



Analyse et contrôles des médicaments par méthodes physico-chimiques

Exemple du naproxène

Pr Lars Petter Jordheim

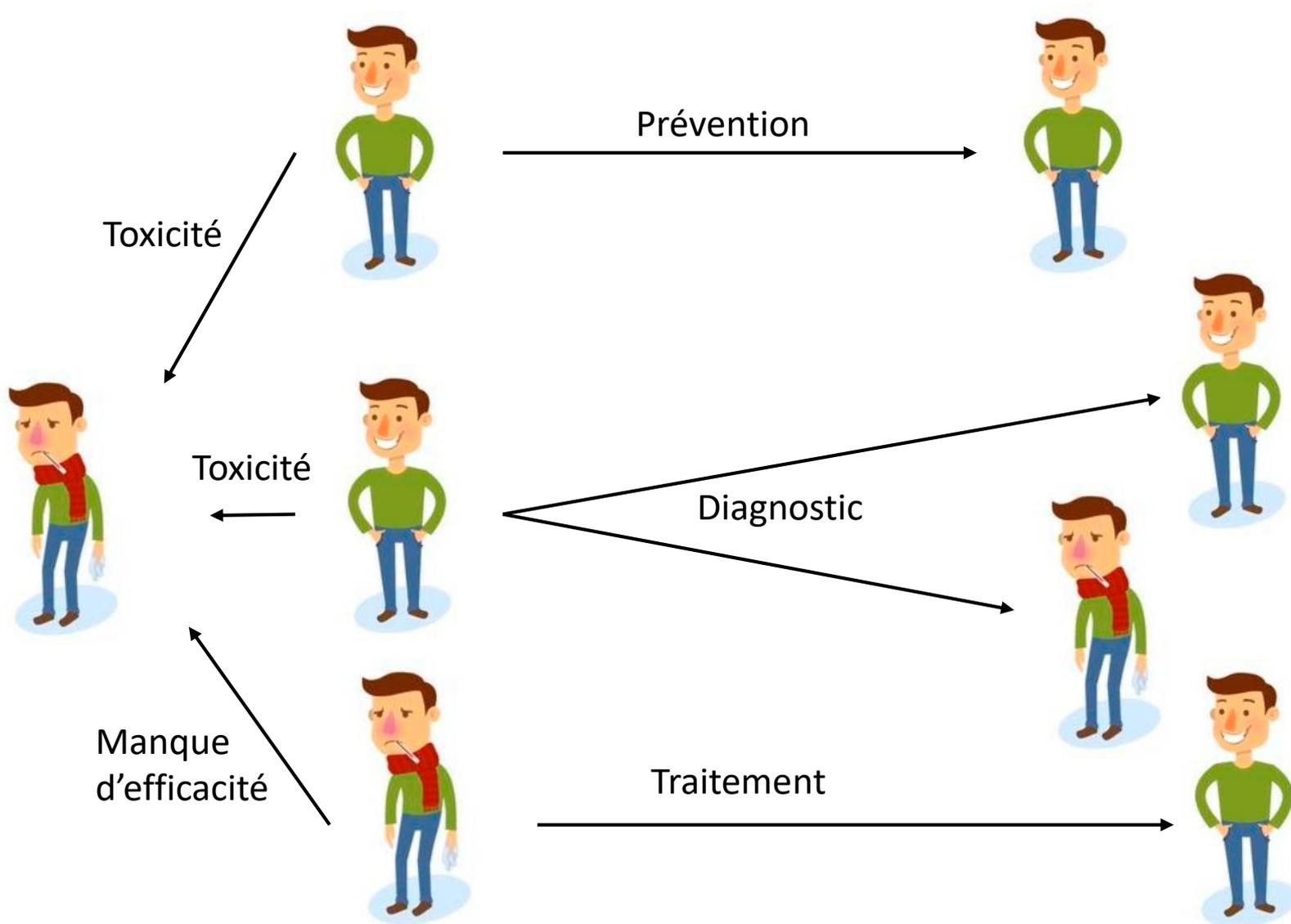
Laboratoire de Chimie Analytique

Département Pédagogique des Sciences Physico-Chimiques et Pharmacie Galénique

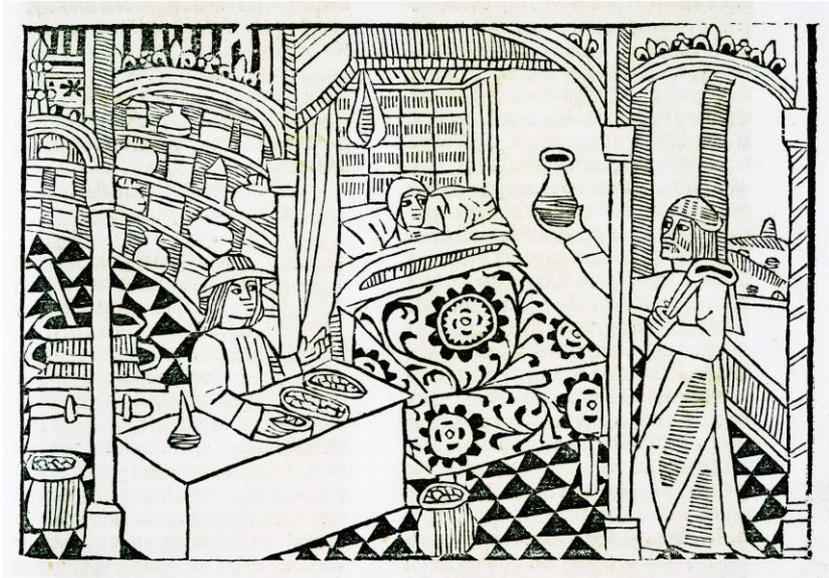
Plan du cours

- Introduction
- Contrôles sur principe actif
 - Contrôles qualitatifs
 - Contrôles de pureté
 - Contrôles quantitatifs
- Contrôles sur médicament

Utilisation d'un médicament



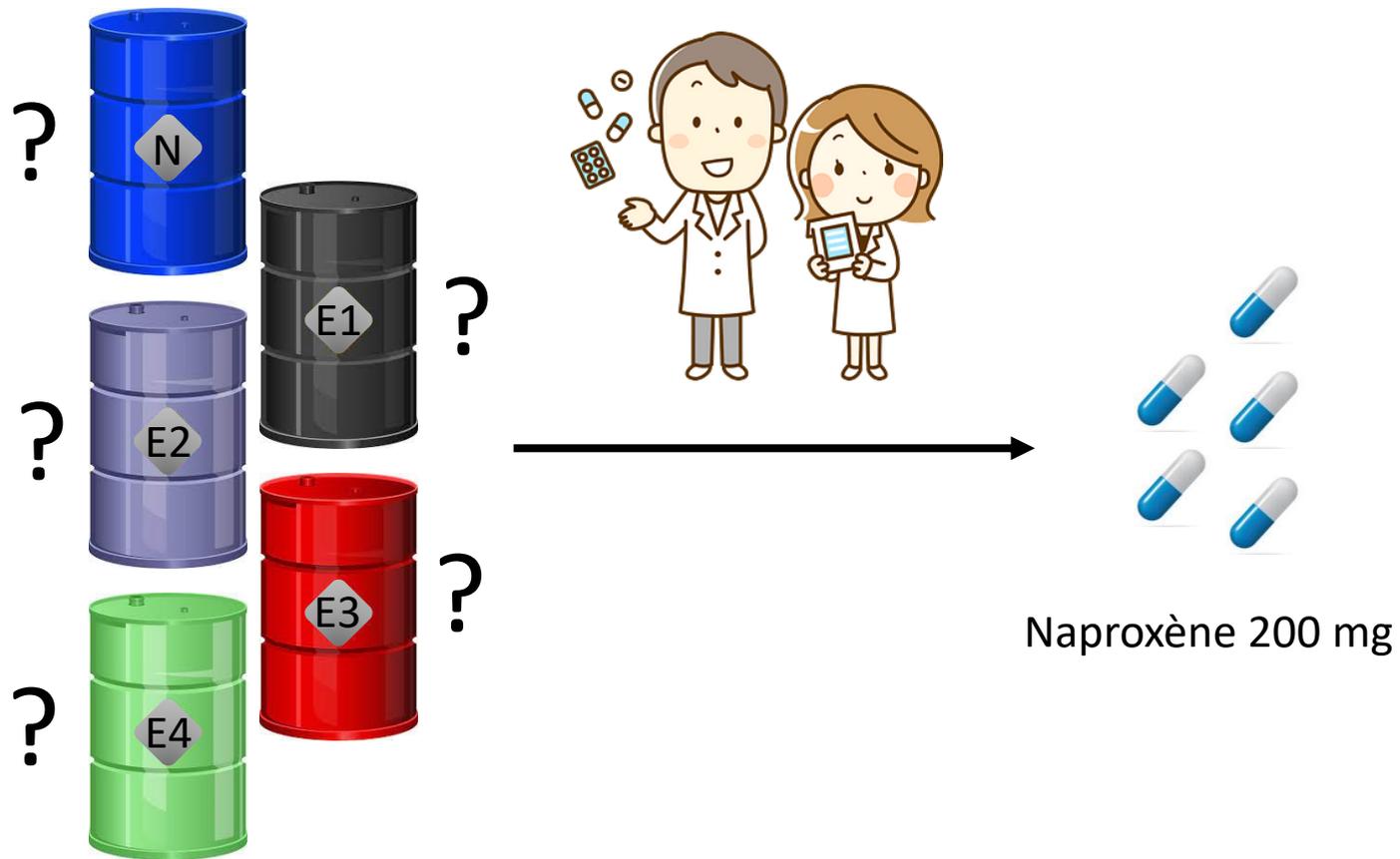
Evolution de la pharmacie



Evolution de la pharmacie



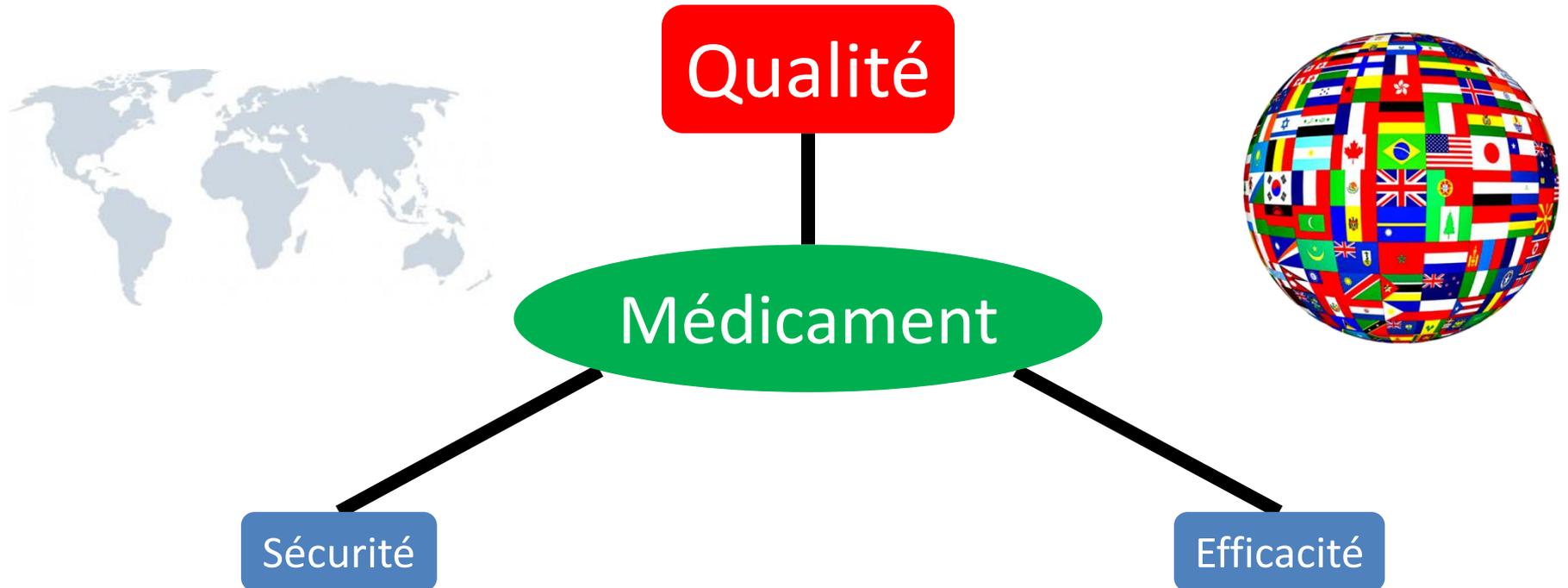
Industrie pharmaceutique



N: Naproxène
E1, E2...: Excipients

Le médicament

Les exigences institutionnelles actuelles



Les acteurs de la qualité



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Niveau européen



Niveau international



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Niveau national

La Pharmacopée Européenne



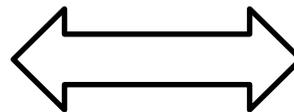
- Monographies
 - Substances actives
 - Excipients
 - Réactifs
 - Formes pharmaceutiques
 - Récipients
 - Méthodes



Version 10.5 en juillet 2021

Bonnes Pratiques de Fabrication

- Définition de l'OMS:
 - « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché »



Contrôles Analytiques

- Qualitatif
 - Rechercher et identifier – quoi?
- Quantitatif
 - Détecter et doser – combien?
- Différentes molécules
 - Principe actif ou excipients
 - Intermédiaires de synthèse
 - Isomères
 - Impuretés

Industrie pharmaceutique

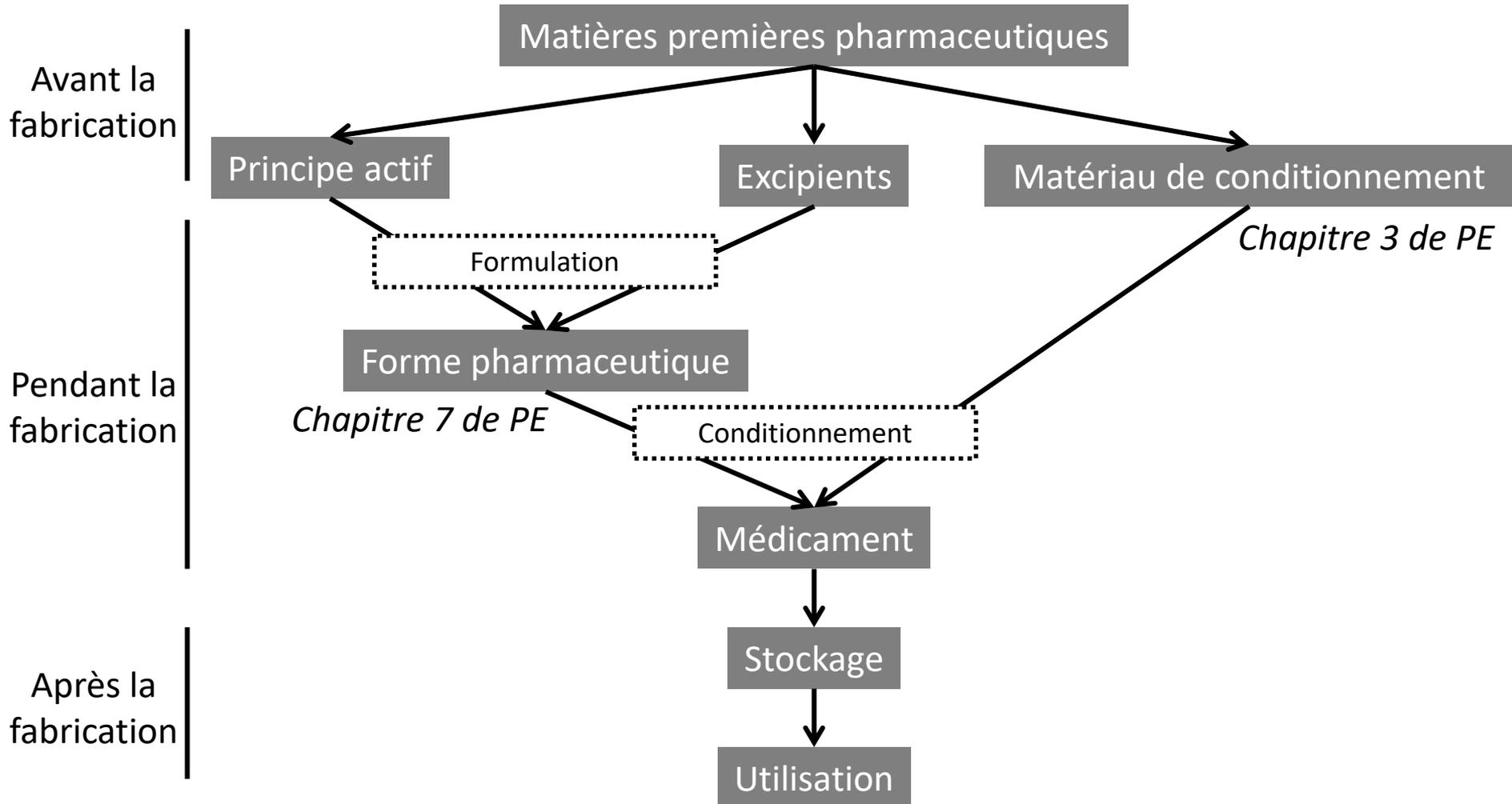


Présence de naproxène?

Présence de substances apparentées?

Pureté du naproxène?

Fabrication et utilisation du médicament



Méthodes analytiques physiques et physico-chimiques de la Pharmacopée Européenne

- 2.02.01. Limpidité et degré d'opalescence des liquides
- 2.02.02. Degré de coloration des liquides
- 2.02.03. Détermination potentiométrique du pH
- 2.02.04. Correspondance entre la réaction du milieu, le pH approximatif et la coloration de quelques indicateurs
- 2.02.05. Densité
- 2.02.06. Indice de réfraction
- 2.02.07. Pouvoir rotatoire
- 2.02.08. Viscosité
- 2.02.09. Viscosité-méthode au tube capillaire
- 2.02.10. Viscosité-méthode du viscosimètre rotatif
- 2.02.11. Intervalle de distillation
- 2.02.12. Point d'ébullition
- 2.02.13. Détermination de l'eau par entraînement
- 2.02.14. Point de fusion-méthode au tube capillaire
- 2.02.15. Point de fusion-méthode au tube capillaire ouvert
- 2.02.16. Point de fusion-méthode de la fusion instantanée
- 2.02.17. Point de goutte
- 2.02.18. Point de solidification
- 2.02.19. Titrage ampérométrique
- 2.02.20. Titrage potentiométrique
- 2.02.21. Fluorimétrie
- 2.02.22. Spectrométrie d'émission atomique
- 2.02.23. Spectrométrie d'absorption atomique
- 2.02.24. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge
- 2.02.25. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible
- 2.02.26. Chromatographie sur papier
- 2.02.27. Chromatographie sur couche mince
- 2.02.28. Chromatographie en phase gazeuse
- 2.02.29. Chromatographie liquide
- 2.02.30. Chromatographie d'exclusion
- 2.02.31. Electrophorèse
- 2.02.32. Perte à la dessiccation
- 2.02.33. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire
- 2.02.34. Analyse thermique
- 2.02.35. Osmolalité
- 2.02.36. Détermination potentiométrique de la concentration ionique à l'aide d'électrodes à membrane sélective
- 2.02.37. Spectrométrie de fluorescence X
- 2.02.38. Conductivité
- 2.02.39. Distribution de la masse moléculaire des dextrans
- 2.02.40. Spectrophotométrie dans le proche infrarouge
- 2.02.41. Dichroïsme circulaire
- 2.02.42. Masse volumique d'un solide
- 2.02.43. Spectrométrie de masse
- 2.02.44. Carbone organique total dans l'eau pour usage pharmaceutique
- 2.02.45. Chromatographie en phase supercritique
- 2.02.46. Techniques de séparation chromatographique
- 2.02.47. Electrophorèse capillaire
- 2.02.48. Spectrométrie Raman
- 2.02.49. Méthode du viscosimètre à chute de bille
- 2.02.54. Focalisation isoélectrique
- 2.02.55. Cartographie peptidique
- 2.02.56. Analyse des acides aminés
- 2.02.57. Spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif
- 2.02.58. Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif
- 2.02.59. Analyse glycanique des glycoprotéines
- 2.02.61. Caractérisation des solides cristallins par microcalorimétrie et calorimétrie en solution
- 2.02.64. Identification des peptides par spectrométrie de résonance magnétique nucléaire
- 2.02.65. Titrage voltampérique
- 2.02.66. Détection et mesure de la radioactivité

Exemple de monographie de méthode – Spectrophotométrie d'absorption UV/visible

En l'absence d'autres facteurs physicochimiques, l'absorbance (A) est proportionnelle à l'épaisseur (b) de la couche traversée et à la concentration (c) de la substance dissoute, en accord avec l'équation :

$$A = \epsilon cb$$

ϵ = absorbance molaire, si b est exprimé en centimètres et c en moles par litre.

L'expression $A_{1\text{ cm}}^{1\text{ pour cent}}$ représentant l'absorbance spécifique d'une substance dissoute, se rapporte à l'absorbance d'une solution à 10 g/L, sous une épaisseur de 1 cm à une longueur d'onde déterminée d'où :

$$A_{1\text{ cm}}^{1\text{ pour cent}} = \frac{10\epsilon}{M_r}$$

Sauf indication contraire, mesurez l'absorbance à la longueur d'onde prescrite sous une épaisseur de 1 cm. Sauf indication contraire, effectuez les mesures par rapport au même solvant ou au même mélange de solvants. L'absorbance du solvant, mesurée par rapport à l'air et à la longueur d'onde prescrite, ne doit en aucun cas dépasser 0,4 et doit être de préférence inférieure à 0,2. Tracez le spectre d'absorption en portant en ordonnée les valeurs d'absorbance ou toute fonction de celle-ci et en abscisse la longueur d'onde ou toute fonction de celle-ci. Lorsque la monographie donne une seule valeur pour la position d'un maximum d'absorption, il est admis que la valeur obtenue peut s'en écarter de 2 nm.

Appareil. Les spectrophotomètres utilisés pour l'étude des régions ultraviolette et visible du spectre sont constitués par un système optique, susceptible de fournir un rayonnement monochromatique dans la région 200-800 nm, et par un dispositif approprié à la mesure de l'absorbance.

Contrôle des longueurs d'onde. Vérifiez l'échelle des longueurs d'onde en utilisant les maximums d'absorption de la solution de perchlorate d'aluminium R , la raie de la lampe à hydrogène ou au deutérium ou les raies de l'arc à vapeur de mercure indiquées dans le tableau 2.2.25-1. La tolérance admise est de ± 1 nm pour la région de l'ultraviolet et de ± 3 nm pour la région du visible. Des matériaux de référence certifiés appropriés peuvent également être utilisés.

Tableau 2.2.25-1. – Maximums d'absorption pour le contrôle de l'échelle des longueurs d'onde

241,15 nm (Hg)	404,66 nm (Hg)
253,7 nm (Hg)	435,83 nm (Hg)
287,15 nm (Hg)	486,0 nm (Hg)
302,25 nm (Hg)	486,1 nm (Hg)
313,16 nm (Hg)	536,3 nm (Hg)
334,15 nm (Hg)	546,07 nm (Hg)
361,5 nm (Hg)	576,96 nm (Hg)
365,48 nm (Hg)	579,07 nm (Hg)

Contrôle de l'absorbance. Contrôlez l'absorbance au moyen de filtres appropriés ou de solution de dichromate de potassium R aux longueurs d'onde indiquées dans le tableau 2.2.25-2. Pour chaque longueur d'onde, la valeur précise et les valeurs limites de l'absorbance spécifique y figurent. Le tableau est basé sur une tolérance admise pour l'absorbance de $\pm 0,01$.

Pour le contrôle de l'absorbance, utilisez des solutions de dichromate de potassium R préalablement desséchés à 130 °C jusqu'à masse constante. Pour le contrôle de l'absorbance à 235 nm, 257 nm, 313 nm et 350 nm, dissolvez une prise d'essai de 57,0-63,0 mg de dichromate de potassium R dans de l'acide sulfurique 0,005 M et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Pour le contrôle de l'absorbance à 430 nm, dissolvez une prise d'essai de 57,0-63,0 mg de substance desséchée dans de l'acide sulfurique 0,005 M et complétez à 100,0 mL avec le

2. Méthodes analytiques

2. Méthodes analytiques

même acide. Des matériaux de référence certifiés appropriés peuvent également être utilisés.

Limite de lumière parasite. La lumière parasite peut être décelée à une longueur d'onde donnée à l'aide de filtres ou de solutions appropriés ; par exemple, l'absorbance d'une solution de chlorure de potassium R à 12 g/L, mesurée sous une épaisseur de 1 cm augmente de façon abrupte entre 220 nm et 200 nm et est supérieure à 2,0 à 198 nm, lorsqu'elle est comparée à l'eau comme liquide de compensation. Des matériaux de référence certifiés appropriés peuvent également être utilisés.

Pouvoir de résolution (analyse qualitative). Lorsque la monographie l'exige, effectuez comme suit la mesure du pouvoir de résolution de l'appareil : enregistrez le spectre d'une solution de toluène R à 0,02 pour cent V/V dans l'hexane R . Le rapport minimal entre l'absorbance au maximum à 269 nm et l'absorbance au minimum à 266 nm est indiqué dans la monographie. Des matériaux de référence certifiés appropriés peuvent également être utilisés.

Largeur de la fente spectrale (analyse quantitative). Pour éviter des lectures erronées dues à la largeur de la fente spectrale, lors de l'utilisation d'un instrument à largeur de fente variable à la longueur d'onde choisie, la largeur de la fente doit être faible par rapport à la demi-largeur de la bande d'absorption mais, en même temps, elle doit être aussi large que possible pour obtenir une valeur élevée de D_p . Toutefois, la largeur de fente est choisie de telle façon que toute nouvelle diminution de largeur ne modifie pas la lecture de l'absorbance.

Tableau 2.2.25-2

Longueur d'onde (nm)	Absorbance spécifique $A_{1\text{ cm}}^{1\text{ pour cent}}$	Tolérance maximale
235	124,5	122,9 à 126,2
257	144,5	142,8 à 146,2
313	48,6	47,0 à 50,3
350	107,3	105,6 à 109,0
430	15,9	15,7 à 16,1

Cuves. La tolérance d'épaisseur des cuves utilisées est de $\pm 0,005$ cm. Remplissez du même solvant, les cuves destinées à contenir la solution à examiner et le liquide de compensation doivent présenter la même transmittance. Si tel n'est pas le cas, une correction appropriée doit être apportée.

Veillez soigneusement à l'entretien et au nettoyage des cuves.

SPECTROPHOTOMÉTRIE DÉRIVÉE

La spectrophotométrie dérivée consiste en la transformation d'un spectre d'absorption (ordre zéro) en spectres de dérivée première, de dérivée seconde ou de dérivée d'ordres supérieurs.

Un spectre de dérivée première représente le tracé du gradient de la courbe d'absorption (c'est à dire du taux de changement de l'absorbance $dA/d\lambda$) en fonction de la longueur d'onde.

Un spectre de dérivée seconde représente la courbe du spectre d'absorption en fonction de la longueur d'onde ($d^2A/d\lambda^2$). La dérivée seconde à la longueur d'onde λ , est liée à la concentration selon l'équation suivante :

$$\frac{d^2A}{d\lambda^2} = \frac{d^2A_{1\text{ cm}}^{1\text{ pour cent}}}{d\lambda^2} \times \frac{c}{10} = \frac{d^2A\epsilon}{d\lambda^2} \times \frac{cb}{10}$$

c = concentration de la substance absorbante, en grammes par litre.

Appareillage. Utilisez un spectrophotomètre satisfaisant aux exigences ci-dessus et équipé d'un module analogique de différenciation à capacitance-résistance ou d'un module numérique ou de tout autre dispositif permettant de produire des spectres dérivés. Certains dispositifs permettant d'obtenir

un spectre de dérivée seconde produisent un décalage des longueurs d'onde par rapport au spectre d'ordre zéro, dont il convient de tenir compte si nécessaire.

Pouvoir de résolution. Lorsque la monographie le prescrit, enregistrez la dérivée seconde du spectre d'une solution de toluène R à 0,02 pour cent V/V dans le méthanol R , en utilisant du méthanol R comme liquide de compensation. Le spectre présente un petit extremum négatif situé entre 2 extrêmes négatifs plus importants, respectivement, à 261 nm et 268 nm, comme le montre la figure 2.2.25-1. Sauf indication contraire dans la monographie, le rapport A/B (voir figure 2.2.25-1) n'est pas inférieur à 0,2.

Procédé. Préparez la solution de la substance à examiner, réglez l'appareil conformément aux instructions du fabricant et calculez la teneur de la substance à déterminer selon les instructions de la monographie.

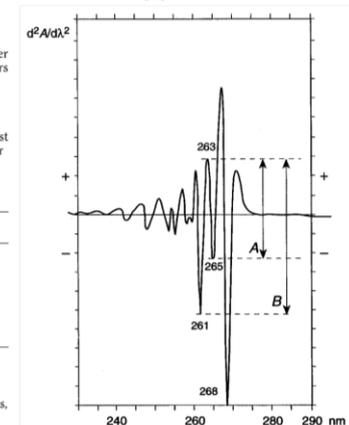


Figure 2.2.25-1

2.2.25. SPECTROPHOTOMÉTRIE D'ABSORPTION DANS L'ULTRAVIOLET ET LE VISIBLE

Détermination de l'absorbance. L'absorbance (A) d'une solution est le logarithme décimal de l'inverse de la transmittance (T) pour un rayonnement monochromatique. Elle s'exprime par l'équation :

$$A = \log_{10} \left(\frac{1}{T} \right) = \log_{10} \left(\frac{I_0}{I} \right)$$

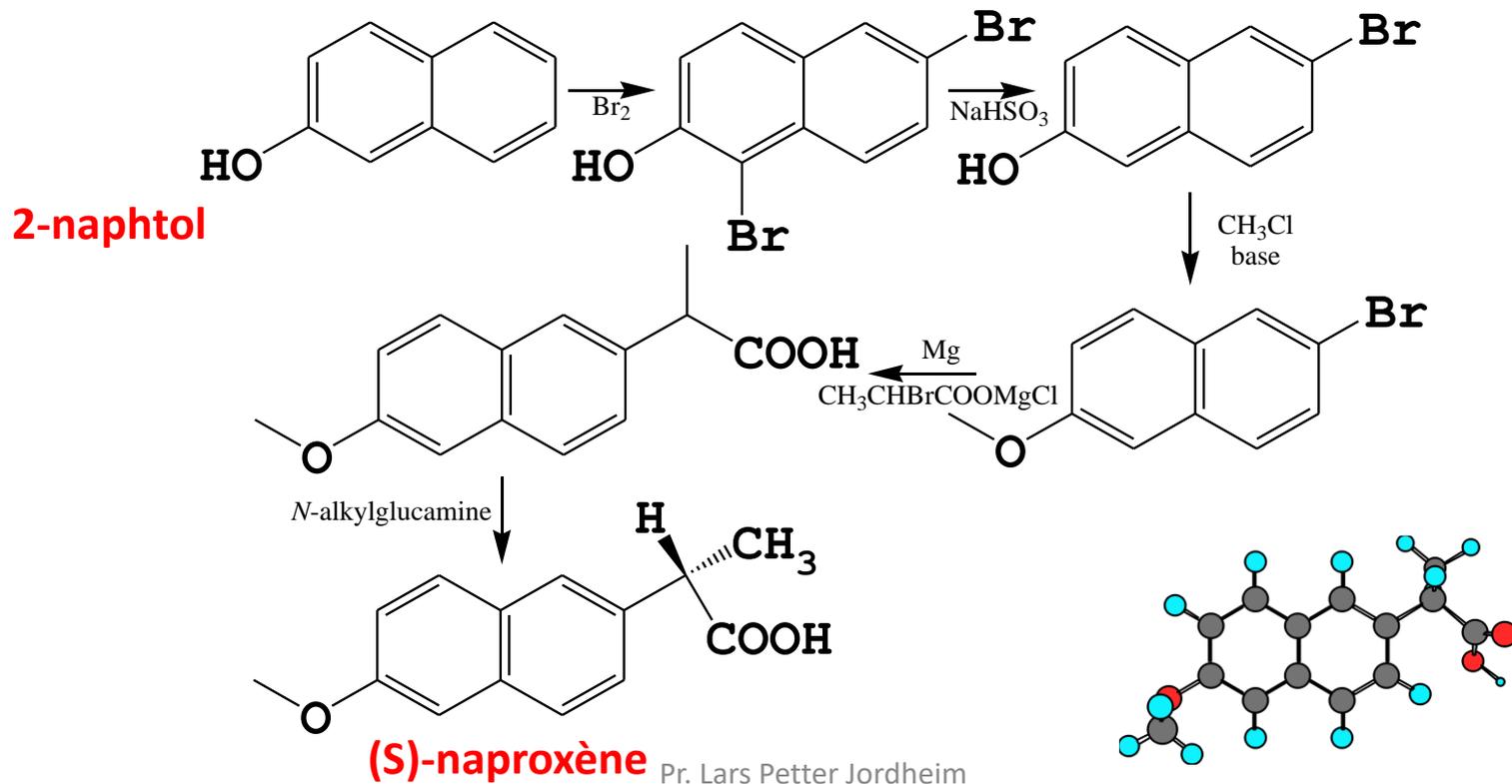
T = I/I_0

I_0 = intensité du rayonnement monochromatique incident,

I = intensité du rayonnement monochromatique transmis.

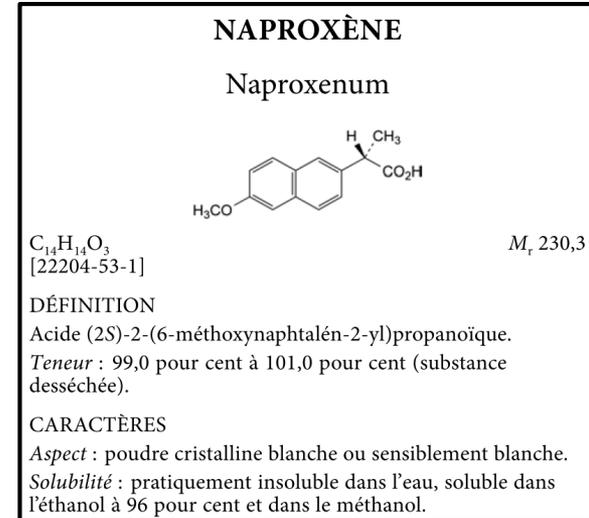
Exemple de médicament

- Synthèse du naproxène
 - Acide (2S)-2-(6-méthoxynaphtalén-2-yl)propanoïque



Caractéristiques du principe actif

- **Dénomination chimique**
- **Formule chimique:** $C_{14}H_{14}O_3$
- **Aspect:** poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche
- **Solubilité:** pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96% et dans le méthanol
- **Aspect de solution:** Une solution de naproxène à 50 g/l dans du méthanol est limpide et pas plus fortement colorée qu'une solution témoin JB₇ (solution jaune-brun)



Terme	Solubilité
Très soluble	>1000 g/l
Facilement soluble	100-1000 g/l
Soluble	33-100 g/l
Assez soluble	10-33 g/l
Peu soluble	1-10 g/l
Très peu soluble	0,1-1 g/l
Pratiquement insoluble	<0,1 g/l

Identification

A. Pouvoir rotatoire spécifique (2.2.7)

- Entre +59 et +62 pour une solution à 20 g/l dans l'éthanol
- Unité: ($^{\circ}$).ml.dm⁻¹.g⁻¹

B. Point de fusion (2.2.14)

- Entre 154 et 158 °C

Identification Pharmacopée:

A + D

ou

A + B + C

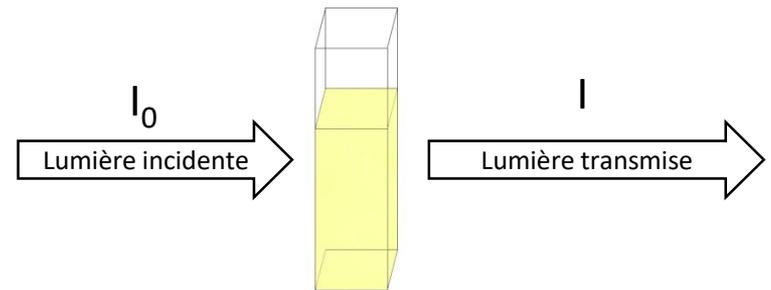
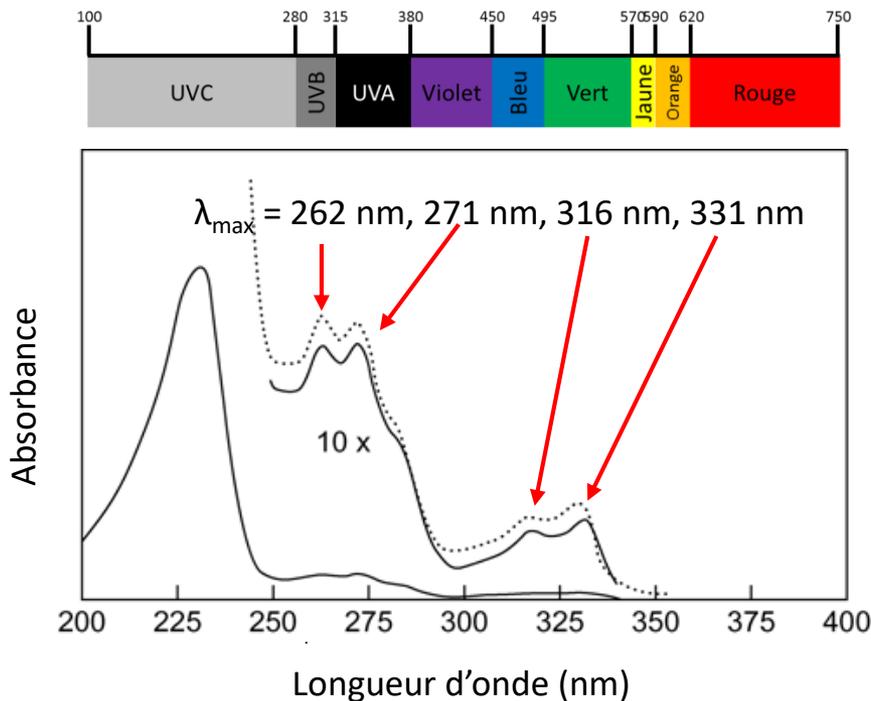
C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (2.2.25)

- Solution à 40 mg/l dans le méthanol

D. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24)

Identification

- Spectrophotométrie dans l'ultraviolet et le visible
 - Radiations avec longueurs d'onde (λ) = 100-750 nm



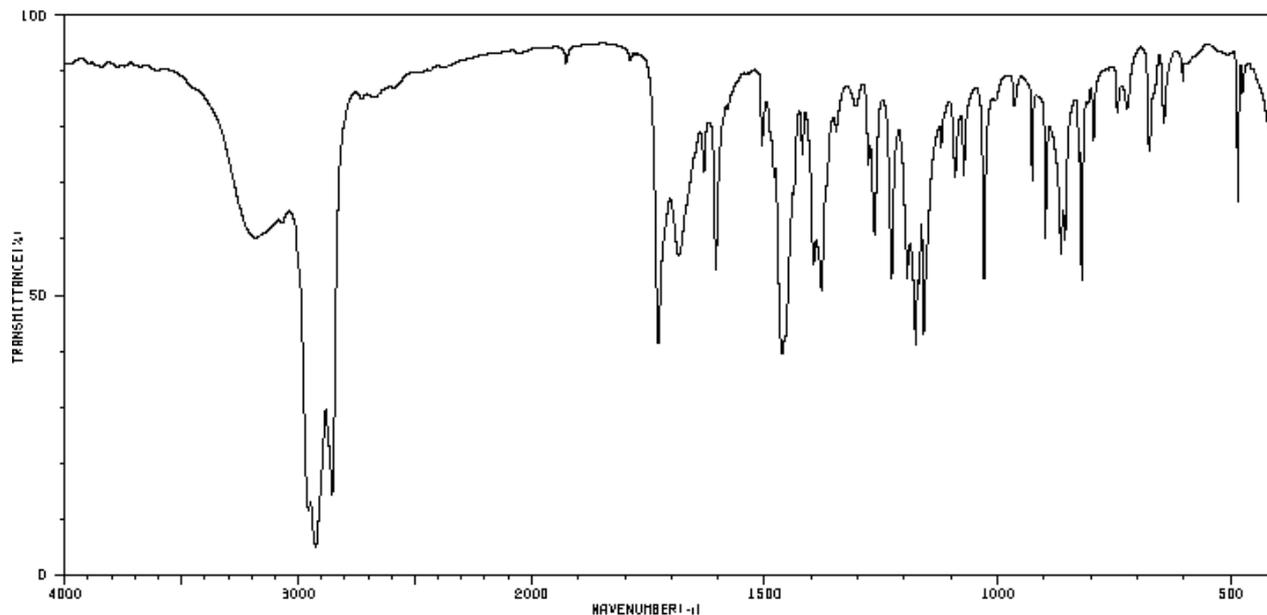
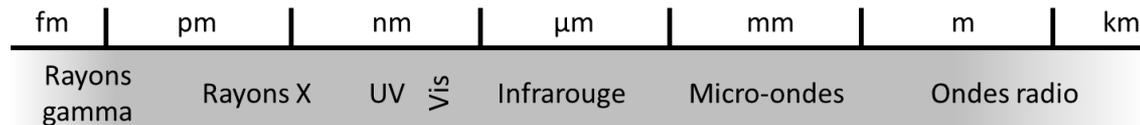
$$T = I/I_0$$
$$A = \log(1/T)$$
$$A = \epsilon \times l \times C$$

Loi de Beer-Lambert

Identification

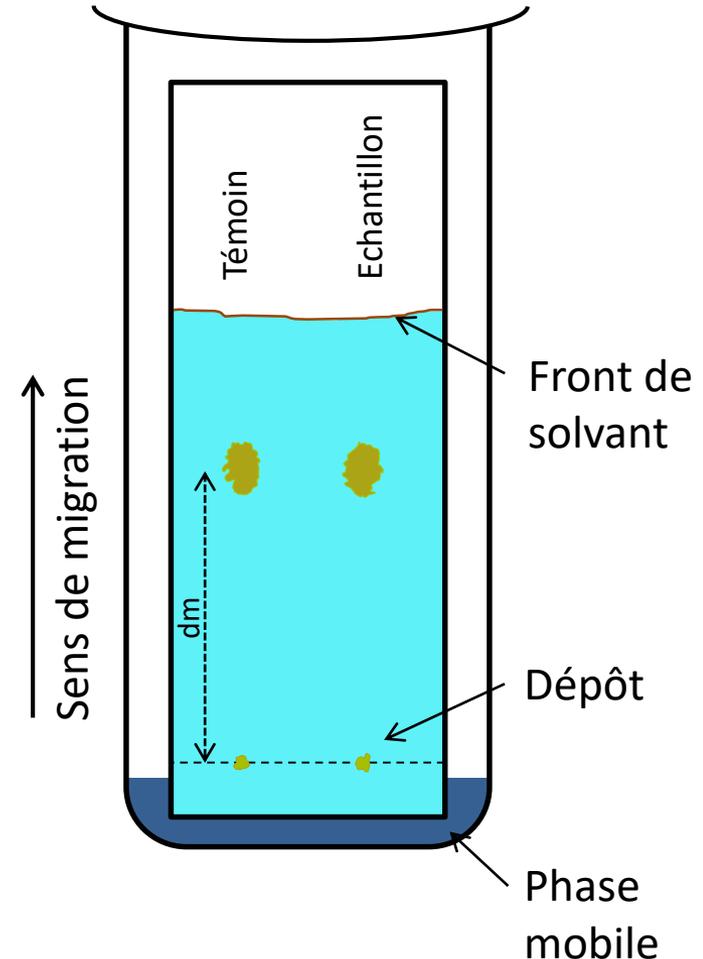
- Spectrophotométrie dans le moyen infrarouge
 - Radiations avec longueurs d'onde (λ) = 2,5 et 25 μm = nombre d'ondes (ν) entre 4000 à 400 cm^{-1}

$$\nu = 1/\lambda$$



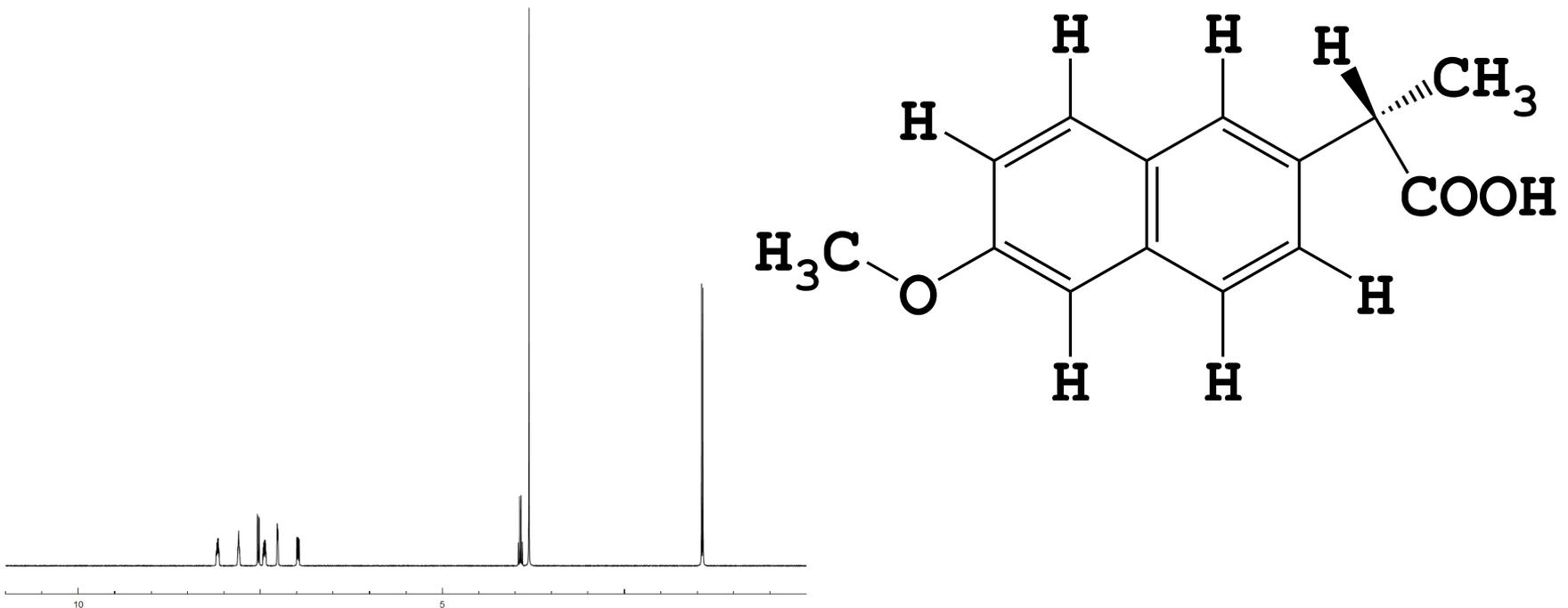
Identification

- Chromatographie en Couche Mince (CCM)
 - Autre technique de séparation et identification
 - Phase stationnaire + phase mobile
 - Pas utilisée dans la Pharmacopée Européenne pour le naproxène



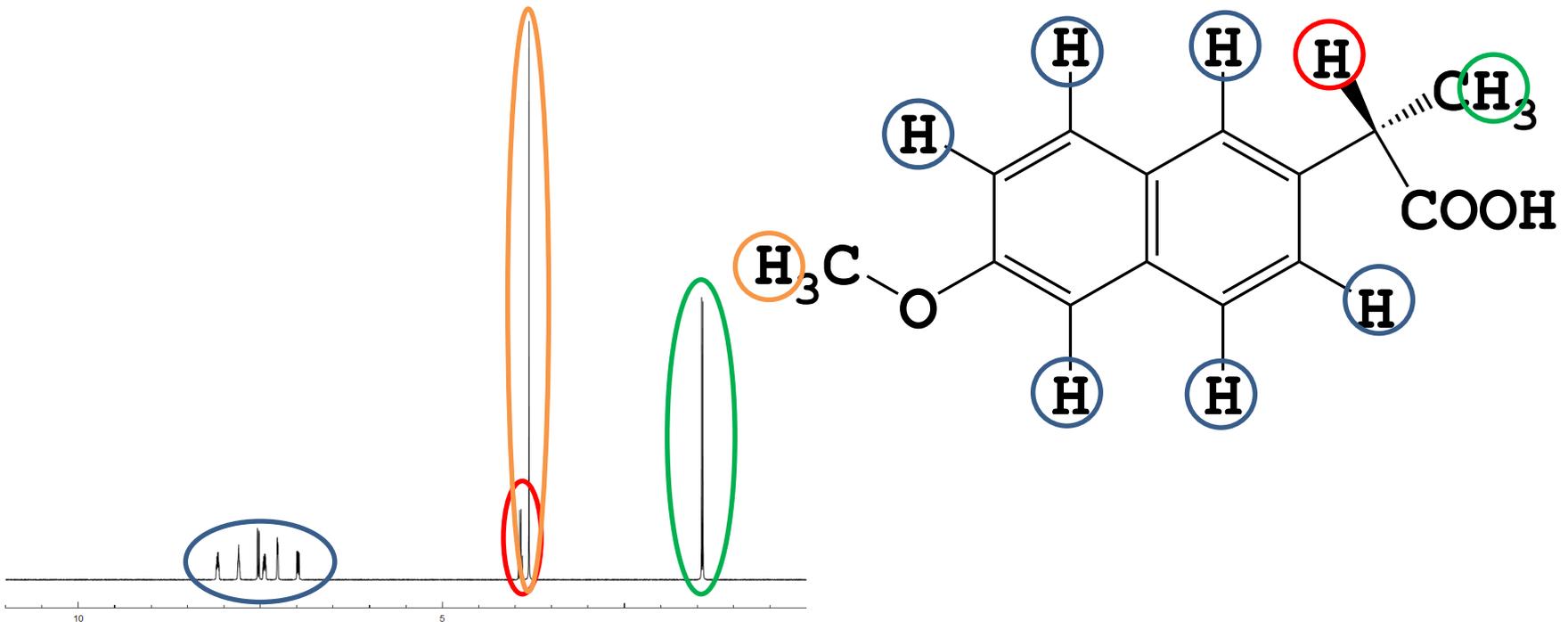
Identification

- Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire du proton
 - Pas utilisée dans la Pharmacopée Européenne pour le naproxène



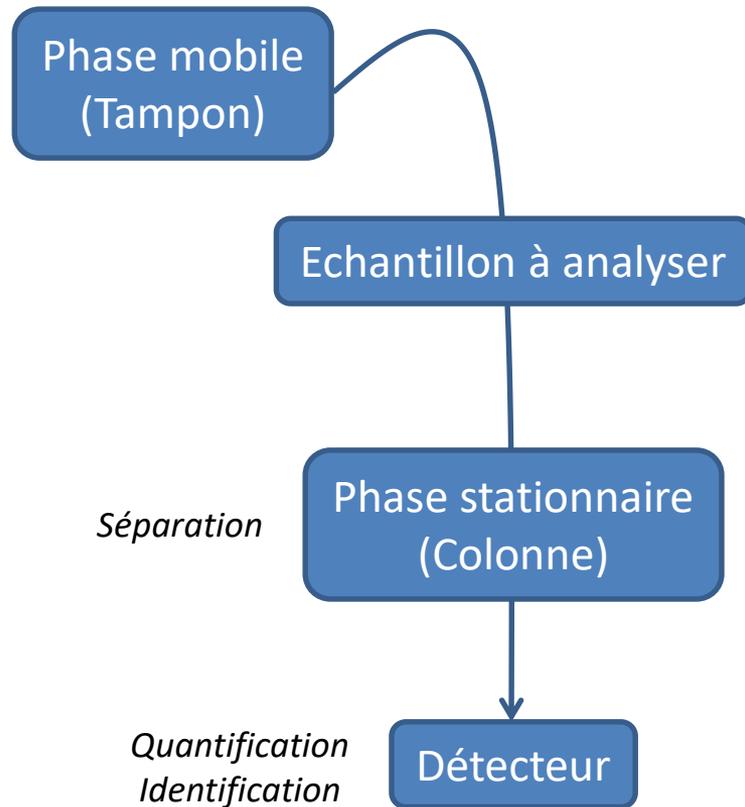
Identification

- Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire du proton
 - Pas utilisée dans la Pharmacopée Européenne pour le naproxène



Recherche d'impuretés

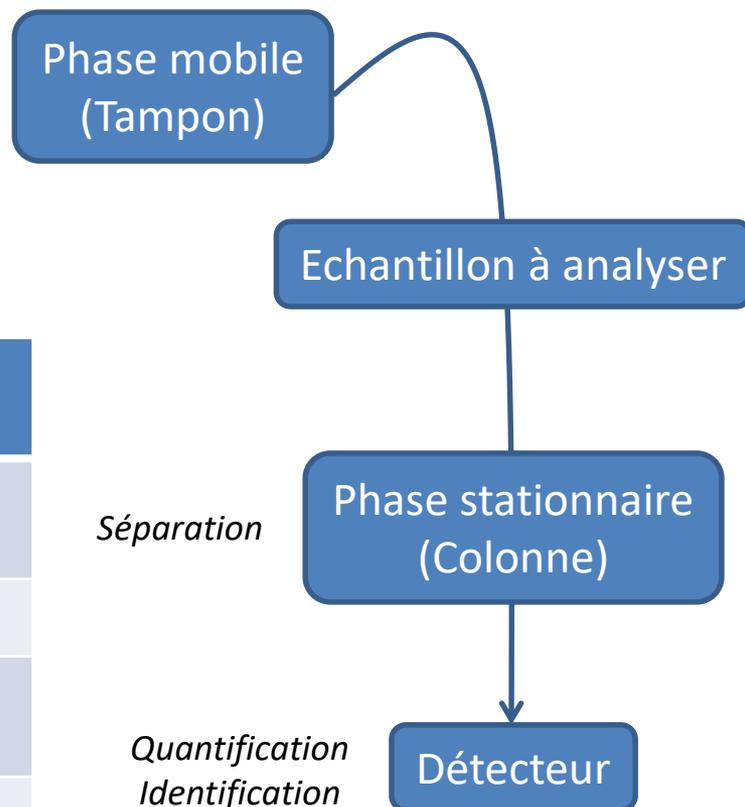
- Chromatographie liquide haute performance (CLHP)
 - Séparation, identification, quantification



Recherche d'impuretés

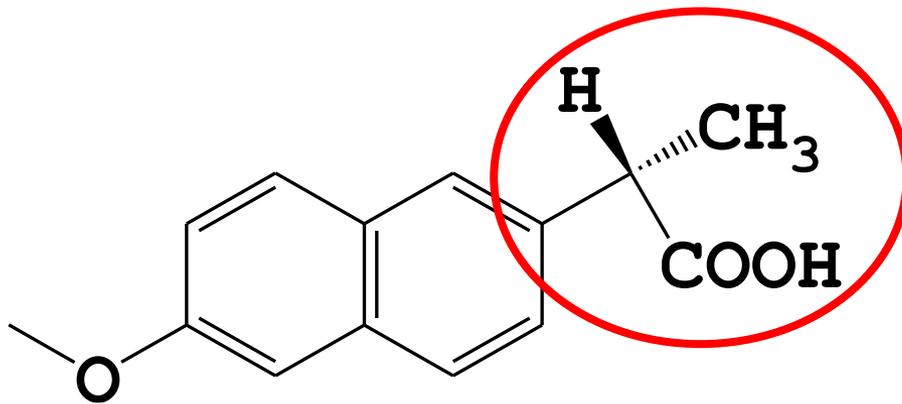
- Chromatographie liquide haute performance (CLHP)
 - Séparation, identification, quantification

	Pureté énantiomérique	Substances apparentées
Phase stationnaire	Spécifique pour séparation d'énantiomères	Apolaire – C18
Température	25 °C	50 °C
Dimensions colonne	25 cm / 4,6 mm	10 cm / 4,0 mm
Phase mobile	CH ₃ COOH / Acétonitrile / CH ₃ CH ₂ OHCH ₃ / C ₆ H ₁₂	Acétonitrile / H ₃ PO ₄ / KH ₂ PO ₄
Détection	263 nm	230 nm

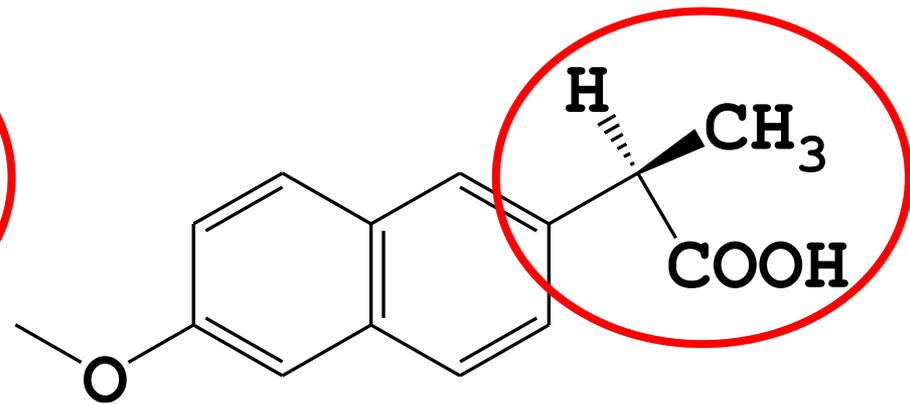


Recherche d'impuretés

- Enantiomère



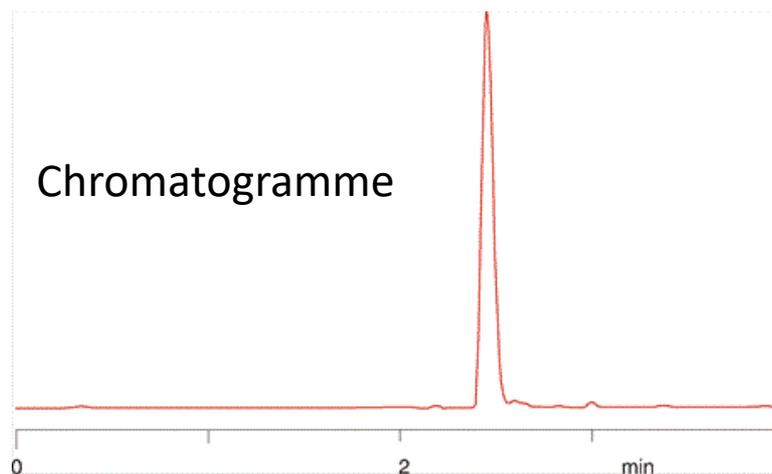
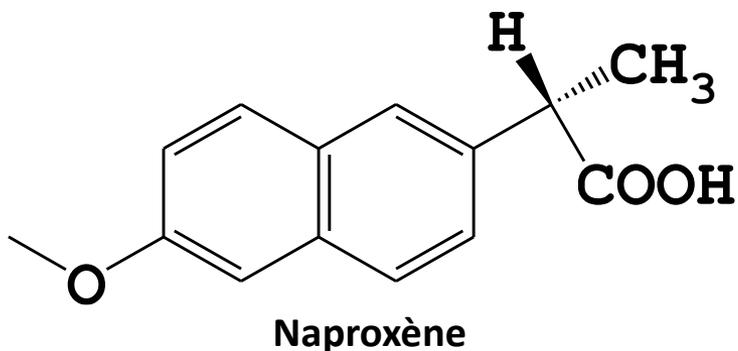
S



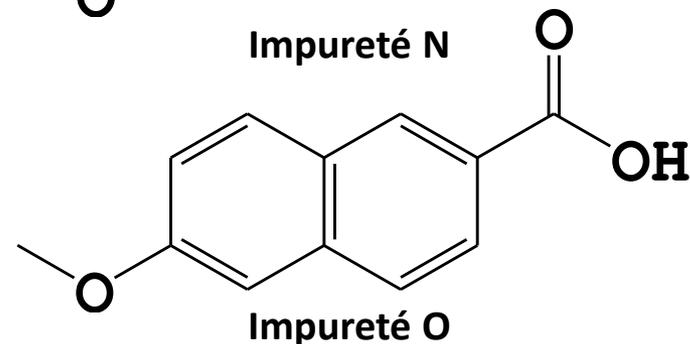
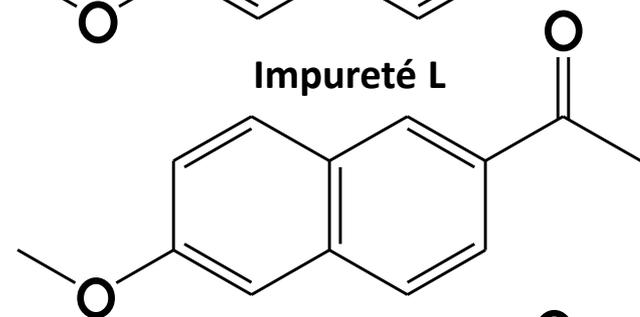
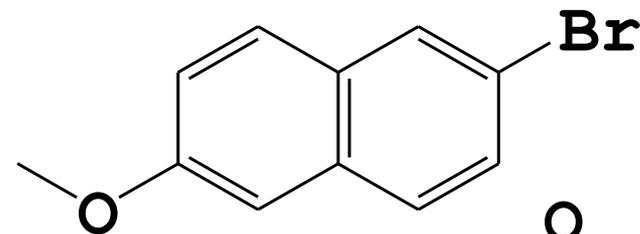
R

Recherche d'impuretés

- Substances apparentées



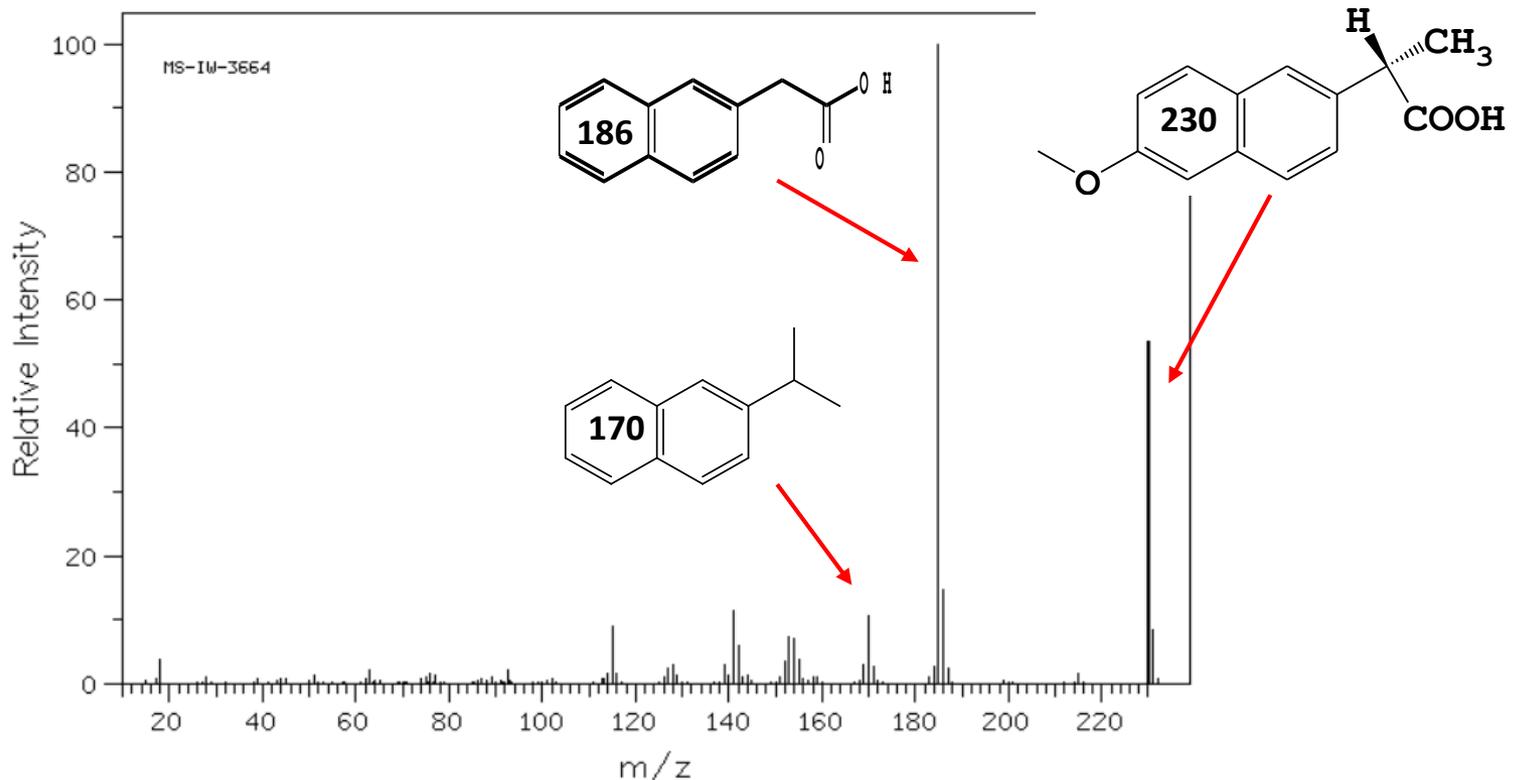
Pr. Lars Petter Jordheim



15 impuretés indiquées
dans la monographie

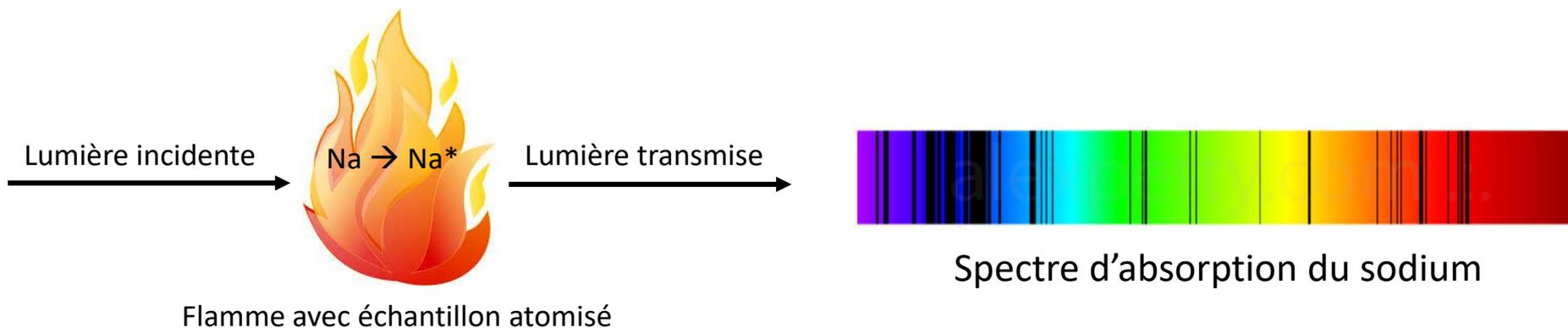
Séparation, identification et dosage

- Chromatographie liquide haute performance (CLHP)
 - Possibilité de coupler à la spectrométrie de masse



Recherche d'impuretés

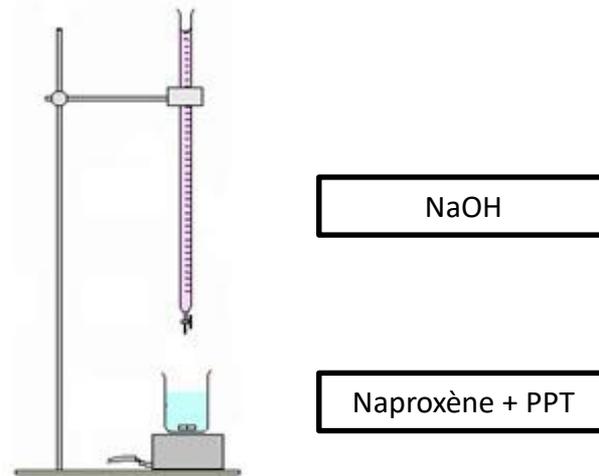
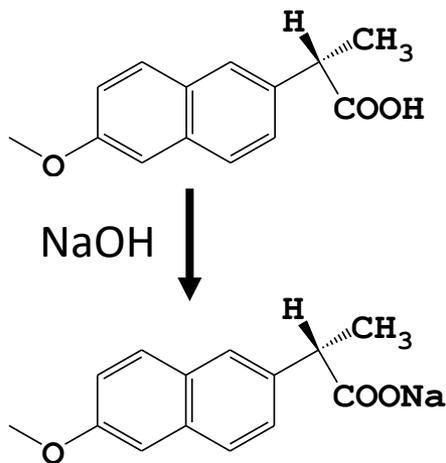
- Spectrométrie d'absorption atomique (SAA)
 - Atomisation
 - Absorption d'une lumière à une énergie très spécifique = excitation d'électron périphérique
 - Intensité de la lumière transmise diminue



Dosage

- Titration

- Solution de naproxène dans eau/méthanol (2 g/l)
- Titration par NaOH (0,1 mol/l) en présence de phénolphtaléine

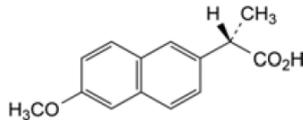


- Coloration de la solution en rose quand $n_{\text{NaOH}} = n_{\text{naproxène}}$

Naproxène vs Naproxène sodique

NAPROXÈNE

Naproxenum



C₁₄H₁₄O₃
[22204-53-1]

M_r 230,3

DÉFINITION

Acide (2S)-2-(6-méthoxynaphtalén-2-yl)propanoïque.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

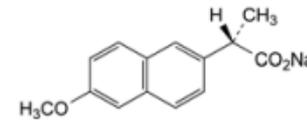
CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol.

NAPROXÈNE SODIQUE

Naproxenum natricum



C₁₄H₁₃O₃Na
[26159-34-2]

M_r 252,2

DÉFINITION

(2S)-2-(6-Méthoxynaphtalén-2-yl)propanoate de sodium.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, facilement soluble à soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Contrôles sur médicament

- Au cours de la fabrication et sur le médicament
- Contenu et contenant (chapitre 3 de PE)
- Fonction de la forme galénique (chapitre 7 de PE)



Conclusion

- Contrôles multiples
 - Principe actif, excipient, impuretés...
 - Lors de la fabrication et sur produit fini
 - Contenu et contenant
 - Fonction de la forme galénique
- Garantie de l'uniformité de fabrication entre lots
- Garantie de la qualité et de la sécurité
- Produit de très haute qualité

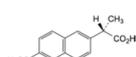
Annexe – Monographie du Naproxène

PHARMACOPEE EUROPEENNE 8.4

Naproxène

04/2017: 20731
corrige 1

NAPROXÈNE
Naproxenum



$C_{15}H_{14}O_2$
[22204-53-1]

DÉFINITION
Acide (2S)-2-(6-méthoxynaphthalén-2-yl)propanoïque.
Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES
Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.
Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol.

IDENTIFICATION
Première identification : A, D.
Seconde identification : A, B, C.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (2.2.7) : +59 à +62 (substance desséchée).
Dissolvez 0,50 g de naproxène dans de l'éthanol à 96 pour cent R et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

B. Point de fusion (2.2.14) : 154 °C à 158 °C.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (2.2.25).
Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de naproxène dans du méthanol R et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec du méthanol R.
Région spectrale : 230-350 nm.
Maximus d'absorption : à 262 nm, 271 nm, 316 nm et 331 nm.
Absorbances spécifiques aux maximums d'absorption :
– à 262 nm : 216 à 238,
– à 271 nm : 219 à 241,
– à 316 nm : 61 à 69,
– à 331 nm : 79 à 87.

D. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).
Comparaison : naproxène SCR.

ESSAI
Aspect de la solution. La solution est limpide (2.2.1) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB, (2.2.2, Procédé II).
Dissolvez 1,25 g de naproxène dans du méthanol R et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Pureté énantiomérique. Chromatographie liquide (2.2.29).
Protégez les solutions de la lumière.
Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de naproxène dans du tétrahydrofurane R et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 2,5 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de naproxène racémique SCR dans 10,0 mL de tétrahydrofurane R et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :
– dimensions : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– phase stationnaire : gel de silice n-receveur/n-donneur pour séparation des composés chiraux R (5 µm) (SS),
– température : 25 °C.

Phase mobile : acide acétique glacial R, acétonitrile R, 2-propanol R, hexane R (0,5:5:10:84,5 V/V/V/V).

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 263 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du naproxène (temps de rétention = environ 5 min).

Conformité du système : solution témoin (b) :
– résolution : au minimum 3 entre les pics dus à l'impureté G et au naproxène.

Limite :
– impureté G : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2,5 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29).
Protégez les solutions de la lumière.
Solution à examiner. Dissolvez 12 mg de naproxène dans la phase mobile et complétez à 20 mL avec la phase mobile.
Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 6 mg de bromométhoxynaphthalène R (impureté N), 6,0 mg d'impureté L de naproxène SCR, 6 mg d'acide 6-méthoxy-2-naphthoïque R (impureté O) et 6 mg de (1RS)-1-(6-méthoxynaphthalén-2-yl)éthanol R (impureté K) dans de l'acétonitrile R et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. A 1,0 mL de solution, ajoutez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :
– dimensions : l = 0,10 m, Ø = 4,0 mm,
– phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé postgréffé pour chromatographie R (3 µm),
– température : 50 °C.

Phase mobile : mélangez 42 volumes d'acétonitrile R avec 58 volumes d'une solution de phosphate monopotassique R à 1,36 g/L préalablement ajustée à pH 2,0 avec de l'acide phosphorique R.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de l'impureté N.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés K, L, N et O.

Rétention relative par rapport au naproxène (temps de rétention = environ 2,5 min) : impureté K = environ 0,9 ; impureté L = environ 1,4 ; impureté N = environ 5,3.

Conformité du système : solution témoin (b) :
– résolution : au minimum 2,2 entre les pics dus à l'impureté K et au naproxène.

Limites :
– facteur de correction : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté O par 2,0,
– impureté O : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent).

Les Prescriptions Générales (1) s'appliquent à toutes les monographies et autres textes

5117

Naproxène

PHARMACOPEE EUROPEENNE 8.4

impureté L : au maximum 1,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent),
– impuretés non spécifiées : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– total : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– limite d'exclusion : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (2.4.8) : au maximum 20 ppm.
1,0 g de naproxène satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de naproxène.

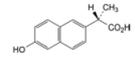
Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de naproxène.

DOSAGE
Dissolvez 0,200 g de naproxène dans un mélange de 25 mL d'eau R et de 75 mL de méthanol R. Tirez par l'hydroxyde de sodium 0,1 M en présence de 1 mL de solution de phénolphaléine R.
1 mL d'hydroxyde de sodium 0,1 M correspond à 23,03 mg de $C_{15}H_{14}O_2$.

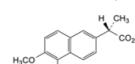
CONSERVATION
A l'abri de la lumière

IMPURETÉS
Impuretés spécifiées : G, L, O.
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale Substances pour usage pharmaceutique (2034). Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre 5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique) : A, B, C, D, E, F, H, I, J, K, M, N.

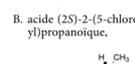
A. acide (2S)-2-(6-hydroxynaphthalén-2-yl)propanoïque.



B. acide (2S)-2-(5-chloro-6-méthoxynaphthalén-2-yl)propanoïque,

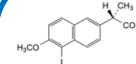


C. acide (2S)-2-(5-bromo-6-méthoxynaphthalén-2-yl)propanoïque,

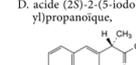


5118

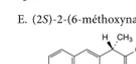
D. acide (2S)-2-(5-iodo-6-méthoxynaphthalén-2-yl)propanoïque,



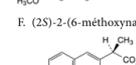
E. (2S)-2-(6-méthoxynaphthalén-2-yl)propanoate de méthyle,



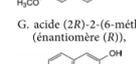
F. (2S)-2-(6-méthoxynaphthalén-2-yl)propanoate d'éthyle,



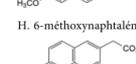
G. acide (2R)-2-(6-méthoxynaphthalén-2-yl)propanoïque (énantiomère (R)),



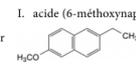
H. 6-méthoxynaphthalén-2-ol.



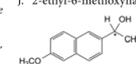
I. acide (6-méthoxynaphthalén-2-yl)acétique,



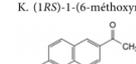
J. 2-éthyl-6-méthoxynaphthalène,



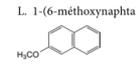
K. (1RS)-1-(6-méthoxynaphthalén-2-yl)éthanol,



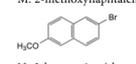
L. 1-(6-méthoxynaphthalén-2-yl)éthanol,



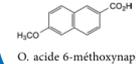
M. 2-méthoxynaphthalène (nérolène),



N. 2-bromo-6-méthoxynaphthalène,



O. acide 6-méthoxynaphthalén-2-carboxylique (acide 6-méthoxy-2-naphthoïque).



Voir la section d'information sur les monographies générales (pages de garde)

Je dose le naproxène dans mon échantillon → j'ai bien la bonne quantité de mon principe actif

Je m'assure que impuretés sont en quantité inférieures aux seuils indiqués → je n'ai pas trop d'impuretés