

OBJECTIFS ET USAGES DES ÉTALONS DE RÉFÉRENCE DE LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

Les étalons de référence officiels de la Pharmacopée Européenne (ER de la Ph. Eur.) sont indispensables à l'application des essais de contrôle qualité décrits dans les textes de la Ph. Eur.

USAGE QUALITATIF



ER POUR IDENTIFICATION – SUBSTANCE PRINCIPALE

Identification d'une substance à l'aide de techniques spectroscopiques, comme la spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge ou la spectrométrie de résonance magnétique nucléaire, ou de techniques de séparation chromatographique (CL, CPG, CCM)

Exemple :
goséréline pour identification RMN SCR

EN SAVOIR +

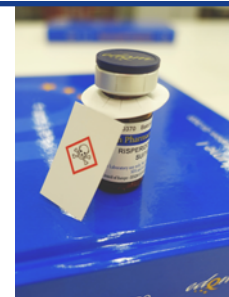


ER POUR IDENTIFICATION DES PICS DUS AUX IMPURETÉS

Identification des impuretés dans un essai des substances apparentées à l'aide d'une chromatographie liquide (CL)

Exemple :
peptide synthétique de la buséreléline

EN SAVOIR +



ER POUR CONFORMITÉ DU SYSTÈME

Vérification du fait qu'un système de mesure est utilisé dans les limites de son champ de validation, souvent un essai des substances apparentées à l'aide d'une chromatographie liquide (CL)

Exemple :
rispéridone pour conformité du système SCR

EN SAVOIR +

USAGE QUANTITATIF



ER POUR DOSAGE PHYSICOCHIMIQUE

Détermination quantitative d'une substance active dans un dosage, principalement à l'aide de techniques de séparation chromatographique (CL, CPG)

Exemple :
raltégravir potassique SCR

EN SAVOIR +



ER POUR TITRAGE MICROBIOLOGIQUE DES ANTIBIOTIQUES

Détermination de l'activité de la substance active par comparaison de l'inhibition de la croissance de microorganismes sensibles et de la SCR correspondante

Exemple :
amphotéricine B pour titrage microbiologique SCR

EN SAVOIR +



ER UTILISÉ COMME ÉTALON EXTERNE

Détermination quantitative d'une impureté dans un essai des substances, principalement à l'aide de techniques de séparation chromatographique (CL, CPG)

Exemple :
rifamycine B SCR

EN SAVOIR +



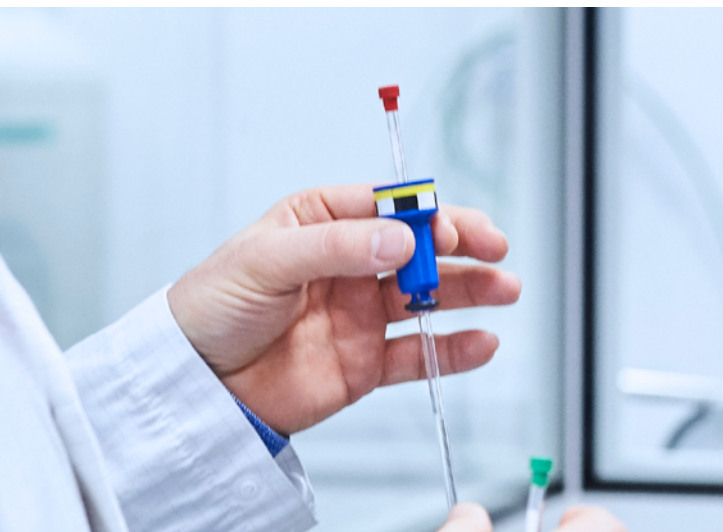
ER POUR QUALIFICATION D'ÉQUIPEMENT

Matériau de référence certifié utilisé pour qualifier un équipement, selon les procédures établies dans le cadre du système de management de la qualité

Exemple :
aminosalicylate de sodium dihydraté pour qualification d'équipement SCR

EN SAVOIR +

QUI LES UTILISE ?



ER POUR IDENTIFICATION – SUBSTANCE PRINCIPALE

Identification d'une substance à l'aide de techniques spectroscopiques, comme la spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge ou la spectrométrie de résonance magnétique nucléaire, ou de techniques de séparation chromatographique (CL, CPG, CCM)

Exemple : **goséréline pour identification RMN SCR**

IDENTIFICATION

Effectuez, au choix, les identifications A et B ou les identifications B et C.

A. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (2.2.64).

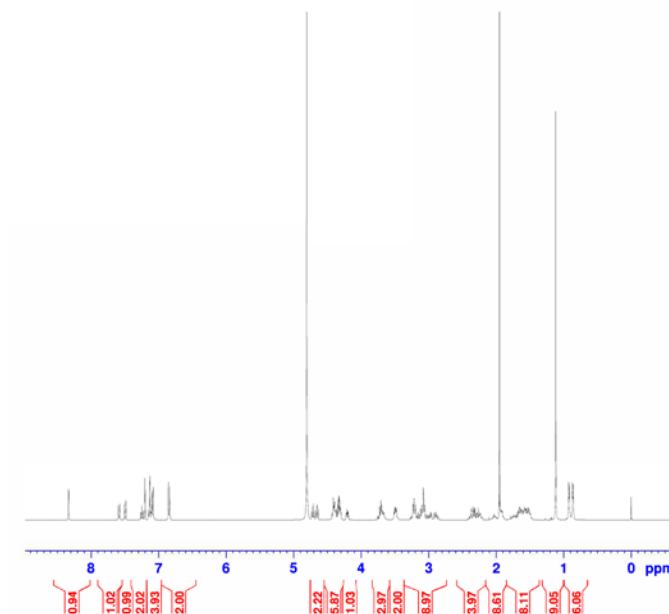
Préparation : solution de goséréline à 13 mg/mL dans une solution tampon phosphate de sodium deutériée pH 5,0 (0,2 M) R contenant 20 µg/mL de triméthylsilylpropionate de sodium deutérié R.

Comparaison : solution de goséréline pour identification RMN SCR à 13 mg/mL dans une solution tampon phosphate de sodium deutériée pH 5,0 (0,2 M) R contenant 20 µg/mL de triméthylsilylpropionate de sodium deutérié R (dissolvez le contenu d'un flacon de goséréline pour identification RMN SCR dans ce solvant pour obtenir la concentration désirée).

Conditions opératoires :

- intensité du champ : au minimum 300 MHz,
- température : 25 °C.

Résultats : examinez le spectre RMN ¹H entre 0 ppm et 9 ppm. Le spectre RMN ¹H obtenu est qualitativement similaire au spectre RMN ¹H obtenu avec la goséréline pour identification RMN SCR.



Spectre RMN ¹H de la goséréline pour identification RMN SCR



ER POUR IDENTIFICATION DES PICS DUS AUX IMPURETÉS

Identification des impuretés dans un essai des substances apparentées à l'aide d'une chromatographie liquide (CL)

Exemple : peptide synthétique de la buséréline

SUBSTANCES APPARENTÉES

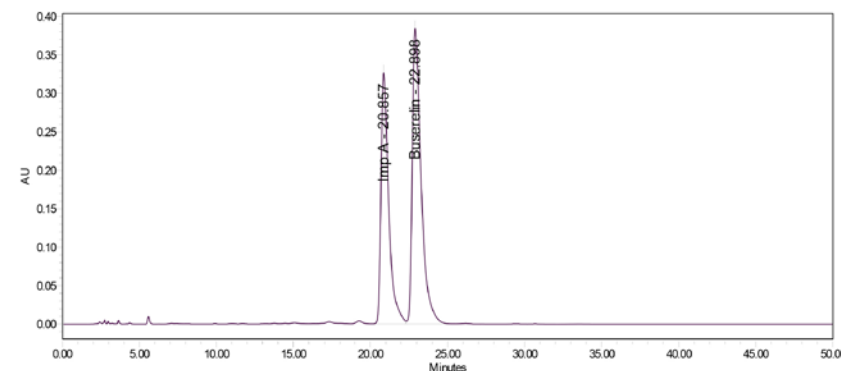
Chromatographie liquide (2.2.29).

Solution à examiner. Dissolvez 5,0 mg de buséréline dans 5,0 mL de phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon de D-His-buséréline SCR (impureté A) dans la phase mobile, puis prélevez un volume approprié de cette solution et complétez avec la phase mobile de façon à obtenir une concentration finale de 1 mg/mL. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 1,0 mL de solution à examiner.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de buséréline SCR dans la phase mobile, puis prélevez un volume approprié de cette solution et complétez avec la phase mobile de façon à obtenir une concentration finale de 1,0 mg/mL.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.



Chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a)



ER POUR CONFORMITÉ DU SYSTÈME

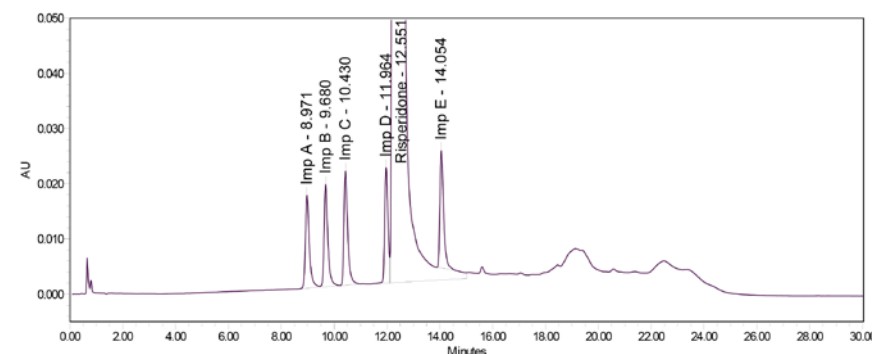
Vérification du fait qu'un système de mesure est utilisé dans les limites de son champ de validation, souvent un essai des substances apparentées à l'aide d'une chromatographie liquide (CL)

Exemple : rispéridone pour conformité du système SCR

CONFORMITÉ DU SYSTÈME

Solution témoin (a) :

- le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec la rispéridone pour conformité du système SCR,
- rapport pic/vallée : au minimum 1,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté D et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la rispéridone.



Dans cet exemple, l'essai de conformité du système contient des aspects qualitatifs et des aspects quantitatifs.

Les étalons de référence officiels de la Pharmacopée Européenne (ER de la Ph. Eur.) sont indispensables à l'application des essais de contrôle qualité décrits dans les textes de la Ph. Eur.

ER POUR DOSAGE PHYSICOCHIMIQUE

Détermination quantitative d'une substance active dans un dosage, principalement à l'aide de techniques de séparation chromatographique (CL, CPG)

Exemple : raltégravir potassique SCR



DOSAGE

Chromatographie liquide (2.2.29) selon les indications de l'essai des substances apparentées, avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).
Calculez la teneur pour cent en C₂₀H₂₀FKN₆O₅ en tenant compte de la teneur assignée du raltégravir potassique SCR.

La teneur de l'étalon de référence « en l'état » est généralement assignée par bilan de masse, sur la base de données issues d'une étude interlaboratoire.

ER POUR TITRAGE MICROBIOLOGIQUE DES ANTIBIOTIQUES

Détermination de l'activité de la substance active par comparaison de l'inhibition de la croissance de microorganismes sensibles et de la SCR correspondante

Exemple : amphotéricine B pour titrage microbiologique SCR



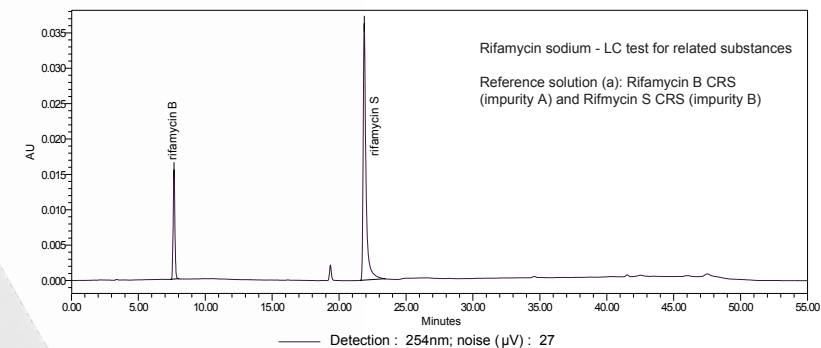
Tableau 2.7.2.-1 - Titrage des antibiotiques par diffusion

Antibiotiques	Substance de référence	Solvant à utiliser pour préparer la solution-mère	Solution tampon (pH)	Microorganisme	Milieu et pH final (± 0,1 unité pH)	Température d'incubation
Amphotericin B	Amphotéricine B pour titrage microbiologique SCR	Diméthylsulfoxyde R	pH 10,5 (0,2 M)	Saccharomyces cerevisiae ATC 9763 IP 1432-83	F - pH 6,1	35-37 °c
Bacitracine-zinc	Bacitracine-zinc CRS	acide chlorhydrique 0.01 M	pH 7,0 (0,05 M)	Micrococcus luteus NCTC 7743 CIP 53,160 ATCC 10240	A - pH 7,0	35-39 °c
Bléomycine (sulfate de)	Sulfate de bléomycine CRS	Eau R	pH 6,8 (0,1 M)	Mycobacterium smegmatis ATCC 607	G - pH 7,0	35-37 °c

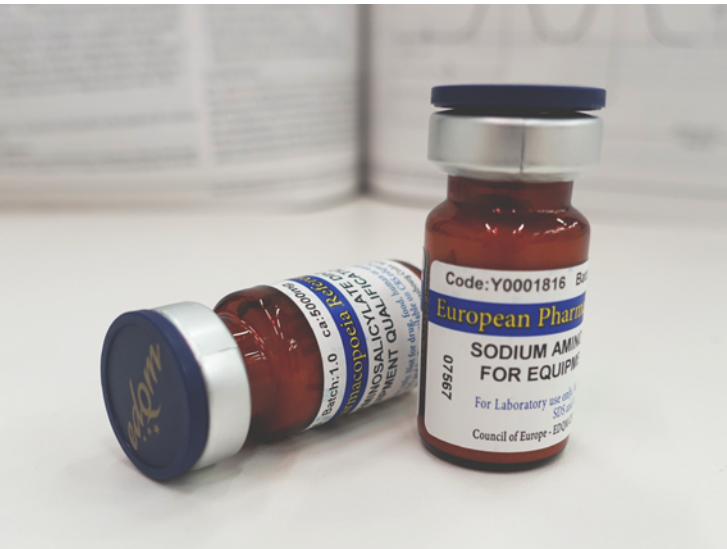
ER UTILISÉ COMME ÉTALON EXTERNE

Détermination quantitative d'une impureté dans un essai des substances,
principalement à l'aide de techniques de séparation chromatographique (CL, CPG)

Exemple : rifamycine B SCR



Les étalons de référence officiels de la Pharmacopée Européenne (ER de la Ph. Eur.) sont indispensables à l'application des essais de contrôle qualité décrits dans les textes de la Ph. Eur.



ER POUR QUALIFICATION D'ÉQUIPEMENT

Matériau de référence certifié utilisé pour qualifier un équipement, selon les procédures établies dans le cadre du système de management de la qualité

Exemple : aminosalicylate de sodium dihydraté pour qualification d'équipement SCR

CRITÈRES D'ACCEPTATION SUGGÉRÉS

En tenant compte de l'écart-type interlaboratoire ainsi que de l'écart-type intralaboratoire moyen obtenu lors de l'étude interlaboratoire visant à assigner les valeurs, le résultat d'une mesure effectuée suivant les conditions expérimentales décrites ci-dessus est jugé acceptable si la moyenne de 3 déterminations répétées se situe dans les limites suivantes :

Perte à la dessiccation (2.2.32.) :

167,2 mg/g à 172,0 mg/g

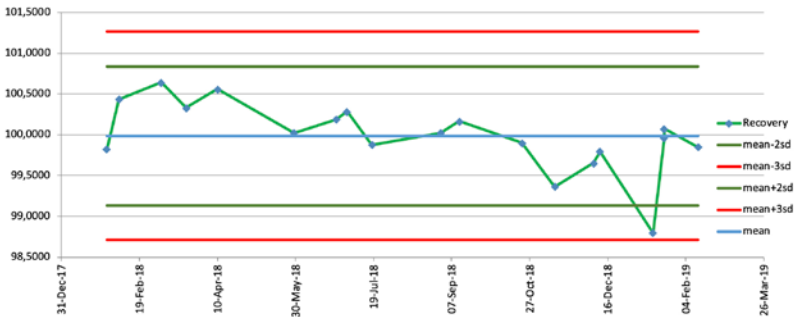
Semi-microdosage de l'eau (2.5.12.) :

165,4 mg/g à 177,8 mg/g

Microdosage de l'eau (2.5.32) –
introduction liquide de l'échantillon :

167,3 mg/g à 173,7 mg/g

Il est entendu qu'un laboratoire peut appliquer une approche différente pour établir les critères d'acceptation.



Carte de contrôle de l'équipement (exemple)

OBJECTIFS ET USAGES DES ÉTALONS DE RÉFÉRENCE DE LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

Les étalons de référence officiels de la Pharmacopée Européenne (ER de la Ph. Eur.) sont indispensables à l'application des essais de contrôle qualité décrits dans les textes de la Ph. Eur.

LES ÉTALONS DE RÉFÉRENCE DE LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE – QUI LES UTILISE ?



**LABORATOIRES DE CONTRÔLE QUALITÉ
DES ENTREPRISES PHARMACEUTIQUES**



**LABORATOIRES DE CONTRÔLE QUALITÉ DES FABRICANTS
DE SUBSTANCES POUR USAGE PHARMACEUTIQUE**
(P. EX. SUBSTANCES ACTIVES, EXCIPIENTS, RECIPIENTS, FERMETURES,
DROGUES VÉGÉTALES, PRODUITS BIOLOGIQUES)



**LABORATOIRES OFFICIELS DE CONTRÔLE
DES MÉDICAMENTS (OMCL)**



PHARMACIES D'OFFICINE, MILITAIRES OU HOSPITALIÈRES



UNIVERSITÉS