



HAL
open science

Low- and high-field NMR spectrometry: complementarity in the struggle against counterfeiting

Guilhem Pages, Véronique Gilard, Robert Martino, Myriam Malet-Martino

► To cite this version:

Guilhem Pages, Véronique Gilard, Robert Martino, Myriam Malet-Martino. Low- and high-field NMR spectrometry: complementarity in the struggle against counterfeiting. 1ère Journée Grand-sud de RMN, May 2016, Montpellier, France. hal-02795728

HAL Id: hal-02795728

<https://hal.inrae.fr/hal-02795728>

Submitted on 5 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Low- and high-field NMR spectrometry: Complementary in the struggle against counterfeiting



Guilhem Pagès
Véronique Gilard
Robert Martino
Myriam Malet-Martino

La contrefaçon de médicaments

- ❖ Contrefaçon du principe actif
 - ❖ Absent, sous ou surdosage
 - ❖ Présence d'impureté(s), produit(s) de dégradation
- ❖ Contrefaçon du « contenant »
 - ❖ Excipients différents de ceux annoncés

Détection des contrefaçons

- ❖ LC/MS technique de choix
 - ❖ Sensible
 - ❖ Précise (identification)
- ❖ **MAIS** trop spécifique pour
 - ❖ Analyser les excipients
 - ❖ Détecter une fraude sans *a priori*

Détection des contrefaçons

- ❖ Avantages de la RMN
 - ❖ Analyse globale de l'échantillon
 - ❖ Analyse quantitative
 - ❖ Informations structurales
- ❖ **MAIS** faible sensibilité
 - ❖ Pas d'analyse des impuretés!!

Qu'en est-il de la contrefaçon?

❖ Médicaments

- ❖ ~50% dans les pays en voie de dev.
- ❖ ~50% sur les circuits secondaires (Internet)

❖ Compléments alimentaires « naturels »

- ❖ Fort % de fraude sur les produits augmentant les performances sexuelles, la masse musculaire et la perte de poids

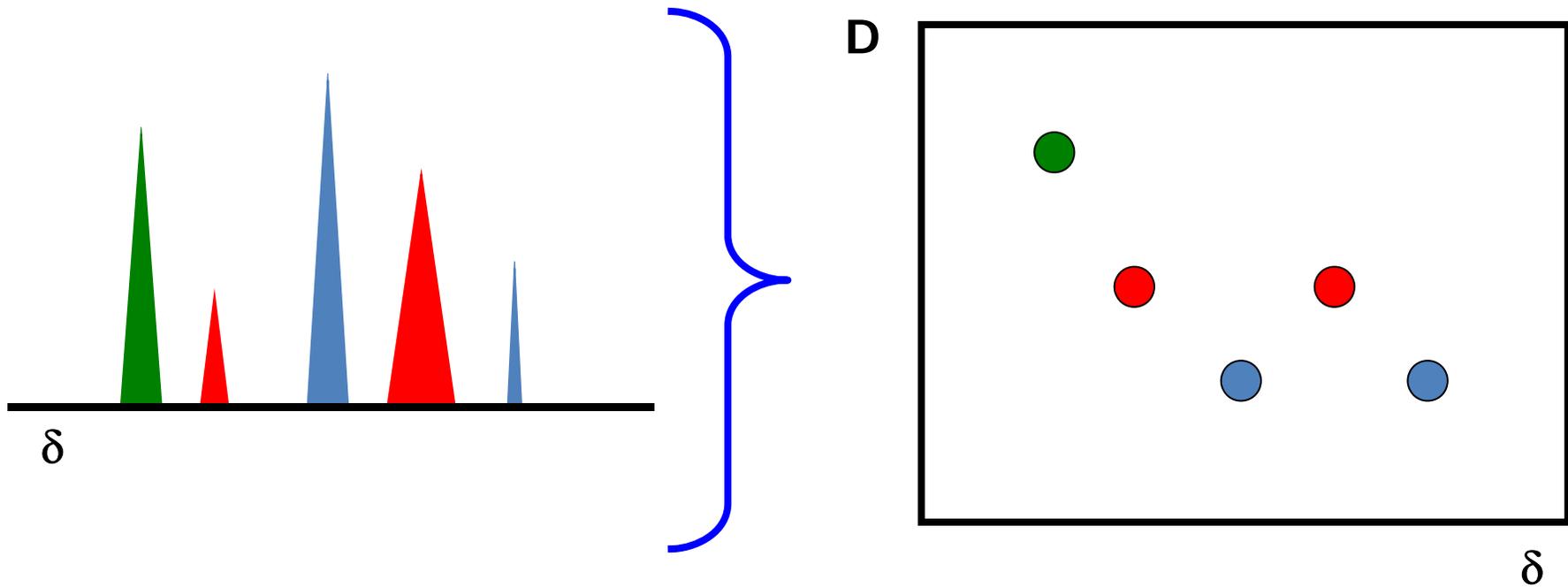
Besoins analytiques

- ❖ Méthodes non-spécifiques pour détecter les adaltérations
- ❖ Deux problématiques
 - ❖ Médicaments: analyse dans son ensemble du produit
 - ❖ Compléments alimentaires: pas d'*a priori* sur l'(les) adaltérant(s) & rapide

Analyse des médicaments: Déformulation du produit

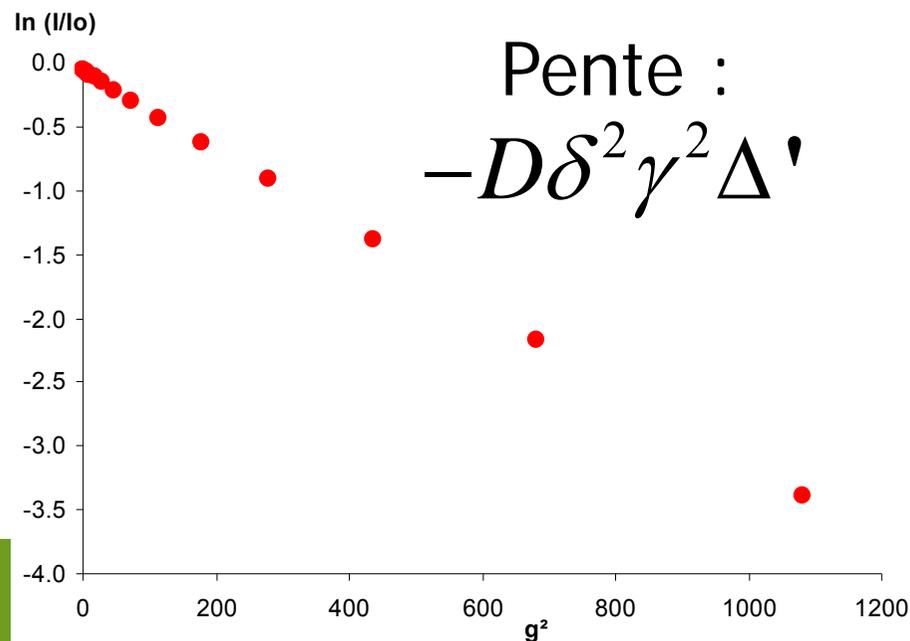
RMN diffusionnelle

- ❖ Permet de séparer virtuellement les différents composés du mélange



RMN diffusionnelle

- ❖ Permet de séparer virtuellement les différents composés du mélange
- ❖ Méthode basée sur l'atténuation du signal RMN en présence de gradients de champ magnétique



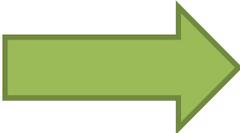
RMN diffusionnelle

- ❖ Permet de séparer virtuellement les différents composés du mélange
- ❖ Méthode basée sur l'atténuation du signal RMN en présence de gradients de champ magnétique
- ❖ Signal en fin de mesure $< 10\%$ signal initial

Application aux médicaments

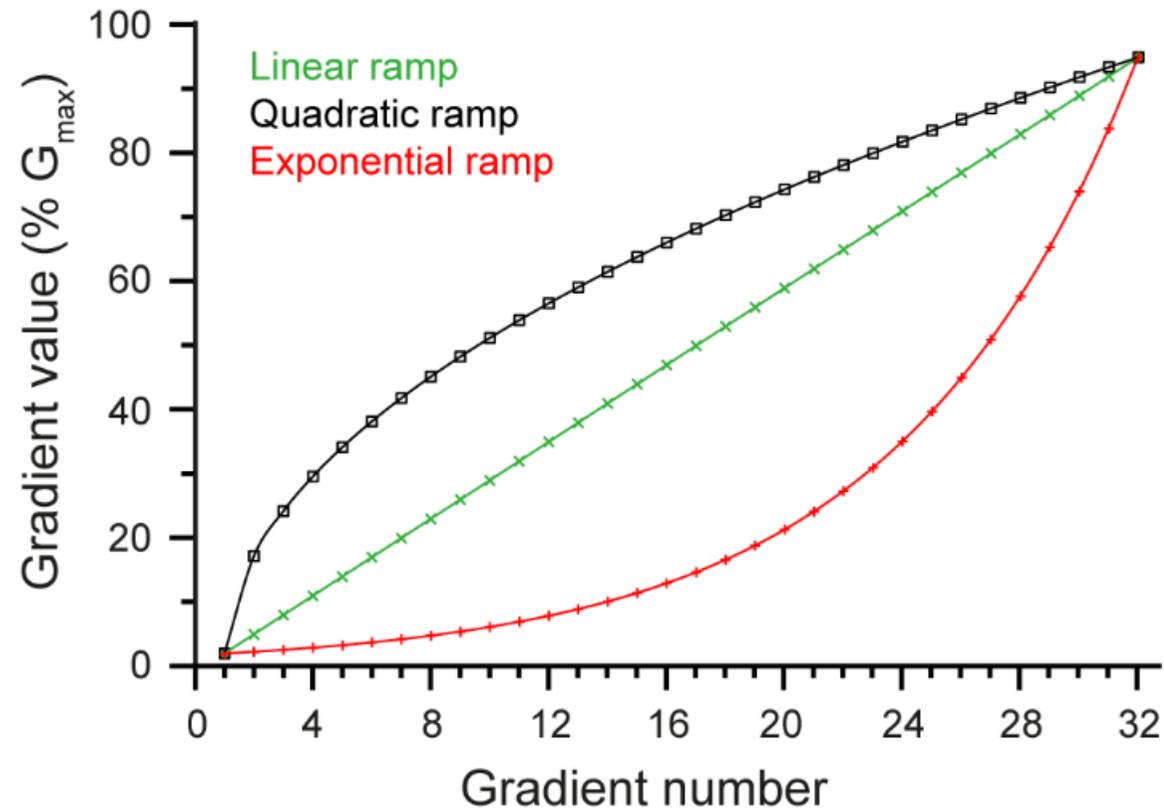
- ❖ Large gamme de coefficients de diffusion apparent (~ 100 ; ADC)
- ❖ Difficulté pour observer simultanément les ADC lents et rapides

Application aux médicaments

- ❖ Large gamme de coefficients de diffusion apparent (~ 100 ; ADC)
 - ❖ Difficulté pour observer simultanément les ADC lents et rapides
-  Optimisation de l'échantillonnage des intensités de gradients

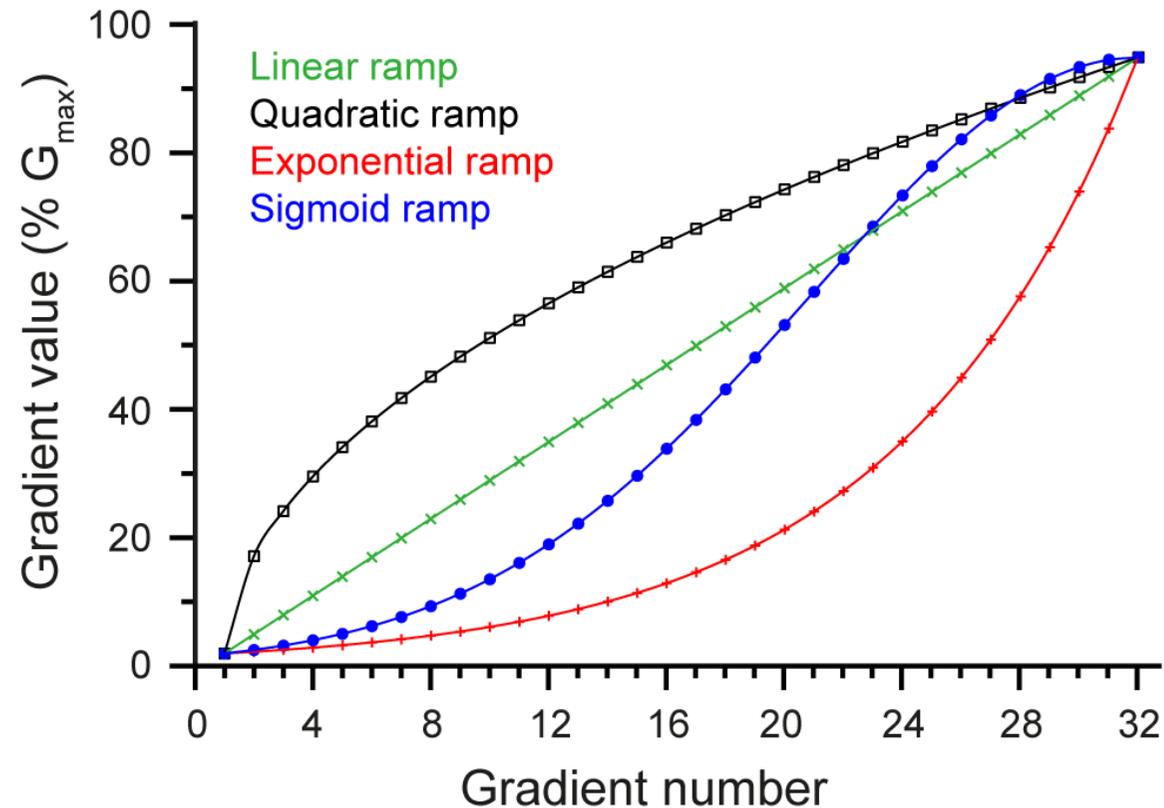
Echantillonnage des gradients

❖ Rampes « classiques »



Echantillonnage des gradients

- ❖ Proposition d'un échantillonnage de forme sigmoïde

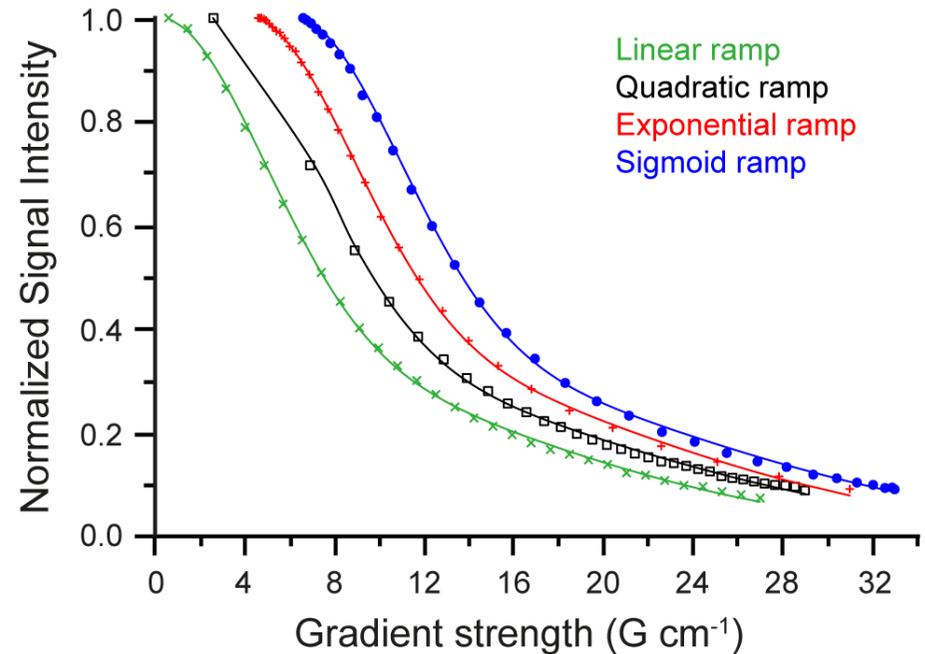
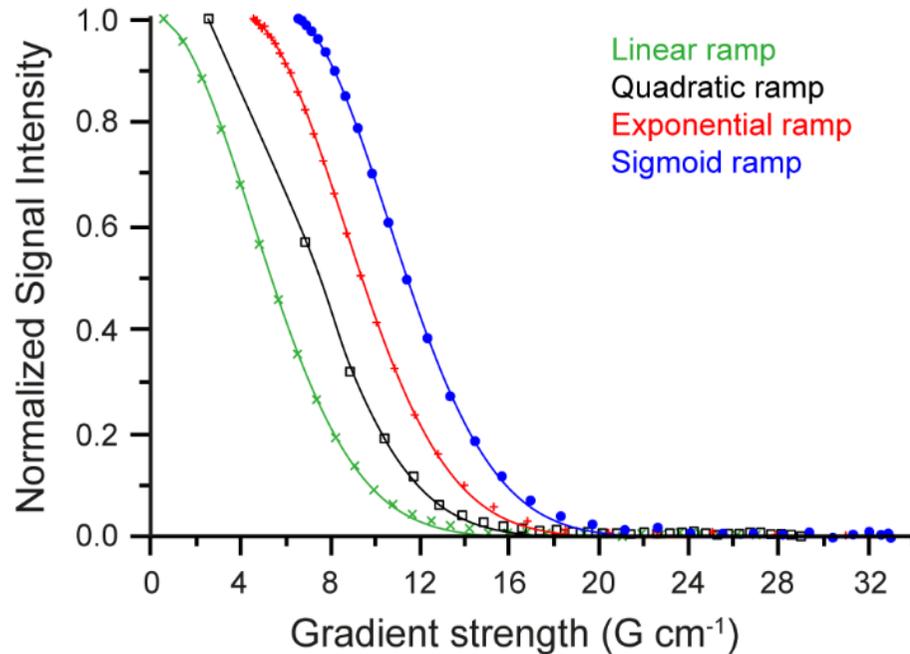


Comparaison de l'atténuation des signaux

❖ Esoméprazole fabriqué par Cristers

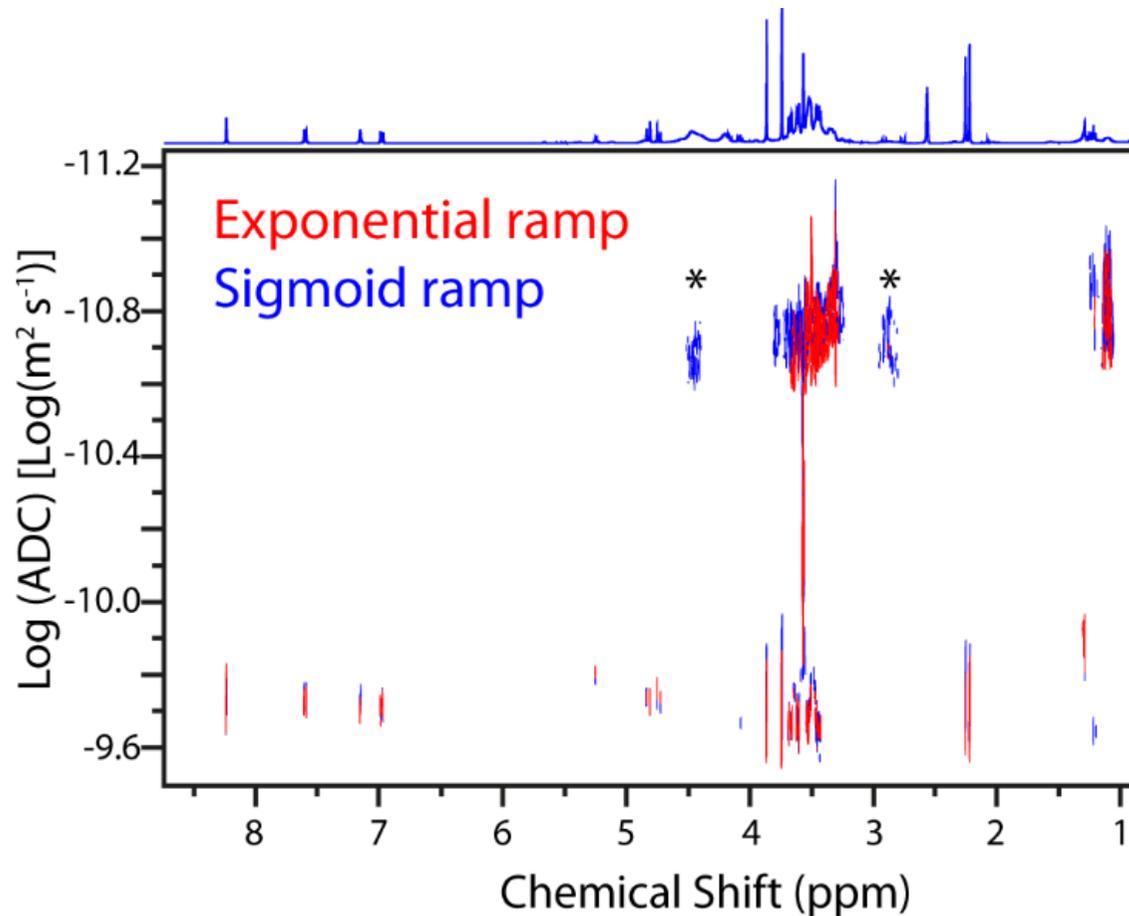
❖ Esoméprazole (API)

❖ Mélange de molécules



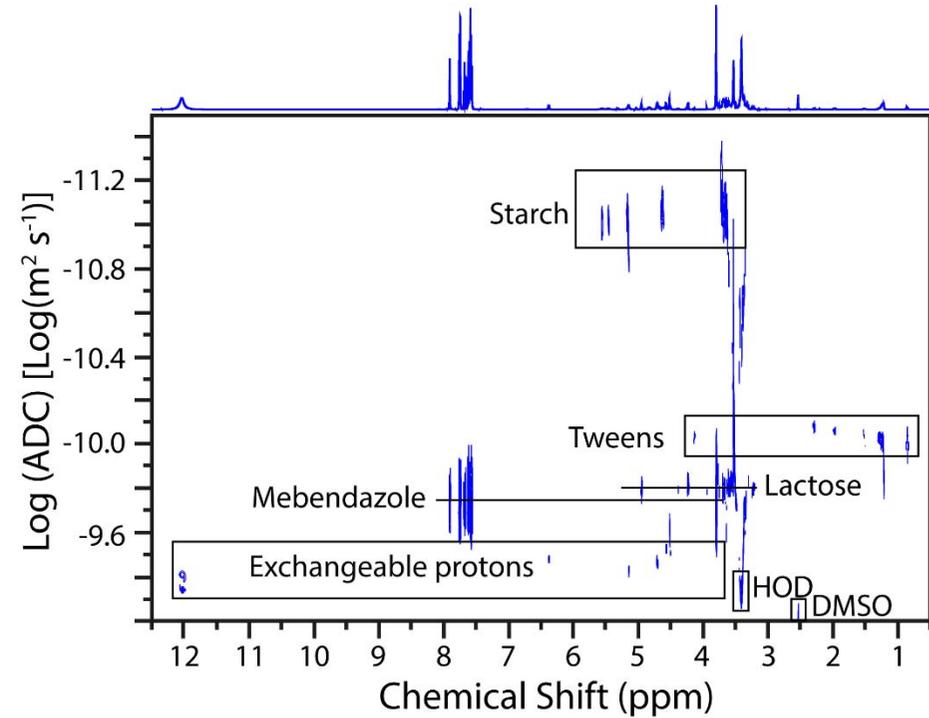
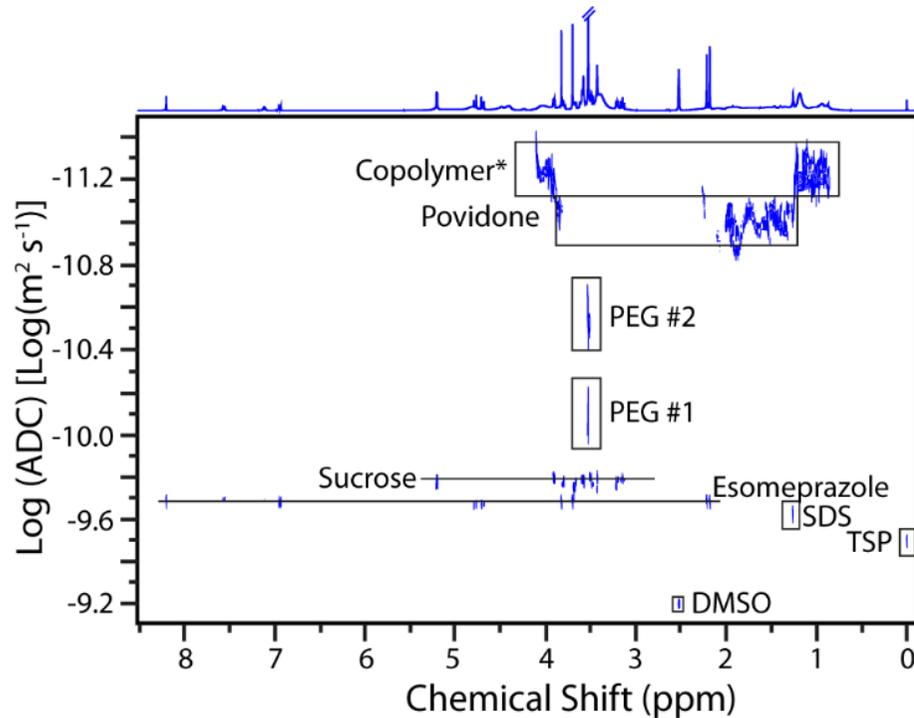
Comparaison des cartes DOSY

❖ Esoméprazole fabriqué par Cristers



Déformulation de médicaments

❖ Esoméprazole Teva ❖ Vermoxine



Conclusions

- ❖ Echantillonnage sigmoïde: augmente résolution carte DOSY
- ❖ Identification de 5-7 molécules dans le médicament
- ❖ Interprétation DOSY doit être complétée par d'autres techniques analytiques
 - ❖ Faibles concentrations
 - ❖ Pas de ^1H

Analyse des compléments
alimentaires:
La RMN bas-champ comme outil
de screening

RMN comme outil de screening

- ❖ RMN à haut-champ magnétique:

- ❖ Maintenance, coût, taille

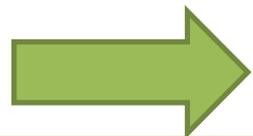
- ❖ Utilisateur expérimenté

- ❖ RMN à bas-champ magnétique:

- ❖ Spectromètres de pailleasse

- ❖ Pas de maintenance

- ❖ Procédure de routine

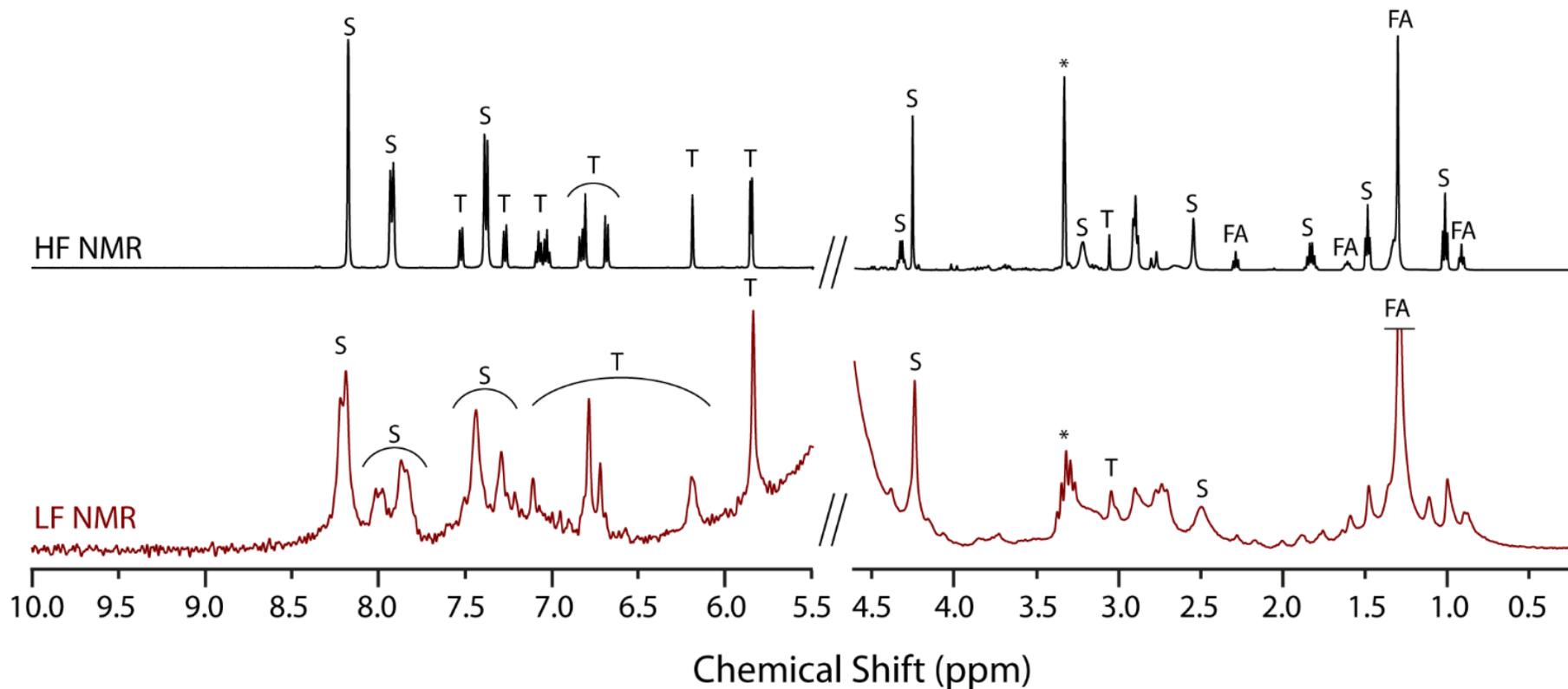


Appareil idéal pour du screening

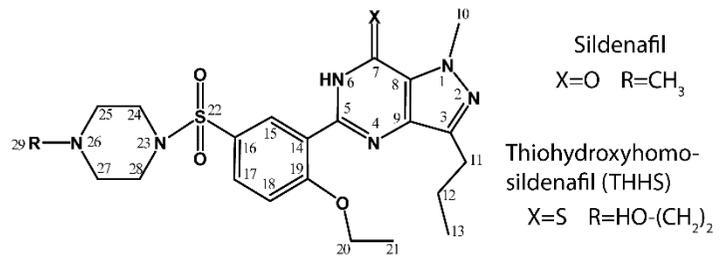
Screening par RMN

- ❖ Préparation simple de l'échantillon
 - ❖ Dissolution du contenant dans du MeOD
 - ❖ Vortex puis prélèvement
- ❖ Spectres RMN enregistrés en 22 min
- ❖ Démonstration pour les compléments alimentaires augmentant les performances sexuelles et les amaigrissants

Spectres RMN à bas & haut-champ

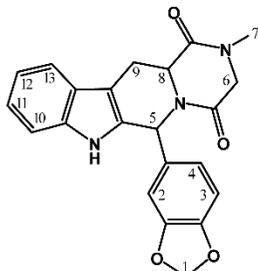


Spectres RMN de référence

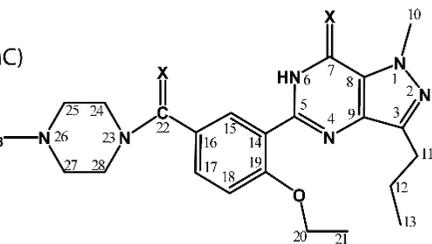


Desmethylcarbodenafil (DMC)
 $X=O$

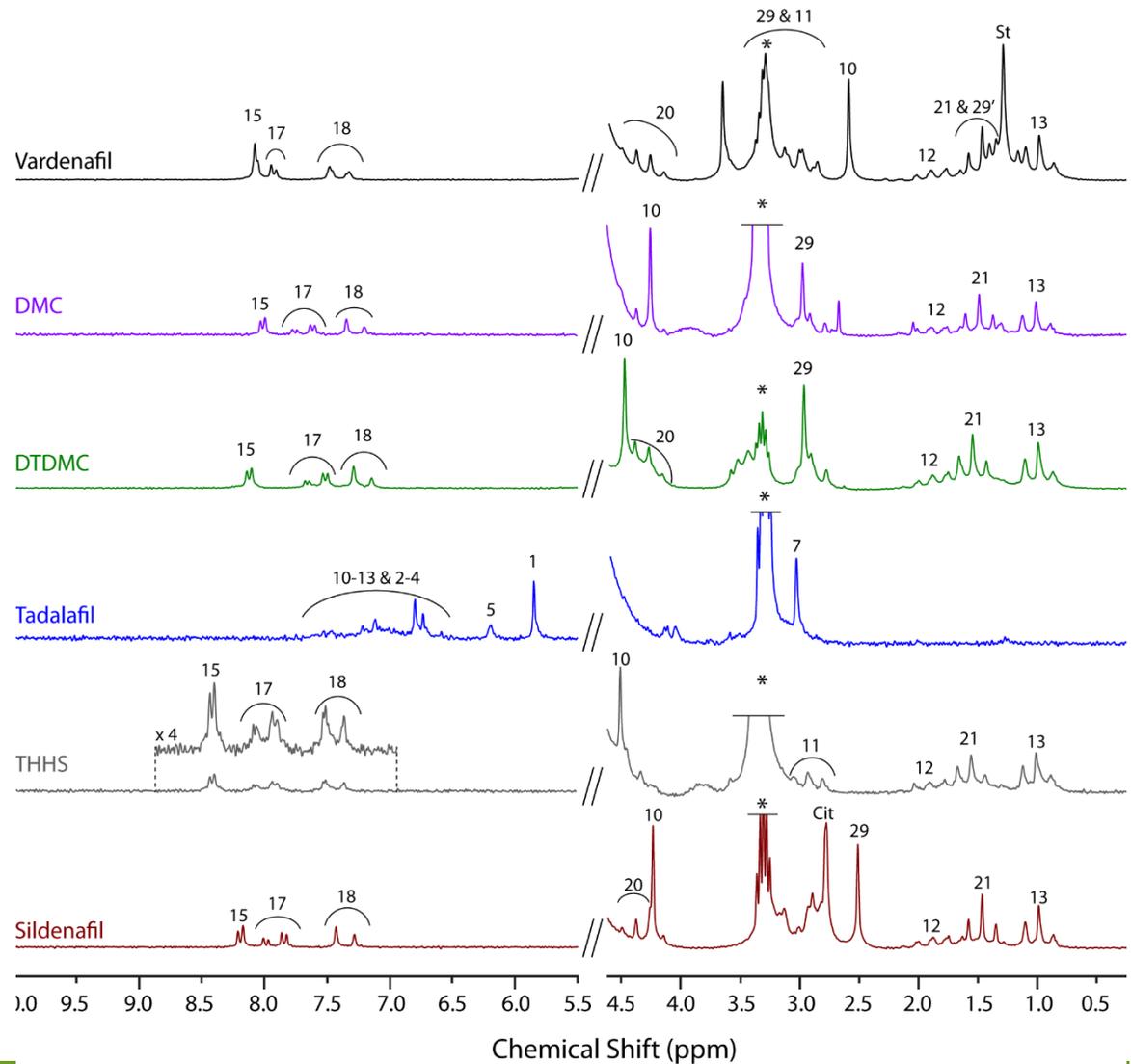
Dithiodesmethyl-carbodenafil (DTDMC)
 $X=S$



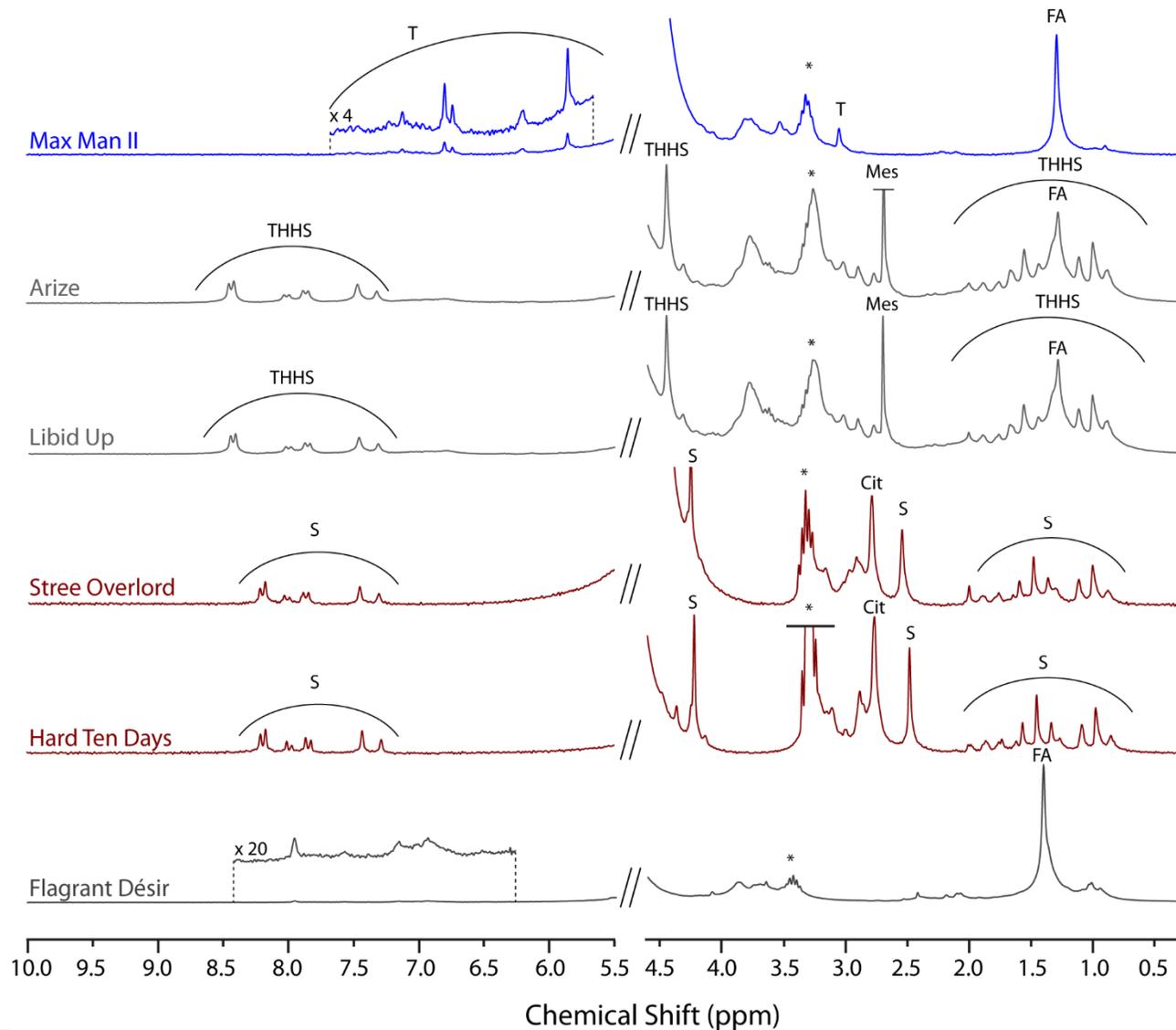
Tadalafil



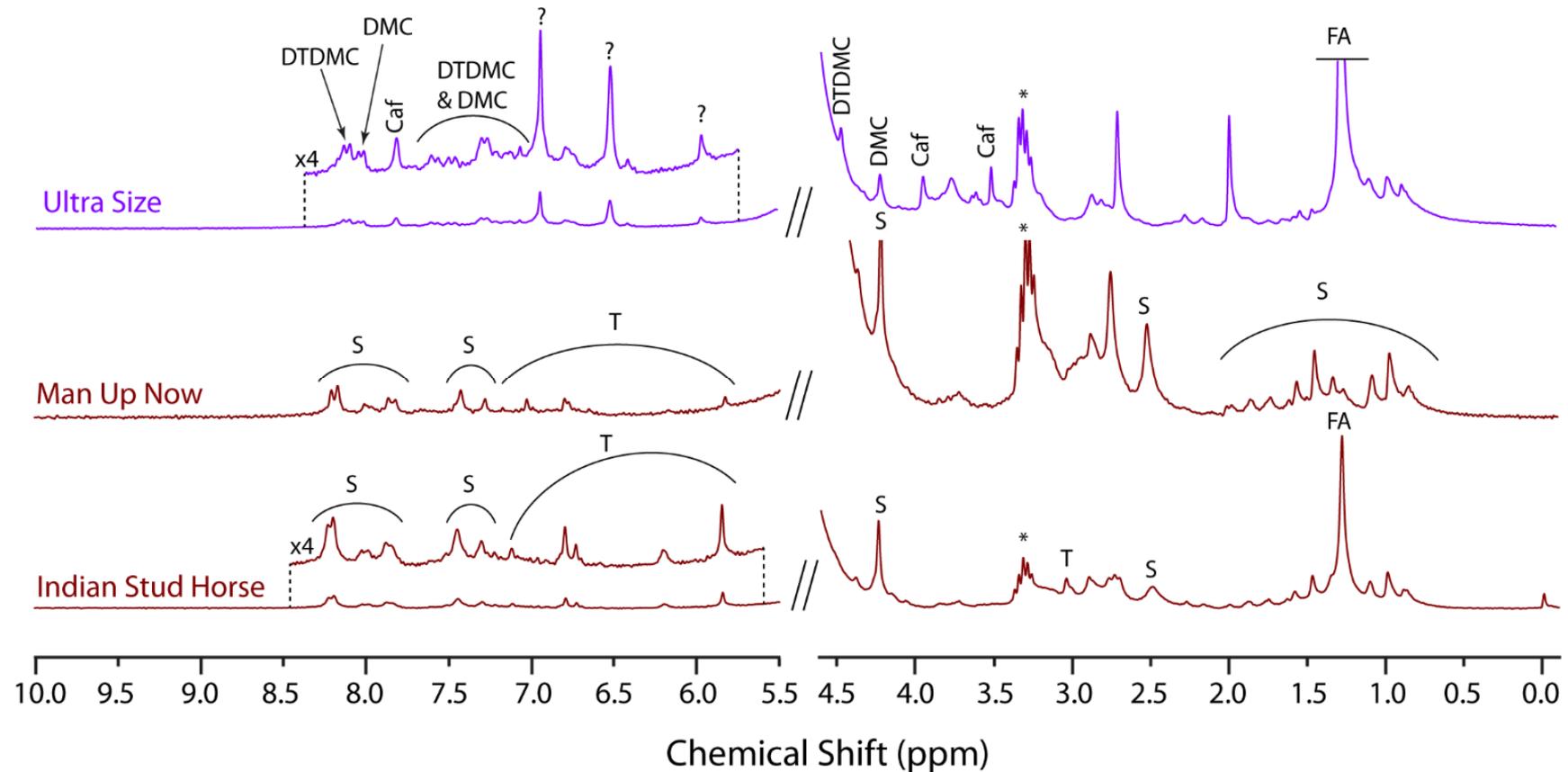
Vardenafil



Détection de contrefaçons

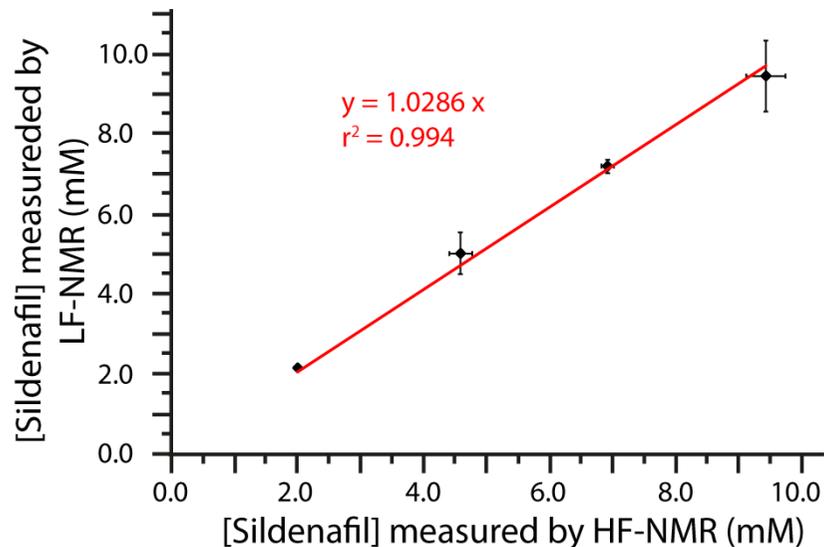


Détection de contrefaçons



Quantification des contrefaçons

❖ Comparaison RMN bas & haut-champ



mass of powder weighed (mg)	sildenafil amount per capsule (mg) ^a measured by		difference between HF and LF NMR values
	HF NMR	LF NMR	
10	32.4 ± 0.9 (2.8%)	32.6 ± 1.3 (4.1%)	0.6%
20	25.6 ± 0.8 (3.1%)	25.7 ± 2.4 (9.4%)	0.4%
30	24.5 ± 0.1 (0.2%)	27.1 ± 0.8 (2.9%)	10.1%
40	26.1 ± 0.9 (3.6%)	28.2 ± 0.9 (3.1%)	7.7%

❖ Quantification comparable

❖ Tps d'acq: Bas-champ = 4xhaut-champ

Conclusions

- ❖ Spectromètre de paillasse idéal pour le screening des compléments alimentaires
- ❖ Identification rapide de la contrefaçon
- ❖ Quantification possible mais longue

Conclusions

- ❖ RMN outil de choix et complémentaire des techniques actuelles pour caractériser la contrefaçon
- ❖ Approche DOSY permet une déformulation efficace des constituants principaux
- ❖ RMN de pailleasse: outil de screening efficace qui pourrait trouver sa place dans les laboratoires de CQ et des fraudes

Remerciements



Anna Gerdova
David Williamson



Alice Bonny