

LA CHIMIOMETRIE AU SERVICE DE LA SPECTROSCOPIE PROCHE-INFRAROUGE



« Utilisation de la spectroscopie proche-infrarouge pour la détection de contrefaçons de médicament »

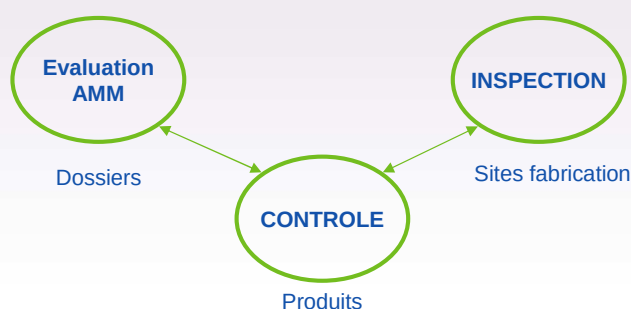
Hervé REBIERE

Montpellier – 30 septembre 2011



2

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé - AFSSAPS



Site de Saint-Denis

CONTROLE des produits sanguins, cellules, biotechnologie, allergènes, nutrition clinique, plantes, homéopathie
PHARMACOPEE

Site de Lyon

CONTROLE des vaccins et sérums

Site de Montpellier-Vendargues

CONTROLE des médicaments chimiques, matières premières, compléments alimentaires, thérapie génique, cosmétiques, dispositifs médicaux, biocides, encres tatouages

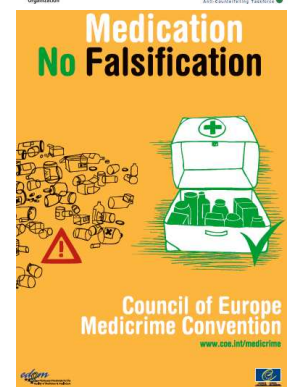
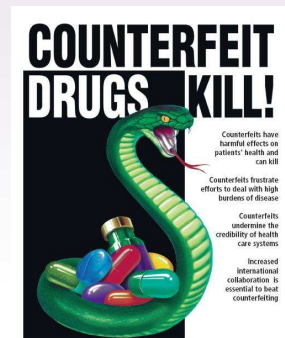


« Les médicaments contrefaits tuent ! »



Murder by medicine

Across the developing world, people are dying after being peddled fake pharmaceuticals. Peter Aldhous reports from southeast Asia, where scientists, doctors and regulators battle against organized crime.



HELIOSPIR – 30 septembre 2011

Challenging near infrared spectroscopy discriminating ability for counterfeit pharmaceuticals detection

Analytica Chimica Acta, 658 (2010) 163-174

Objectif : Evaluer la capacité de la SPIR pour la différenciation de médicaments dont la composition est similaire mais venant de fabricants différents.

Génériques :

- Gélules avec faible proportion en actif
- Comprimés avec forte proportion en actif

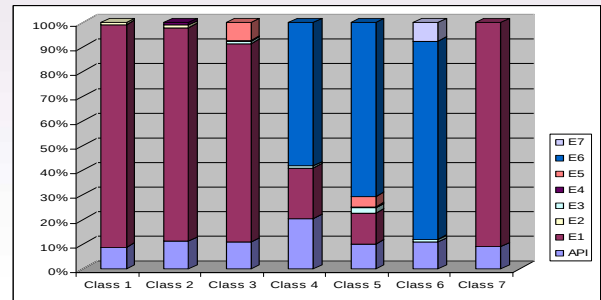
Etapes :

- Collecte des échantillons et des spectres
- Analyse exploratoire (ACP)
- Analyse discriminante (SIMCA)
- Validation externe (identification positive et négative)
- Etude de cas réels

Echantillonnage

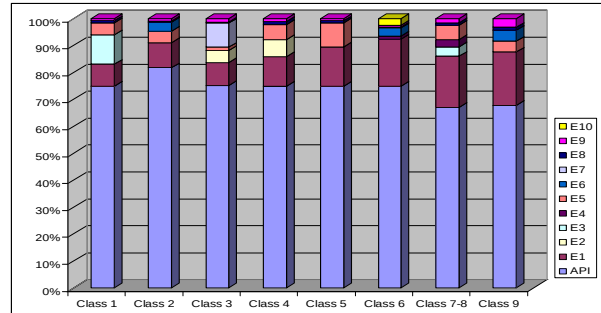
Gélules FLUOXETINE 20 mg

- identification + : 15 AMM, 73 lots, 7 classes
- identification - : 3 spécialités étrangères



Comprimés CIPROFLOXACINE 500 mg

- identification + : 16 AMM, 75 lots, 9 classes
- identification - : 6 spécialités étrangères



Etude SPIR Génériques Fluoxétine 20 mg gélule

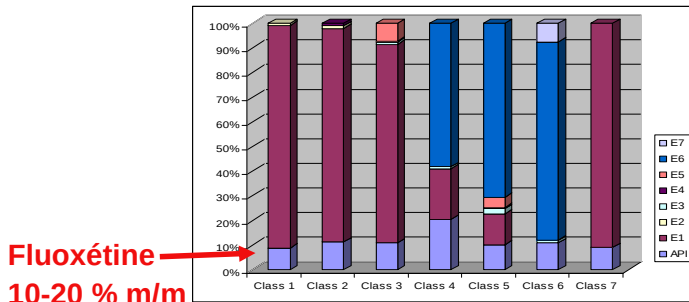


Buchi
Nirflex N-500

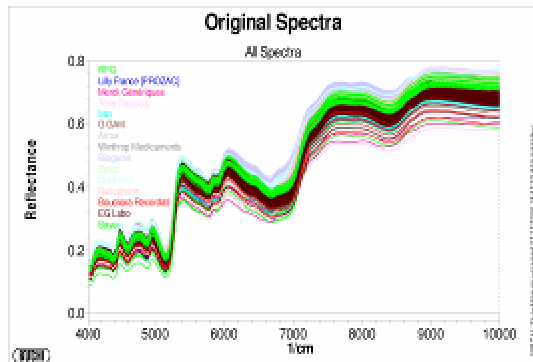
14 génériques
+ 1 princeps
73 lots
3 médicaments étrangers



Réflexion
diffuse

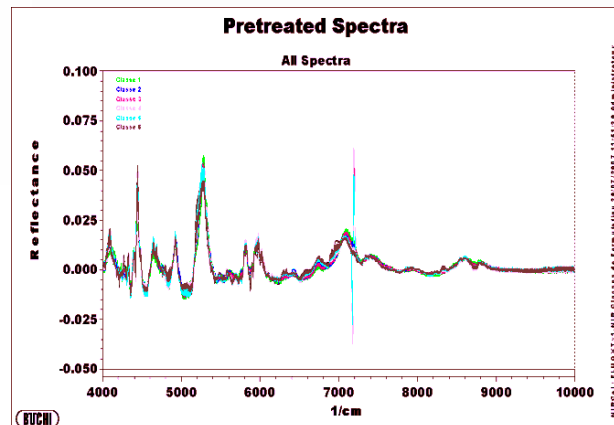


Etude SPIR Génériques Fluoxétine 20 mg gélule



730 spectres (corps/coiffe)

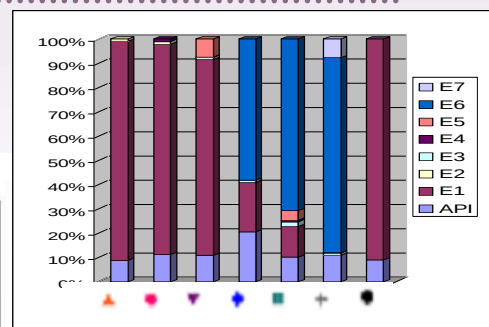
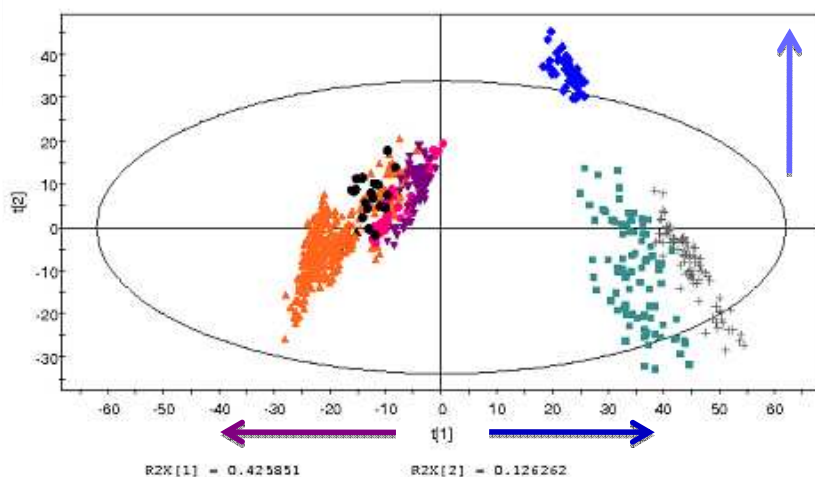
Normalisation SNV
Prétraitement dérivée 2^{de}



afssaps

Analyse exploratoire

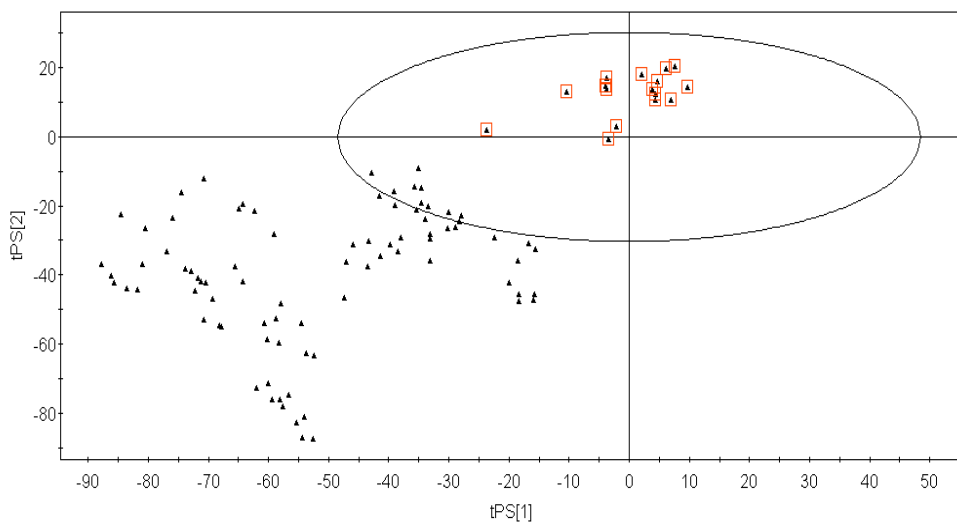
Analyse en composante principale :
distinction de 3 groupes



afssaps

Analyse de classification supervisée

Stratégie SIMCA : 1 ACP / classe



Validation externe du modèle de **Classe 1**

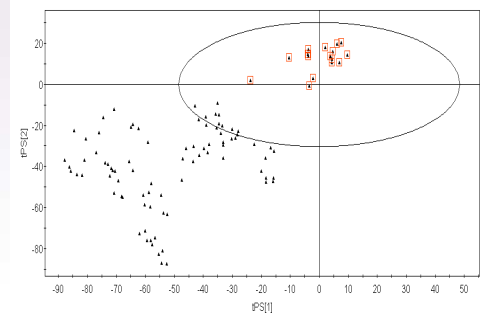
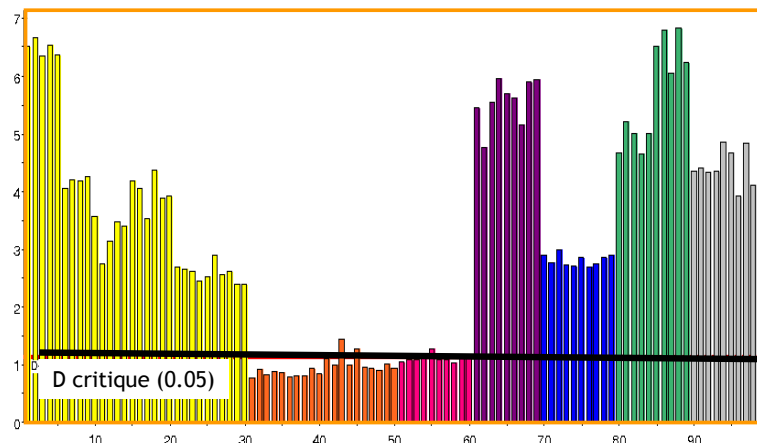
- identifications négatives : **Spécialités étrangères** et Classes **2, 3, 4, 5, 6, 7**
- identifications positives : échantillons de **Classe 1**



Analyse de classification supervisée

SIMCA : distance au modèle

DmodX Class 1



Validation externe du modèle de **Classe 1**

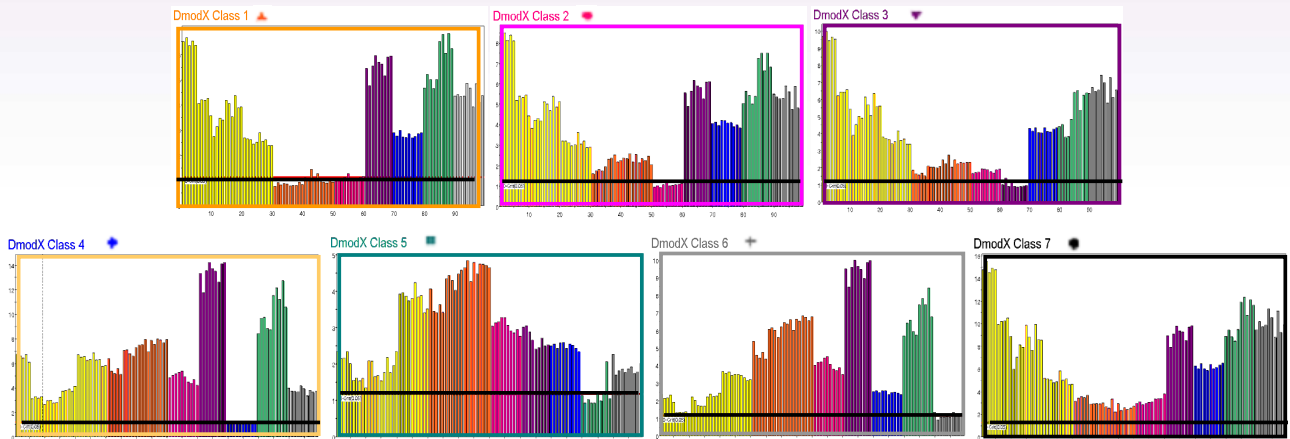
- identifications négatives : **Spécialités étrangères** et Classes **2, 3, 4, 5, 6, 7**
- identifications positives : échantillons de **Classe 1**



Etude SPIR

Algorithme SIMCA

- Prédiction d'appartenance
- Discrimination pour non appartenance



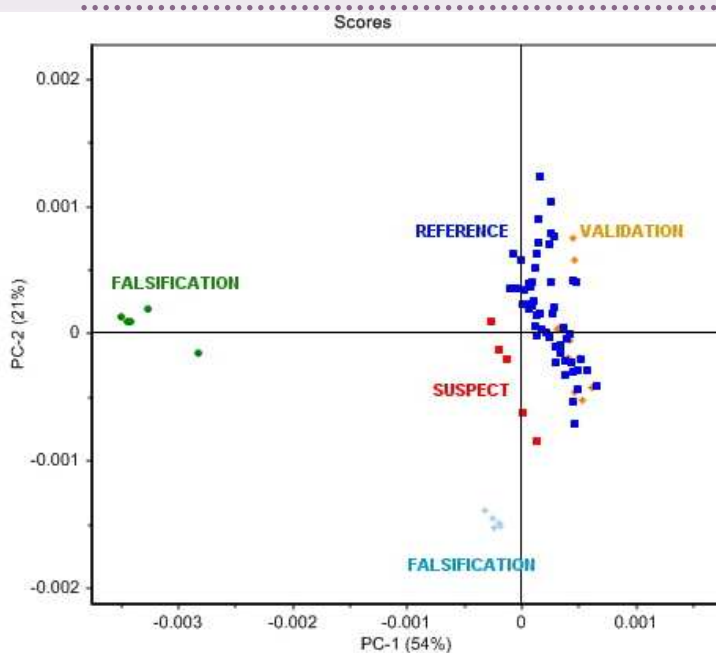
Validation externe

- identifications négatives (**spécialités étrangères** et Classes 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7)
- identifications positives (Classes 1, 2, 3, 4, 5, 6)

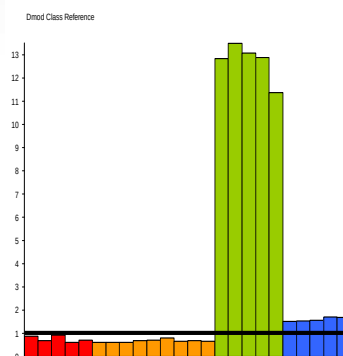


Application 1

Tamiflu® 75 mg

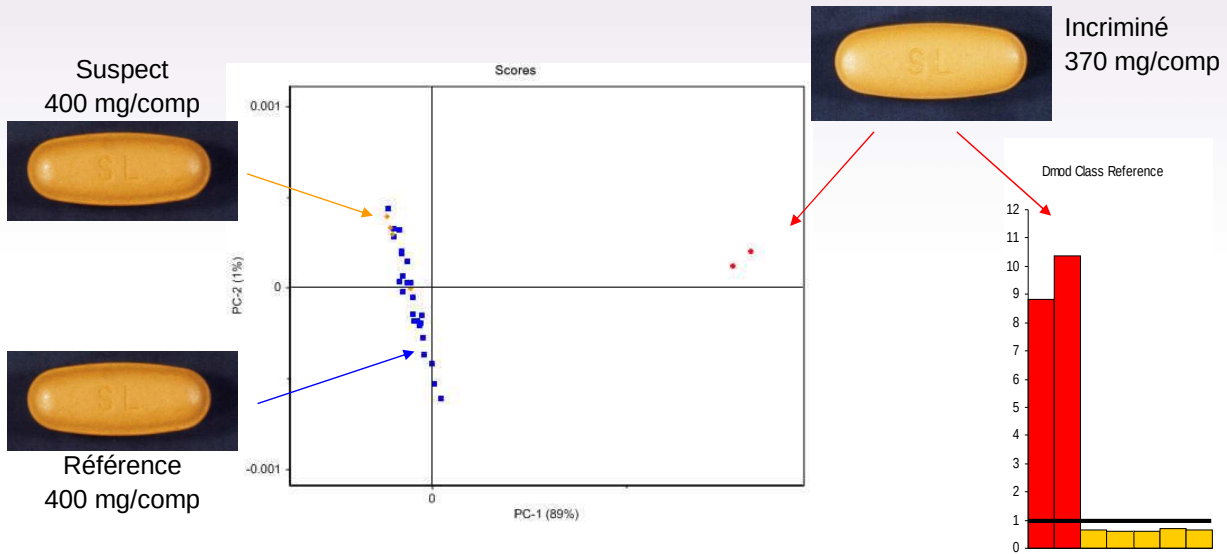


Mesure de la distance au modèle « Référence »



Application 2

Glivec® 400 mg

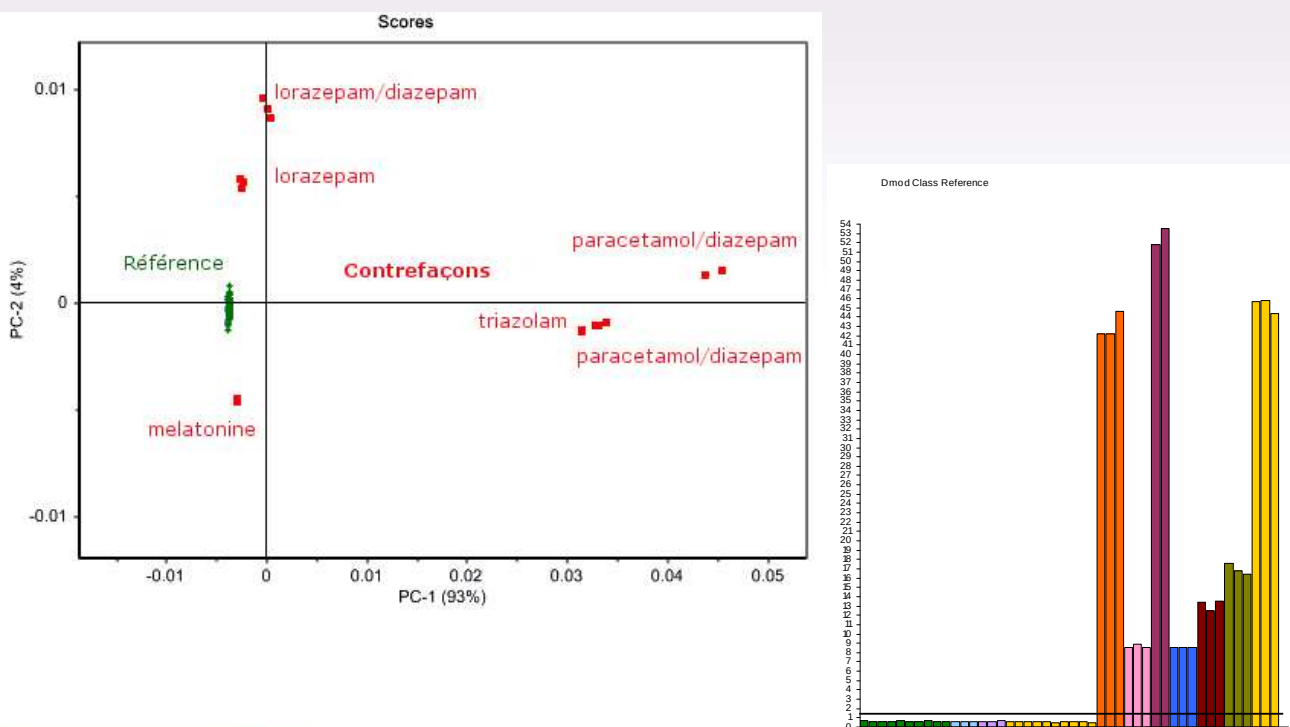


Modèle SIMCA : mesure de la distance au modèle « Référence »



Application 3

Hypnotique

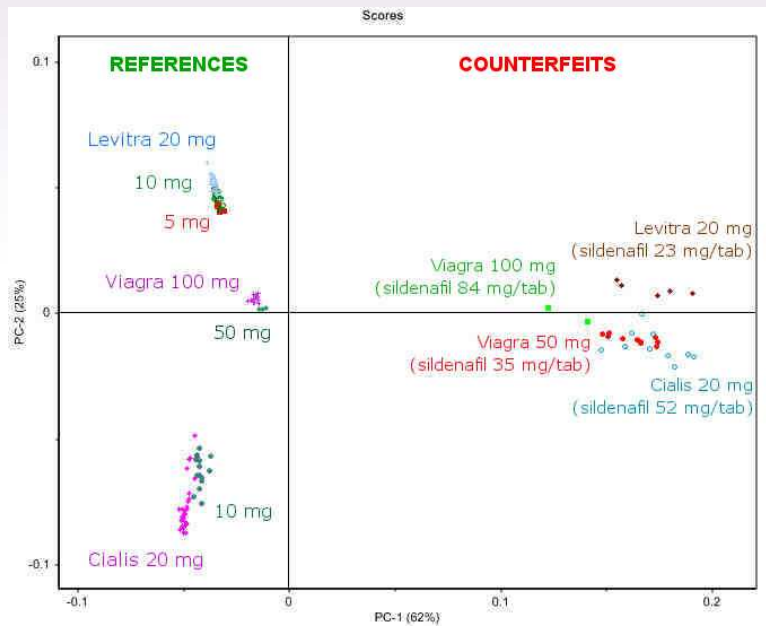


Application 4 Inhibiteurs PDE-5

Viagra® 100 mg



Viagra® 50 mg



Cialis® 20 mg

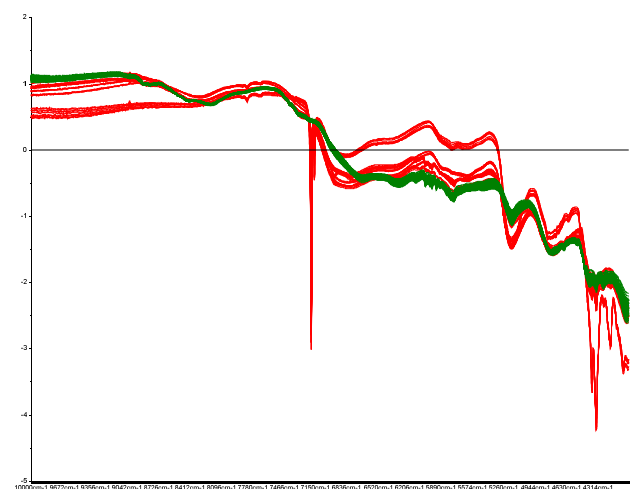
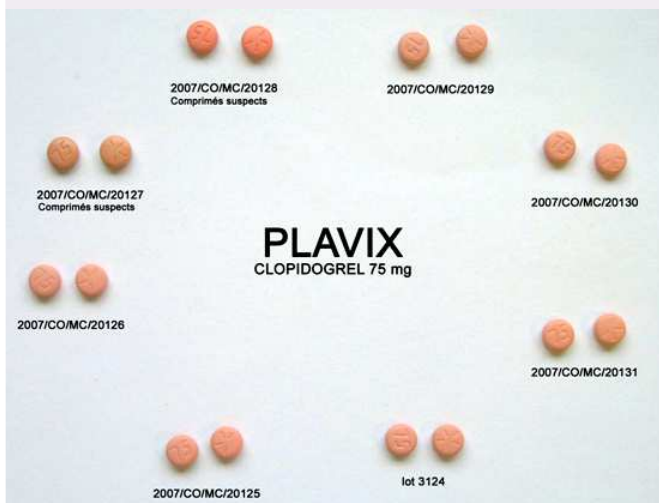


Levitra® 20 mg



HELIOSPIR – 30 septembre 2011

Application 5 Plavix® 75 mg



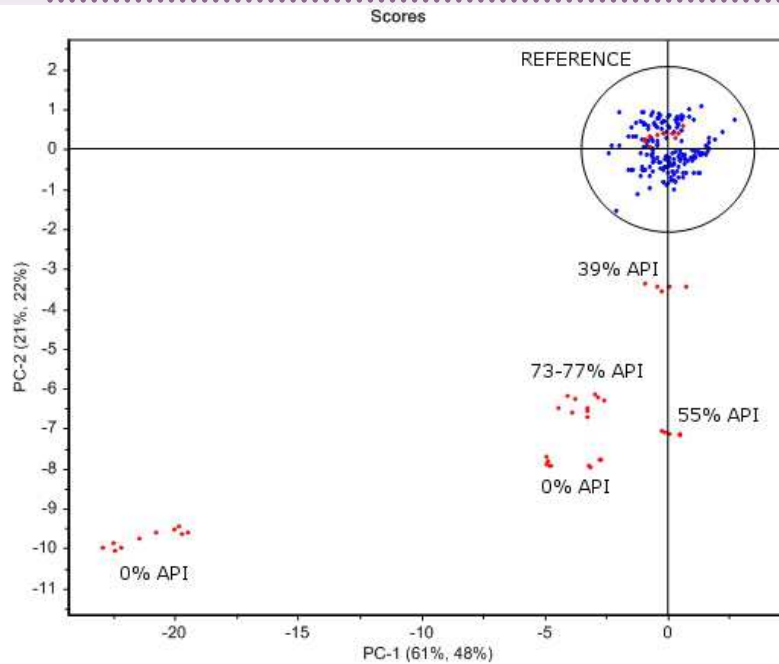
Références : 3 sites de fabrication - 33 lots – 210 spectres

Echantillons suspects : 10 échantillons



HELIOSPIR – 30 septembre 2011

Application 5 Plavix® 75 mg



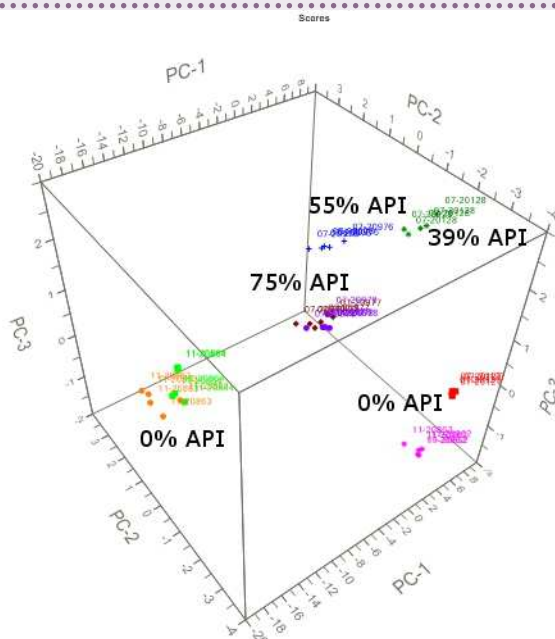
ACP sur les spectres de référence

Projection des spectres suspects :

- 2 lots « authentiques »
- 8 lots « contrefaçon »



Application 5 Plavix® 75 mg

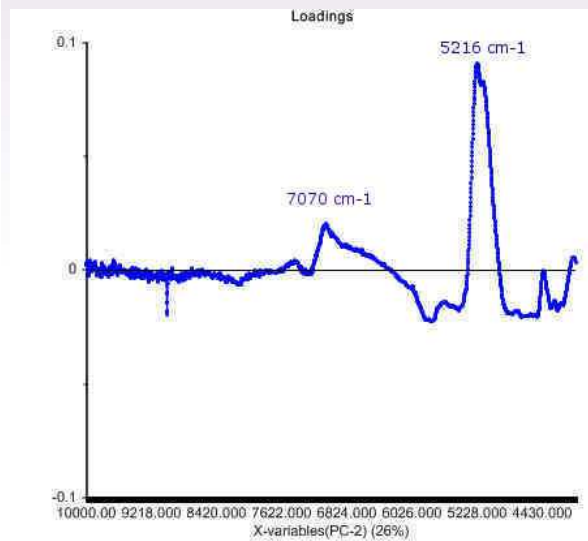
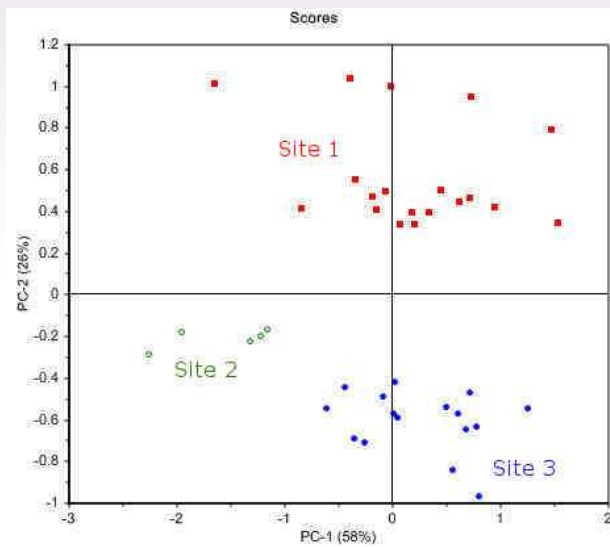


Etude « **profiling** » :

- ACP sur les 8 échantillons contrefaits
- Discrimination des échantillons à 0% en API



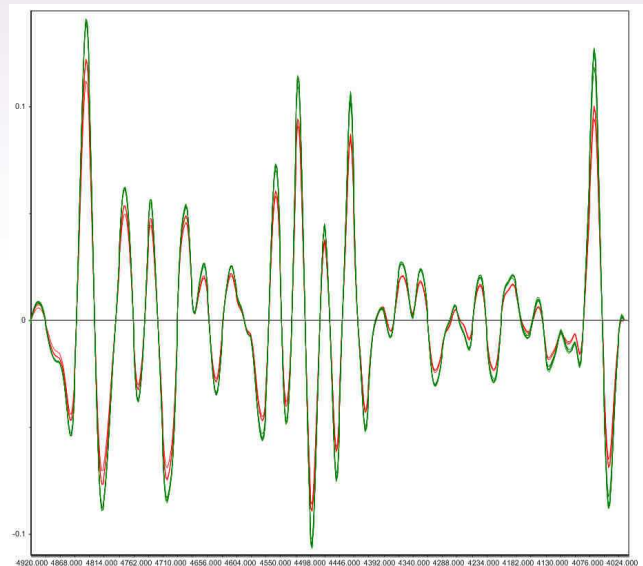
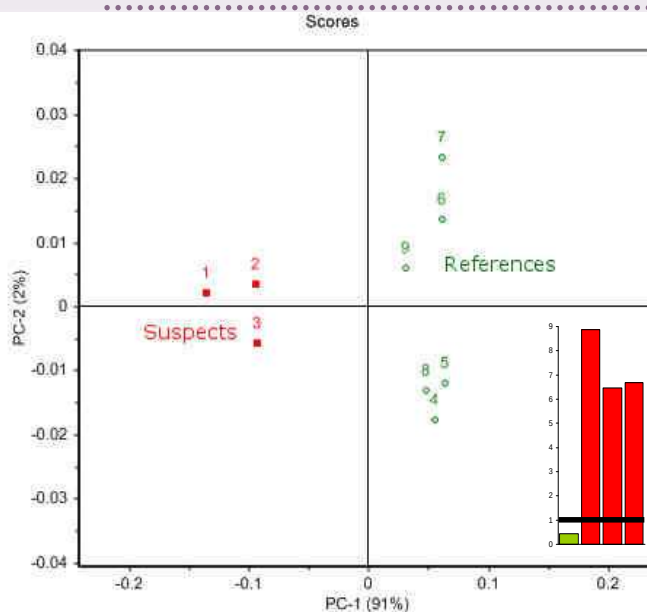
Application 6



➔ Discrimination des sites de fabrication due à la présence d'eau (PC2)



Application 7 Exemple d'une matière première

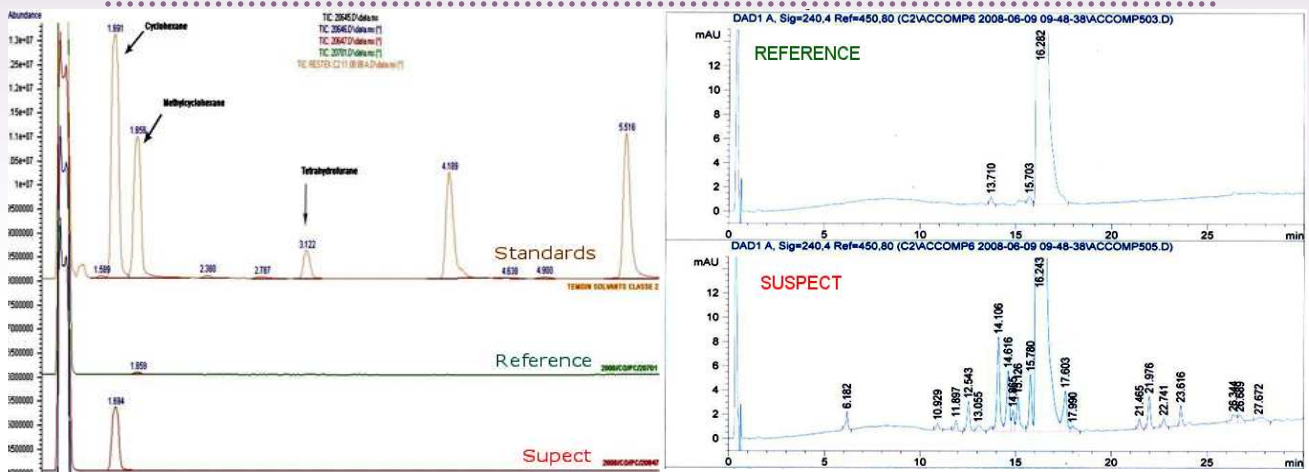


Différence d'intensité des spectres ➔ Problème de qualité ou contrefaçon ?



Application 7

Exemple d'une matière première



SUSPICION DE CONTREFAÇON



CONCLUSION

La SPIR associée à l'analyse SIMCA est une méthode hautement discriminante pour la détection de contrefaçon de médicaments

Avantages : technique rapide et non destructive

Contribue au « profiling » pour assister les enquêtes judiciaires

Perspectives :

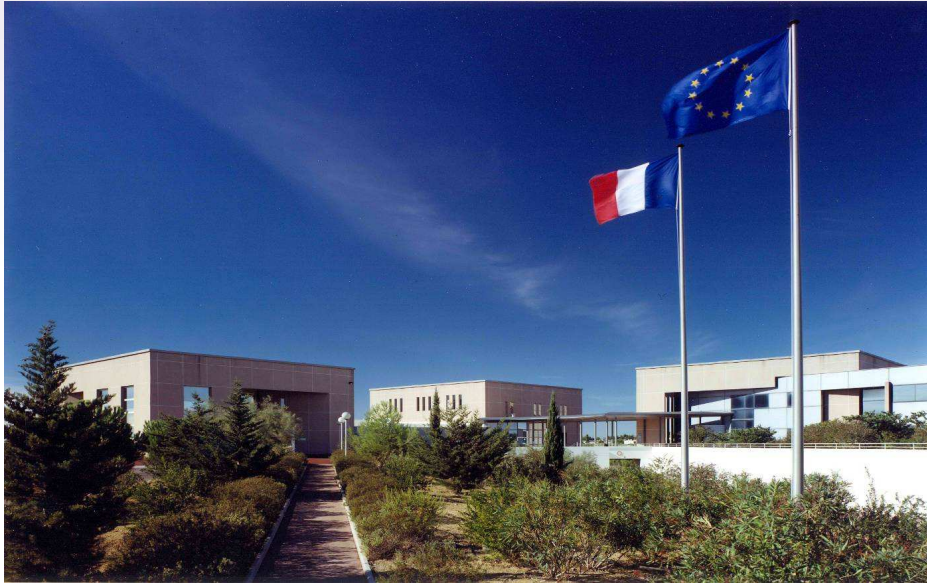
Utilisation des systèmes d'imagerie chimique

Spectrométrie Raman (complémentaire)

Mesures sur le terrain avec des appareils portables



Merci pour votre attention



Remerciements: Pierre Chaminade (Univ. Paris Sud), Isabelle Storme (AGEPS)

herve.rebiere@afssaps.sante.fr

