_B^2 + \sigma_W^2}{pn} + u_{CRM}^2}$$

n = répétitions,
 p = séries : jours, labo ou/et opérateurs...,
 σ_M^2 = variance de la Fidélité Intermédiaire,
 σ_B^2 = variance inter-séries,
 σ_W^2 = variance répétabilité,
 u_{CRM} = incertitude du matériaux de référence



Cartes de contrôle de BETI pour les niveaux de concentration de 30 ng/mL

Lutte contre la contrefaçon des médicaments

➔ Mise à la disposition de ces différents outils analytiques pour aider à lutter contre ce fléau

2007

OMS a recensé plus de 4 cas de produits médicaux nocifs /jour =
Produits Contrefaits*

➔ **20%** en plus par rapport à 2006.

➔ **10 fois plus qu'en 2000 !**

** (rapport du secrétariat de l'OMS du 18 décembre 2008)*



Lutte contre la contrefaçon

Médicaments contrefaits

- bon principe actif mais en très faible quantité,
- un mauvais principe actif,
- aucun principe actif,
- produits présentés dans un conditionnement contrefait.



Risque pour la population

- Echec thérapeutique,
- Apparition de résistance,
- Décès,
- Non sécurisation de la population au point de vue de la santé,
- Appauvrissement de la population.

Lutte contre la contrefaçon

Exemples



- 300 morts** au Panama en 2006 suite à l'utilisation d'un **excipient contrefait**,
- 100 bébés sont morts** au Nigéria en 2008, après avoir absorbé du **faux sirop de Paracétamol**,
- 30 à 70% des antipaludiques** en circulation en **Afrique** sont de faux médicaments, (totalement ou partiellement),
- falsifications de 40%** des produits supposés contenir de l'**artésunate** utilisé contre le paludisme chimio-résistant *.

* (*The Lancet* 362, 2003, 169)

Lutte contre la contrefaçon

OMS



- ❑ Minimum 200.000 vies (OMS) pourraient être sauvées chaque année s'il n'y avait pas de faux médicaments
- ➔ Face à ce fléau, **l'amélioration et le développement de méthodes de détection rapides et spécifiques de la qualité du médicament sont indispensables !**



*« La mise sur le marché de médicaments dangereux ou inactifs et échappant à tout contrôle constitue à la fois une **menace pour la sécurité des populations, un scandale moral et un défi pour les acteurs du développement** »*

Jacques Chirac (12 octobre 2009)

Projets

- ❑ Projet EDULINK (DEV-AQM) : Contribution développement des capacités d'enseignement et formation pour l'amélioration de la qualité médicament (RDC et Rwanda) : 2009-2011.
- ❑ Renforcement du projet PIC (Projets interuniversitaires ciblés- CUD) du service de Pharmacognosie (Rwanda) : 2007-2012.
- ❑ Projet PIC - CUD : Contribution à l'amélioration et au développement de la qualité des médicaments traditionnels et modernes (RDC): 2010-2015
- ❑ Partenariat avec le projet « PharmaHelp » (Université de Genève) : fabrication d'un CE « low cost » (Mali et RDC)

