

Injection d'ocytocine Aide-mémoire pour les tests de laboratoire

Janvier 2021



Coordonnées

Promoting the Quality of Medicines Plus Program
United States Pharmacopeia
12601 Twinbrook Parkway
Rockville, MD 20852 USA
Tel: +1-301-816-8166
Fax: +1-301-816-8374
Email: PQMplus@USP.org

Ce document est rendu possible grâce au généreux soutien du peuple américain par le biais de l'accord de coopération n° AID-7200AA19CA00025 de l'Agence des États-Unis pour le développement international (USAID). Le contenu de ce document relève de la responsabilité de l'US Pharmacopeial Convention (USP) et ne reflète pas nécessairement les points de vue de PQM+.

Le programme Promoting the Quality of Medicines Plus (PQM+) est un accord de coopération de cinq ans entre l'USAID et l'USP pour renforcer durablement les systèmes d'assurance qualité des produits médicaux dans les pays à revenu faible et intermédiaire. Le programme vise à améliorer la qualité des produits médicaux grâce à des approches intersectorielles et de renforcement des systèmes et à l'application de normes internationales d'assurance qualité dans l'ensemble du système pharmaceutique. En partageant l'expertise scientifique et en fournissant un soutien technique et un leadership, PQM+ aide à créer des systèmes de santé locaux résilients et robustes qui traitent des maladies telles que le VIH / sida, la tuberculose, le paludisme et les maladies tropicales négligées, ainsi qu'à améliorer la santé maternelle, néonatale et infantile.

Citation suggérée

Ce document peut être reproduit si le crédit est accordé à PQM+. Veuillez utiliser la citation suivante:

PQM+ 2021. Aide-mémoire d'injection d'ocytocine pour les tests de laboratoire. Soumis à l'Agence américaine pour le développement international par le programme PQM+. Rockville, MD: US Pharmacopeial Convention.

Remerciements

PQM+ tient à remercier Adebola Adekoya et Zelalem Sahile pour leurs contributions inestimables à ce document. Cet aide-mémoire a été élaboré sous la direction et la supervision techniques de Frederick Meadows, conseiller technique principal, PQM+, et de Lawrence Evans, directeur principal, technique, PQM+. Les auteurs remercient également le personnel de l'USAID, notamment Helen Petach, Elisabeth Ludeman, Allison Collins, Tobey Busch et Poorna Ramasubramanian pour leurs conseils. Nos remerciements vont également aux relecteurs et à la rédaction qui ont fourni de précieux commentaires lors de l'élaboration de ce document.

Table de matières

Acronymes	ii
Aperçu	1
Aide à l'injection d'ocytocine: tests USP	2
Aide à l'injection d'ocytocine: Tests Ph. Int.	3
Les références	5

Acronymes

ACN	Acetonitrile
API	ingrédient pharmaceutique actif
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
Int. Ph.	Pharmacopée internationale
LCMS	chromatographie liquide-spectrométrie de masse
L1	octadécyl silane lié chimiquement à de la silice poreuse ou à des microparticules céramiques
NLT	pas moins que
NMT	pas plus que
Ph. Eur.	Pharmacopée européenne
PQM+	Promouvoir la qualité des médicaments plus
R	Qualité de réactif
RS	normes de référence
RSD	écart type relatif
TFA	Acide trifluoroacétique
TS	solution d'essai
USAID	Agence américaine pour le développement international
USP	Convention de pharmacopée américaine
UV	ultra-violet

Aperçu

Ce document est un outil de travail permettant un accès rapide aux informations techniques pour les tests d'ocytocine. Les informations comprennent l'analyse, le pH, l'identification, le stockage et les contrôles. Les informations contenues dans ce document sont adaptées du rapport Promouvoir la qualité des médicaments (PQM) «Revisiting the Stability and Storage Specifications of Oxytocin Injection: A Literature Review» - *Revisiter les spécifications de stabilité et de stockage de l'ocytocine: revue de la littérature* - (juillet 2018).

Cet outil de laboratoire est une compilation d'informations publiées par l'USP et la Pharmacopée internationale (Ph. Int.) Pour l'identification de l'ocytocine, la densité relative, le dosage, le pH, les endotoxines bactériennes, les dégradants et les substances associées pour aider aux tests d'injection d'ocytocine. Ces informations doivent être utilisées pour faciliter les tests d'injection d'ocytocine.

Aide à l'injection d'ocytocine: tests USP

Tableau 1. TESTS USP POUR LE DOSAGE, LES TOXINES BACTERIENNES ET LE PH

Tests	USP
<p>Test par HPLC</p>	<p>PREPARATION DU TEST: Dissolvez l'ocytocine dans le diluant pour obtenir environ 10 unités d'ocytocine USP par mL Diluant: Dissolvez 5,0 g de chlorobutanol dans 5,0 mL d'acide acétique glacial. Ajoutez 5,0 g d'alcool, 1,1 g d'acétate de sodium et 1000 ml d'eau, puis mélangez. Préparation standard: L'injection d'ocytocine est une solution stérile d'ocytocine dans un diluant approprié. Chaque mL d'ocytocine injectable possède une activité ocytocique d'au moins 90,0 pour cent et d'au plus 110,0 pour cent de celle indiquée sur l'étiquette en unités d'ocytocine USP. SYSTEME CHROMATOGRAPHIQUE (VOIR USP - 621-) Détecteur: Longueur d'onde variable réglée à 220 nm Colonne: 12,0 cm × 4,6 mm avec garniture de 5 µm L1 maintenue à la température ambiante Débit: 1,5 ml par minute. Le système est équilibré avec un mélange de 70% de phase mobile A et 30% de phase mobile B. Volume d'injection: 100 µL Phase mobile A: Préparez une solution tampon de phosphate de sodium monobasique 0,1 M. Phase mobile B: Préparez un mélange filtré et dégazé d'acétonitrile dans l'eau (1: 1). Après chaque injection, la phase mobile est modifiée linéairement en 20 minutes à 50% de phase mobile A et 50% de phase mobile B. Temps de rétention de l'ocytocine ≈ 10 minutes Temps de rétention du chlorobutanol ≈ 15 et 17 minutes Résolution: NLT 1,5 pour l'ocytocine et le pic adjacent le plus proche; RSD = NMT 2,0% pour l'ocytocine. Calculez la puissance en unités d'ocytocine USP par mg par la formule: $C (rU / rS) (V / W)$ C = concentration (unités d'ocytocine USP par mL) de la préparation standard rU et rS = réponses maximales moyennes obtenues à partir de la préparation du test et de la préparation standard, respectivement V = volume de solution échantillon W = quantité, en mg, d'ocytocine dissoute dans la solution échantillon</p>
<p>Test d'endotoxines bactériennes < 85></p>	<p>Il ne contient pas plus de 35,7 unités d'endotoxine par unité d'ocytocine USP.</p>
<p>pH</p>	<p>entre 3,0 et 5,0.</p>

Aide à l'injection d'ocytocine: Tests Ph. Int.

Tableau 2. Tests Ph. Int. pour l'identification, l'essai, des substances apparentées, le pH et les endotoxines bactériennes

Tests	USP																								
Identification	<p>Le test A ou le test B peut être appliqué.</p> <p>Test A) Effectuez le test comme décrit sous 1.14 chromatographie sur couche mince (CCM) utilisant du gel de silice R5 comme substance de revêtement chromatographie.</p> <p>phase mobile = 70 volumes de dichlorométhane R: 30 volumes de méthanol R: 6 volumes d'eau R: 1 volume d'acide acétique glacial R</p> <p>Solution A = Évaporez 10,0 mL d'ocytocine injectable à sec à 30 ° C sous pression réduite (ne dépassant pas 0,6 kPa ou 5 mm de mercure) et dissolvez le résidu dans 1,0 mL de méthanol R.</p> <p>Solution B = Méthanol R contenant 165,0 µg par mL d'ocytocine RS.</p> <p>Appliquez 20 µL de chacune des deux solutions suivantes A et B.</p> <p>Retirez la plaque TLC de la chambre chromatographique et laissez-la sécher complètement dans un courant d'air frais. Exposez la plaque à la vapeur d'iode et examinez-la à la lumière du jour.</p> <p>La tache principale obtenue avec la solution A correspond en position, aspect et intensité à celle obtenue avec la solution B.</p> <p>Test B) Examinez les chromatogrammes obtenus dans le test (1.14.4 chromatographie liquide à haute performance). Le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution d'essai est similaire en temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution de référence.</p>																								
Essai	<p>Effectuez le test sous 1.14.4 HPLC en utilisant une colonne en acier inoxydable (25 cm x 4,6 mm) garnie de particules de gel de silice dont la surface a été modifiée par des groupements octadécylsilyles liés chimiquement (5 µm).</p> <p>Utilisez les conditions suivantes pour l'élution du gradient:</p> <p>Phase mobile A: 15 volumes d'acétonitrile R: 15 volumes de tampon phosphate: 70 volumes d'eau R</p> <p>Phase mobile B: 70 volumes d'acétonitrile R: 15 volumes de tampon phosphate: 15 volumes d'eau R</p> <p>Tampon phosphate: dissolvez 31,2 g de phosphate monosodique dihydraté R dans 1000 mL d'eau R.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Temps (min)</th> <th>Phase mobile A (% v / v)</th> <th>Phase mobile B (% v / v)</th> <th>commentaires</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0–5</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>Isocratique</td> </tr> <tr> <td>5–20</td> <td>100 à 94</td> <td>0 à 6</td> <td>Gradient linéaire</td> </tr> <tr> <td>20 à 50</td> <td>94 à 60</td> <td>6 à 40</td> <td>Gradient linéaire</td> </tr> <tr> <td>50–51</td> <td>60 à 100</td> <td>40 à 0</td> <td>Revenir à la composition initiale</td> </tr> <tr> <td>51–65</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>Rééquilibrage</td> </tr> </tbody> </table>	Temps (min)	Phase mobile A (% v / v)	Phase mobile B (% v / v)	commentaires	0–5	100	0	Isocratique	5–20	100 à 94	0 à 6	Gradient linéaire	20 à 50	94 à 60	6 à 40	Gradient linéaire	50–51	60 à 100	40 à 0	Revenir à la composition initiale	51–65	100	0	Rééquilibrage
Temps (min)	Phase mobile A (% v / v)	Phase mobile B (% v / v)	commentaires																						
0–5	100	0	Isocratique																						
5–20	100 à 94	0 à 6	Gradient linéaire																						
20 à 50	94 à 60	6 à 40	Gradient linéaire																						
50–51	60 à 100	40 à 0	Revenir à la composition initiale																						
51–65	100	0	Rééquilibrage																						

Tests	USP
	<p>Solution 1: 0,50 mg de substance d'essai par ml de phase mobile A</p> <p>Solution 2: Dissolvez le contenu d'un flacon d'ocytocine RS dans la phase mobile A pour obtenir une concentration de 16,7 µg par mL</p> <p>Solution 3: Utilisez 3 mL de solution 1 et 2 mL d'acide sulfurique ~ 10 g / L TS. Chauffez soigneusement dans un bain-marie bouillant pendant 20 minutes.</p> <p>Débit= 1,0 mL / min</p> <p>Détecteur = UV réglé à une longueur d'onde de 220 nm.</p> <p>Température de la colonne = 40 ° C</p> <p>Volume d'injection = 50 µL</p> <p>Remarques: Le test n'est valide que si la résolution entre le pic dû à l'ocytocine (temps de rétention d'environ 25 minutes) et le pic avec une rétention relative d'environ 0,9 est d'au moins 1,4.</p> <p>Calculez la teneur en ocytocine (C43H66N12O12S2) à partir de la teneur déclarée en C43H66N12O12S2 de l'ocytocine RS.</p>
Substances apparentées	<p>Effectuez le test décrit sous «Essai» avec les modifications suivantes:</p> <p>Préparez les solutions suivantes en utilisant la phase mobile A comme diluant:</p> <p>Solution 1: 0,50 mg de substance d'essai par ml de phase mobile A</p> <p>Solution 2: Diluez 1 mL de solution 1 à 50 mL.</p> <p>Solution 3: Pesez 100 mg de chlorobutanol R dans une fiole jaugée de 20 mL, dissolvez dans 0,25 mL d'acide acétique, glacial R, et diluez avec la phase mobile A.</p> <p>Solution 4: À l'aide de 3 mL de solution 1 et de 2 mL d'acide sulfurique ~ 10 g / L TS, chauffez avec précaution au bain-marie bouillant pendant 20 minutes.</p> <p>Adéquation du système: Injectez 50 µL de solution 4.</p> <p>Noter: L'essai n'est valable que si la résolution entre le pic dû à l'ocytocine (temps de rétention ≈ 25 minutes) et le pic majeur avec une rétention relative d'environ 0,9 est d'au moins 1,4.</p> <p>Dans la solution 1, l'aire d'au plus un pic, autre que le pic principal, est supérieure à l'aire du pic principal obtenu avec la solution 2 (2 pour cent). Aucun pic de ce type, autre que le pic principal, n'est supérieur à 2,5 fois l'aire du pic principal obtenu avec la solution 2 (5%). Ne tenez pas compte de tout pic obtenu dans le chromatogramme avec la solution 3.</p>
pH	pH de l'injection: 3,0–5,0
Endotoxines bactériennes	Effectuez le test comme décrit dans le test USP <85> pour les endotoxines bactériennes; contient moins de 0,5 UI d'endotoxine par UI d'ocytocine.

Références

Pharmacopée des États-Unis - Formulaire national (USP 43 – NF 38)

Pharmacopée internationale, neuvième édition, 2019