



LA SPECTROSCOPIE PROCHE INFRAROUGE APPLIQUÉE À L'ANALYSE PHARMACEUTIQUE: DU CONTRÔLE ANALYTIQUE DES PROCÉDÉS À LA PROTECTION DU PATIENT

ULiège, Laboratoire de Chimie Analytique Pharmaceutique, ViBra-Santé hub,
Unité de support à la recherche en Chimiométrie & Unité d'assurance qualité

Christelle WAFFO TCHOUNGA
Pierre-Yves SACRE
Charlotte DE BLEYE
Roland MARINI
Philippe HUBERT
Eric ZIEMONS

25^{èmes} Rencontres HélioSPIR - 11 & 12 juin 2024

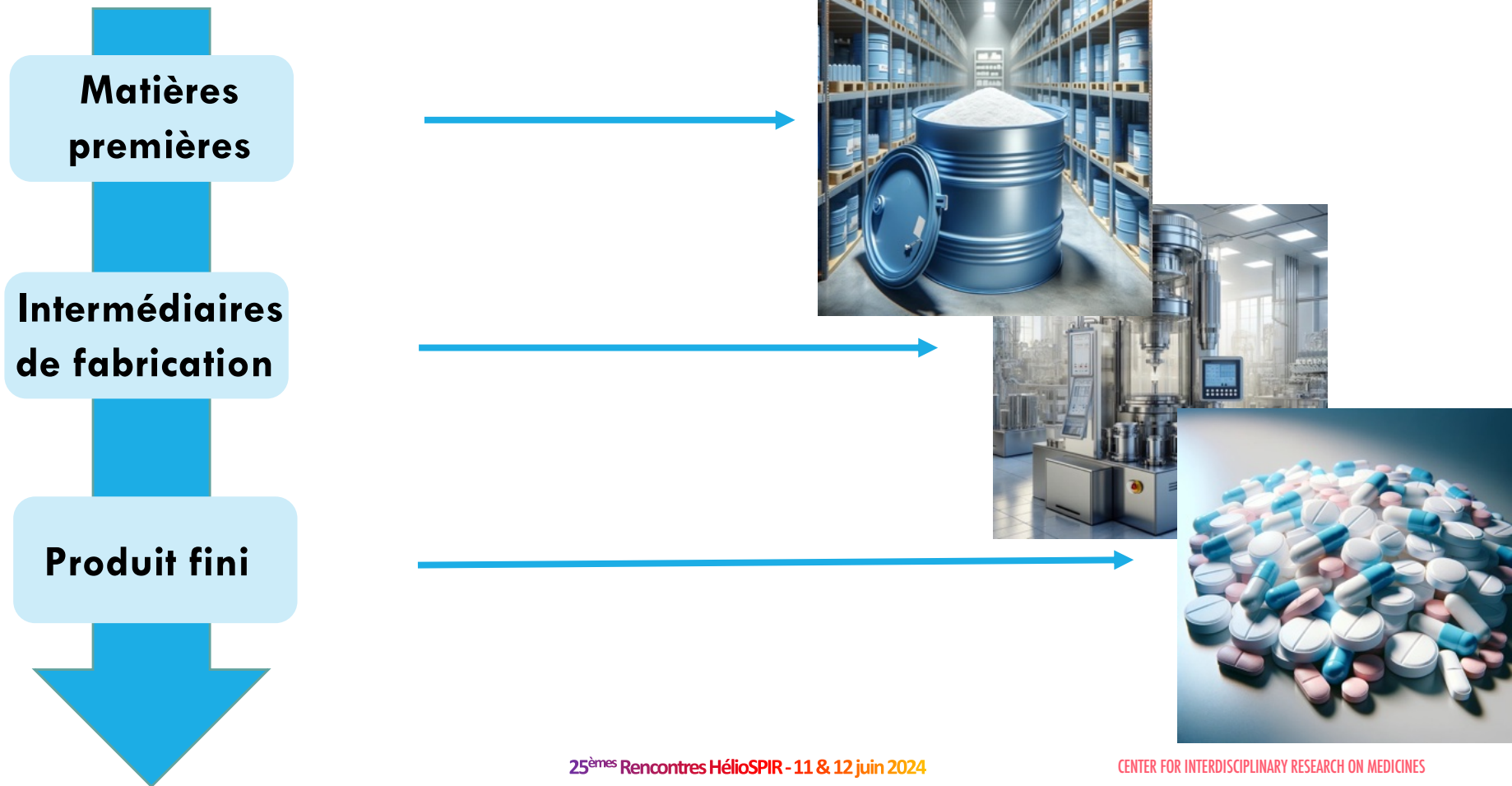
CENTER FOR INTERDISCIPLINARY RESEARCH
ON MEDICINES

Contrôle de la qualité du médicament

Avant la commercialisation de chaque lot, le détenteur de l'autorisation de mise sur le marché ne peut libérer un lot de médicaments qu'après avoir démontré par une analyse préalable que le **lot est conforme aux spécifications** (Pharmacopée européenne, américaine, ...).

- Comprimés (préparations solides contenant 1 unité de prise d'une ou de plusieurs substances actives)
 - *Friabilité des comprimés non enrobés*
 - *Resistance à la rupture*
 - *Uniformité des préparations unidoses : uniformité de teneur ou uniformité de masse*
 - *Désagrégation ou essais de dissolution (formes à libération prolongée ou à libération retardée)*
 - *Teneur en eau*

Contrôle de la qualité du médicament



Contrôle analytique des procédés (PAT)

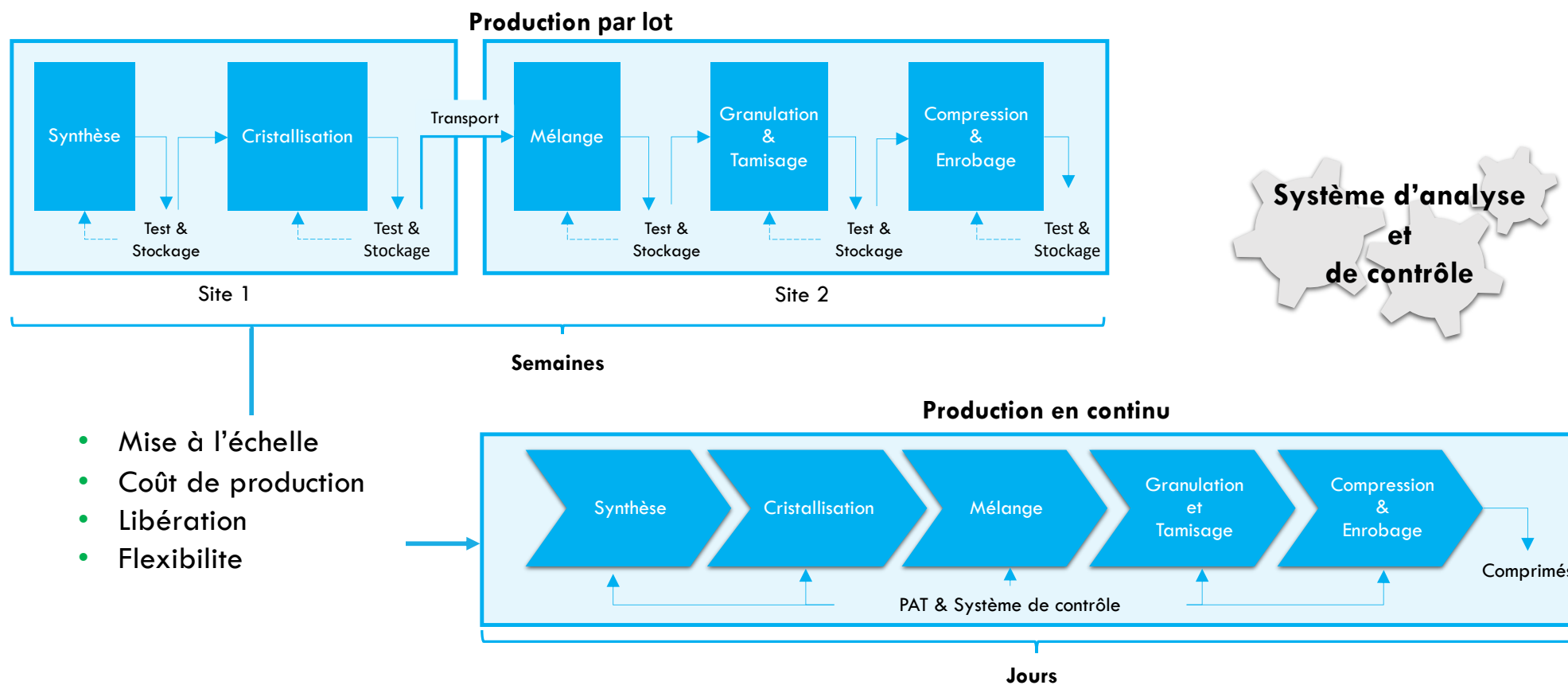
« Le contrôle analytique des procédés peut être défini comme un système de **conception, d'analyse et de contrôle des procédés** de fabrication fondé sur la **mesure en temps opportun** d'attributs qualité critiques (CQA) des matières premières et des intermédiaires de fabrication, et de caractéristiques de performance critiques des procédés, en vue d'assurer la qualité du produit fini. Il est important de noter que l'adjectif « **analytique** » est ici compris au sens large de façon à inclure les **mesures chimiques, physiques et microbiologiques** réalisées de manière intégrée et combinées à l'analyse des données. »

- **FDA (2004)**
 - Pharmacopée américaine
- **EMA (2006)**
 - Pharmacopée européenne



Contrôle analytique des procédés (PAT)

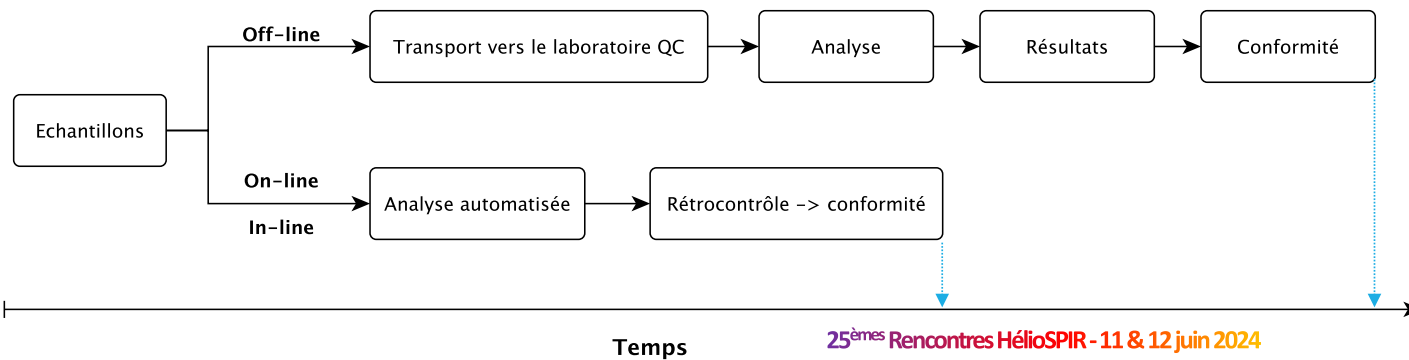
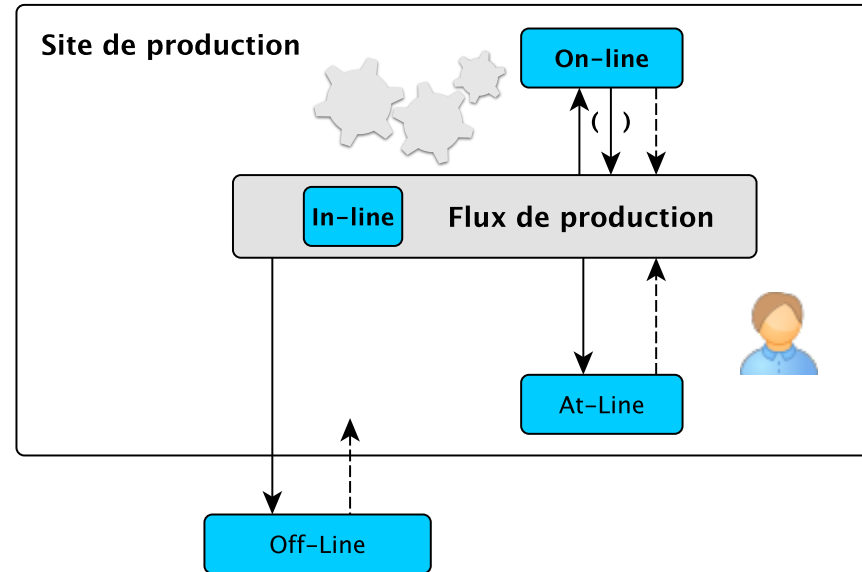
- « Procédés de fabrication » : *par lot ou en continu*



- Mise à l'échelle
- Coût de production
- Libération
- Flexibilité

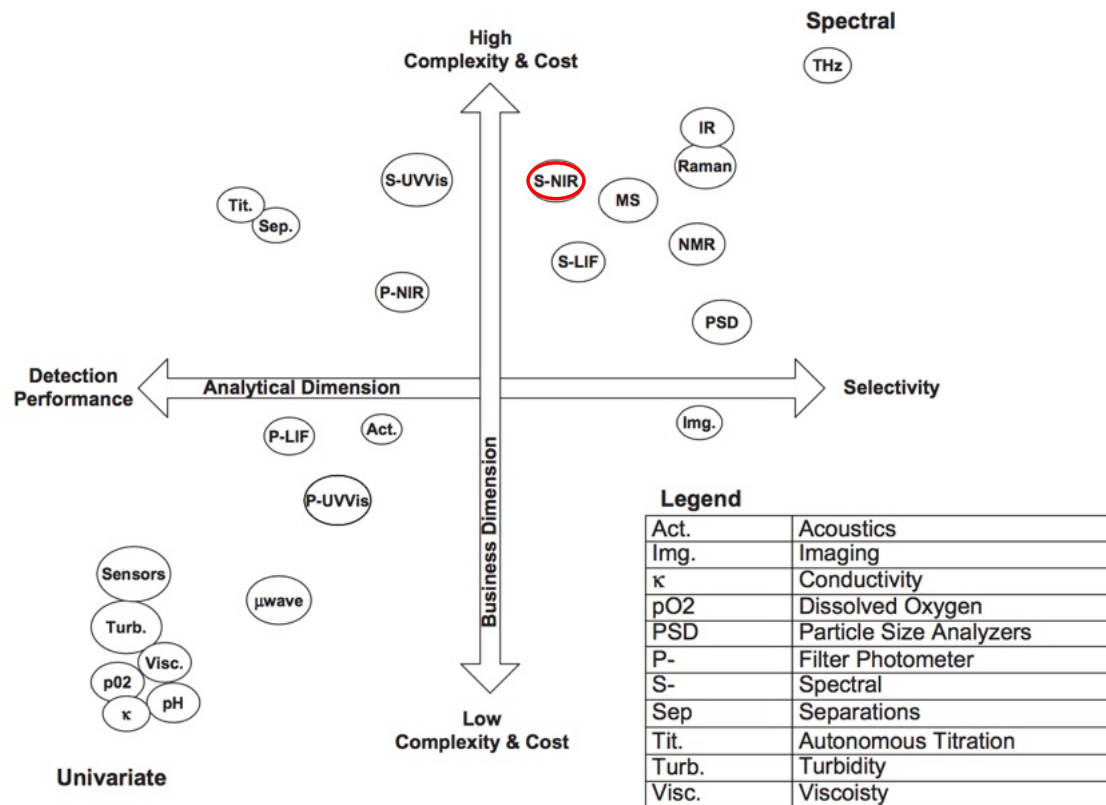
Contrôle analytique des procédés (PAT)

- « *Mesure en temps opportun* » :



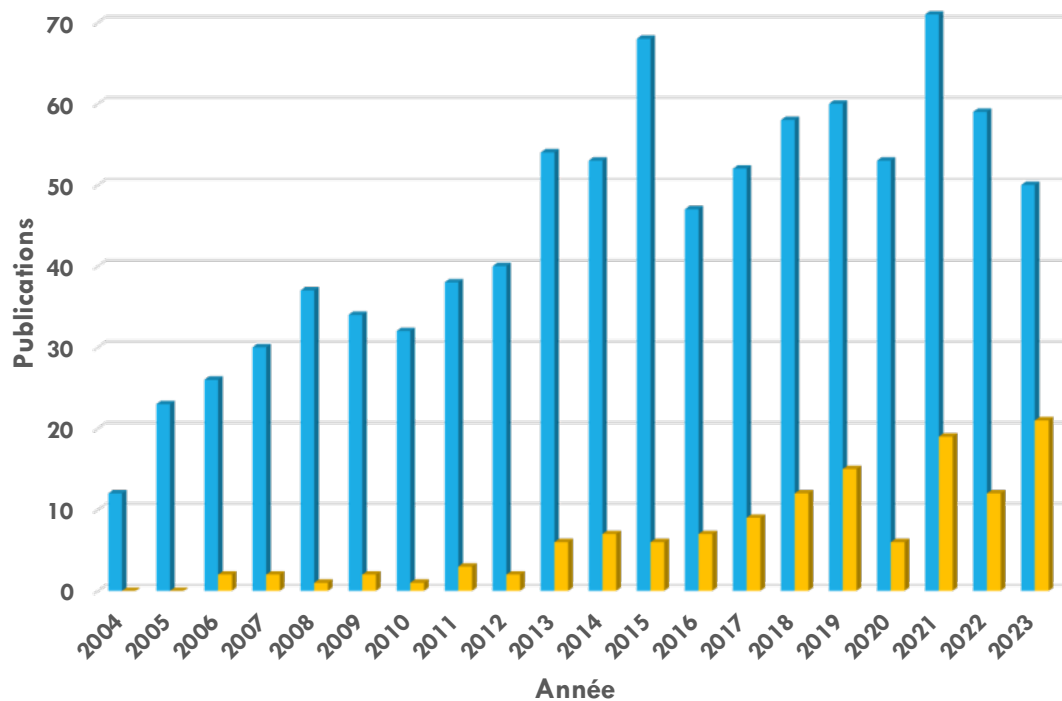
Contrôle analytique des procédés (PAT)

- « Analytique » : Systèmes intégrés de type chimique ou physique



Contrôle analytique des procédés (PAT): PIR

Evolution du nombre de publications



Scopus® : Mots-clés: *Process analytical technology and NIR*
Continuous manufacturing and NIR



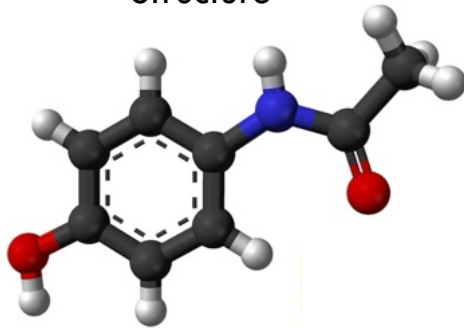
Contrôle analytique des procédés (PAT): PIR

- **Identification des matières premières: principes actifs et excipients**



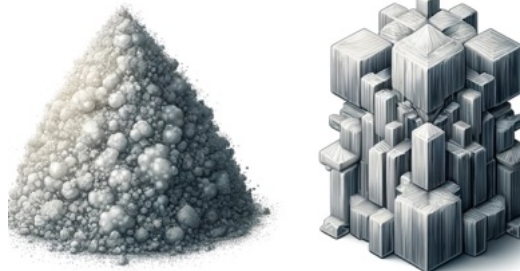
Propriétés chimiques

Structure

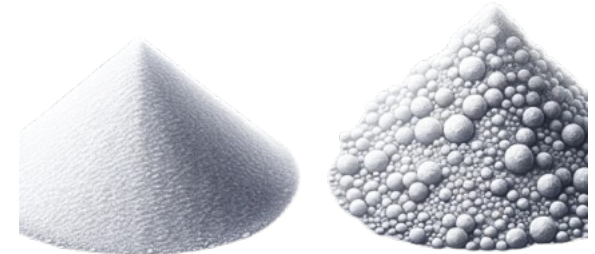


Propriétés physiques

Forme cristalline



Granulométrie



Contrôle analytique des procédés (PAT): PIR

- Suivi des intermédiaires de production : Optimisation d'une formulation

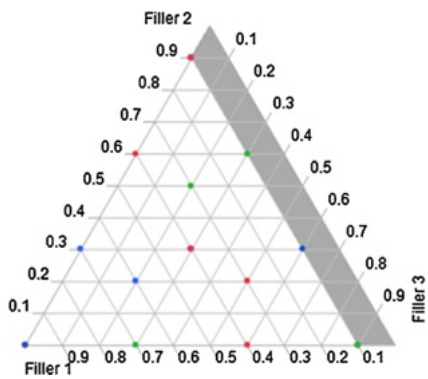


Optimization of a pharmaceutical tablet formulation based on a design space approach and using vibrational spectroscopy as PAT tool

Pierre-François Chavez^{a,*}, Pierre Lebrun^a, Pierre-Yves Sacré^a, Charlotte De Bleye^a, Lauranne Netchacovitch^a, Serge Cuypers^b, Jérôme Mantanus^b, Henri Motte^b, Martin Schubert^b, Brigitte Evrard^c, Philippe Hubert^a, Eric Ziemons^a

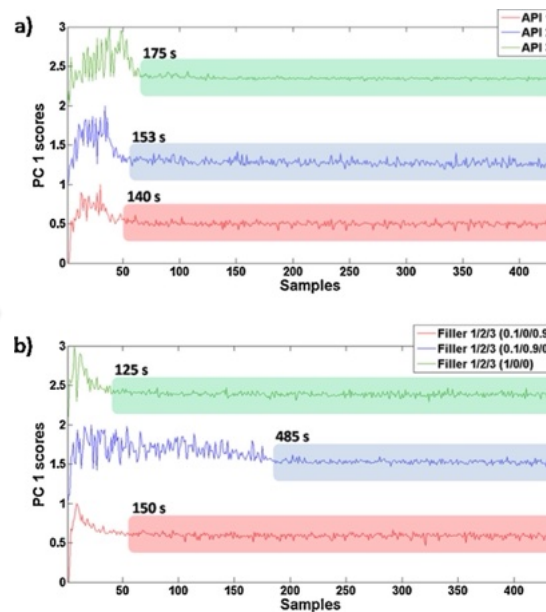
^a University of Liège (ULg), Department of Pharmacy, CRIM, Laboratory of Analytical Chemistry, CHU, 836, 4000 Liège, Belgium
^b UCB Pharma S.A., Avenue de l'Industrie, 1420 Braine-l'Alleud, Belgium
^c University of Liège (ULg), Department of Pharmacy, CRIM, Laboratory of Pharmaceutical Technology, CHU, 836, 4000 Liège, Belgium

Plan d'expériences

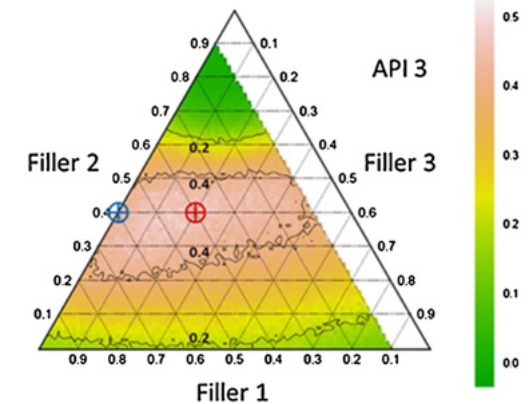


3 lots de PA & 3 excipients

Suivi en ligne de l'étape de mélange



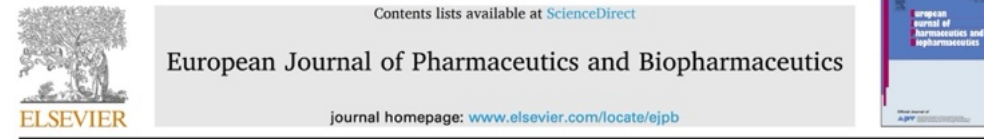
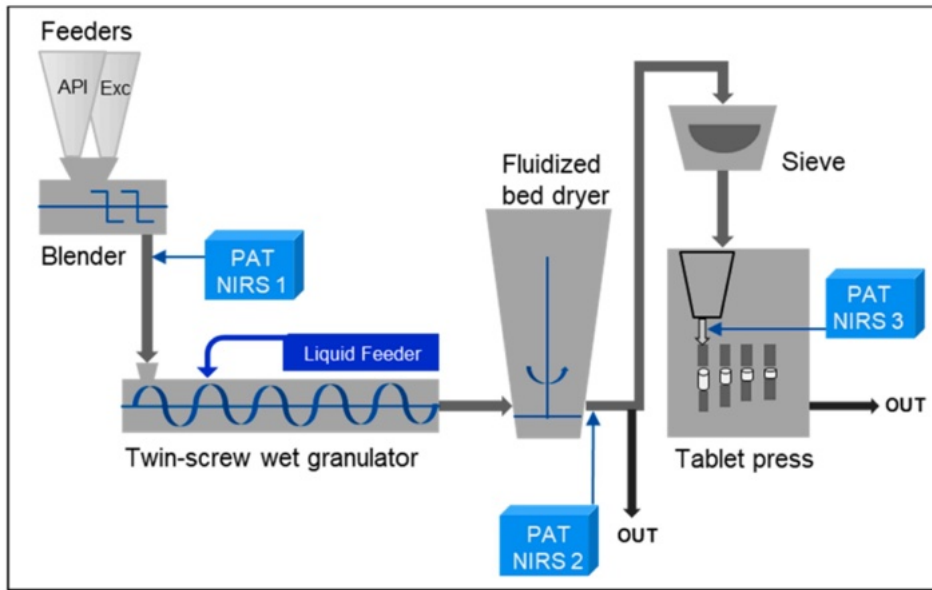
Espace de conception



Probabilité jointe de succès de plusieurs spécifications

Contrôle analytique des procédés (PAT): PIR

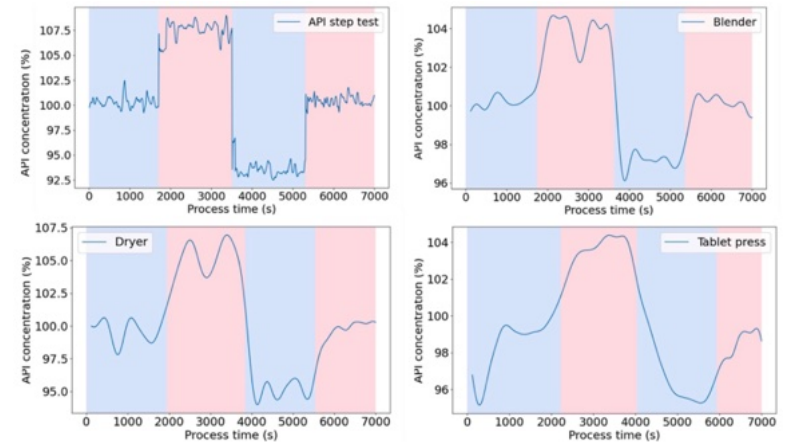
- Suivi des intermédiaires de production: Procédé en continu



Automatic system dynamics characterization of a pharmaceutical continuous production line

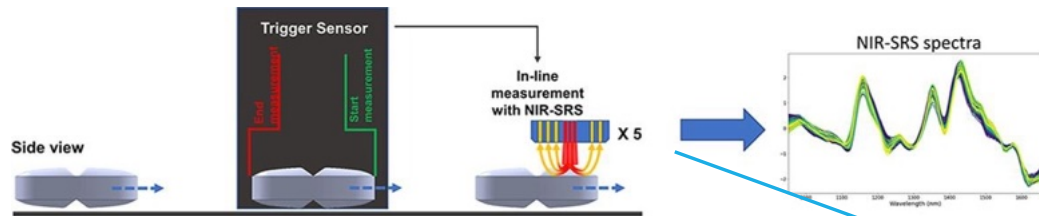
Morgane Jelsch^a, Yves Roggo^a, Ahmad Mohamad^a, Peter Kleinebudde^b, Markus Krumme^{a,*}

^a Novartis Pharma AG, Continuous Manufacturing (CM) Unit, CH-4002 Basel, Switzerland
^b Heinrich Heine University, Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf, Germany



Contrôle analytique des procédés (PAT): PIR

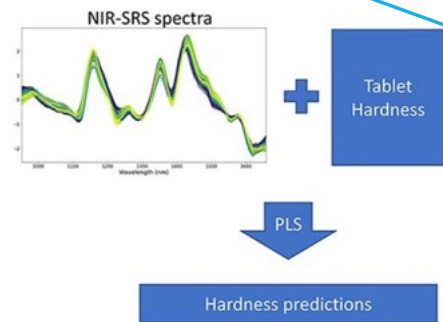
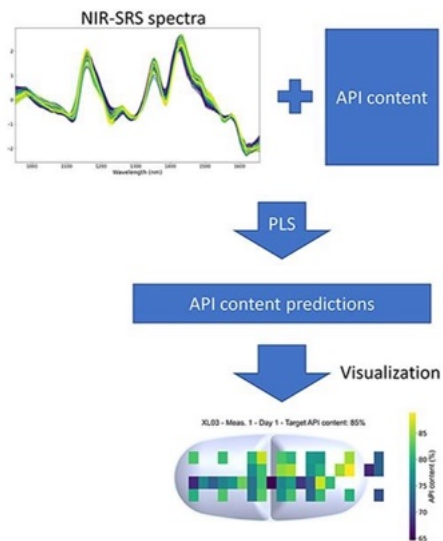
- Analyse du produit fini: Libération en temps réel (RTR)



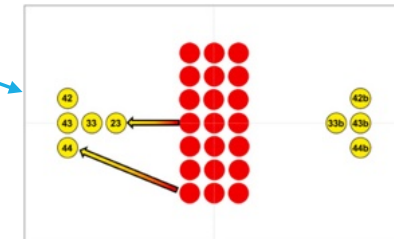
The application of Near-Infrared Spatially Resolved Spectroscopy in scope of achieving continuous real-time quality monitoring and control of tablets with challenging dimensions

A. De Man^a, J.-S. Uyttersprot^b, P.-F. Chavez^b, F. Vandebroucke^c, F. Bovart^c, T. De Beer^{a,*}

^a Ghent University, Laboratory of Pharmaceutical Process Analytical Technology, Oostergossesteeweg 460, 9000 Ghent, Belgium
^b UCB Pharma S.A., Pharma Sciences, Chem. Du Foriest 1, 1420 Braine-l'Alleud, Belgium
^c Pharma Technology, Rue Graham Bell 8, 1402 Thines (Nivelles), Belgium



Sonde de mesure (SRS)



Inspection et rejet des comprimés en temps réel



Analyse pharmaceutique post-marketing

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, la **falsification des médicaments** représenterait entre **10 et 15%** du **marché mondial** et **50%** des médicaments achetés sur des sites **internet** dissimulant leur adresse physique seraient des faux.

- « **Médicament falsifié**: l'identité, la composition ou la source est représentée de façon trompeuse que ce soit délibérément ou de manière frauduleuse »
 - *Matières premières incorrectes*
 - *Quantités incorrectes*
 - *Dépourvu de principe actif*
- « **Médicament de qualité inférieure**: produit autorisé ne répondant pas aux normes de qualité ou aux spécifications »
 - *Fabrication*
 - *Stockage*
 - *Transport*

Falsification des médicaments

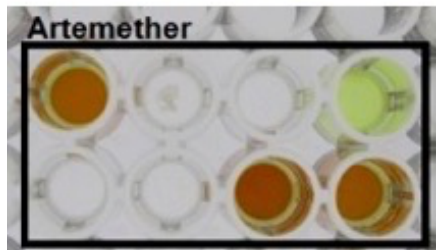
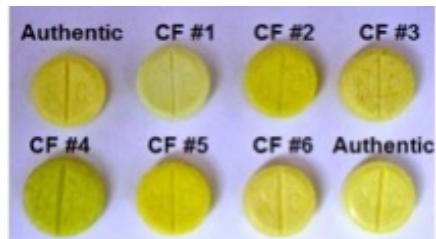
Différents niveaux de **protection**:

- **Inviolabilité** permettant de révéler toute tentative d'ouverture du packaging
- **Identification** parmi d'autres au sein d'un lot et préalable indispensable à la traçabilité du produit
- **Traçabilité** dans le temps (historique) et dans l'espace (localisation)
 - Processus de production et de distribution
- **Authentification** permettant d'apporter une certitude que le produit est bien ce qu'il prétend être
 - Caractère non falsifiable (e.g. empreinte chimique du produit)

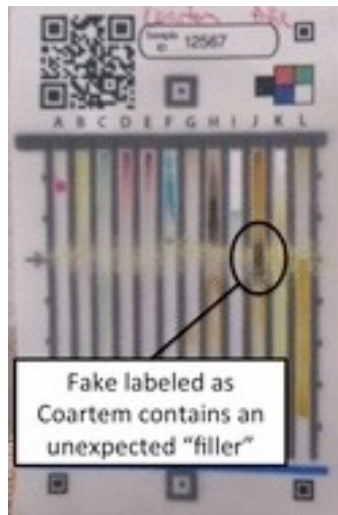


Falsification des médicaments

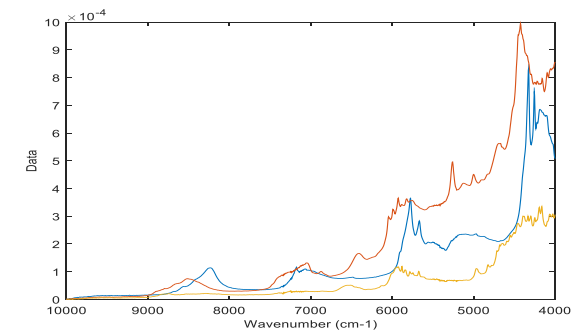
- **Authentification** permettant d'apporter une certitude que le produit est bien ce qu'il prétend être
 - Caractère non falsifiable (e.g. empreinte chimique du produit)



Tests colorimétriques



CCM, colorimétrie & désintégration

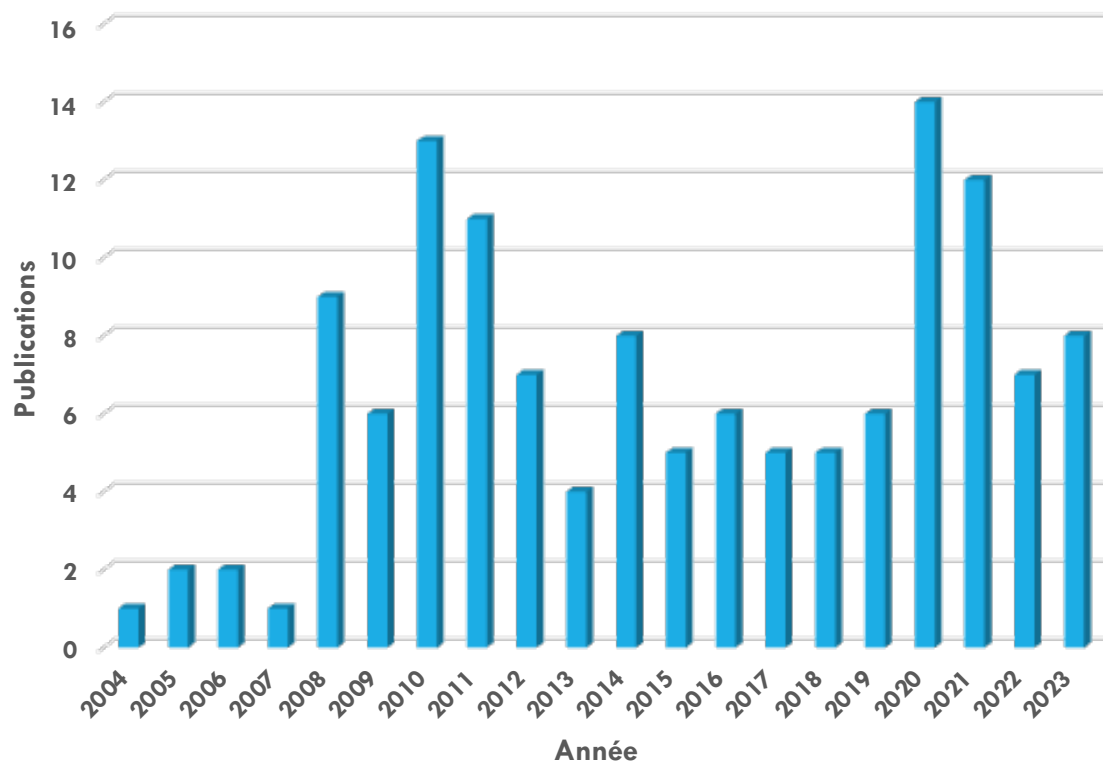


Signature spectrale

M.D. Green et al., *Am J Trop Med Hyg*, 2015, 92, 8–16 - R. Deidda et al., *TrAC*, 2019, 114, 251-259 - C. A. Waffo Tchounga et al., *PLoS ONE*, 2023, 18, e0289865

Falsification des médicaments: PIR

Evolution du nombre de publications



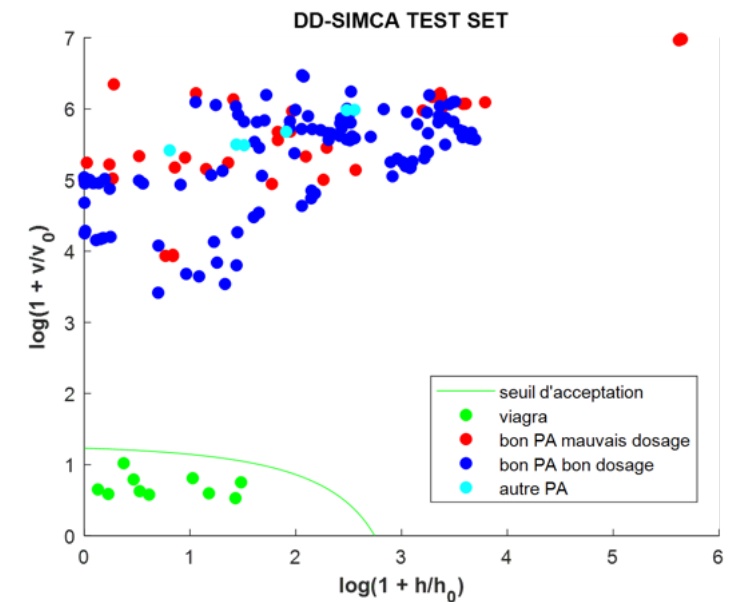
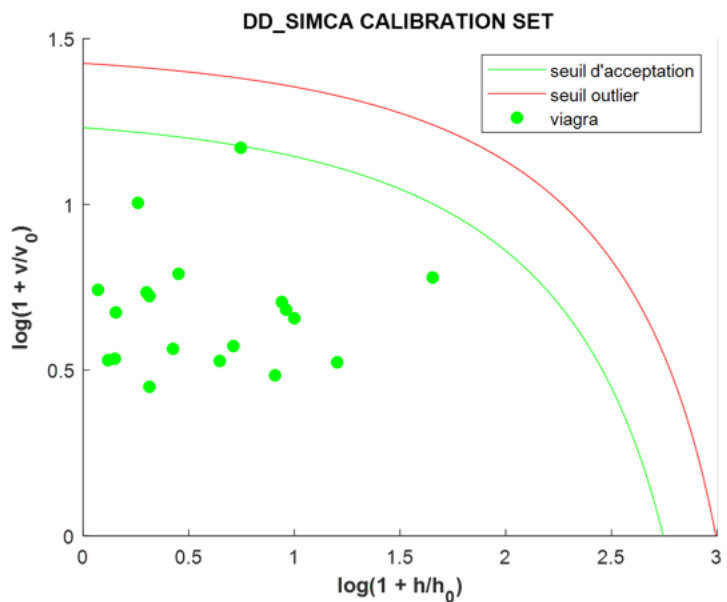
Scopus® : Mots-clés: Counterfeit, falsified, pharmaceutical, medicines and NIR



Falsification des médicaments: PIR



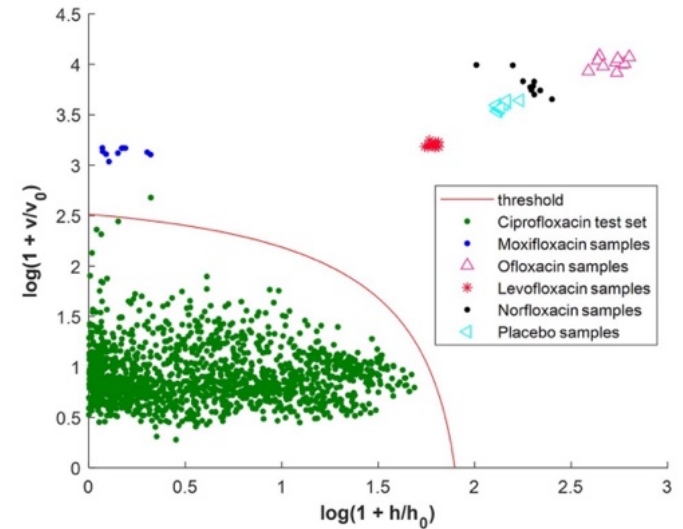
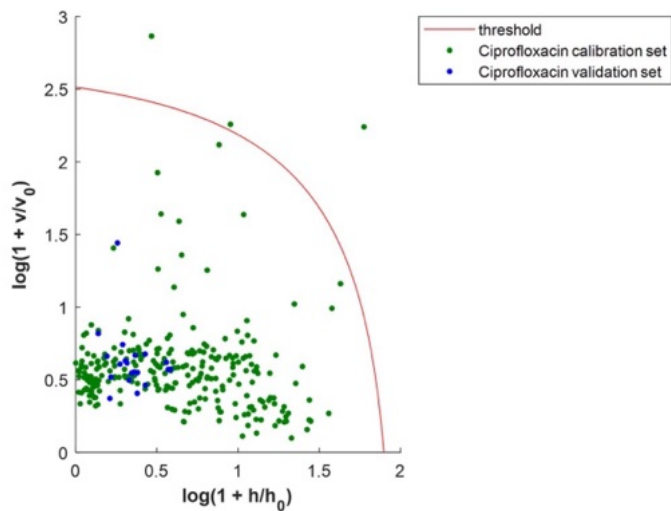
- **Identification d'une spécialité:** Comprimés dans le blister



Falsification des médicaments: PIR



- **Identification d'un principe actif:** Comprimés en dehors du blister



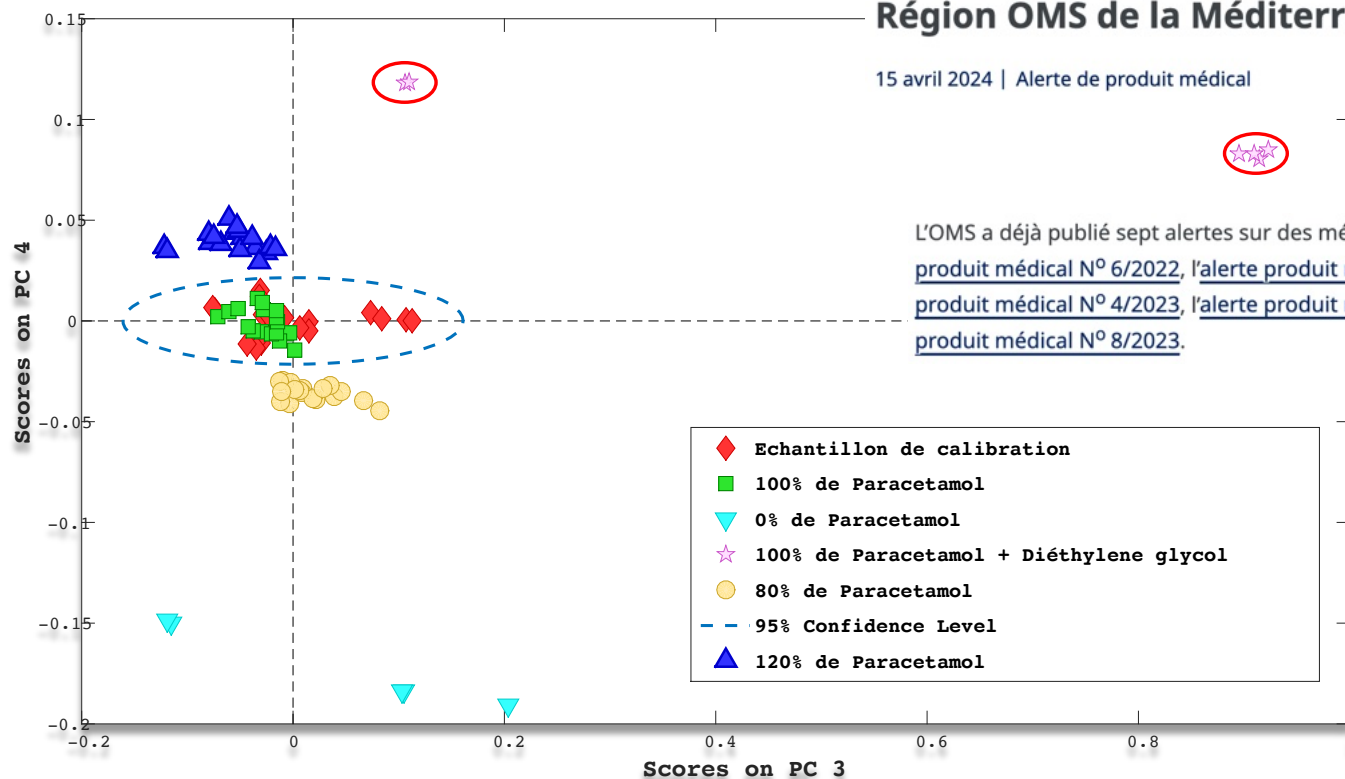
Falsification des médicaments: PIR



- **Identification:** Sirop falsifié (un des excipients a été remplacé par du diéthylèneglycol)

PROPYLÈNE GLYCOL USP/EP falsifié (contaminé) identifié dans la Région OMS de la Méditerranée orientale

15 avril 2024 | Alerte de produit médical



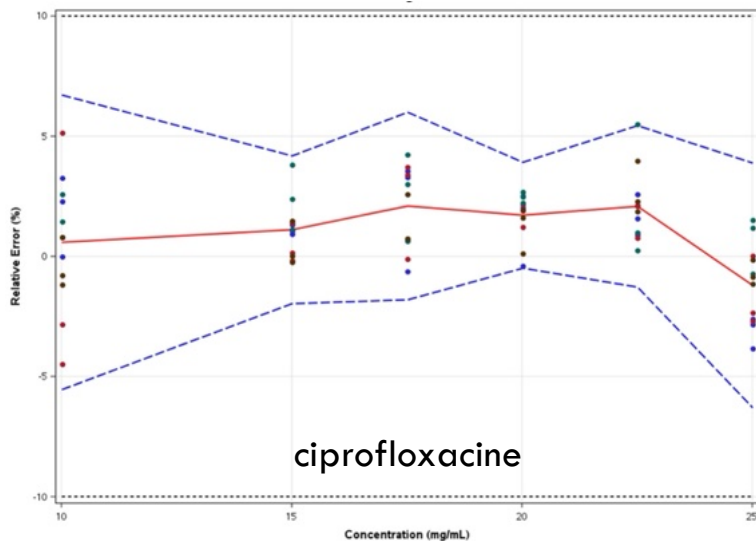
L'OMS a déjà publié sept alertes sur des médicaments oraux sous forme liquide contaminés. Voir [l'alerte produit médical N° 6/2022](#), [l'alerte produit médical N° 7/2022](#), [l'alerte produit médical N° 1/2023](#), [l'alerte produit médical N° 4/2023](#), [l'alerte produit médical N° 5/2023](#), [l'alerte produit médical N° 6/2023](#) et [l'alerte produit médical N° 8/2023](#).



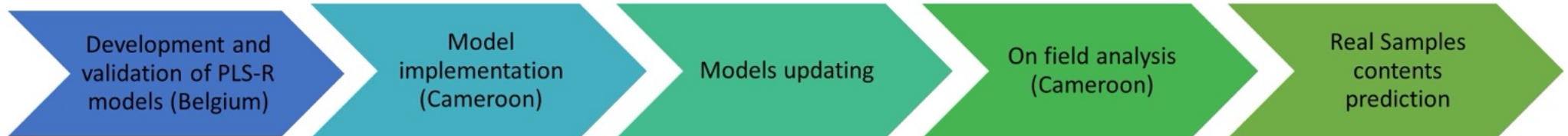
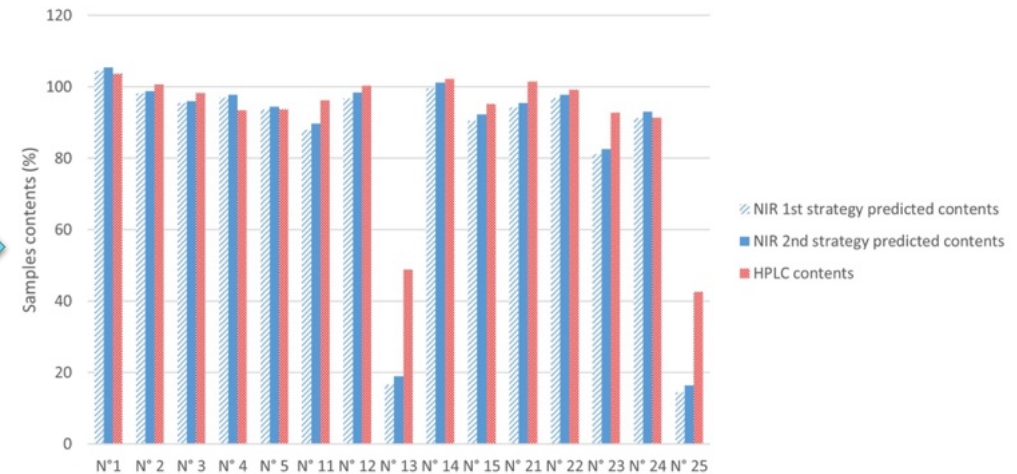
Falsification des médicaments: PIR

- **Dosage du principe actif:** Comprimés à partir de plusieurs formulations

Performances analytiques (ICH Q2 (R2)): PLS



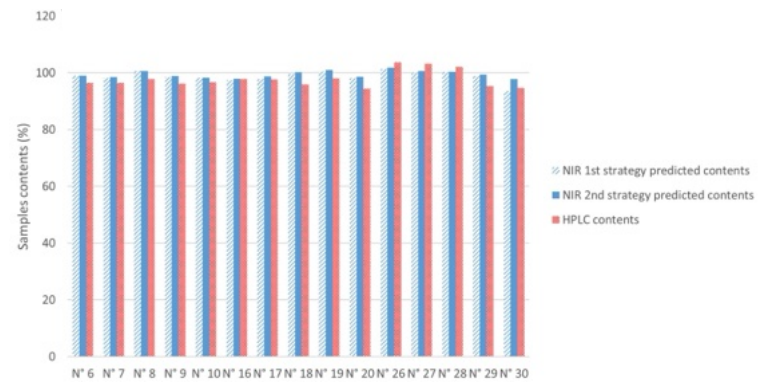
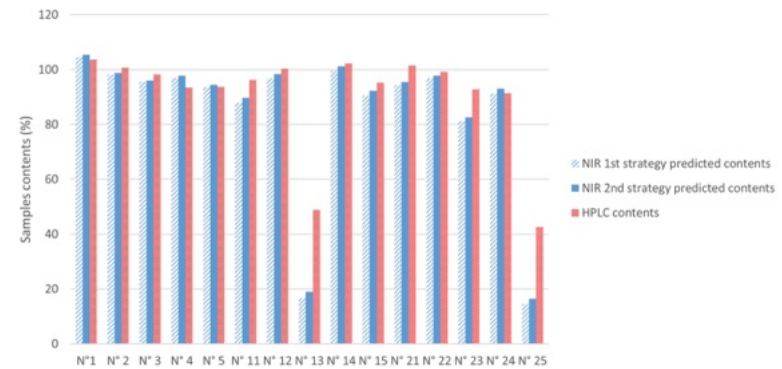
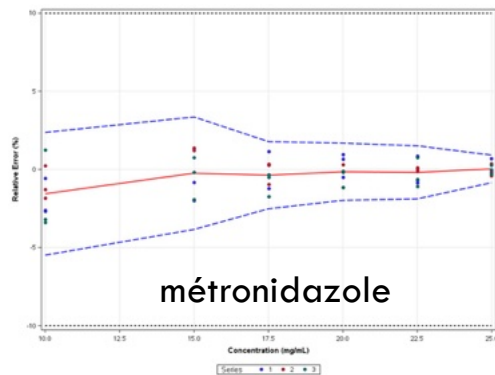
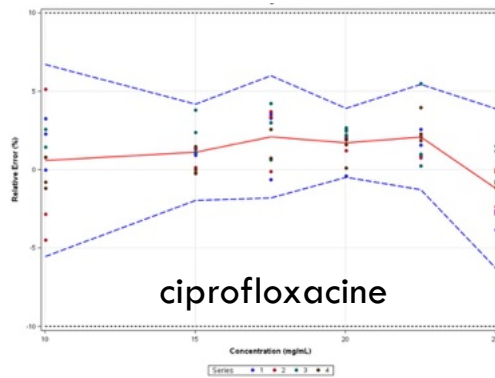
Comparaison des résultats entre le PIR et la CLHP





Falsification des médicaments: PIR

- **Dosage du principe actif:** Analyse de comprimés sur le terrain



Perspectives

- Prédiction du profil de dissolution des formes pharmaceutiques à libération prolongée ou modifiée: approche multi/pluridisciplinaire
- Contrôle de la qualité des formes finies dans le cadre de la médecine personnalisée (impression 3D)
- Développement et intégration de systèmes PIR à faible coût pour la détection des médicaments falsifiés ou de qualité inférieure
- Base de données spectrales de référence: transfert, gestion du risque, maintenance et analyse des données



RÉGION WALLONNE

 **LIÈGE université**
Laboratoire de Chimie
Analytique Pharmaceutique

 **LIÈGE université**
CIRM
ViBra-Santé Hub

Poste « Post-doc » à pourvoir dans le labo
septembre 2024



fnr's
LA LIBERTÉ DE CHERCHER



CIRM ULiège

